(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7600123号
(P7600123)

(45)発行日　令和6年12月16日(2024.12.16)

(24)登録日　令和6年12月6日(2024.12.6)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　401/14　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	401/14
Ａ６１Ｋ　31/497(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/497
Ａ６１Ｋ　31/4985(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/4985
Ａ６１Ｋ　31/501(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/501
Ａ６１Ｋ　31/5377(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/5377

ＦＩ　ＣＳＰ

請求項の数　38　（全469頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-545273(P2021-545273)
(86)(22)出願日　令和1年10月14日(2019.10.14)
(65)公表番号　特表2022-508705(P2022-508705A)
(43)公表日　令和4年1月19日(2022.1.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/056112
(87)国際公開番号　WO2020/081450
(87)国際公開日　令和2年4月23日(2020.4.23)
審査請求日　令和4年10月13日(2022.10.13)
(31)優先権主張番号　62/836,398
(32)優先日　平成31年4月19日(2019.4.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/767,819
(32)優先日　平成30年11月15日(2018.11.15)
最終頁に続く

(73)特許権者　521161598
ニューリックス セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４１５８，サンフランシスコ，オーウェンズ ストリート １７００，スイート ２０５
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉 良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫 敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口 昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤 和彦
最終頁に続く

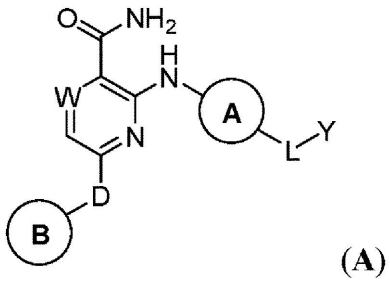
(54)【発明の名称】　ユビキチンプロテオソーム経路を介してＢＴＫを分解するための二官能性化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ａ）

【化１】



(A)

（式中、

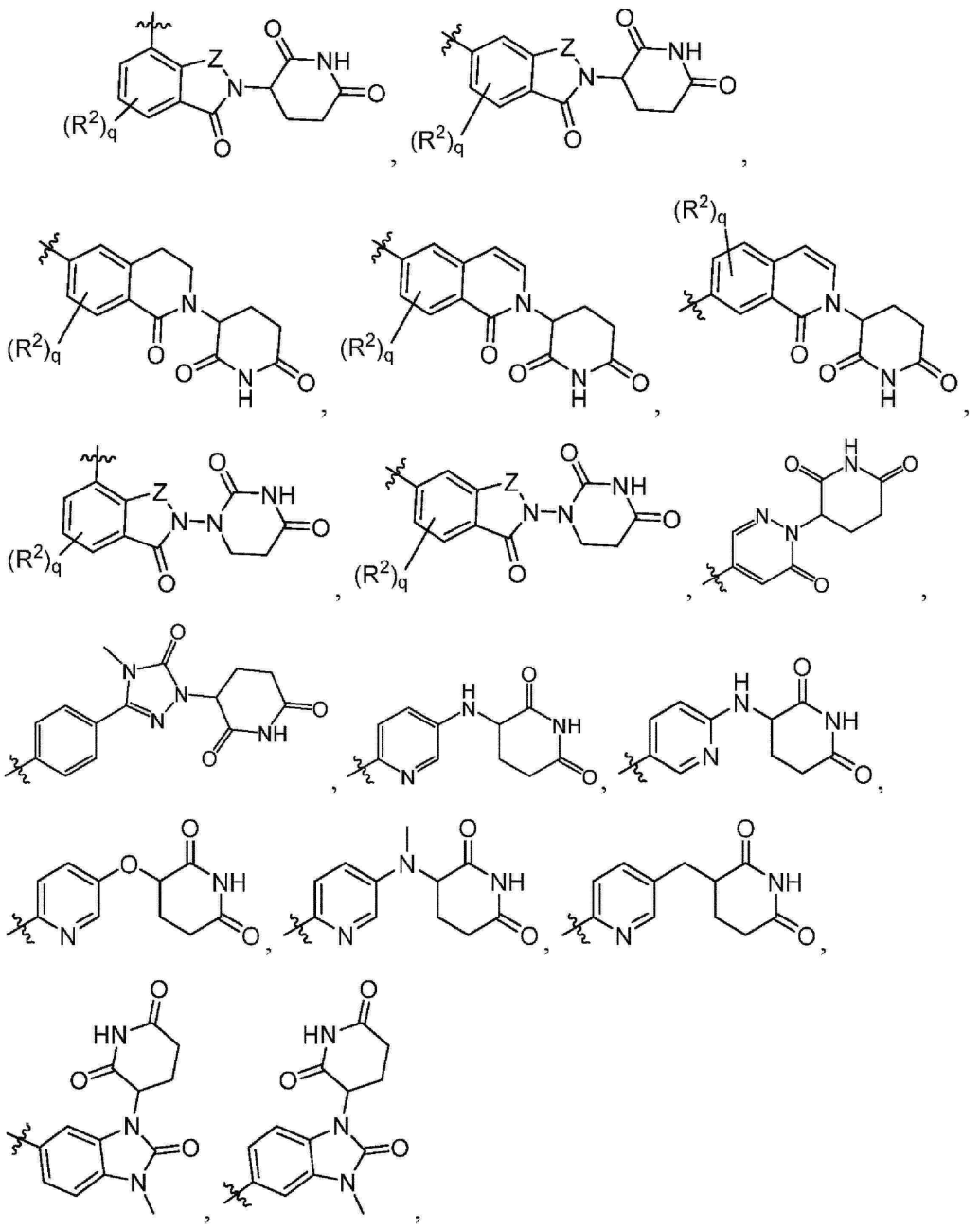
Ｗは、Ｎであり；

Ｄは、結合又は－ＮＨ－であり；

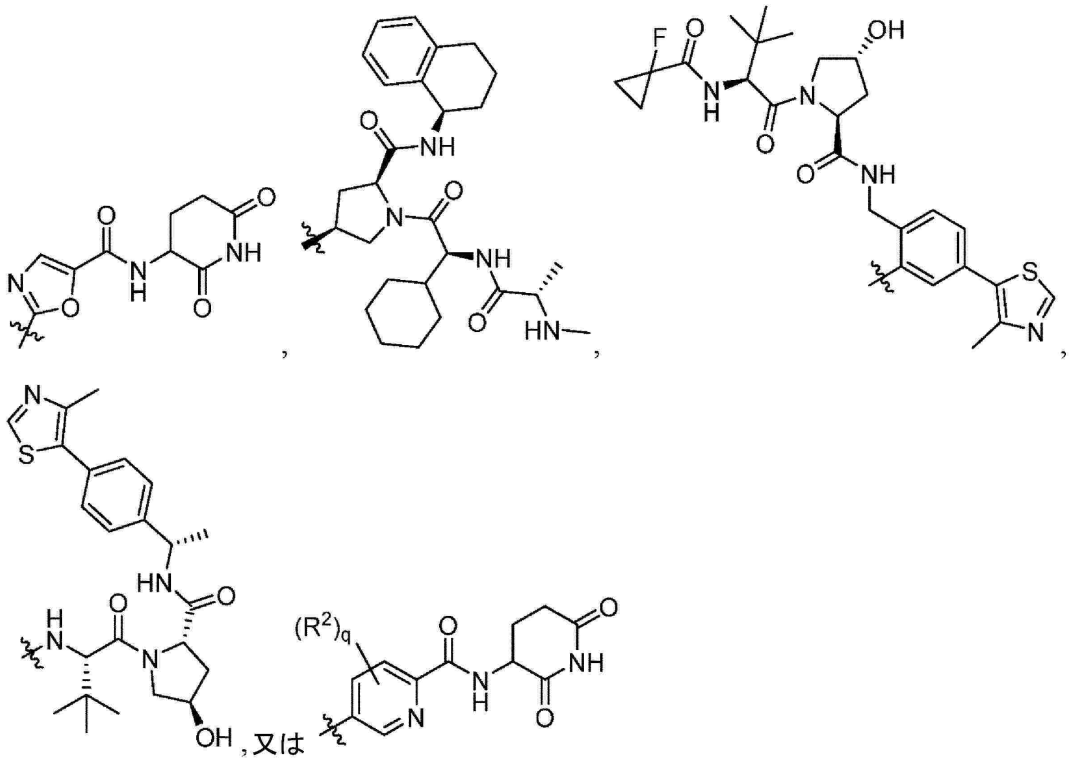
環Ａは、フェニル、５～６員の部分若しくは完全不飽和単環式複素環、又は９～１０員の二環式ヘテロアリールであり、環Ａの前記単環式複素環及び二環式ヘテロアリールはそれぞれ、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し、環Ａは、任意選択的に且つ独立して、ハロ、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、NH_2、及び任意選択的に置換

されたＣ$_{1\sim6}$アルキルから選択される３個までの置換基によって置換されており；
　環Ｂは、フェニル、５～６員のヘテロアリール、４～６員のヘテロシクロアルキル、又は８～１０員のスピロ二環式複素環であり、環Ｂは任意選択的に置換されており、環Ｂの前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；
　Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－Ｘ^{4}－Ｘ^{5}－であり；
　　Ｘ^{1}は、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｏ（Ｃ$_6$Ｈ$_4$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｃ$_{1\sim5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ若しくは縮合二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、Ｘ^{1}の前記単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；
　　Ｘ^{2}は、結合、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1\sim5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；
　　Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1\sim8}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_p$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_p$－、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；
　　Ｘ^{4}は、結合、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和炭素環、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；
　　Ｘ^{5}は、結合、－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；
　　各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1\sim3}$アルキルであり；且つ
　　ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；且つ
　Ｙは、下式のいずれか１つで表される基

【化２】



【化３】



であり、ここで、

各Ｒ^{2}は独立して、ハロ、－ＣＮ、又はＣ$_{1～4}$アルキルであり、ここで、各Ｃ$_{1～4}$アルキルは、任意選択的に且つ独立して、ハロ、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、カルバメート基、－ＮＨ$_{2}$、又は－ＣＦ$_{3}$のうちの３個までのもので置換されており；

各Ｚは、－Ｃ（Ｒ^{A}）$_{2}$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；

各Ｒ^{A}は独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～4}$アルキルであり；且つ

ｑは０、１、又は２である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

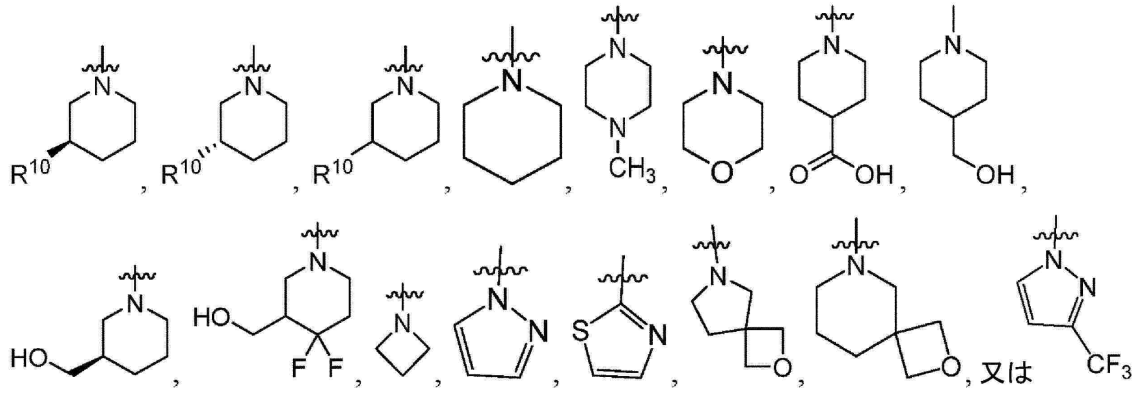
Ｘ^{1}は、結合、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｏ（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ若しくは縮合二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、Ｘ^{1}の前記単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；及び／又は

Ｘ^{2}は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{n}$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

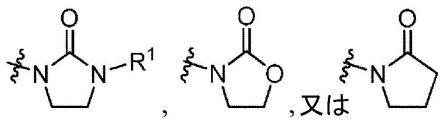
環Ｂが、下式のいずれか１つで表される基

【化４】



であり、ここで、Ｒ１０が、下式のいずれか１つで表される基

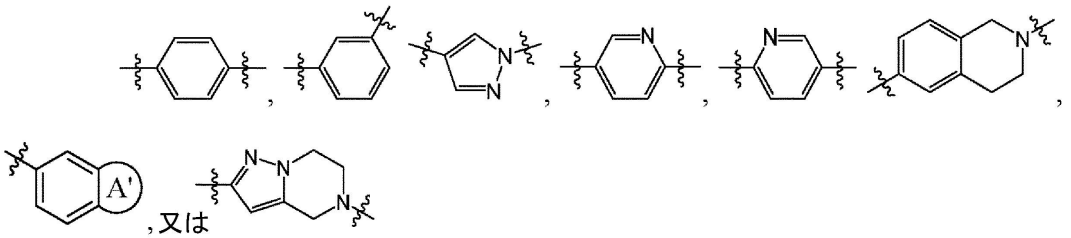
【化５】



であり、且つＲ１がＣ１～４アルキル基であり；及び／又は

環Ａが、下式のいずれか１つで表される基

【化６】



であり、ここで、環Ａ’は、それが縮合されるフェニル環と一緒に９～１０員の二環式ヘテロアリールを形成し、前記二環式ヘテロアリールが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する、請求項１又は請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項４】

Ｘ１、Ｘ２、及びＸ５の少なくとも１つが、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、又は－ＣＨ２－であり；又は

Ｘ１が－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；又は

Ｘ２が－（Ｏ－ＣＨ２－ＣＨ２）ｎ－、－（ＣＨ２－ＣＨ２－Ｏ）ｎ－、又は－Ｃ１～５アルキル－であり；又は

Ｘ３が結合、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ１～４アルキル－、又は－Ｎ（Ｒ）－であり；又は

Ｘ４が結合、－ＣＨ２－、又は－Ｎ（Ｒ）－であり；又は

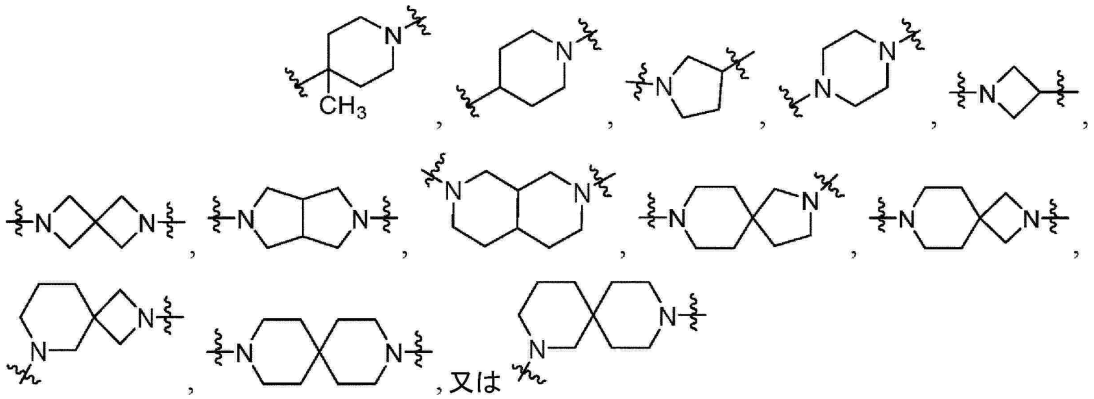
Ｘ５が結合である、請求項１又は請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

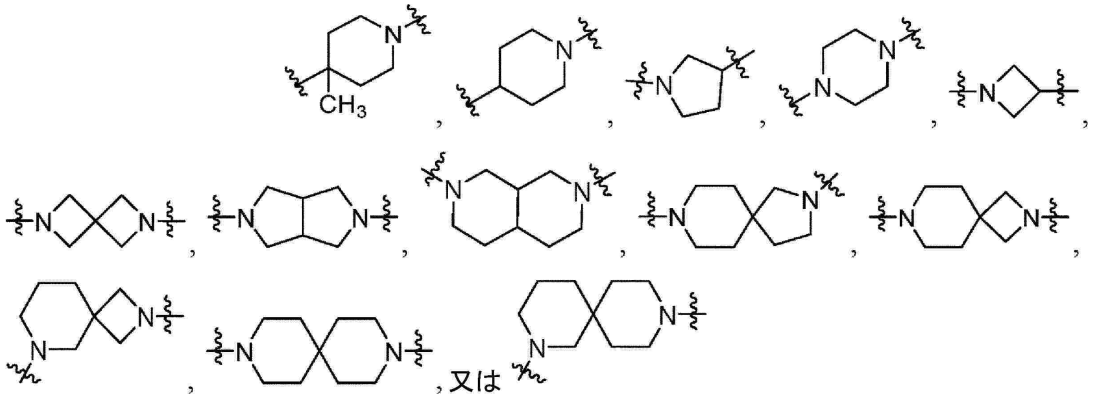
Ｘ１が－（Ｏ－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２）ｍ－であり、ｍが１であり、且つＸ２が－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である、請求項１又は請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項６】

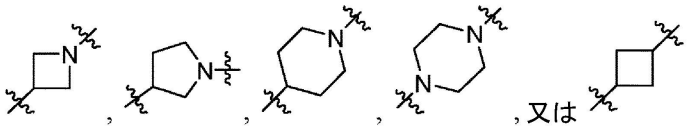
Ｘ^{1}が－ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）－、又は下式のいずれか１つで表される基
【化７】



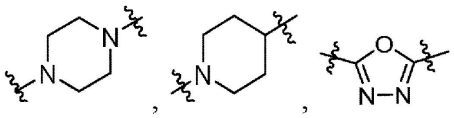
である、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
Ｘ^{1}が－ＣＨ$_{2}$－、又は下式のいずれか１つで表される基
【化８】



であり；及び／又は
Ｘ^{2}が結合、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、又は下式のいずれか１つで表される基
【化９】



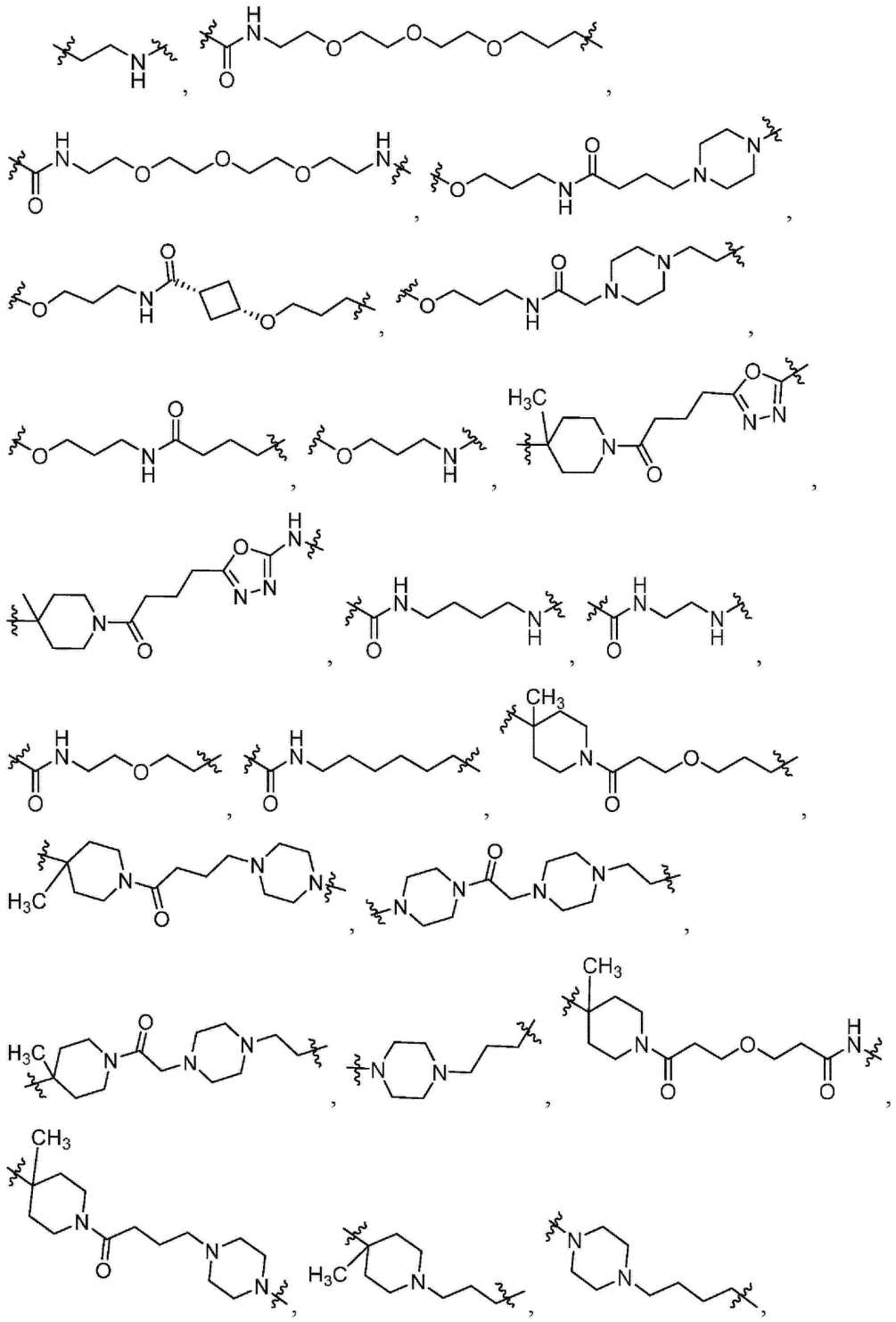
であり；及び／又は
Ｘ^{3}が結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又は－Ｎ（Ｒ）－であり；及び／又は
Ｘ^{4}が結合、－Ｎ（Ｒ）－、下式のいずれか１つで表される基、
【化１０】



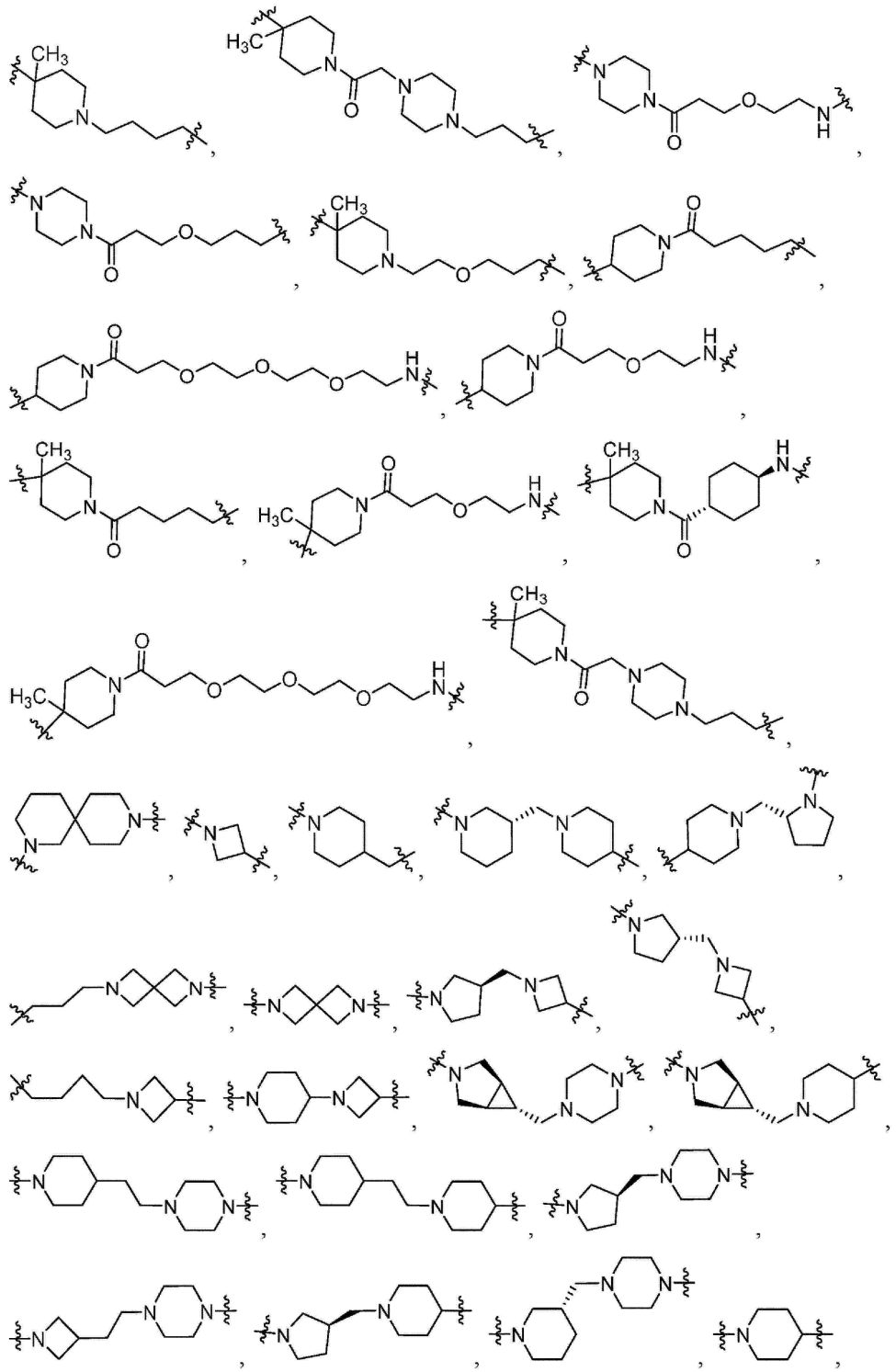
－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、又は－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（Ｒ）－であり；及び／又は

Ｌが、下式のいずれか１つで表される基

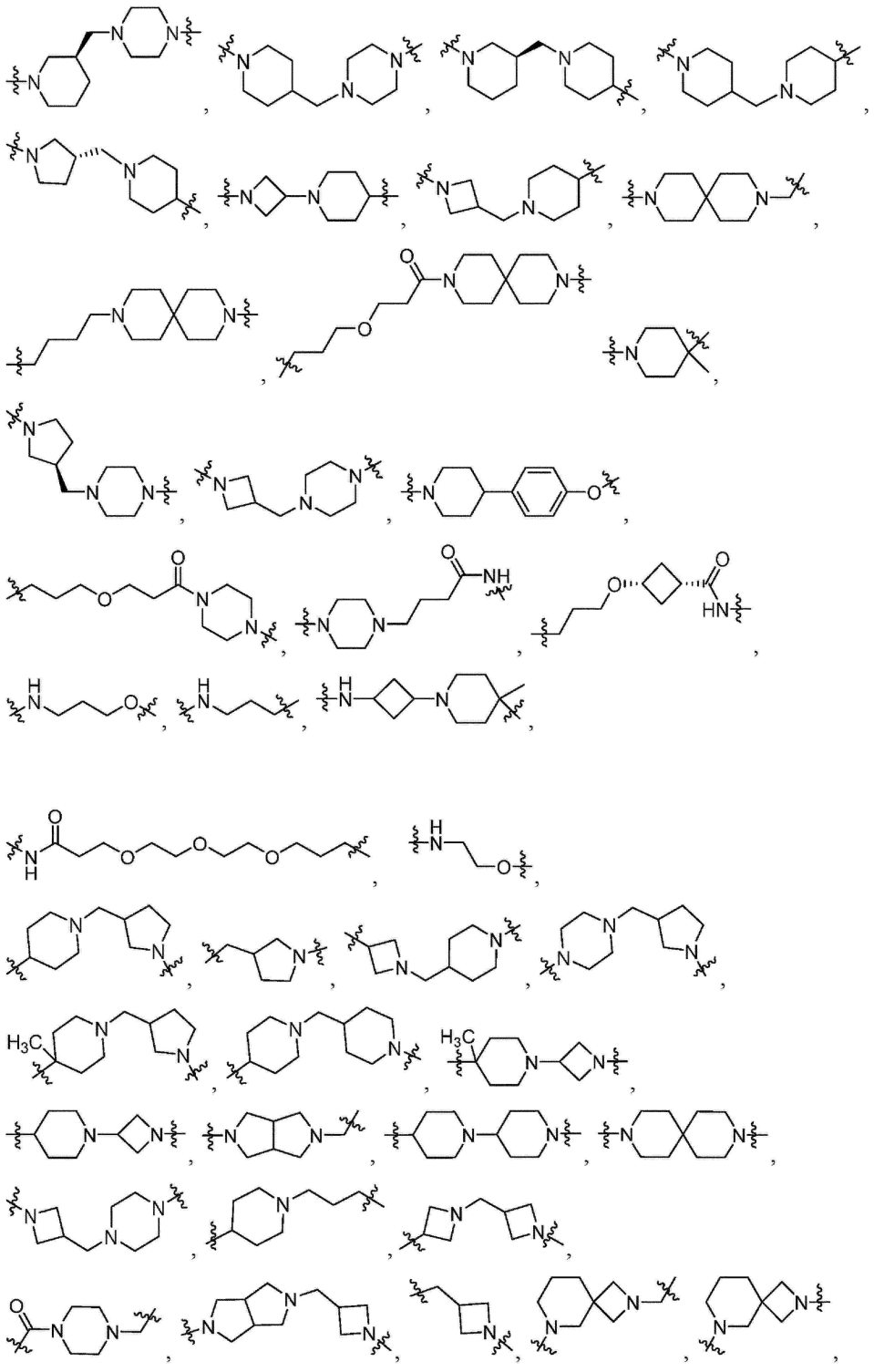
【化１１】



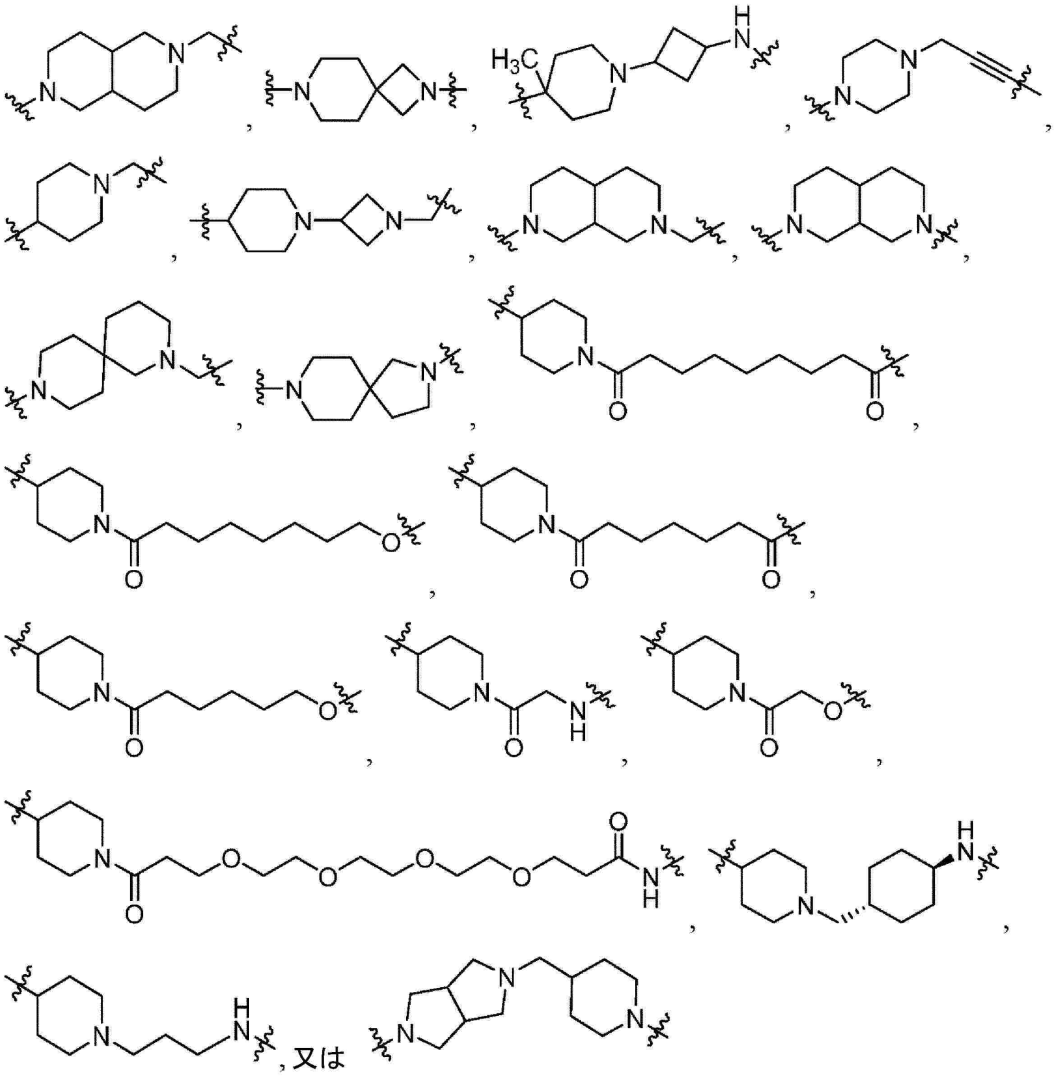
【化１２】



【化１３】



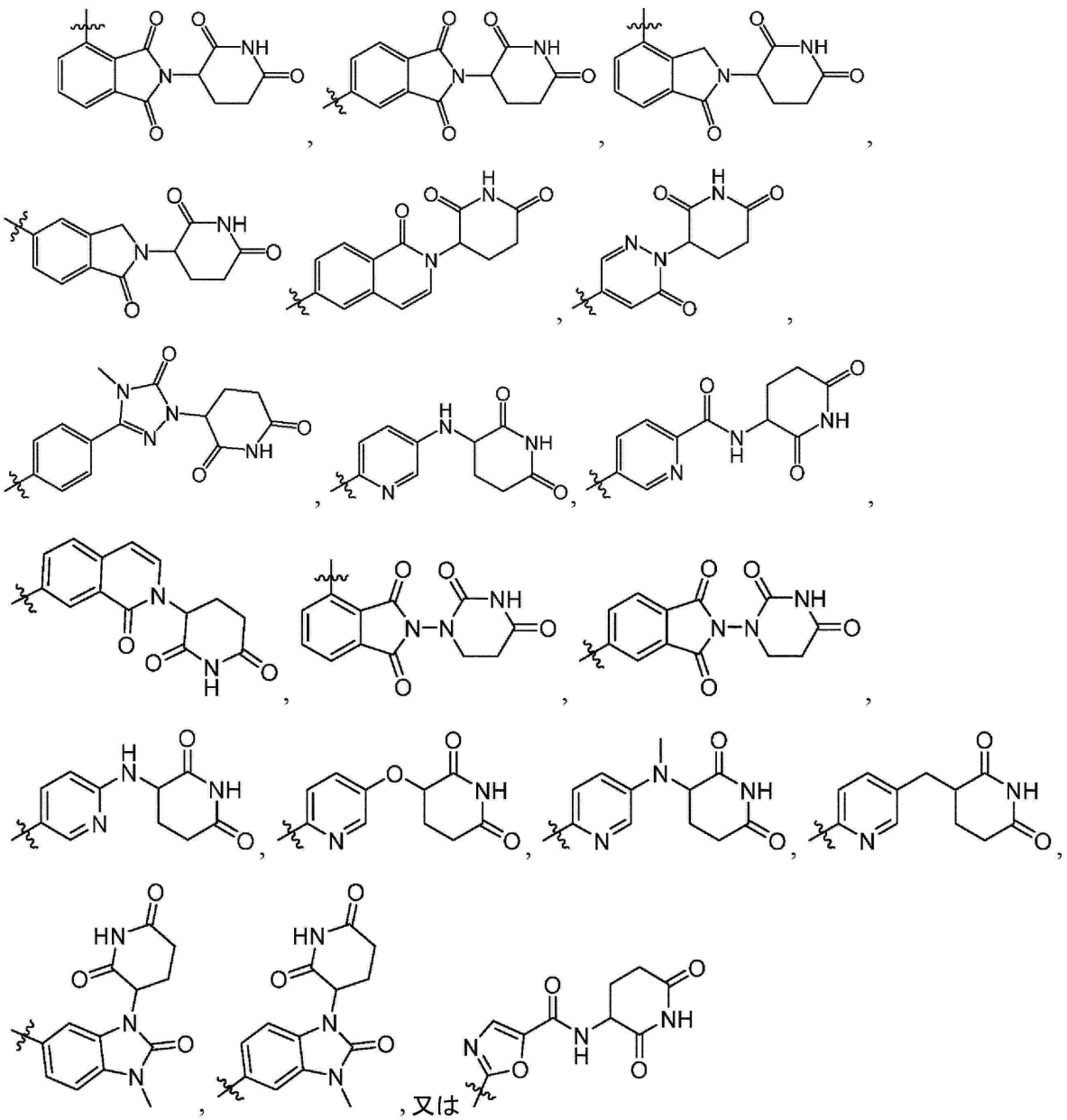
【化１４】



であり；及び／又は

Ｙが、下式のいずれか１つで表される基

【化１５】



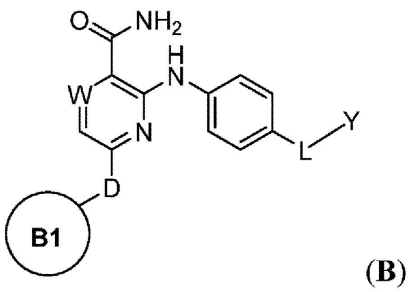
であり；及び／又は

Ｄが結合である、請求項１又は請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項８】

前記式（Ａ）の化合物が、式（Ｂ）

【化１６】

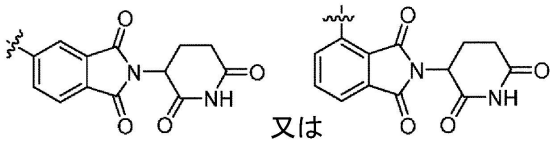


(B)

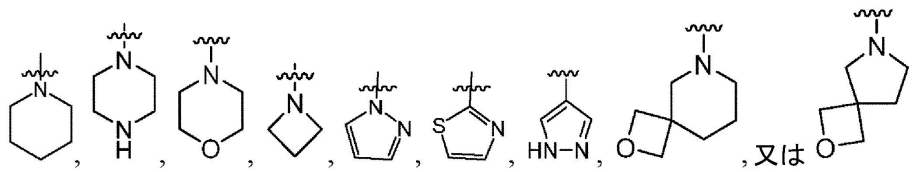
（式中、

Ｗは、Ｎであり；

Ｄは、結合又は－ＮＨ－であり；
環Ｂ１は、４～６員の完全飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和単環式複素環、又は８～１０員の完全飽和スピロ二環式複素環であり、ここで、環Ｂ１はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有すると共に、ハロ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、及び５員のヘテロシクロアルキル（オキソによって任意選択的に置換されると共に、Ｎ及びＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する）から選択される１～３個の基によって任意選択的に置換されており；
Ｌは、－Ｘ^1－Ｘ^2－Ｘ^3－であり；
Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｏ（Ｃ$_6$Ｈ$_4$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ若しくは縮合二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、Ｘ^{1}の前記単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；
Ｘ^{2}は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；
Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_p$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_p$－、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；
各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；
ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；且つ
Ｙは、下式のいずれか１つで表される基
【化１７】

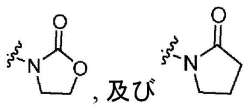


である）
の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
環Ｂ１が、下式のいずれか１つで表される基
【化１８】

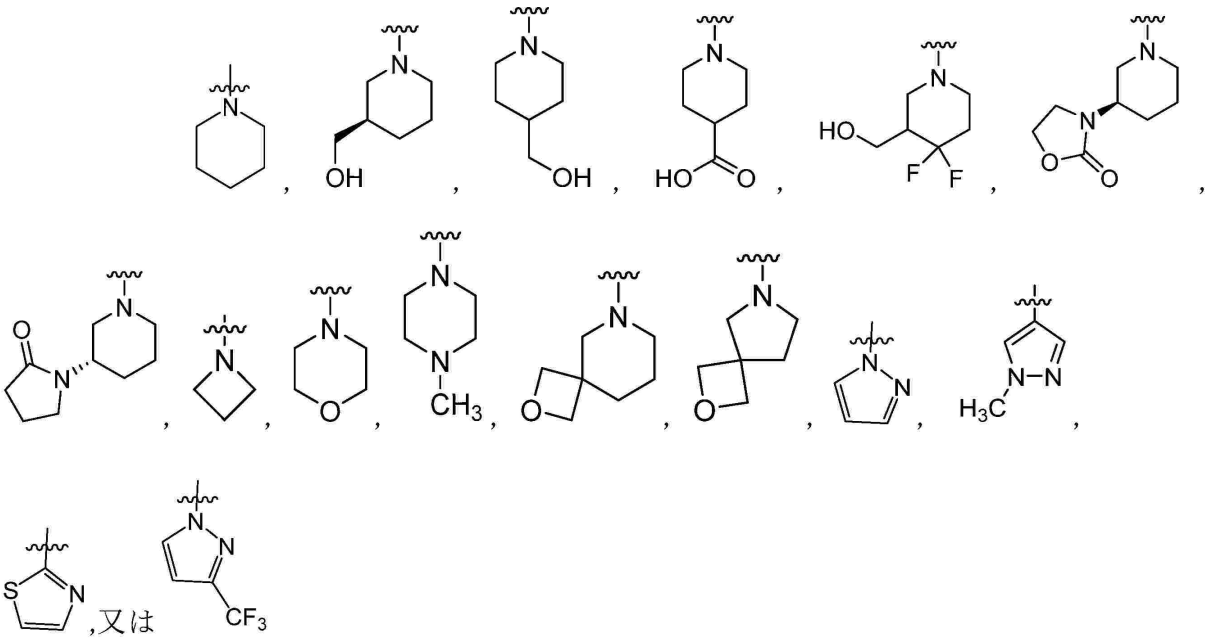


であり、且つ環Ｂ１が、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＦ$_3$、－Ｆ、下式のいずれか１つで表される基

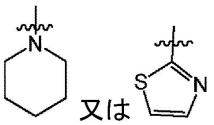
【化１９】



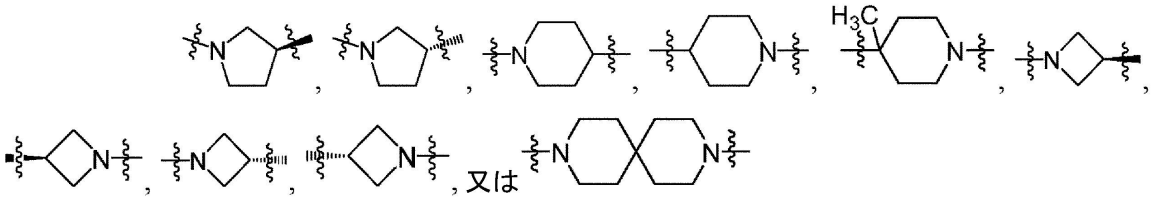
から選択される１～３個の基によって任意選択的に置換されている；又は
下式のいずれか１つで表される基
【化２０】



である；又は
【化２１】

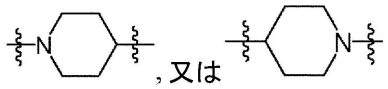


であり；及び／又は
　Ｘ^{1}が、下式のいずれか１つで表される基
【化２２】



であり；及び／又は
　Ｘ^{2}が、結合、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである；又は
　結合、－Ｃ$_{1～3}$アルキル－、－Ｃ（Ｏ）－、又は下式のいずれか１つで表される基

【化２３】

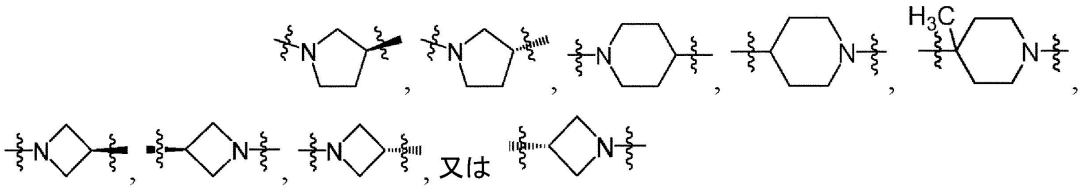


であり；及び／又は

Ｘ^{3}が、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{p}$－、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルが、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されている；又は

結合、又は下式のいずれか１つで表される基

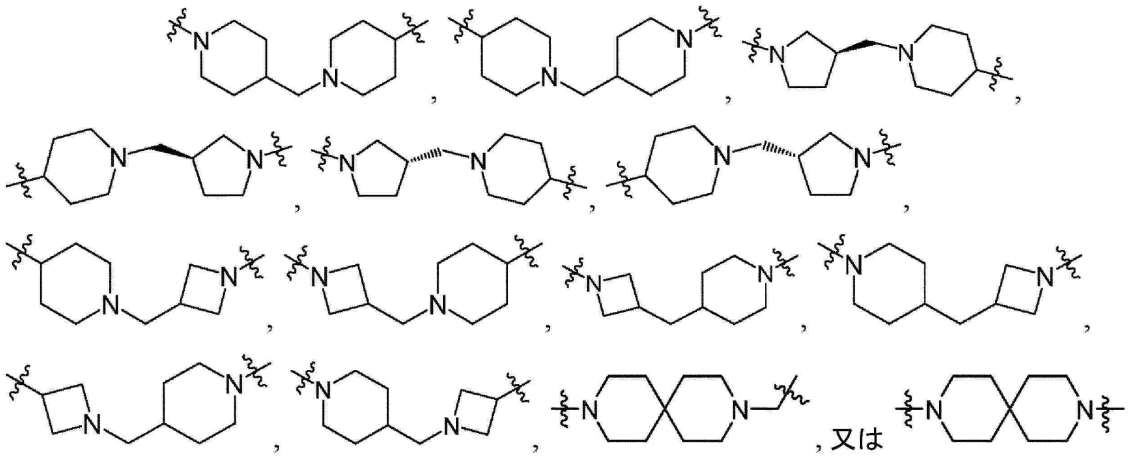
【化２４】



であり；及び／又は

Ｌが、下式のいずれか１つで表される基

【化２５】



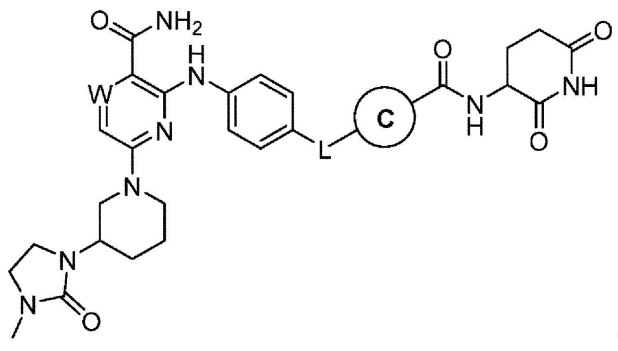
であり；及び／又は

Ｄが結合である、請求項８に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１０】

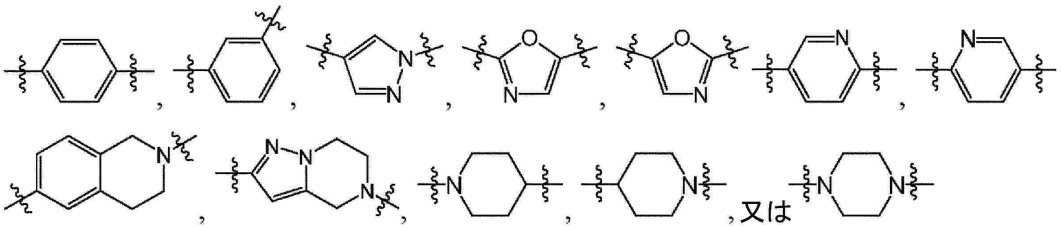
前記式（Ａ）の化合物が、式（Ｃ）

【化２６】

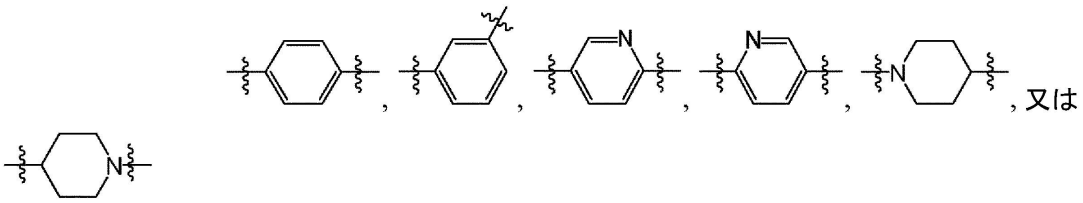


(C)

（式中、
Ｗは、Ｎであり；
環Ｃは、フェニル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和の５～６員の単環式複素環であり、ここで、環Ｃの前記フェニル及び複素環のそれぞれは、任意選択的に置換されており；
Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－であり；
Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｏ－（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の前記二環式ヘテロシクロアルキル及び前記単環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；
Ｘ^{2}は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{n}$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；
Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{p}$－、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；
各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；且つ
ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数である）
の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
環Ｃが、下式のいずれか１つで表される基
【化２７】

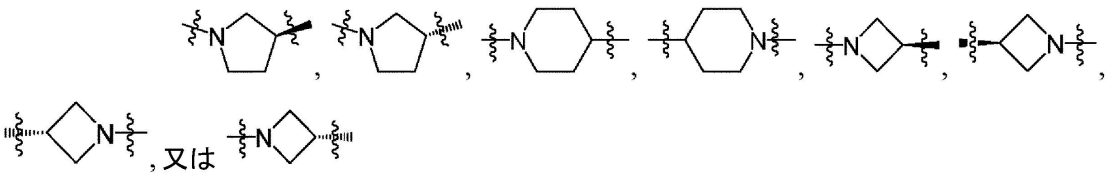


である；又は下式のいずれか１つで表される基
【化２８】



であり、；及び／又は
Ｘ^{1}が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである；又は下式のいずれか１つで表される基

【化２９】



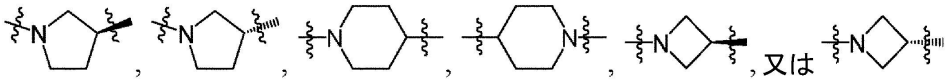
であり；及び／又は

Ｘ^{2}が、結合、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである；又は

結合又は－Ｃ$_{1～3}$アルキル－であり；及び／又は

Ｘ^{3}が、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルが、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されている；又は下式のいずれか１つで表される基

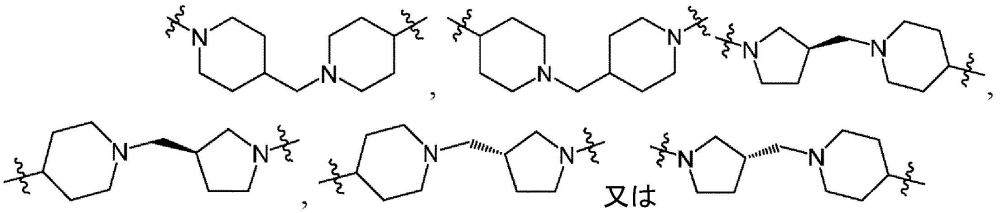
【化３０】



であり；及び／又は

Ｌが、下式のいずれか１つで表される基

【化３１】

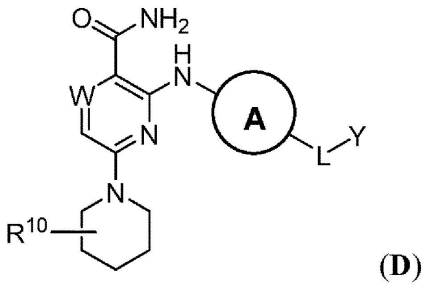


である、請求項１０に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

前記式（Ａ）の化合物が、式（Ｄ）

【化３２】



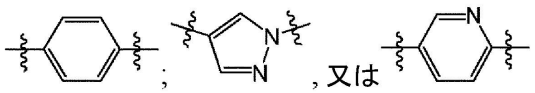
(D)

（式中、

Ｗは、Ｎであり；

環Ａは、下式のいずれか１つで表される基

【化３３】



であり；

Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－であり；

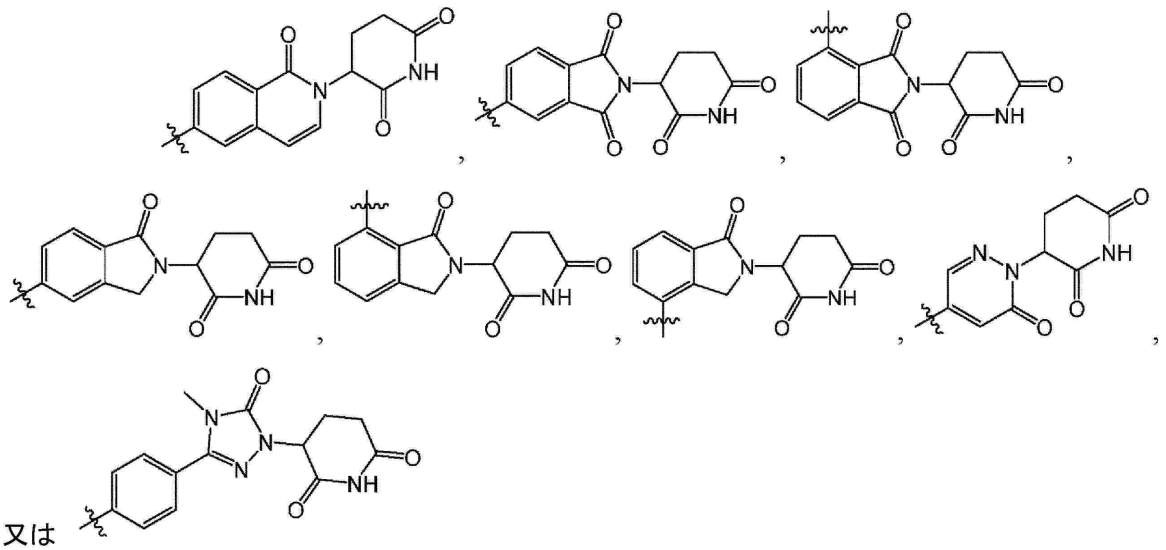
Ｘ^{1}は、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の前記単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；

Ｘ^{2}は、結合、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の前記単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；

Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；

Ｙは、下式のいずれか１つで表される基

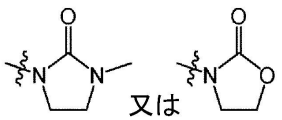
【化３４】



であり；且つ

Ｒ^{10}は、ハロ、－Ｃ$_{1～5}$アルキル、－３～６員のシクロアルキル、５～６員のヘテロシクロアルキル、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、又は下式のいずれか１つで表される基

【化３５】



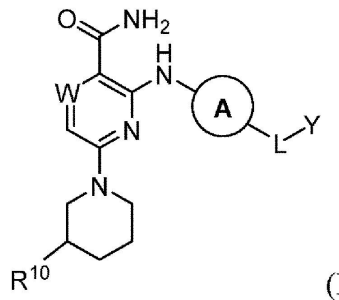
である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

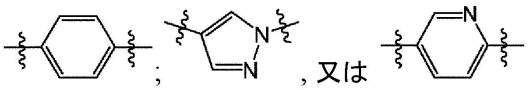
式（Ｄ）の化合物が、式（Ｄ－１）

【化３６】

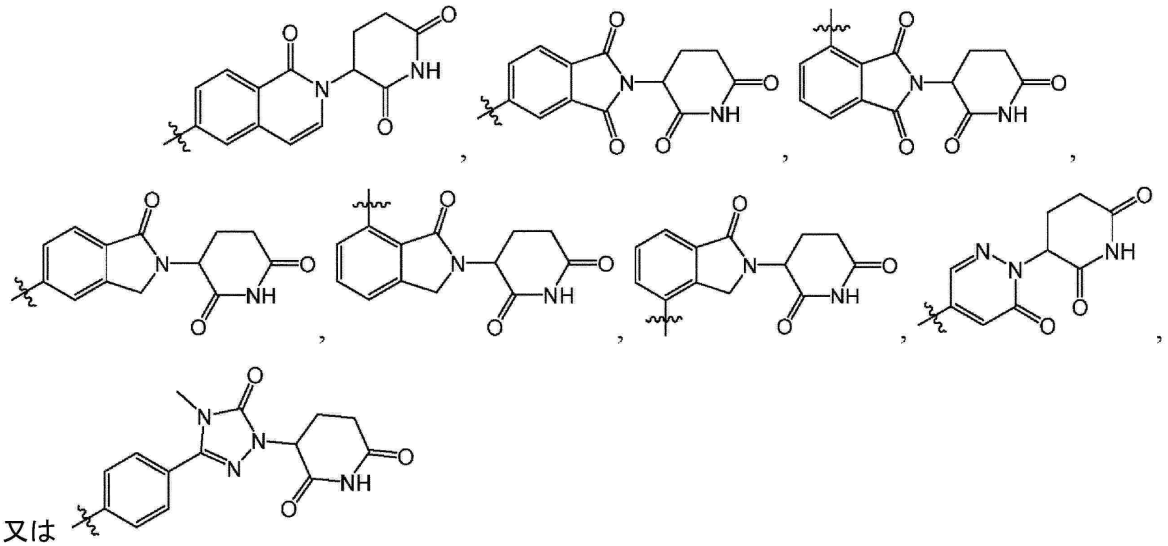


(D-1)

（式中、
Ｗは、Ｎであり；
環Ａは、下式のいずれか１つで表される基
【化３７】

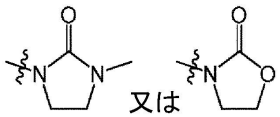


であり；
Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－であり；
Ｘ^{1}は、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の前記単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；
Ｘ^{2}は、結合、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の前記単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；
Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；
Ｙは、下式のいずれか１つで表される基
【化３８】



であり；且つ
Ｒ^{10}は、下式のいずれか１つで表される基

【化３９】



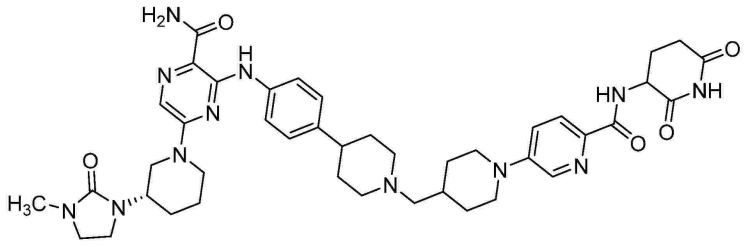
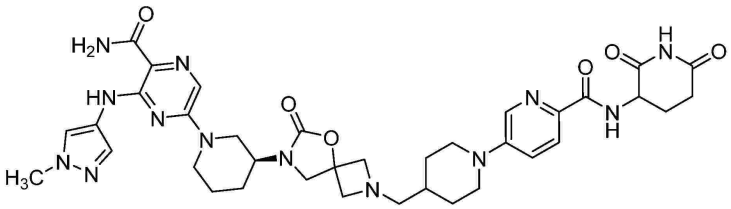
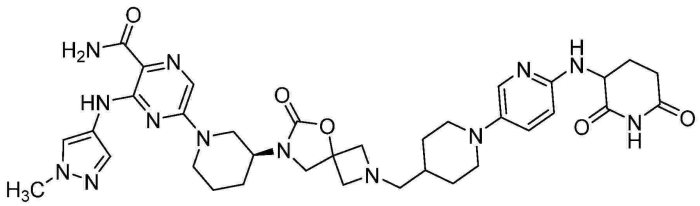
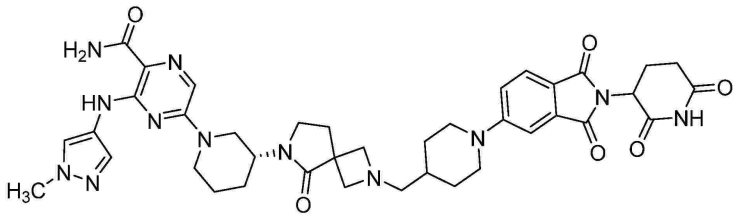
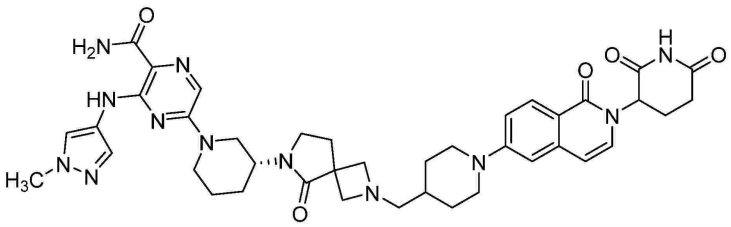
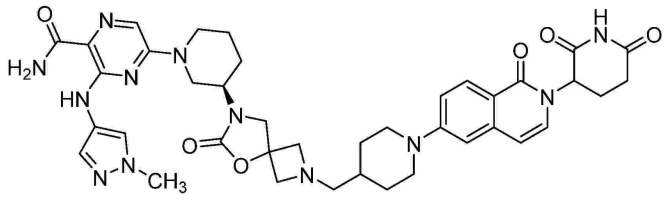
である）
の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１４】

下記表Ａに記載の化合物番号１３０～１３２，１３７，１４５及び１４７から選択される、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【化４０】

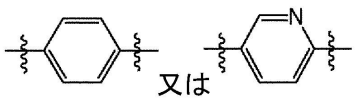
表Ａ

化合物番号	構造
130	
131	
132	
137	
145	
147	

【請求項１５】

環Ａが、下式のいずれか１つで表される基

【化４１】



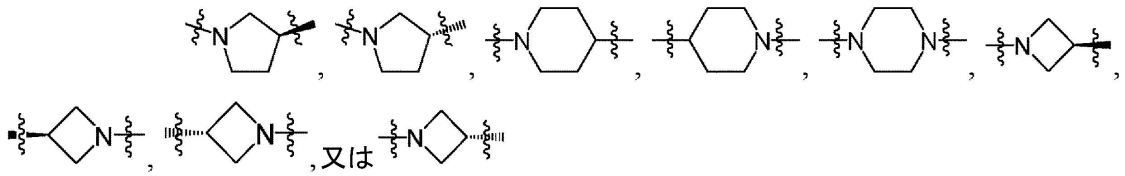
又は

であり；及び／又は

Ｘ^{1}が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６

員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、X^1の前記単環式ヘテロシクロアルキルが、－CH_3によって任意選択的に置換されている；又は下式のいずれか１つで表される基

【化４２】



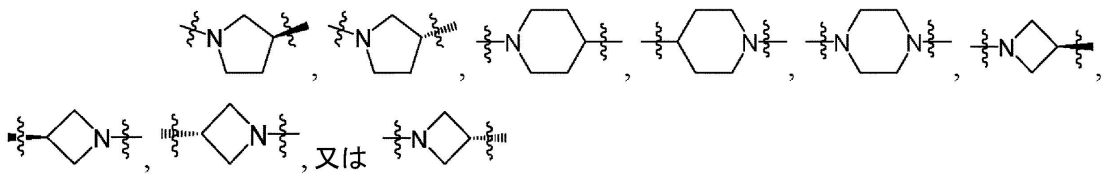
であり；及び／又は

X^2が、結合、－$C_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである；又は

結合又は－$C_{1～4}$アルキル－であり；及び／又は

X^3が、結合、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである、；又は下式のいずれか１つで表される基

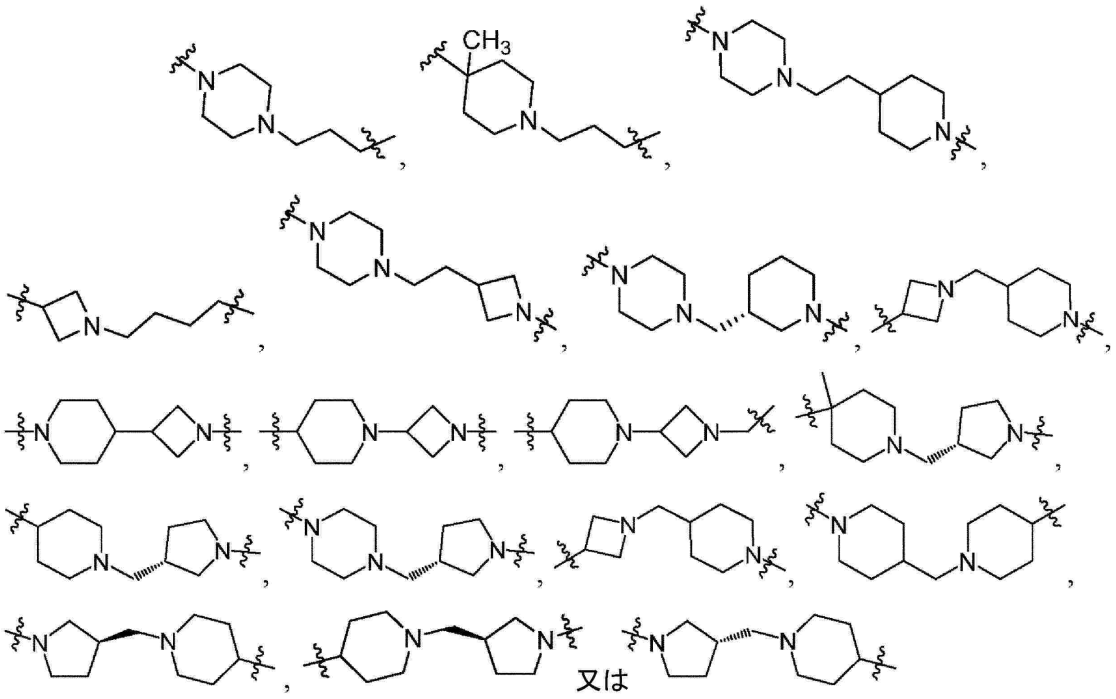
【化４３】



であり；及び／又は

Ｌが、下式のいずれか１つで表される基

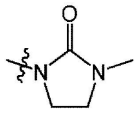
【化４４】



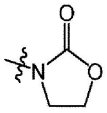
であり；及び／又は

R^{10}が、下式のいずれか１つで表される基

【化４５】



【化４６】

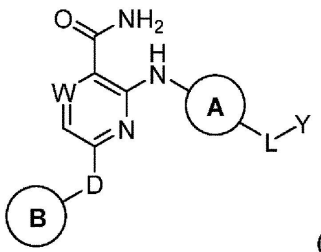


である、請求項１２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１６】

前記式（Ａ）の化合物が、式（Ｅ）

【化４７】



(E)

（式中、

Ｄは、結合又は－ＮＨ－であり；

Ｗは、Ｎであり；

環Ａは、フェニル、５～６員の部分若しくは完全不飽和単環式複素環、又は９～１０員の二環式ヘテロアリールであり、ここで、環Ａの前記単環式複素環及び二環式ヘテロアリールはそれぞれ、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；

環Ｂは、任意選択的に置換された５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和単環式複素環、又は任意選択的に置換された８～１０員のスピロ二環式複素環であり、ここで、環Ｂは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；

Ｌは、$-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$であり；

X^1は、結合、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、$-(O-CH_2-CH_2)_m-$、$-O(C_6H_4)-$、$-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$、$-C_{1\sim5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、X^1の前記単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、$-CH_3$によって任意選択的に置換されており；

X^2は、結合、$-(O-CH_2-CH_2)_n-$、$-(CH_2-CH_2-O)_n-$、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、$-C_{1\sim5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；

X^3は、結合、$-C_{1\sim4}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、$-(O-CH_2-CH_2)_p-$、$-(CH_2-CH_2-O)_p-$、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、$-CH_3$によって任意選択的に置換されており；

X^4は、結合、－CH_2－CH_2－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－$C_{1\sim4}$アルキル－、－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和炭素環、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；

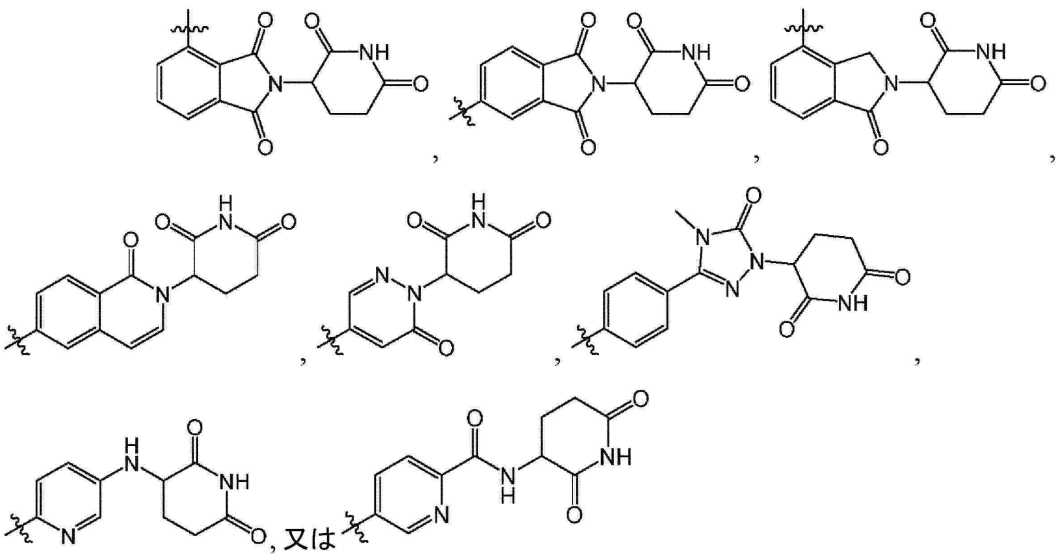
X^5は、結合、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；

各Ｒは独立して、－Ｈ又は－$C_{1\sim3}$アルキルであり；

ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；且つ

Ｙは、下式のいずれか１つで表される基

【化４８】

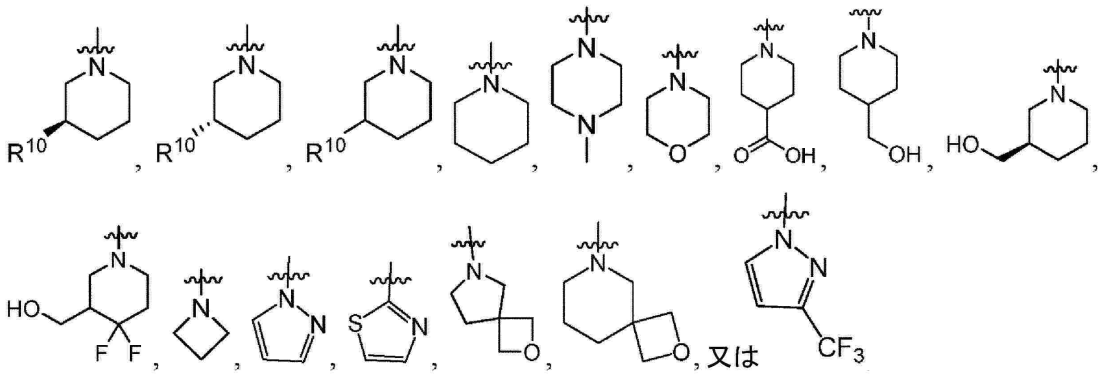


であり、ここで、X^1、X^2、X^3、X^4、及びX^5の少なくとも１つは窒素原子を有し、且つＹは、X^1、X^2、X^3、X^4、又はX^5の窒素原子においてＬに直接結合される）の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

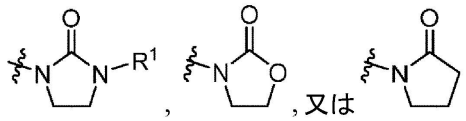
環Ｂが、下式のいずれか１つで表される基

【化４９】



であり、ここで、R^{10}は、下式のいずれか１つで表される基

【化５０】

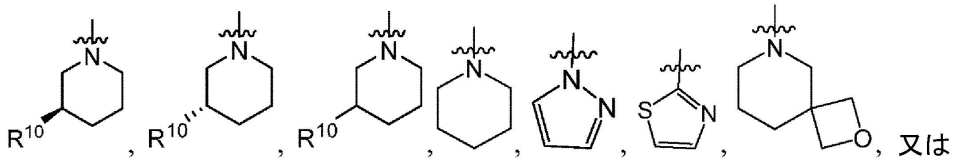


であり、且つＲ^{1}はＣ$_{1～4}$アルキル基である、請求項１６に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

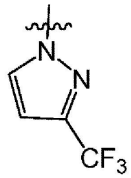
【請求項１８】

環Ｂが、下式のいずれか１つで表される基

【化５１】

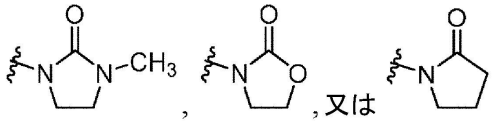


又は



であり、ここで、Ｒ^{10}が、下式のいずれか１つで表される基

【化５２】



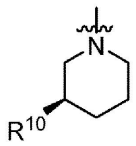
,又は

である、請求項１６に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

環Ｂが、下式で表される基

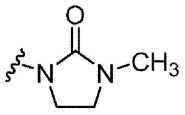
【化５３】



であり；及び／又は

Ｒ^{10}が、下式で表される基

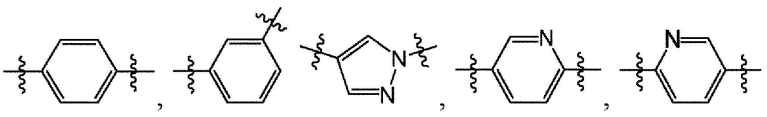
【化５４】

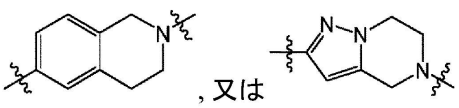


であり；及び／又は

環Ａが、下式のいずれか１つで表される基

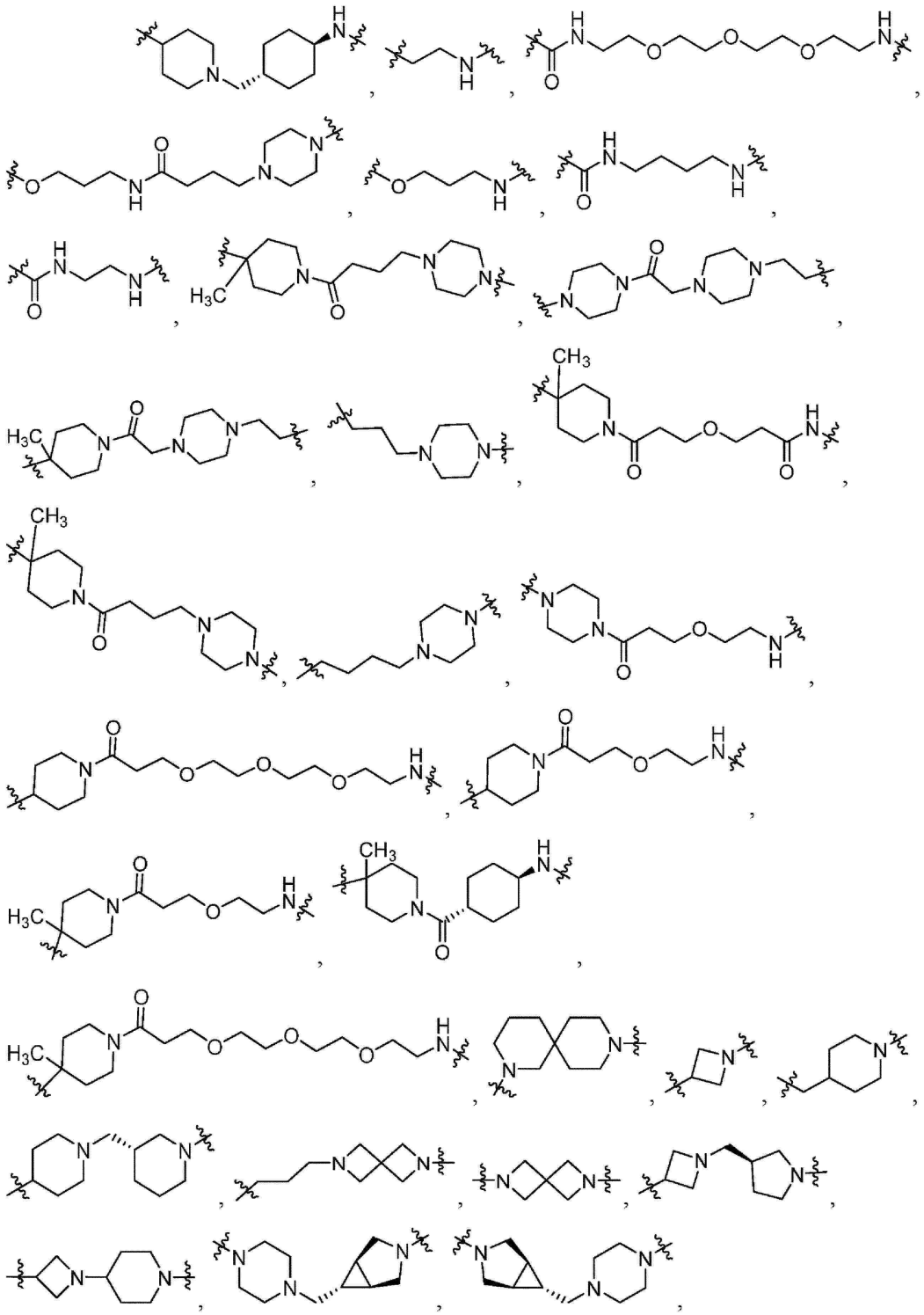
【化５５】



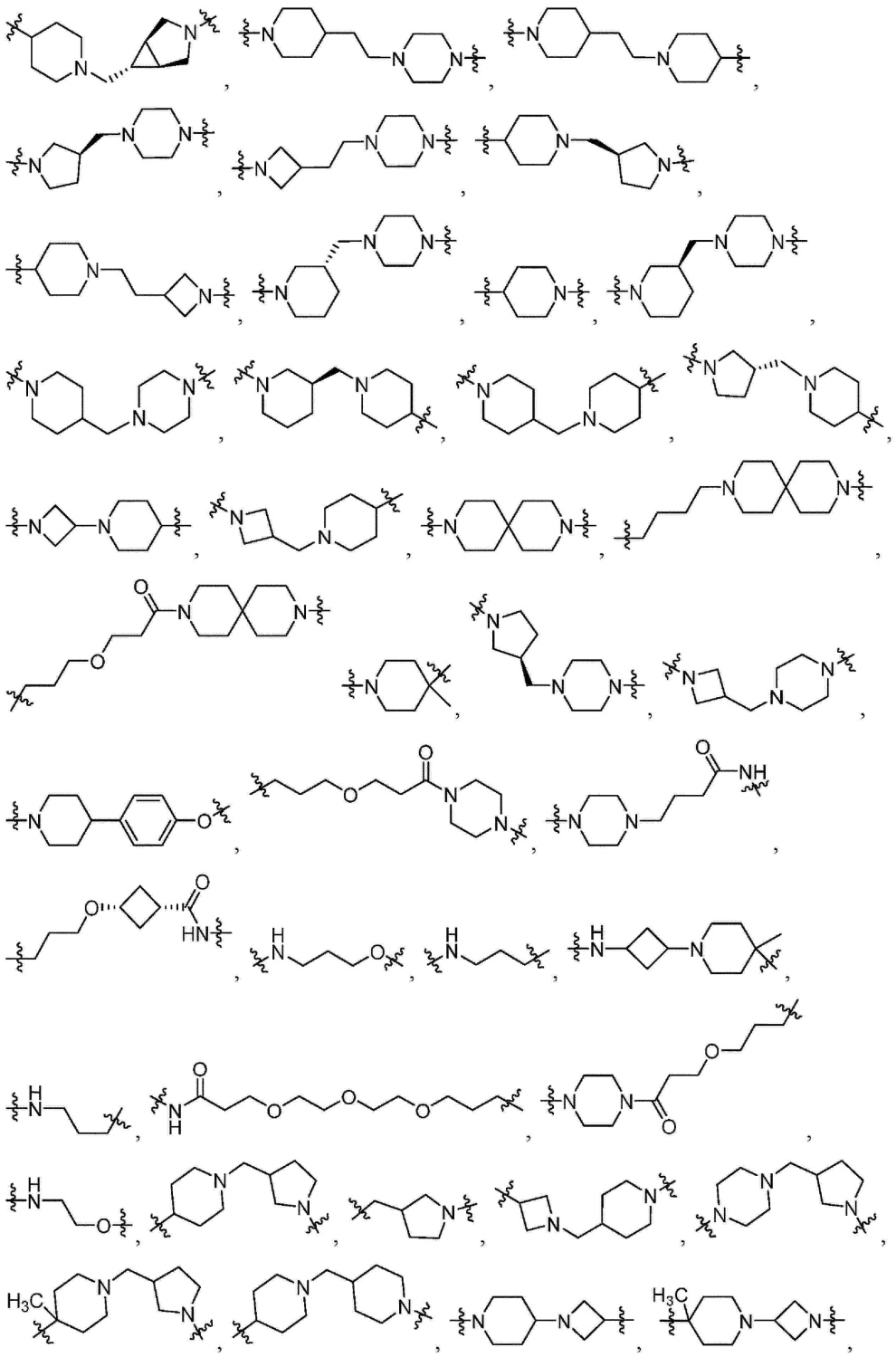


,又は

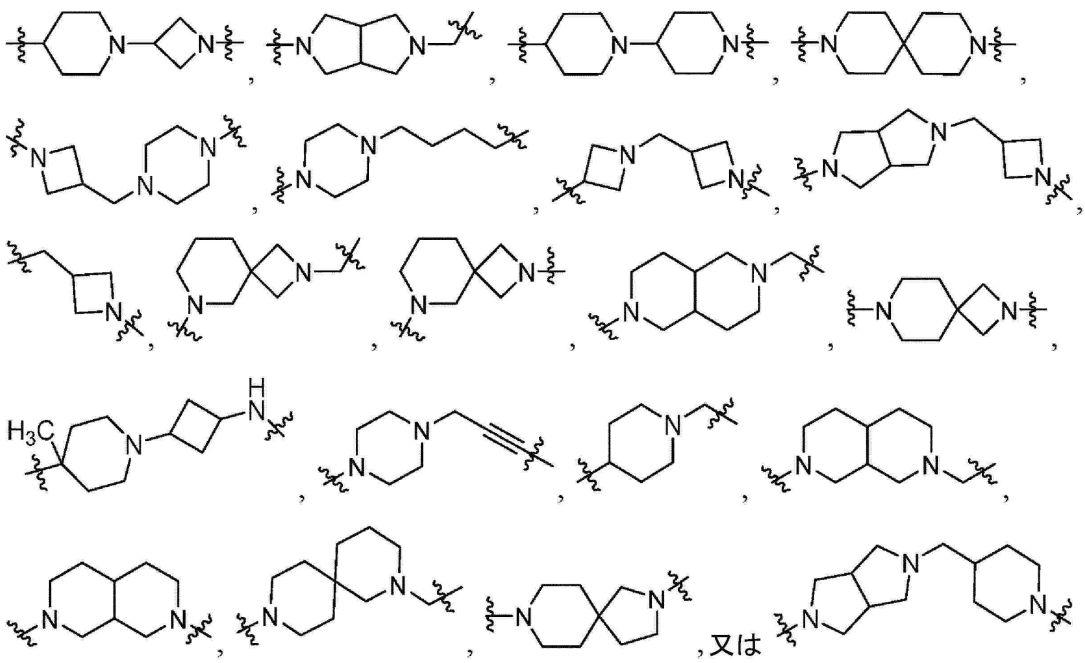
であり；及び／又は
X^5が－Ｎ（Ｒ）－である；又は
－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である；又は
結合であり；及び／又は
Ｌが、下式のいずれか１つで表される基
【化５６】



【化５７】



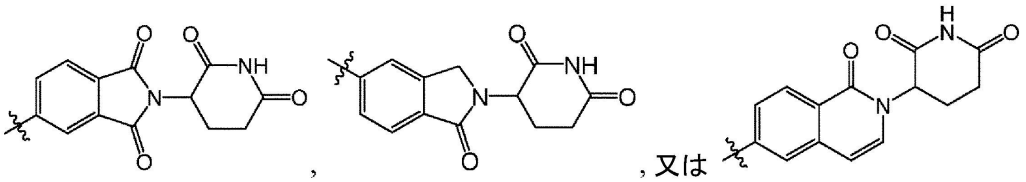
【化５８】



であり；及び／又は

Ｙが、下式のいずれか１つで表される基

【化５９】

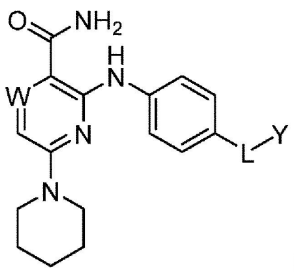


である、請求項１６に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２０】

前記式（Ａ）の化合物が、式（Ｆ）

【化６０】



(F)

（式中、

Ｗは、Ｎであり；

Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－であり；

Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｏ（Ｃ$_6$Ｈ$_4$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の前記単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－ＣＨ$_3$によって任意選択

的に置換されており；

X^2は、結合、－$C_{1～5}$アルキル－、－（O－CH_2－CH_2）$_n$－、－（CH_2－CH_2－O）$_n$－、－N（R）－C（O）－、－N（R）－、－C（O）－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はN、O、及びSから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；

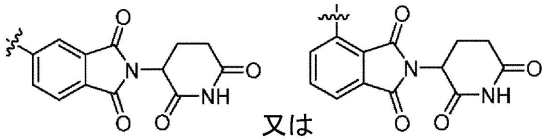
X^3は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、－C≡C－、４～６員のシクロアルキル、－N（R）－、－（O－CH_2－CH_2）$_p$－、－（CH_2－CH_2－O）$_p$－、N、O、及びSから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されており；

各Rは独立して、－H又は－$C_{1～3}$アルキルであり；

m、n、及びpのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；且つ

Yは、下式のいずれか１つで表される基

【化６１】



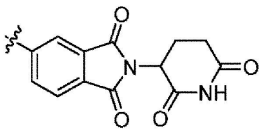
である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２１】

Yが、下式で表される基

【化６２】

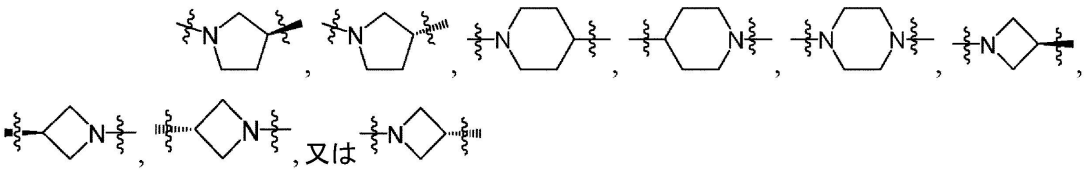


であり；及び／又は

X^1が、N、O、及びSから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、X^1の前記単環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれが、－CH_3によって任意選択的に置換されている；又は

下式のいずれか１つで表される基

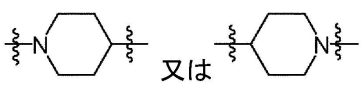
【化６３】



である；又は

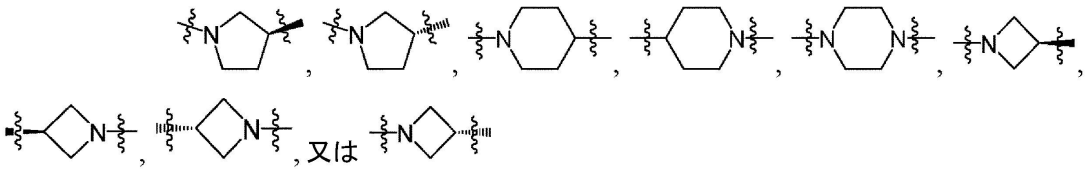
下式のいずれか１つで表される基

【化６４】



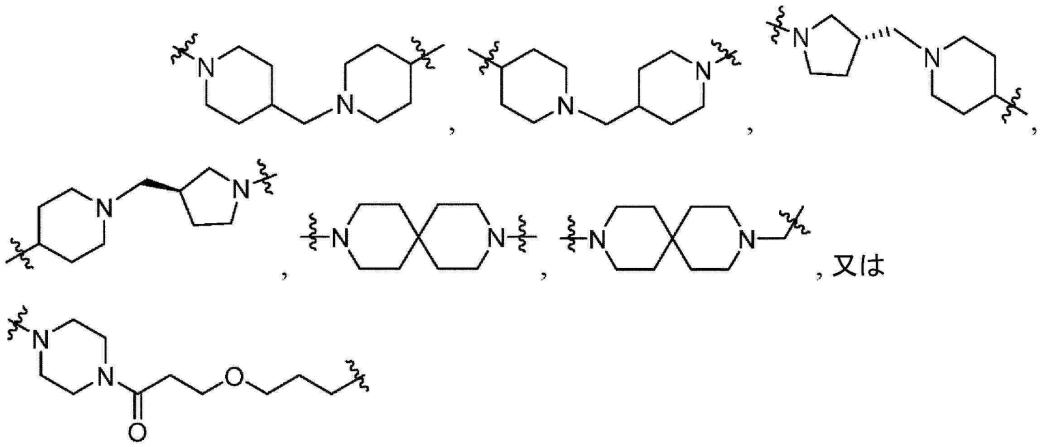
であり；及び／又は

Ｘ^{2}が結合又は－Ｃ$_{1～5}$アルキル－であり；及び／又は
Ｘ^{3}が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである；又は
下式のいずれか１つで表される基
【化６５】

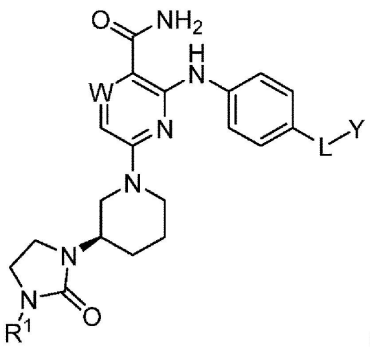


である；又は
下式のいずれか１つで表される基
【化６６】

であり；及び／又は
Ｌが、下式のいずれか１つで表される基
【化６７】



である、請求項２０に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２２】
前記式（Ａ）の化合物が、式（Ｇ）
【化６８】



(G)

（式中、
Ｗは、Ｎであり；

Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－Ｘ^{4}－Ｘ^{5}－であり；

Ｘ^{1}は、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｏ（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ若しくは縮合二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、Ｘ^{1}の前記単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；

Ｘ^{2}は、結合、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{n}$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；

Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～8}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{p}$－、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；

Ｘ^{4}は、結合、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和炭素環、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；

Ｘ^{5}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；

各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；且つ

ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；且つ

Ｙは、請求項１に記載のＹとして記載された式（〔化２〕～〔化３〕）のいずれか１つで表される基

であり、ここで、

各Ｒ^{2}は独立して、ハロ、－ＣＮ、又はＣ$_{1～4}$アルキルであり、ここで、各Ｃ$_{1～4}$アルキルは、任意選択的に且つ独立して、ハロ、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、カルバメート基、－ＮＨ$_{2}$、又は－ＣＦ$_{3}$のうちの３個までのもので置換されており；

各Ｚは、－Ｃ（Ｒ^{A}）$_{2}$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；

各Ｒ^{A}は独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～4}$アルキルであり；

ｑは０、１、又は２であり；且つ

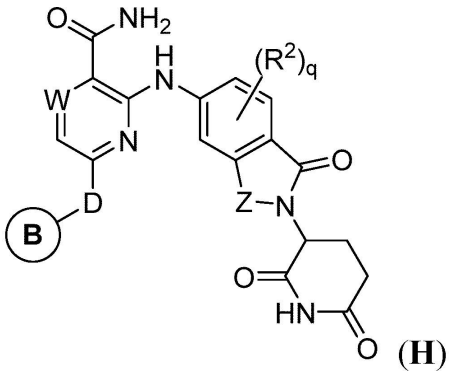
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1～4}$アルキル基である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２３】

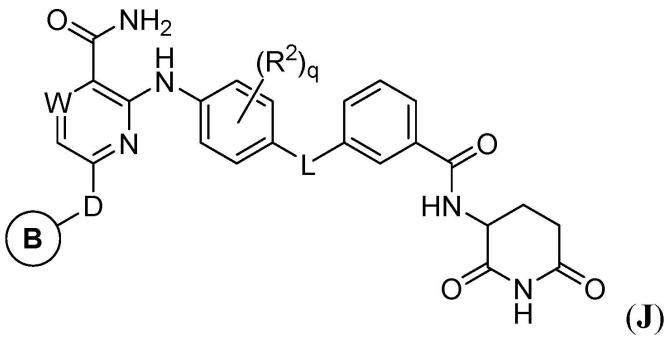
前記式（Ａ）の化合物が、式（Ｈ）

【化６９】



(H)

（式中、
Ｗは、Ｎであり；
Ｄは、結合又は－ＮＨ－であり；
環Ｂは、フェニル、５～６員のヘテロアリール、４～６員のヘテロシクロアルキル、又は８～１０員のスピロ二環式複素環であり、環Ｂは任意選択的に置換されており、環Ｂの前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；
各R^2は独立して、ハロ、－ＣＮ、又は$C_{1～4}$アルキルであり、ここで、各$C_{1～4}$アルキルは、任意選択的に且つ独立して、ハロ、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、カルバメート基、－NH_2、又は－CF_3のうちの３個までのもので置換されており；
Ｚは、－Ｃ（R^A）$_2$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；
各R^Aは独立して、－Ｈ又は－$C_{1～4}$アルキルであり；且つ
ｑは０、１、又は２である）
の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２４】
前記式（Ａ）の化合物が、式（Ｊ）
【化７０】



(J)

（式中、
Ｗは、Ｎであり；
Ｄは、結合又は－ＮＨ－であり；
環Ｂは、フェニル、５～６員のヘテロアリール、４～６員のヘテロシクロアルキル、又は８～１０員のスピロ二環式複素環であり、環Ｂは任意選択的に置換されており、環Ｂの前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；
Ｌは、－X^1－X^2－X^3－X^4－X^5－であり；
X^1は、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_m$－、－Ｏ（C_6H_4）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、－$C_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ若しくは縮合二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、X^1の前記単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－CH_3によって任意選択的に置換されており；
X^2は、結合、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_n$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－$C_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；
X^3は、結合、－$C_{1～8}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_p$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_p$－、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、－CH_3に

よって任意選択的に置換されており；

X^4は、結合、－CH_2－CH_2－N（R）－、－N（R）－、－$C_{1～4}$アルキル－、－（O－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和炭素環、又はＮ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；

X^5は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、－N（R）－、－O－、－C（O）－、又は－C（O）－N（R）－であり；

各Ｒは独立して、－Ｈ又は－$C_{1～3}$アルキルであり；且つ

ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；且つ

各R^2は独立して、ハロ、－ＣＮ、又は$C_{1～4}$アルキルであり、ここで、各$C_{1～4}$アルキルは、任意選択的に且つ独立して、ハロ、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、カルバメート基、$-NH_2$、又は$-CF_3$のうちの３個までのもので置換されており；且つ

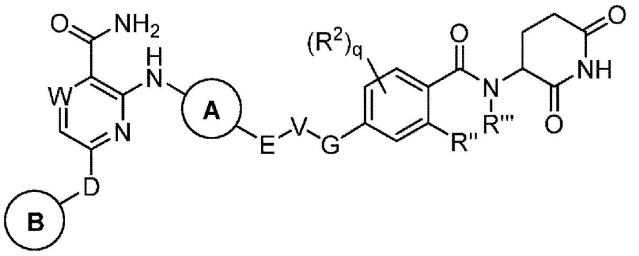
ｑは０、１、又は２である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２５】

式（Ｋ）

【化７１】



(K)

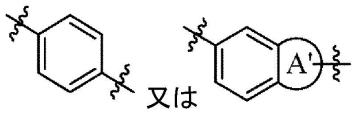
（式中、

Ｗは、Ｎであり；

Ｄは、結合又は－ＮＨ－であり；

環Ａは、下式のいずれか１つで表される基

【化７２】



であり、環Ａは、任意選択的に且つ独立して、ハロ、ＣＮ、カルボキシル、NH_2、及び任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルから選択される３個までの置換基によって置換されており；

環Ａ’は、それが縮合されるフェニル環と一緒に９～１０員の二環式アリール又は９～１０員の二環式ヘテロアリールを形成し、前記二環式ヘテロアリールが、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；

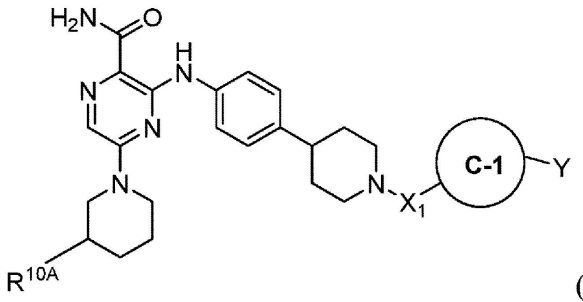
環Ｂは、フェニル、５～６員のヘテロアリール、４～６員のヘテロシクロアルキル、又は８～１０員のスピロ二環式複素環であり、環Ｂは任意選択的に置換されており、環Ｂの前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；

Ｖは、結合又は－CH_2－であり；且つ

Ｅ及びＧはそれぞれ独立して、５～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、各ヘテロシクロアルキルは、少なくとも１つの窒素原子を含有し；

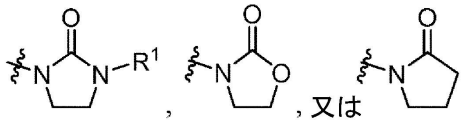
各Ｒ”及びＲ”’は独立してＨであるか、或いはこれらが結合する原子と一緒に５～６員の

部分不飽和又は完全不飽和ベンゾ縮合複素環を形成し；
　各R^2は独立して、ハロ、－ＣＮ、又は$C_{1～4}$アルキルであり、ここで、各$C_{1～4}$アルキルは、任意選択的に且つ独立して、ハロ、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、カルバメート基、－NH_2、又は－CF_3のうちの３個までのもので置換されており；且つ
　ｑは０、１、又は２である）
の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
　Ｄが結合である、請求項２５に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２７】
　前記式（Ａ）の化合物が、式（Ｍ）
【化７３】



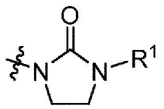
(M)

（式中、
　R^{10A}は、－Ｈ、又は下式のいずれか１つで表される基
【化７４】

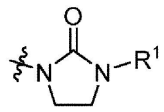


であり、ここで、R^1は$C_{1～4}$アルキルであり；
　X^1は、－$C_{1～5}$アルキル－であり；
　環Ｃ－１は、１個の窒素原子を有する５～６員のヘテロシクロアルキルであり；且つ
　Ｙは、下式のいずれか１つで表される基
【化７５】

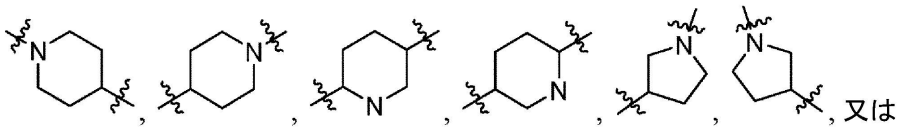
である）
の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は請求項２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２８】
　R^{10A}が、－Ｈ又は下式で表される基
【化７６】

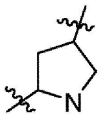


である；又は
　下式で表される基
【化７７】

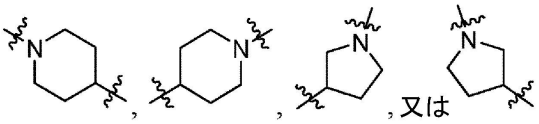


であり、且つＲ[1]が、メチル、エチル、プロピル、イソ－プロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、又はイソ－ブチルであり；及び／又は
　Ｒ[1]がメチルであり；及び／又は
　Ｘ[1]がメチレン、エチレン、又はプロピレンである；又は
　メチレンであり；及び／又は
　環Ｃ－１が、下式のいずれか１つで表される基
【化７８】





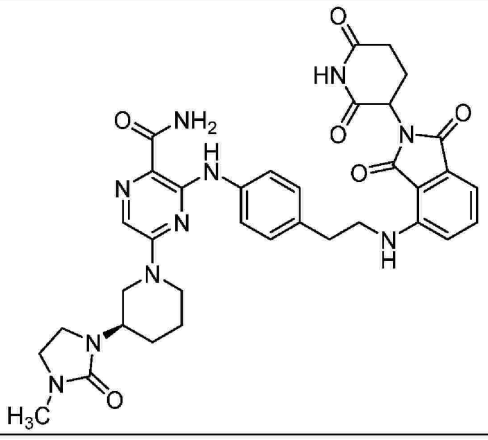
である；又は
　下式のいずれか１つで表される基
【化７９】



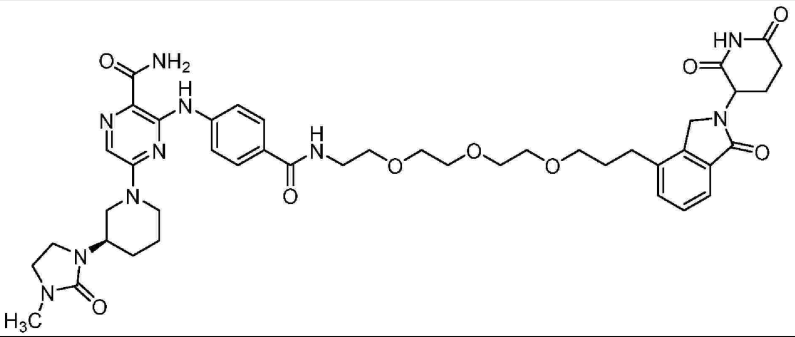
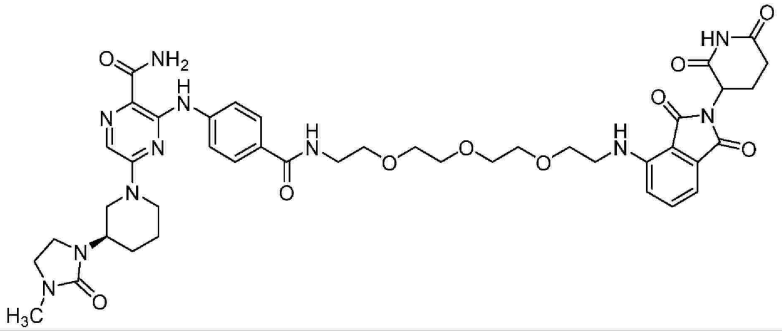
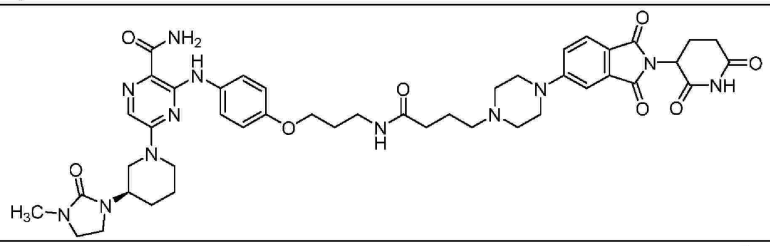
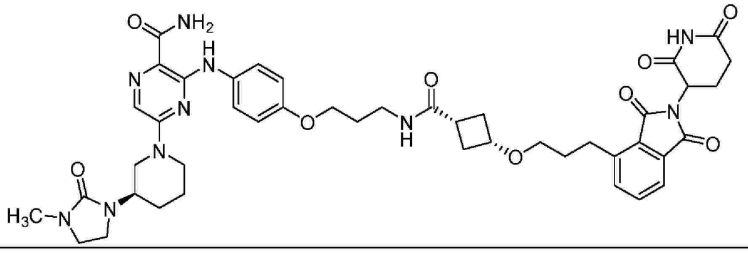
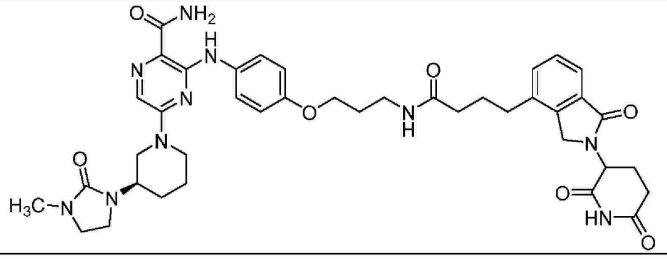
である、請求項２７に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２９】
　下記表１記載の化合物番号１～１２９，１３３～１３６，１３８～１４４，１４６及び１４８～１９３から選択される、請求項１又は請求項２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【化８０】

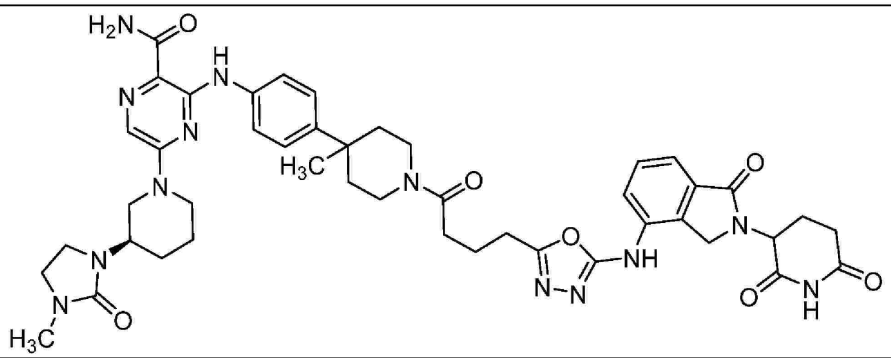
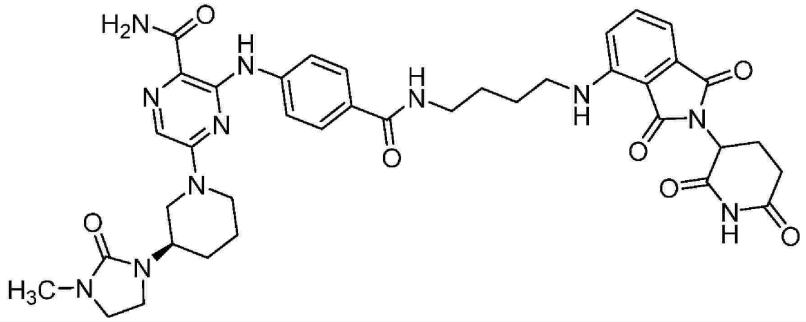
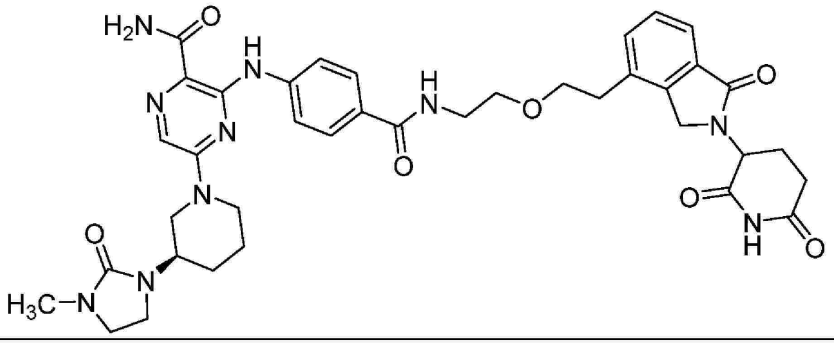
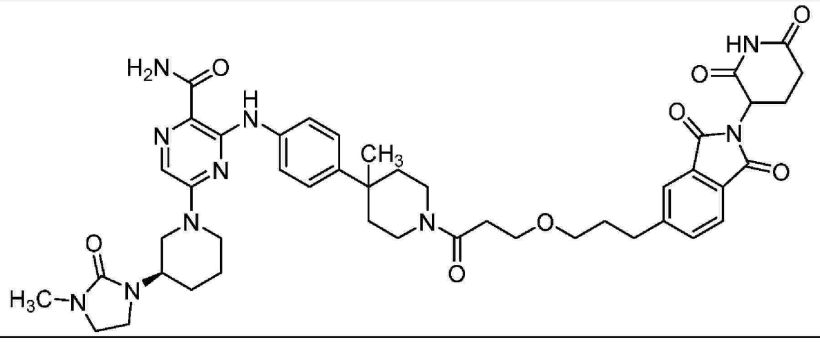
表1

化合物番号	構造
1	

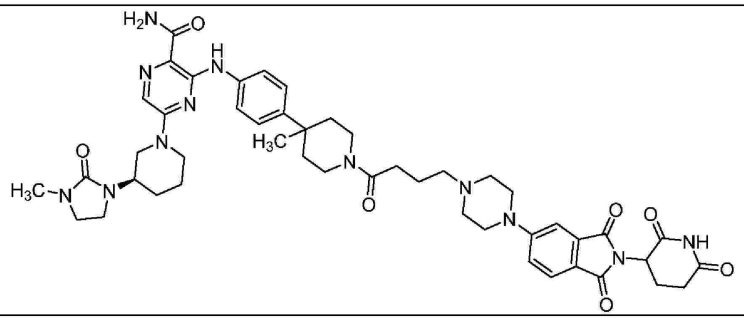
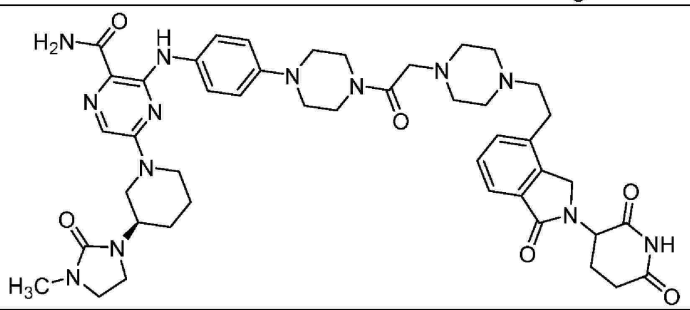
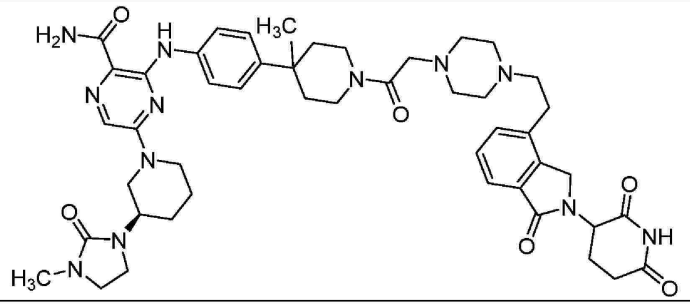
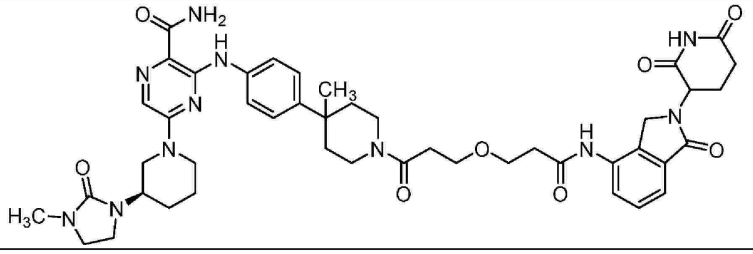
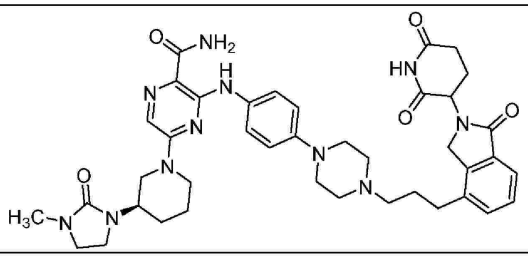
【化８１】

化合物番号	構造
2	
3	
4	
5	
6	

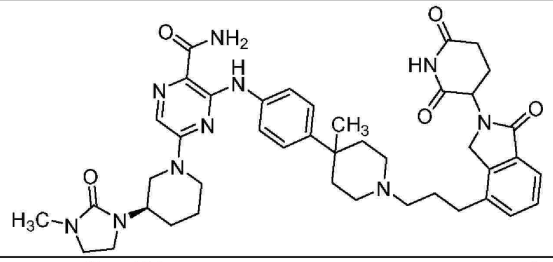
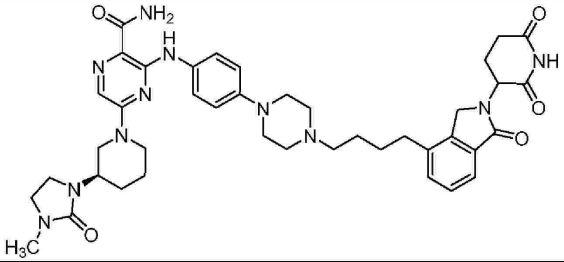
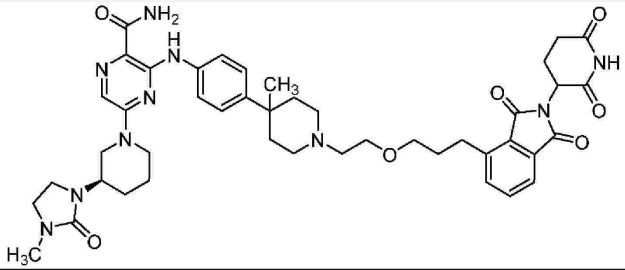
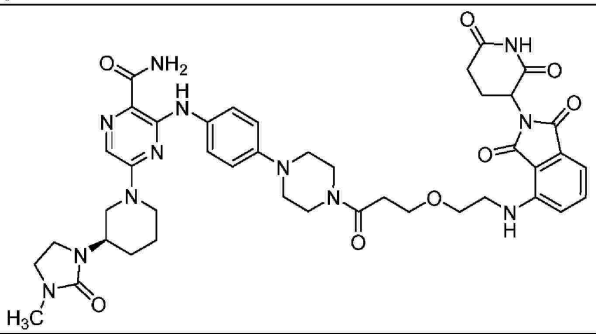
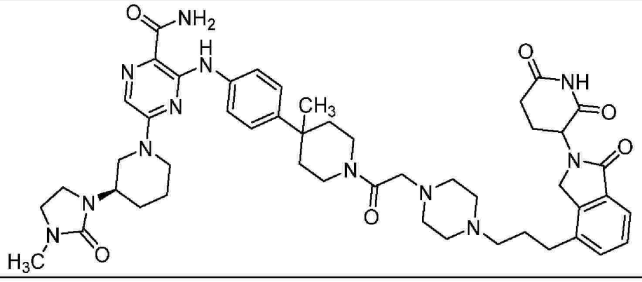
【化８２】

化合物番号	構造
7	
8	
9	
10	

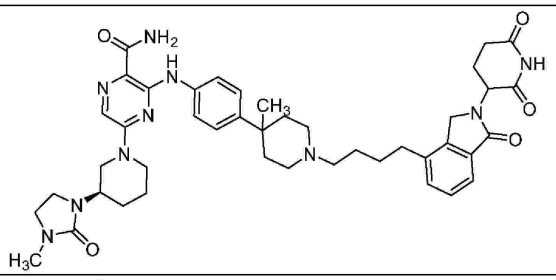
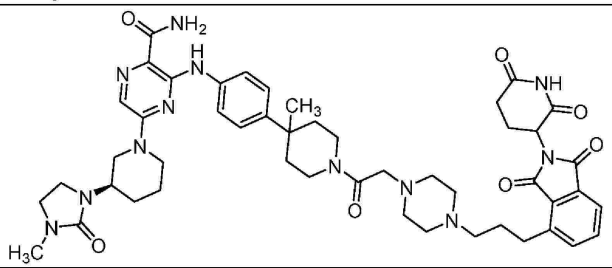
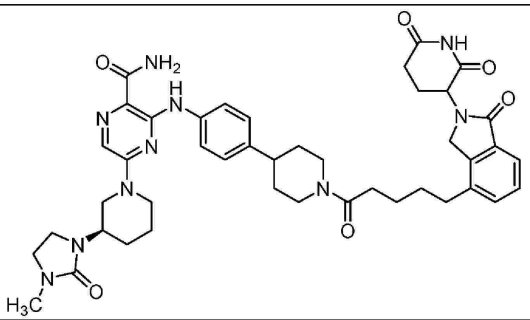
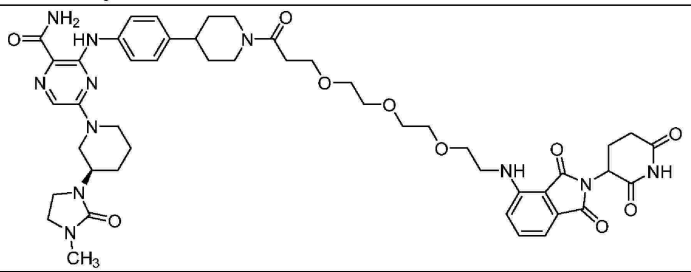
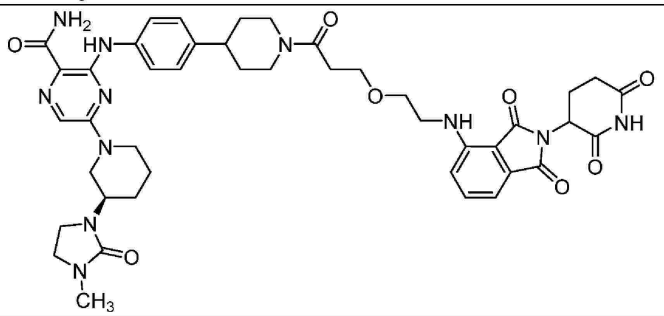
【化８３】

化合物番号	構造
11	
12	
13	
14	
15	

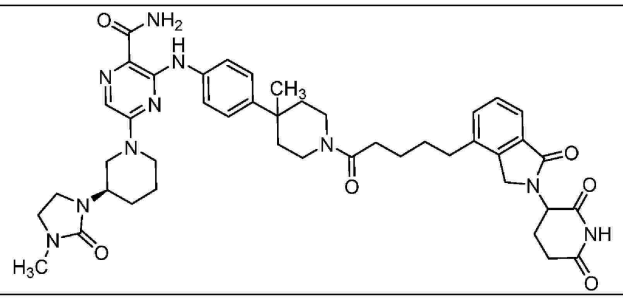
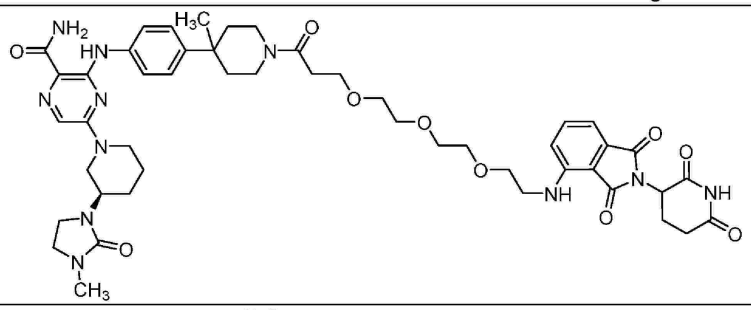
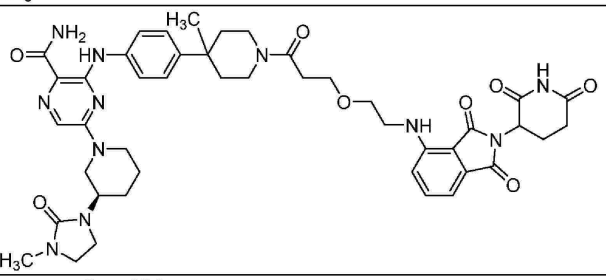
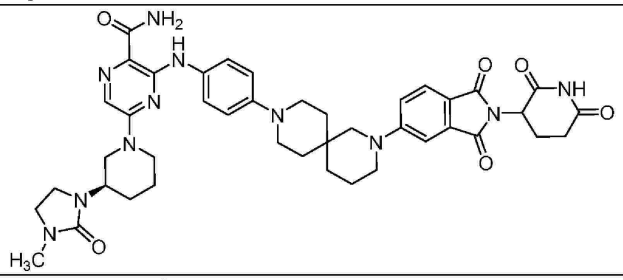
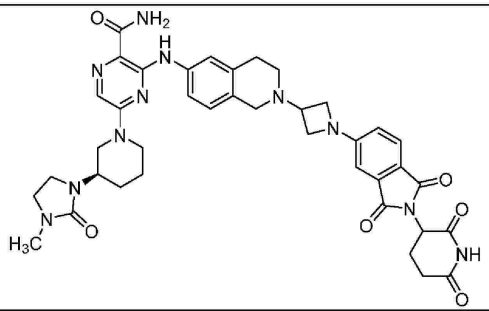
【化８４】

化合物番号	構造
16	
17	
18	
19	
20	

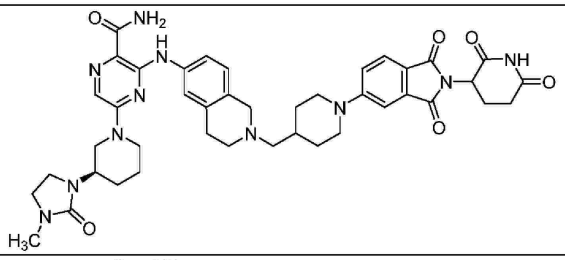
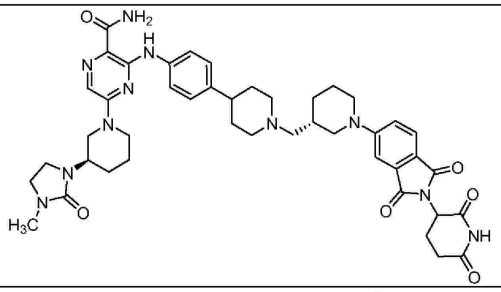
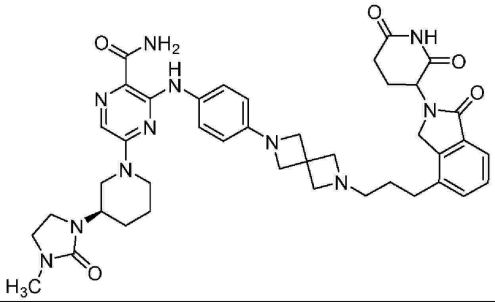
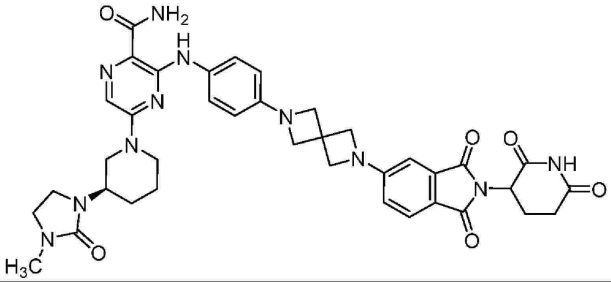
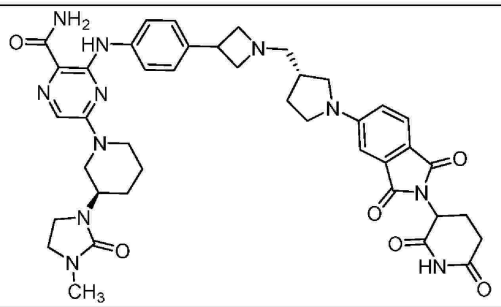
【化８５】

化合物番号	構造
21	
22	
23	
24	
25	

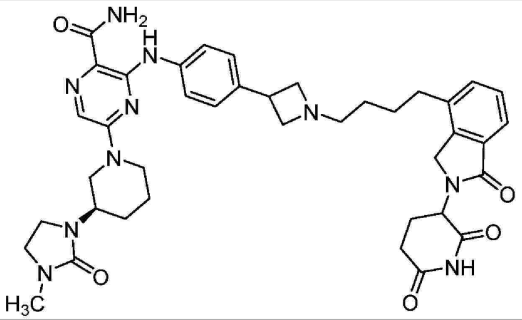
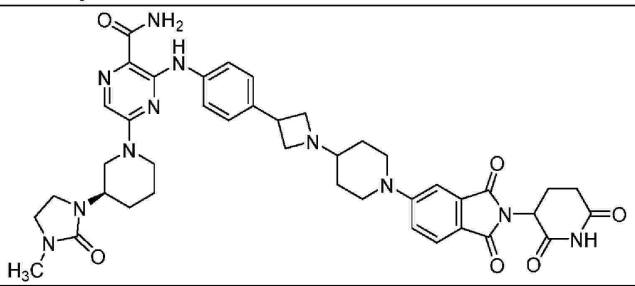
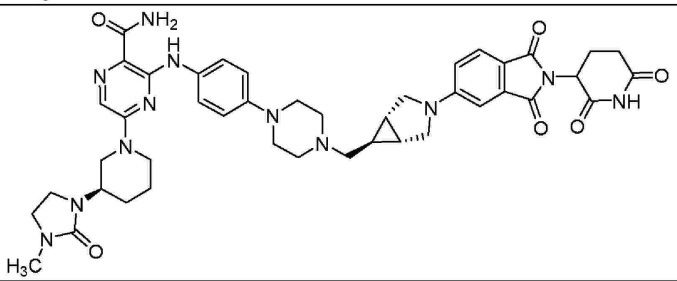
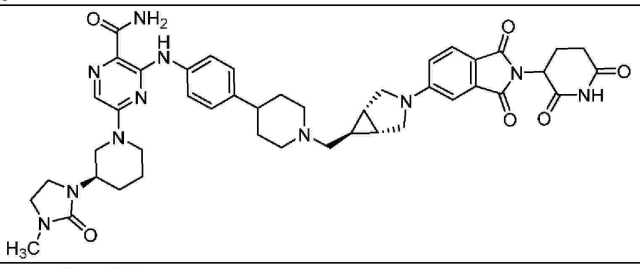
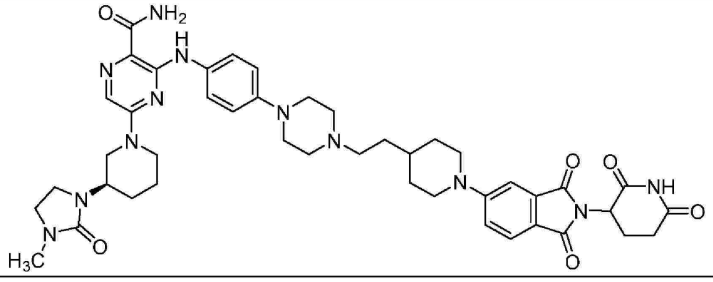
【化８６】

化合物番号	構造
26	
27	
28	
29	
30	

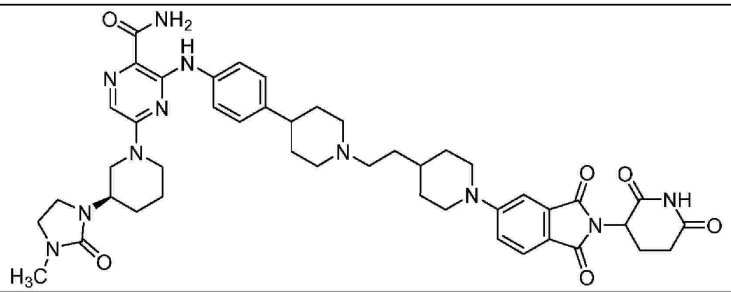
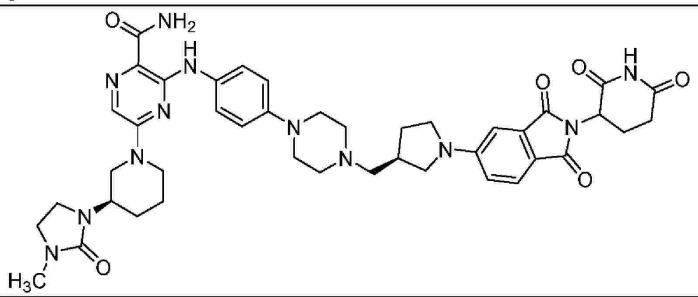
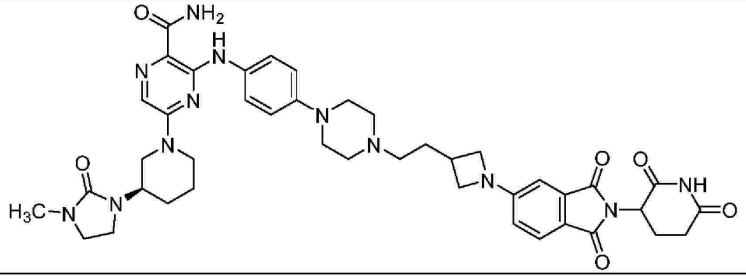
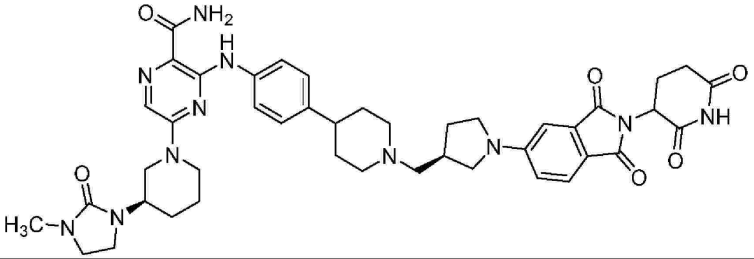
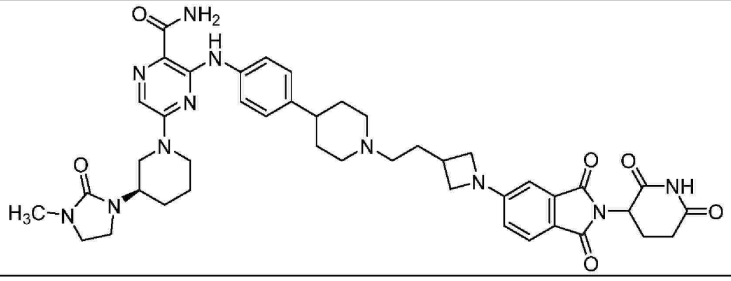
【化８７】

化合物番号	構造
31	
32	
33	
34	
35	

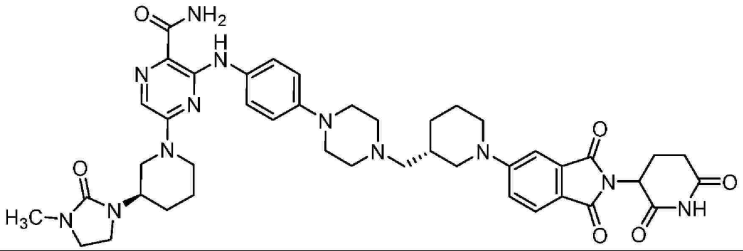
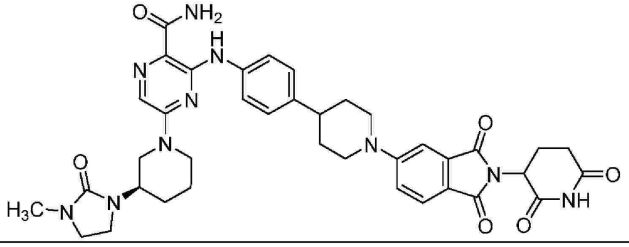
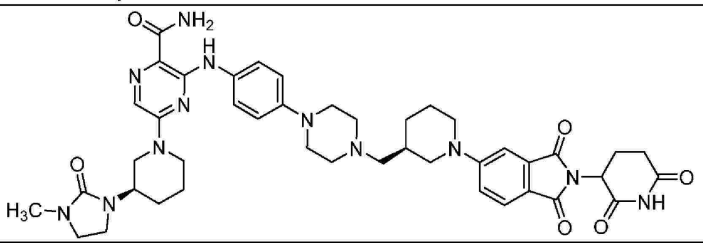
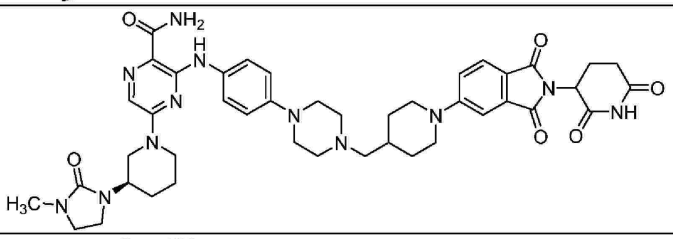
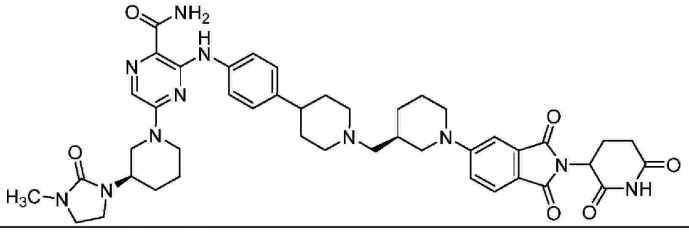
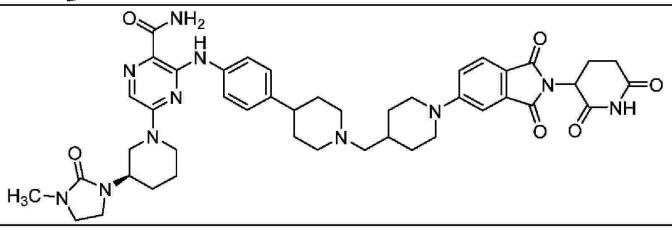
【化８８】

化合物番号	構造
36	
37	
38	
39	
40	

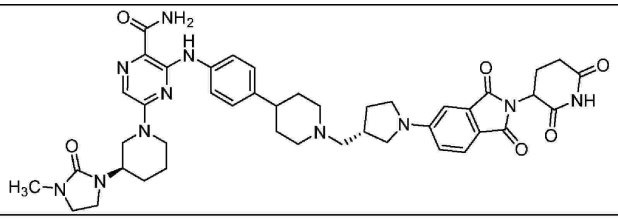
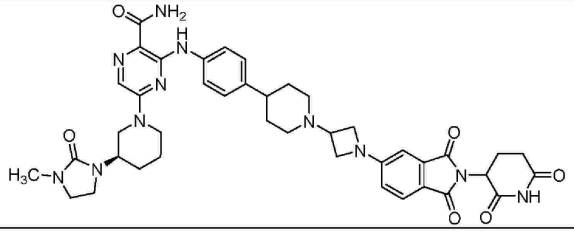
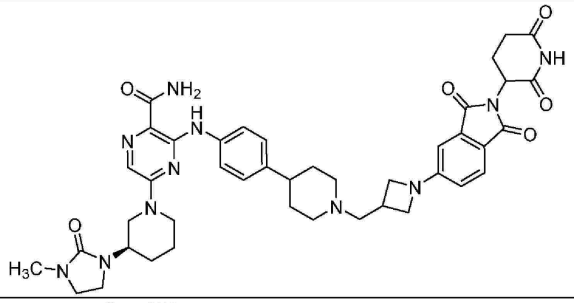
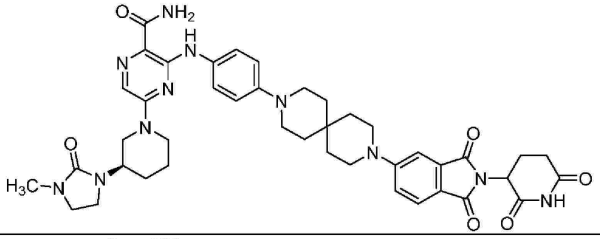
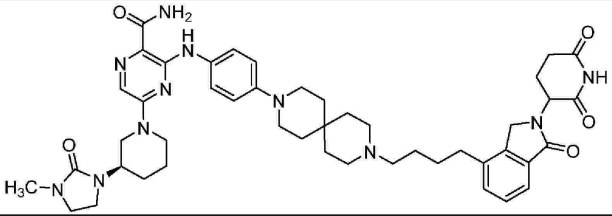
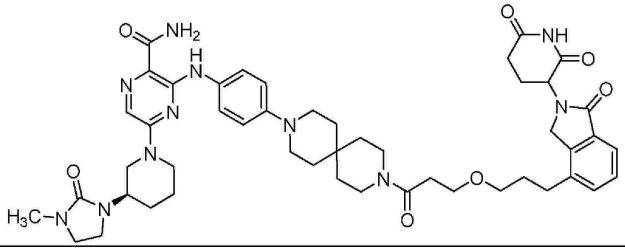
【化８９】

化合物番号	構造
41	
42	
43	
44	
45	

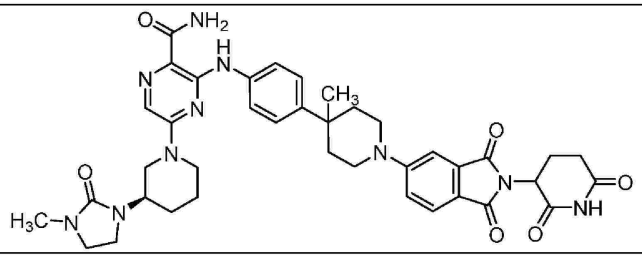
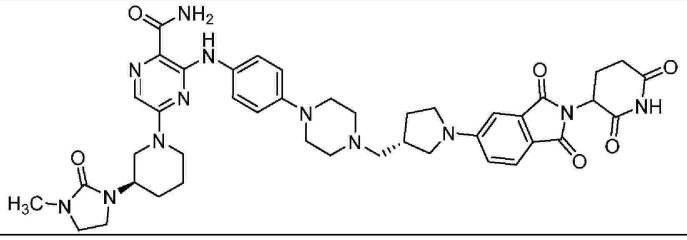
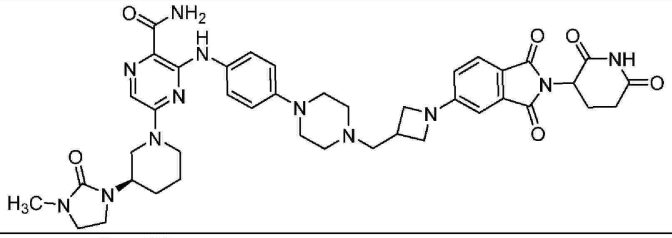
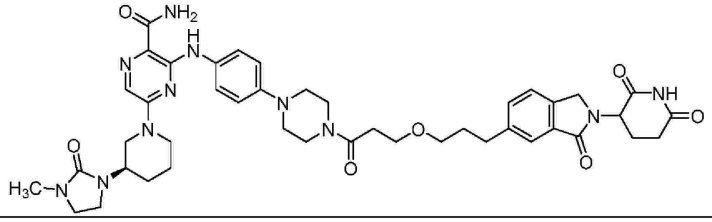
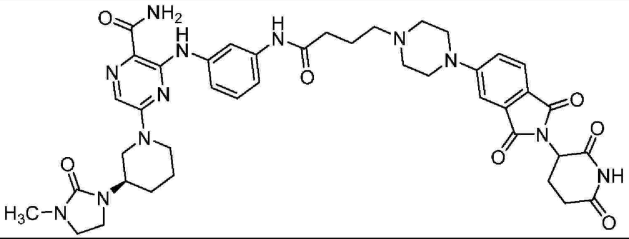
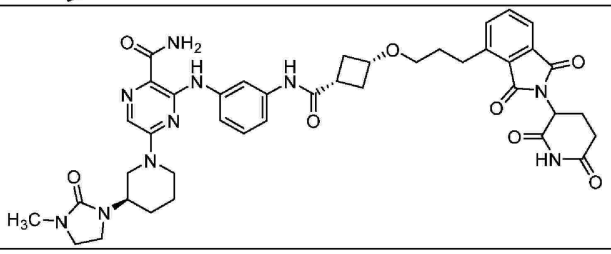
【化９０】

化合物番号	構造
46	
47	
48	
49	
50	
51	

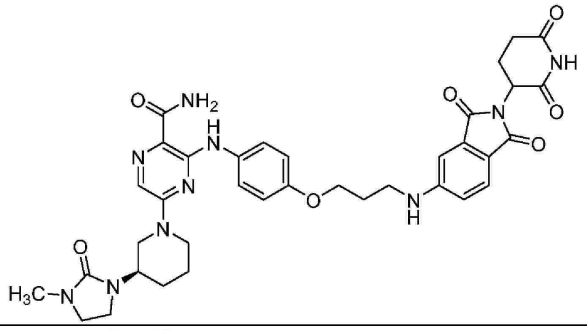
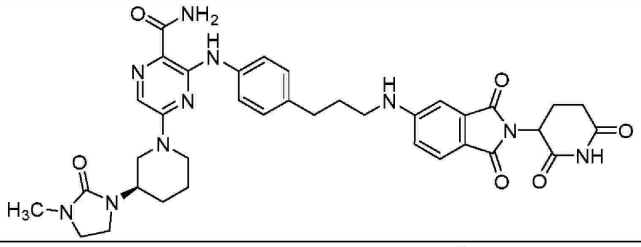
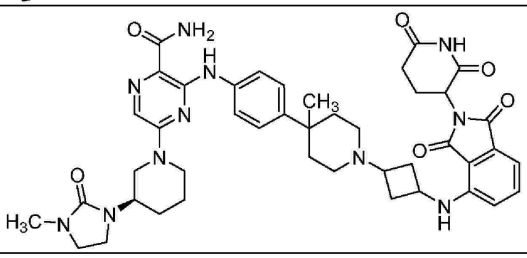
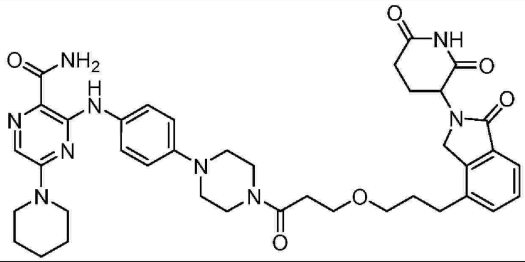
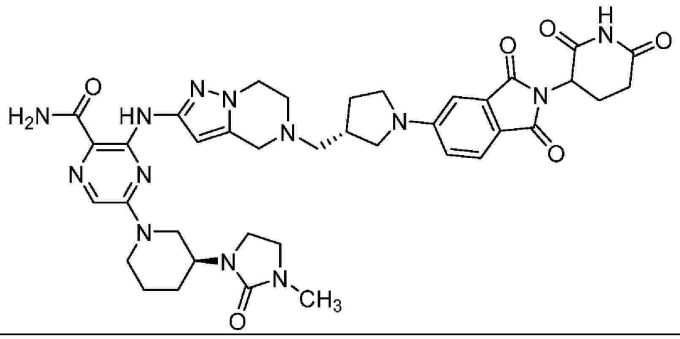
【化９１】

化合物番号	構造
52	
53	
54	
55	
56	
57	

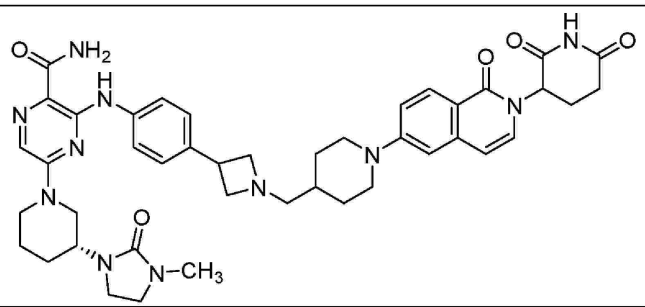
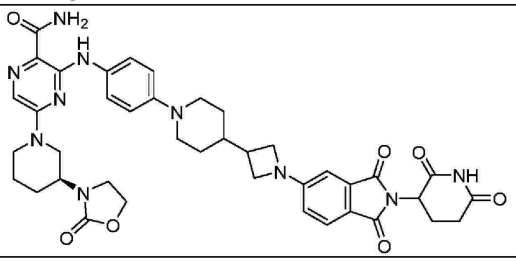
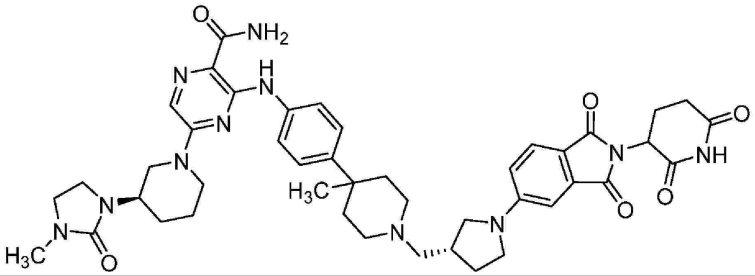
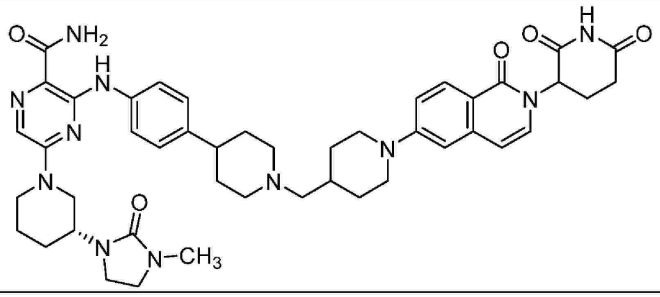
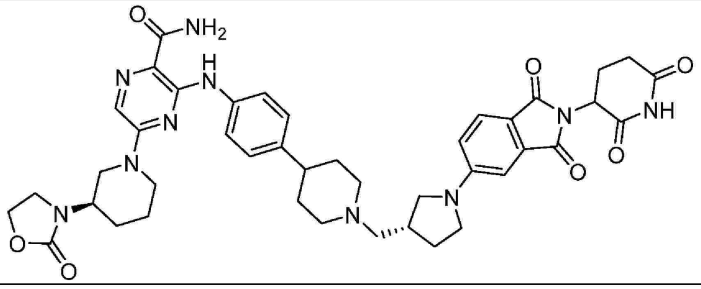
【化９２】

化合物番号	構造
58	
59	
60	
61	
62	
63	

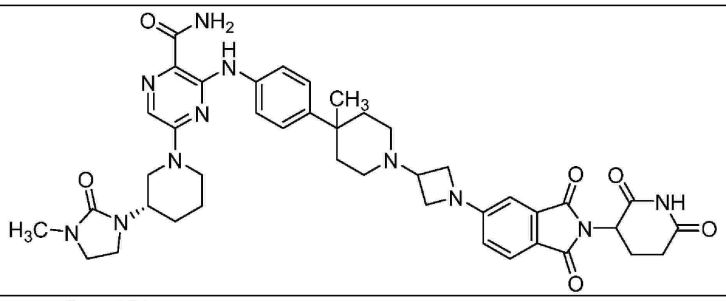
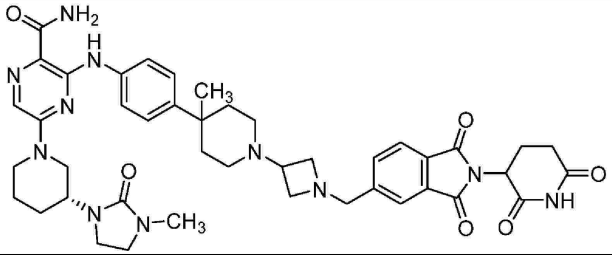
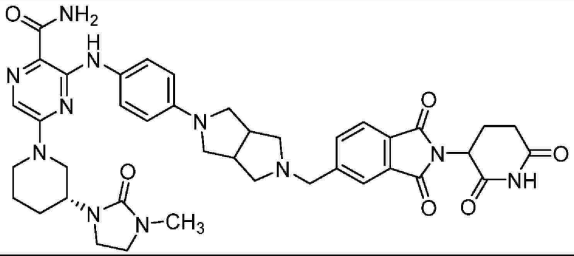
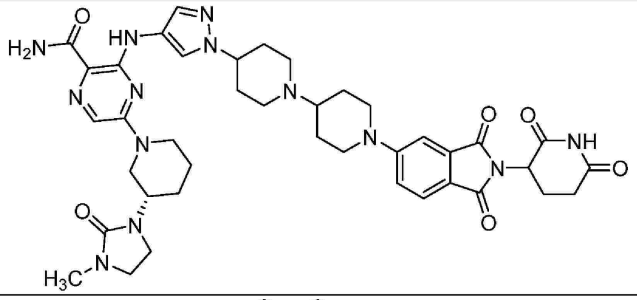
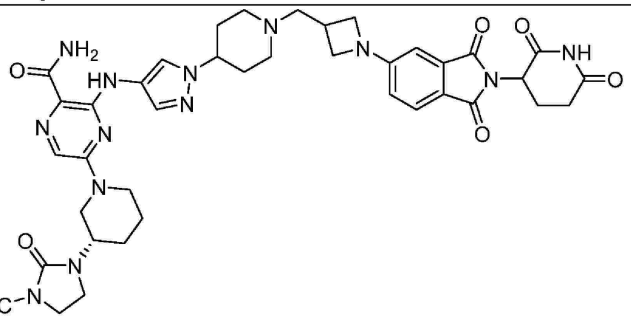
【化９３】

化合物番号	構造
64	
65	
66	
67	
68	

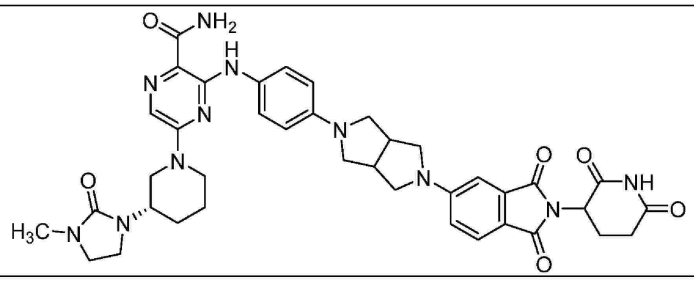
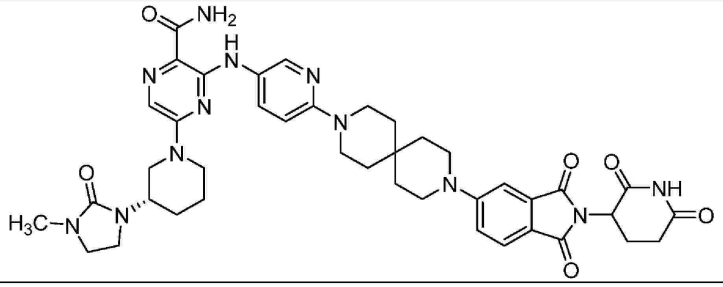
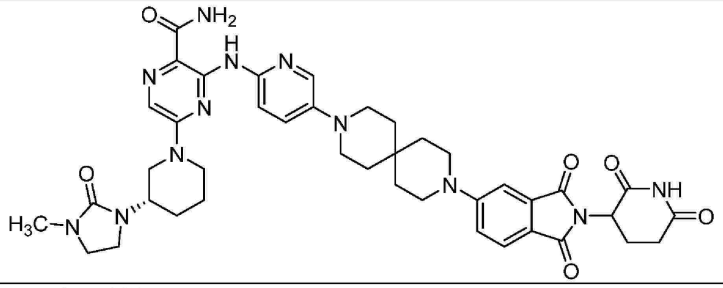
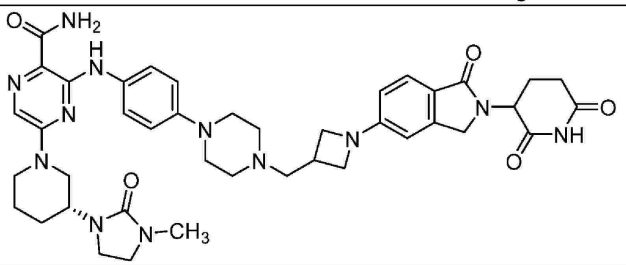
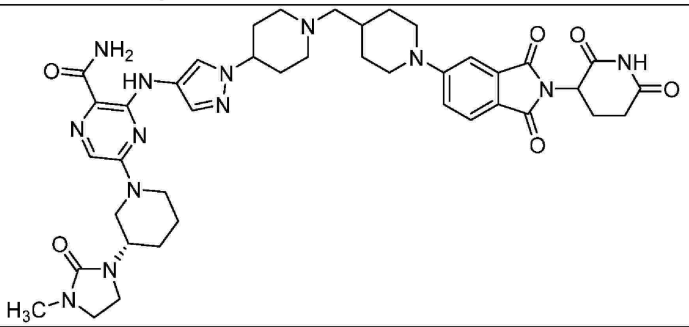
【化９４】

化合物番号	構造
69	
70	
71	
72	
73	

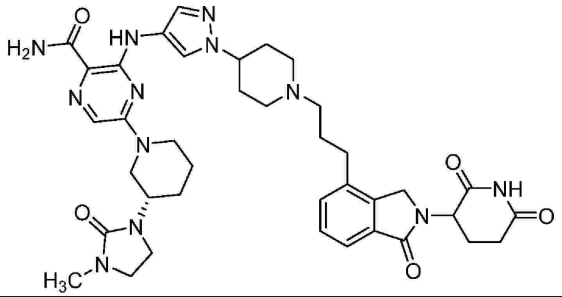
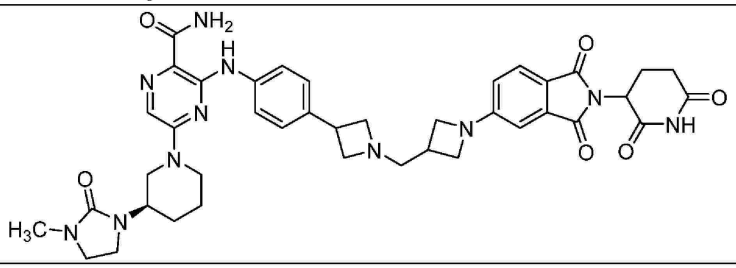
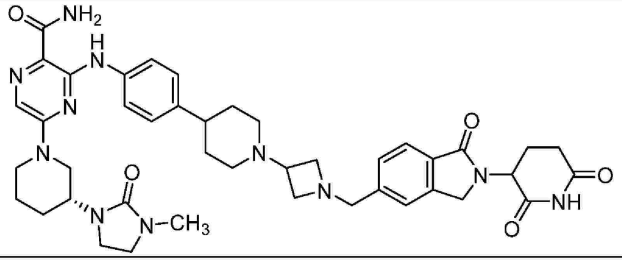
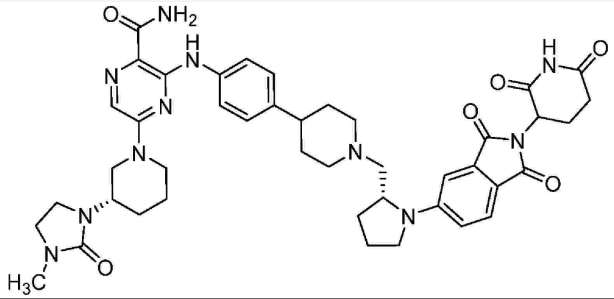
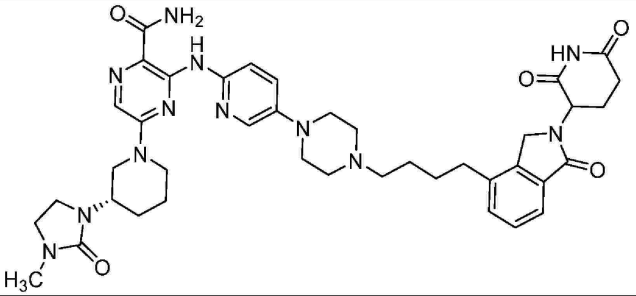
【化９５】

化合物番号	構造
74	
75	
76	
77	
78	

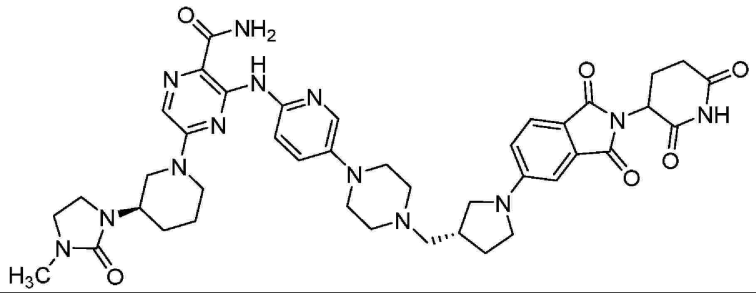
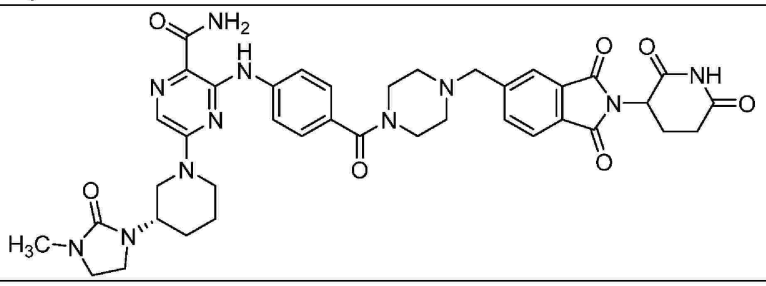
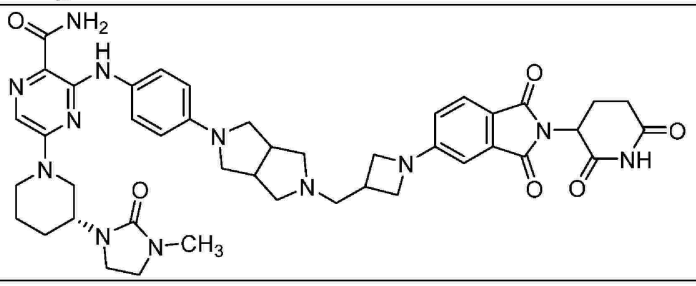
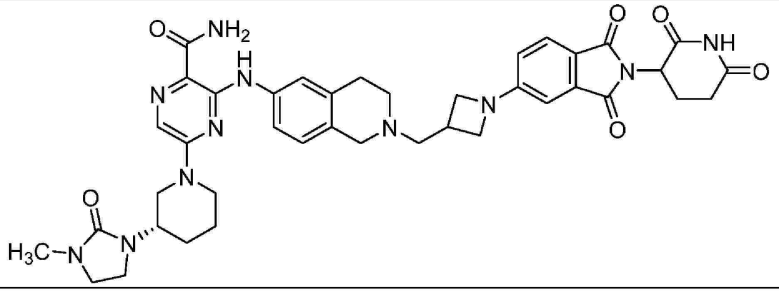
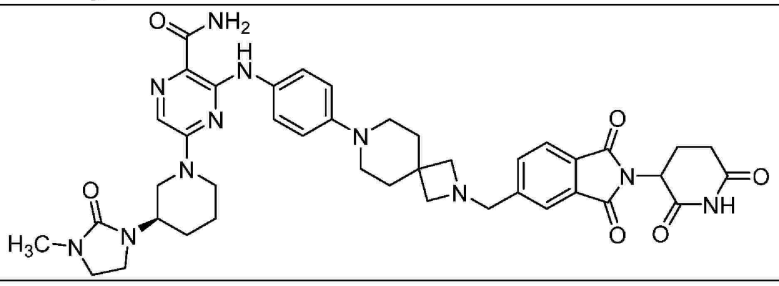
【化９６】

化合物番号	構造
79	
80	
81	
82	
83	

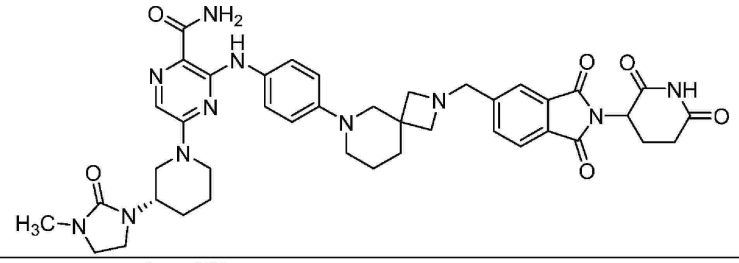
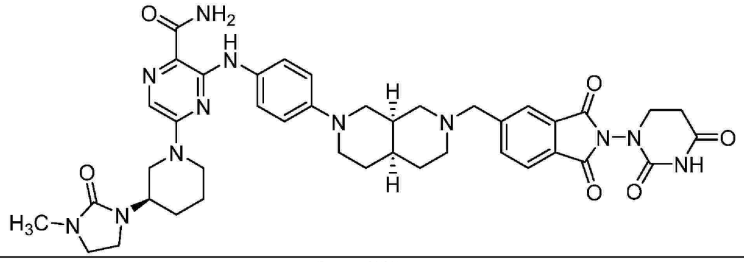
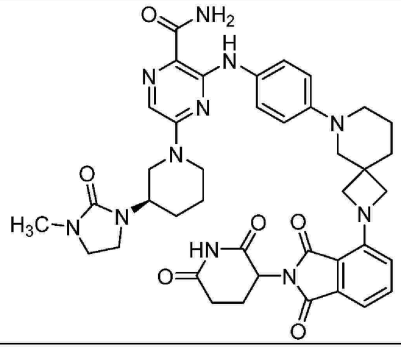
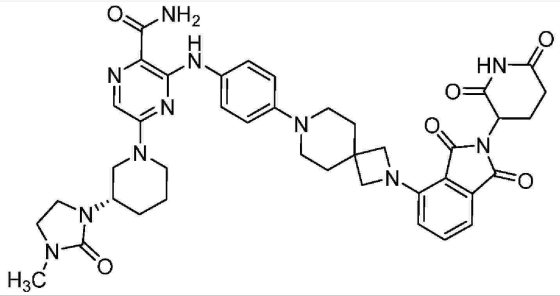
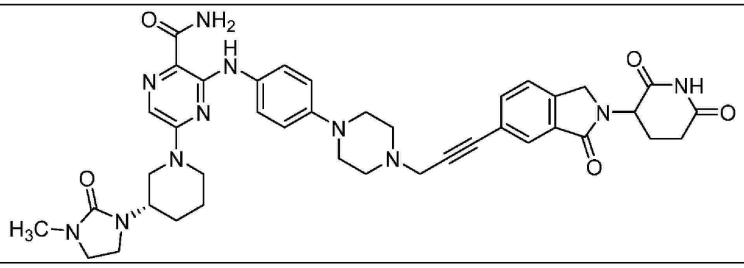
【化９７】

化合物番号	構造
84	
85	
86	
87	
88	

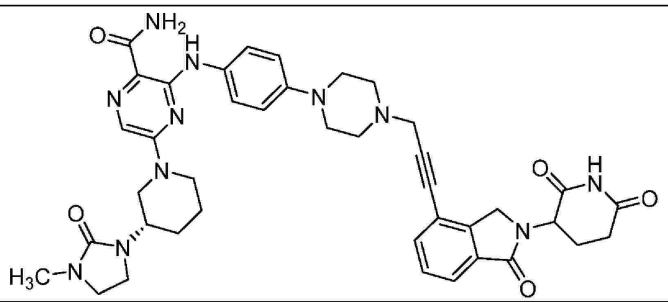
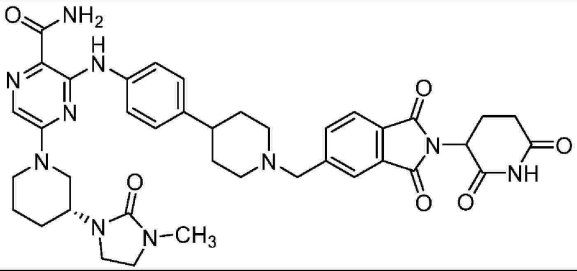
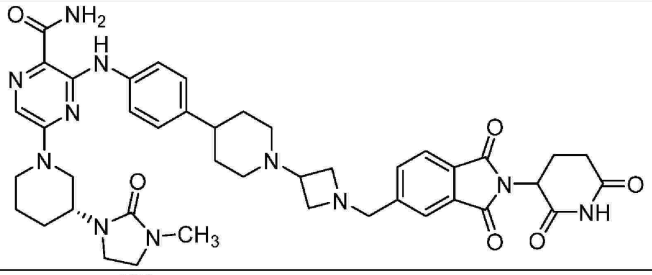
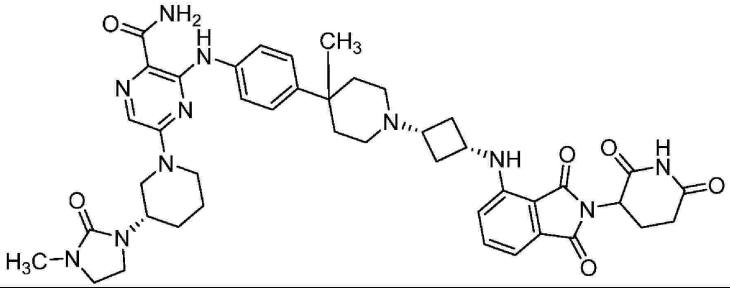
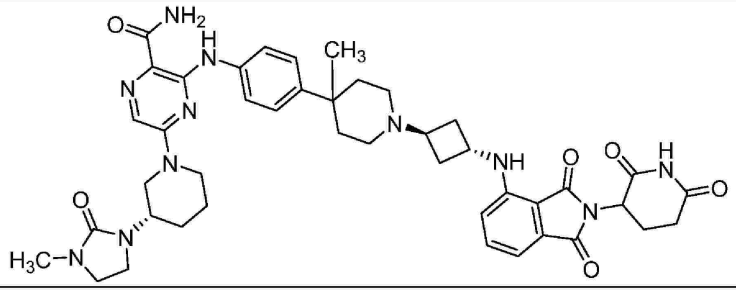
【化９８】

化合物番号	構造
89	
90	
91	
92	
93	

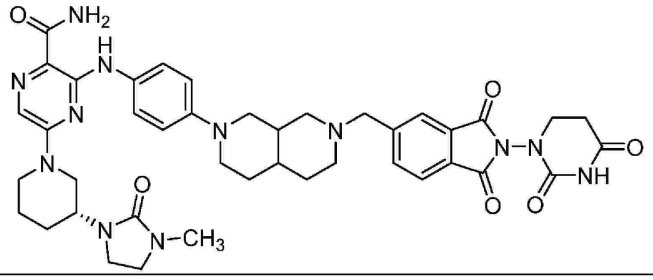
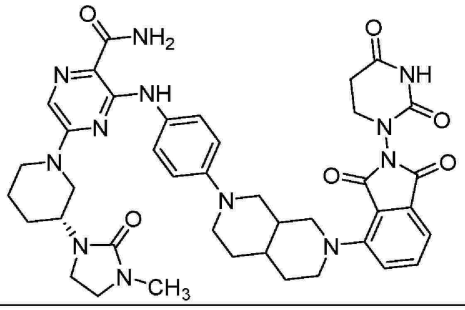
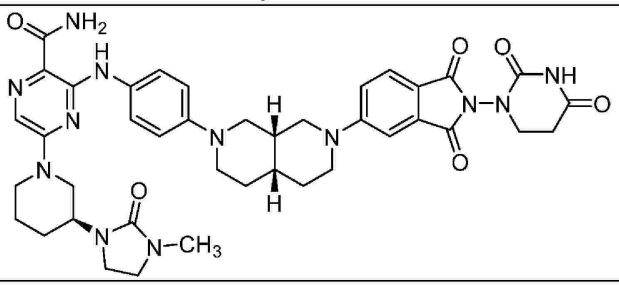
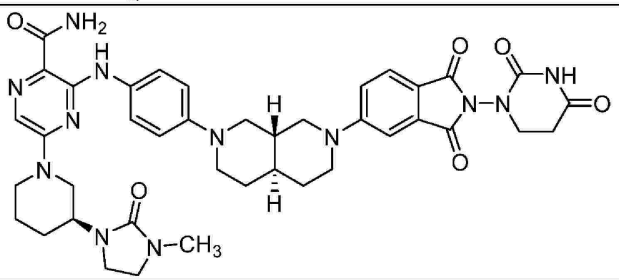
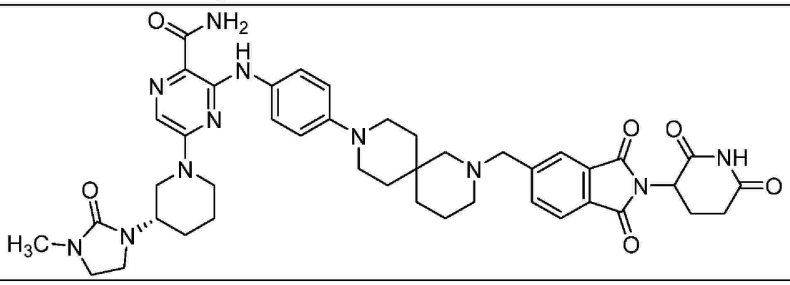
【化９９】

化合物番号	構造
94	
95	
96	
97	
98	

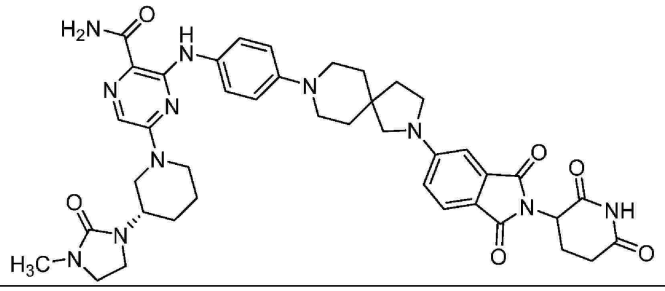
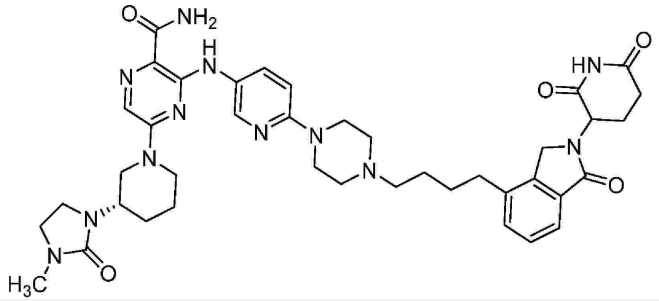
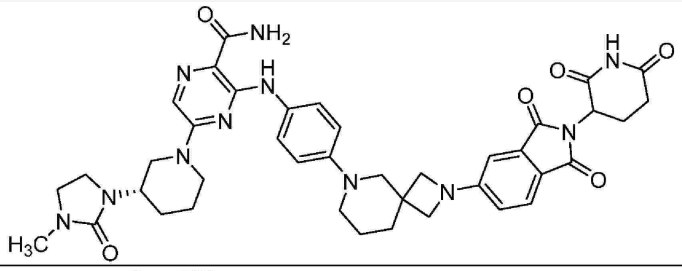
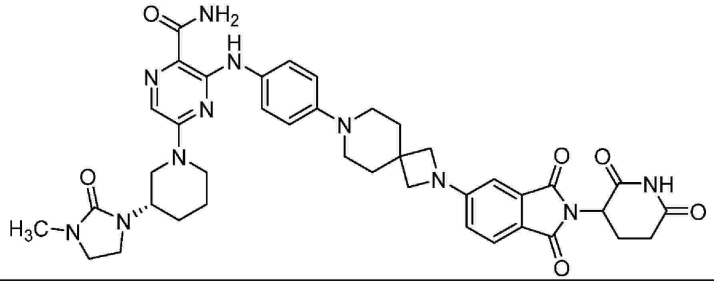
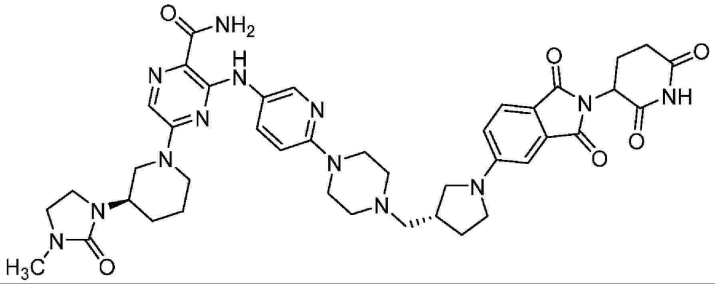
【化１００】

化合物番号	構造
99	
100	
101	
102	
103	

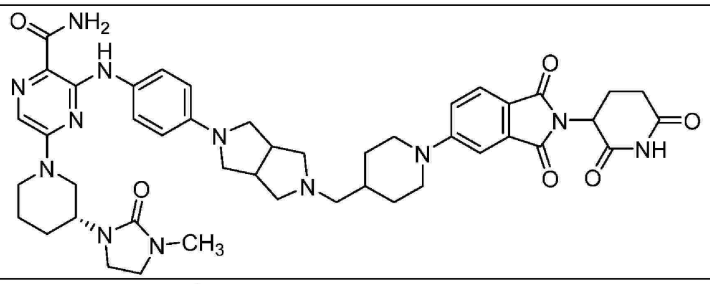
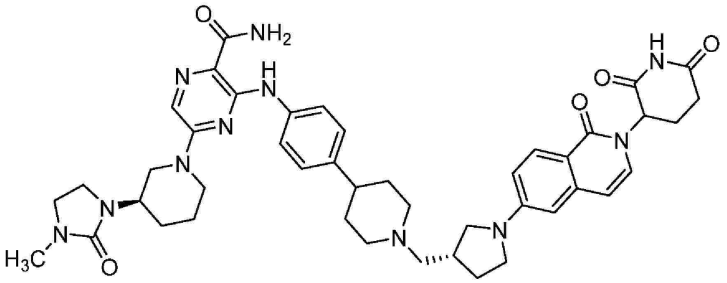
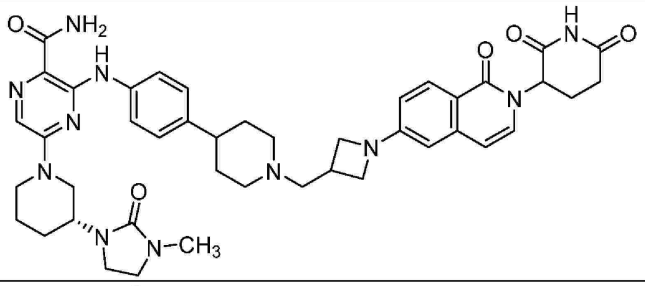
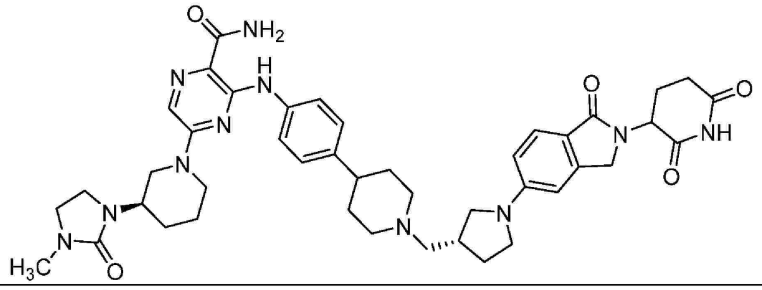
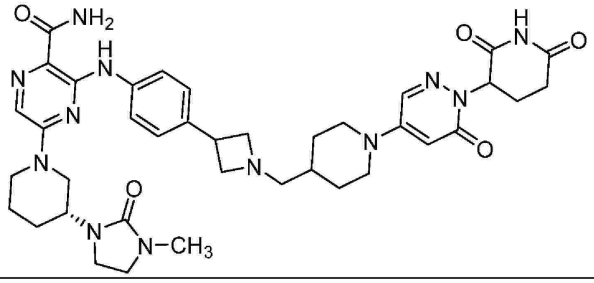
【化１０１】

化合物番号	構造
104	
105	
106	
107	
108	

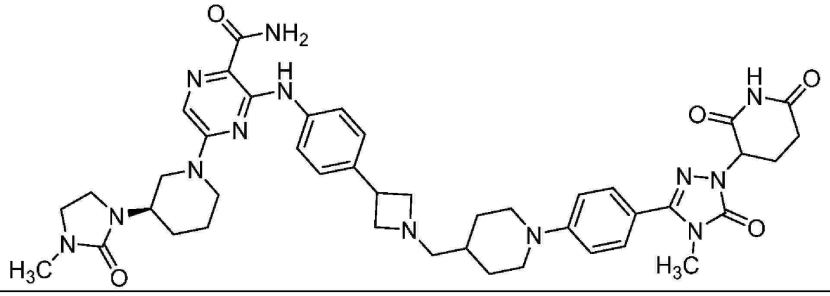
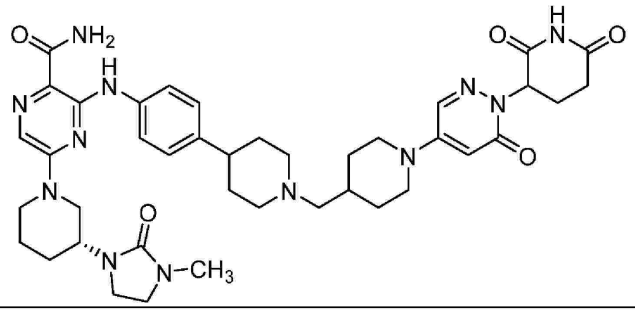
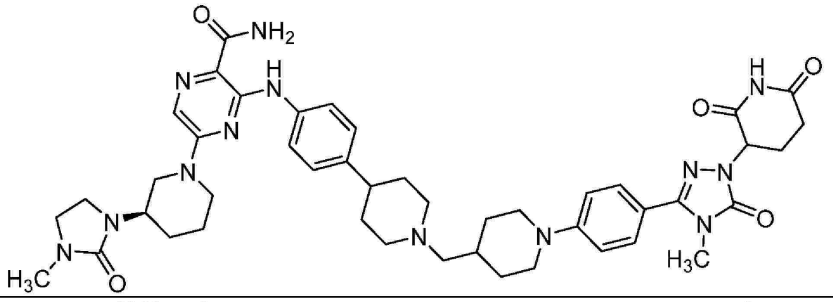
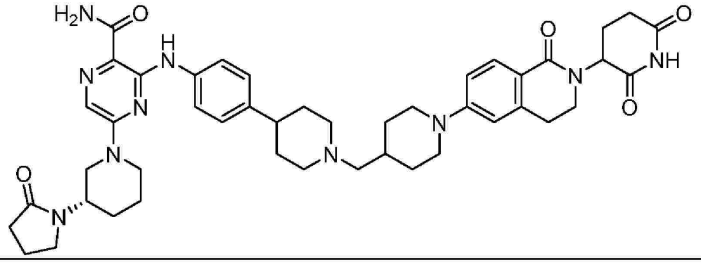
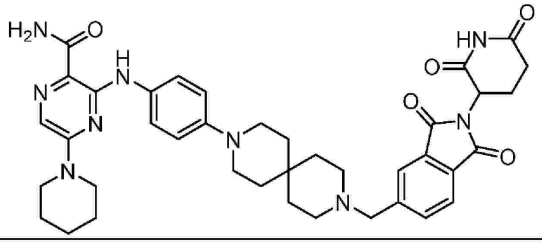
【化１０２】

化合物番号	構造
109	
110	
111	
112	
113	

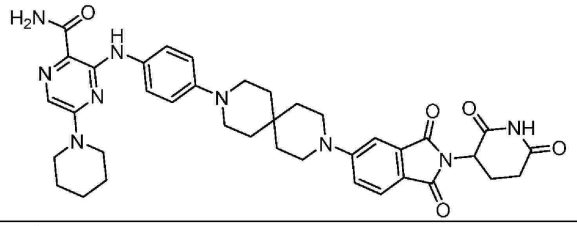
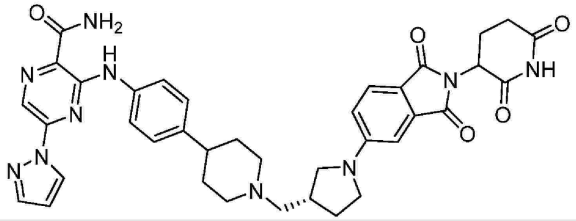
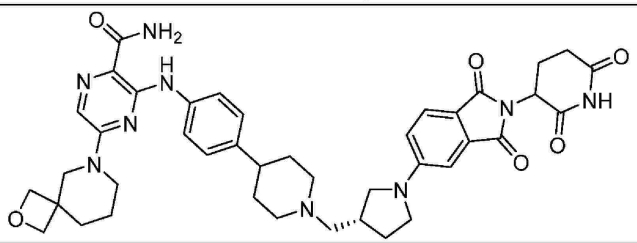
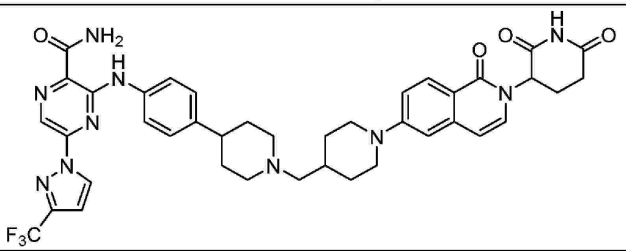
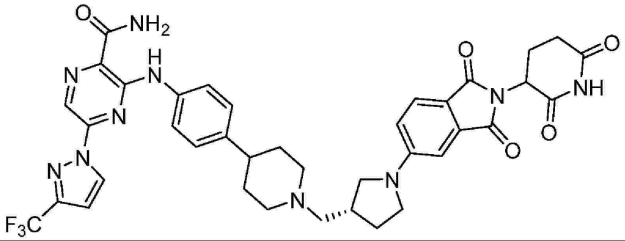
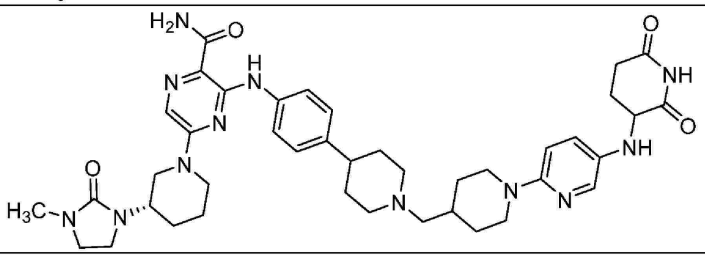
【化１０３】

化合物番号	構造
114	
115	
116	
117	
118	

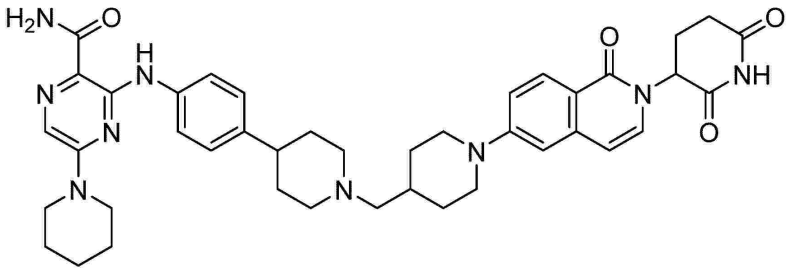
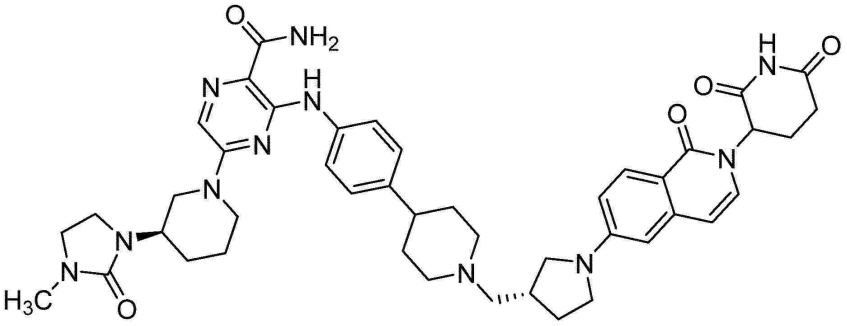
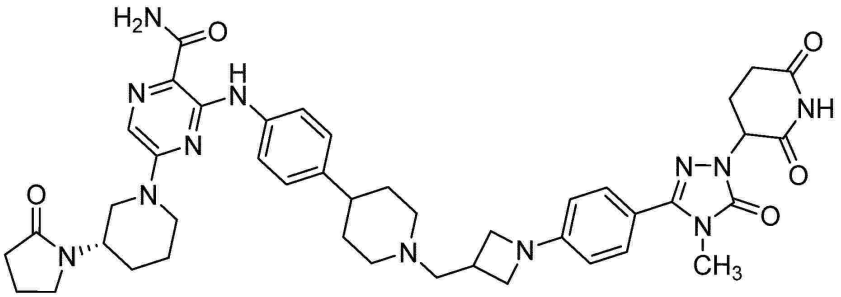
【化１０４】

化合物番号	構造
119	
120	
121	
122	
123	

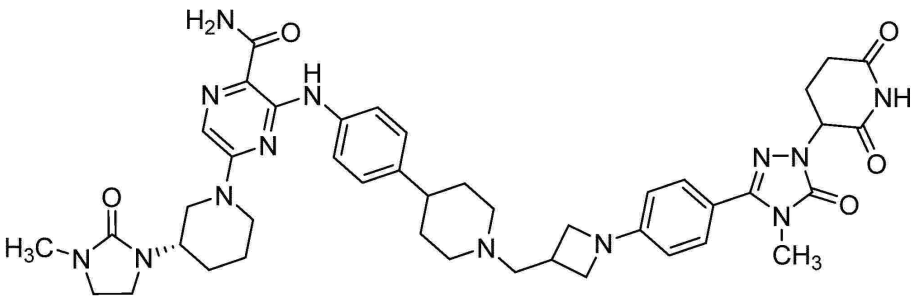
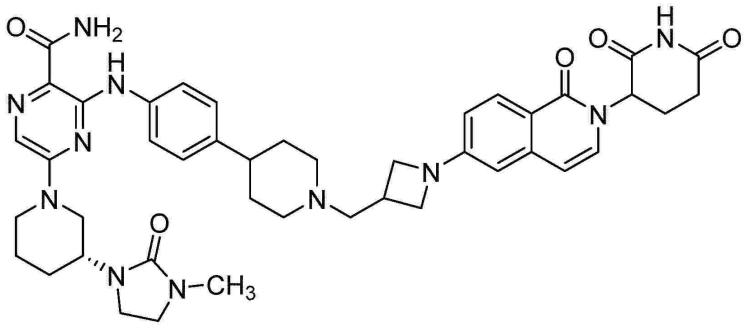
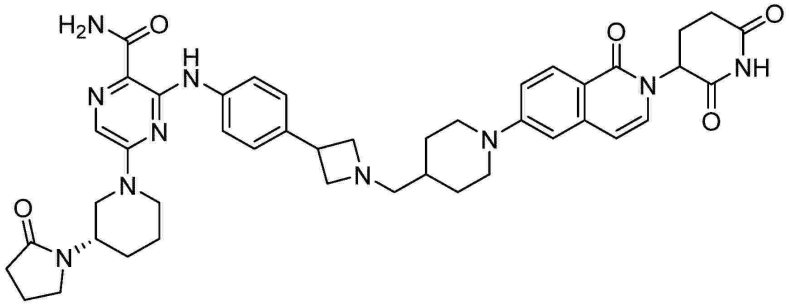
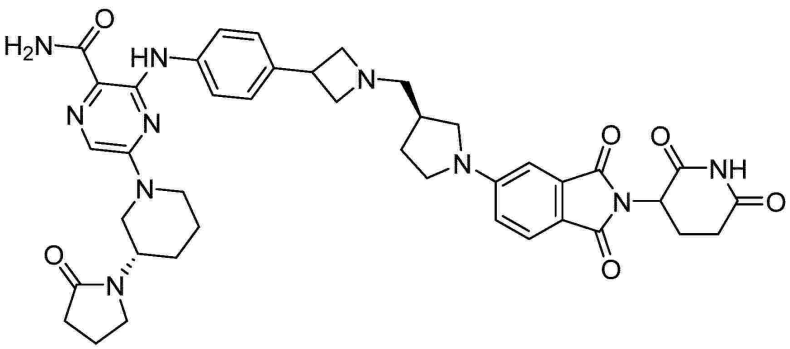
【化１０５】

化合物番号	構造
124	
125	
126	
127	
128	
129	

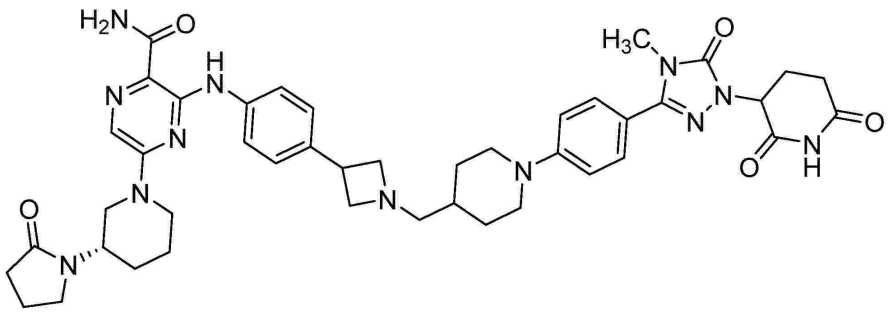
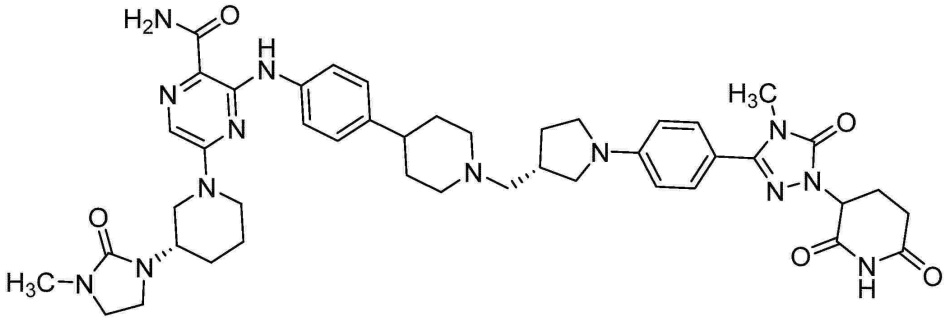
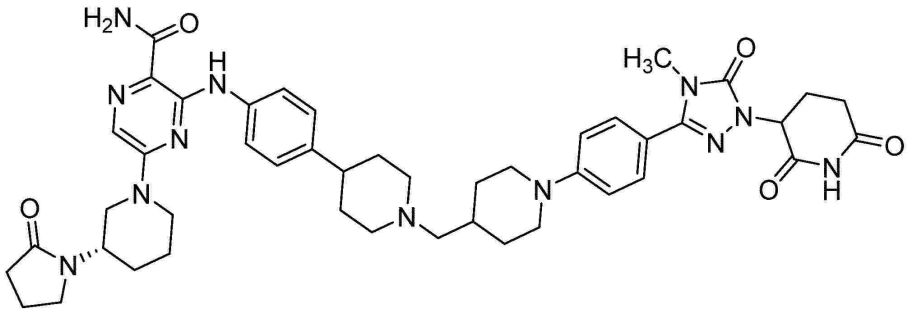
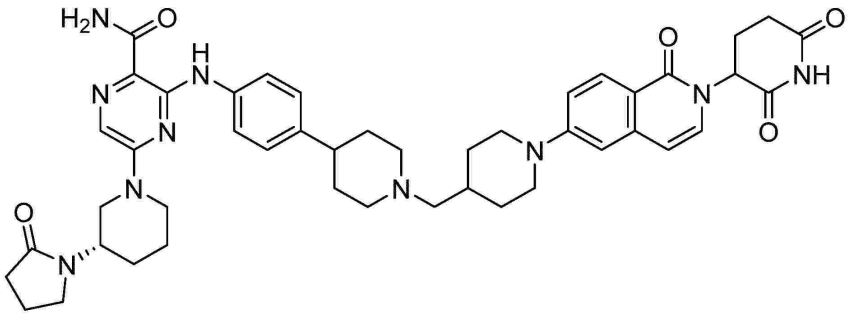
【化１０６】

化合物番号	構造
133	
134	
135	

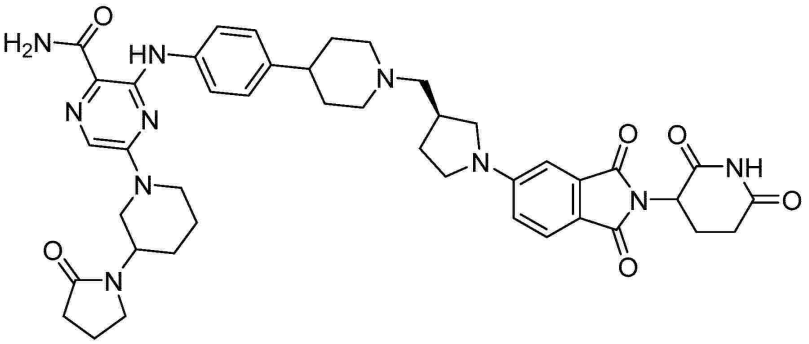
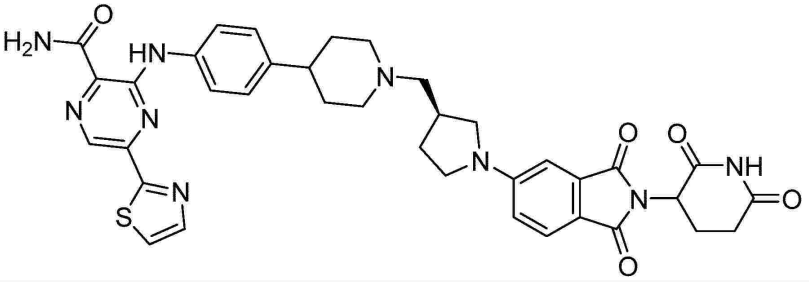
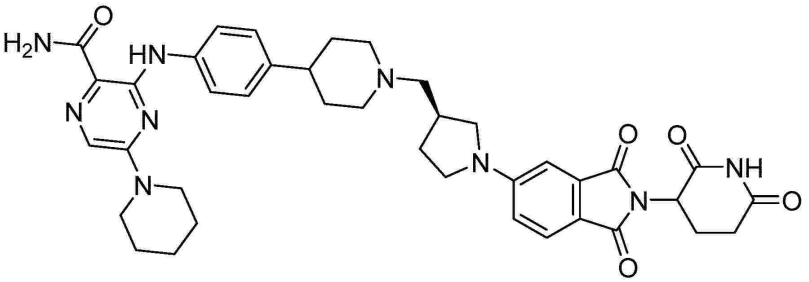
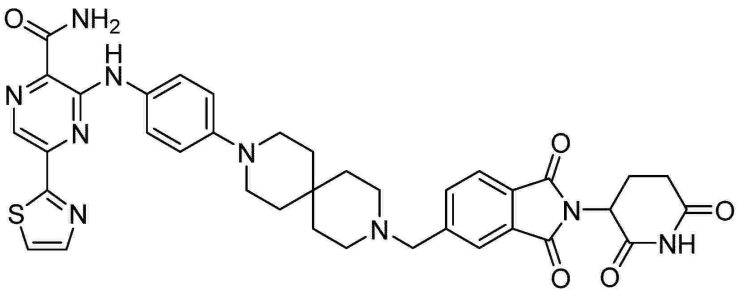
【化１０７】

化合物番号	構造
136	
138	
139	
140	

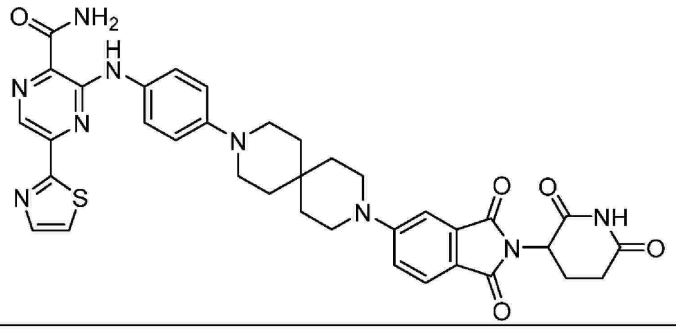
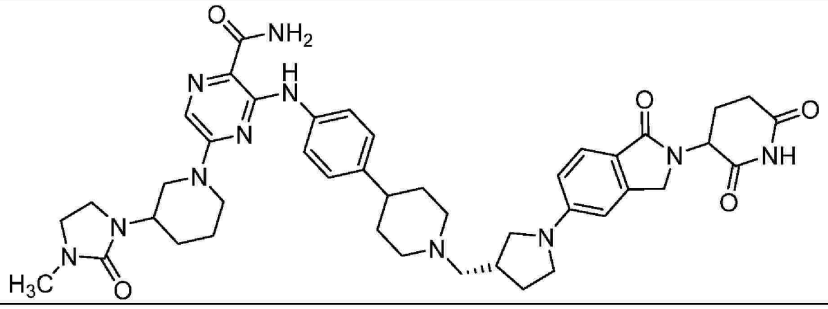
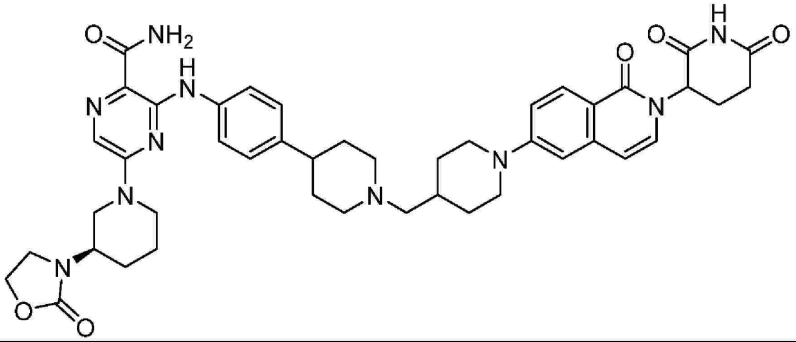
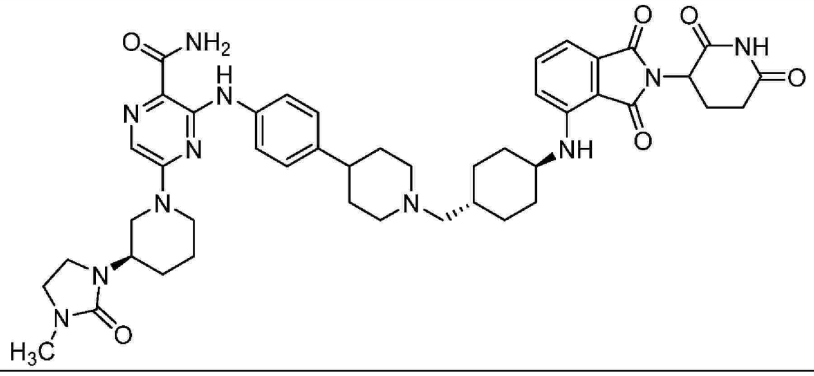
【化１０８】

化合物番号	構造
141	
142	
143	
144	

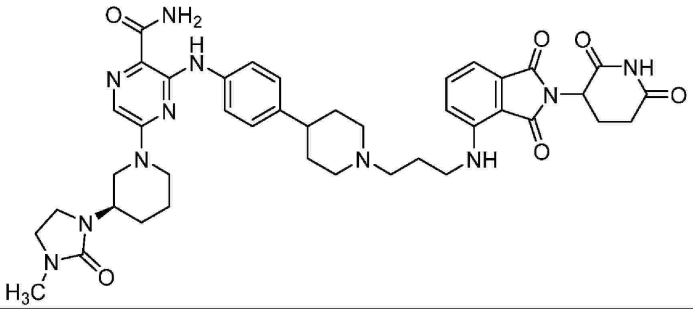
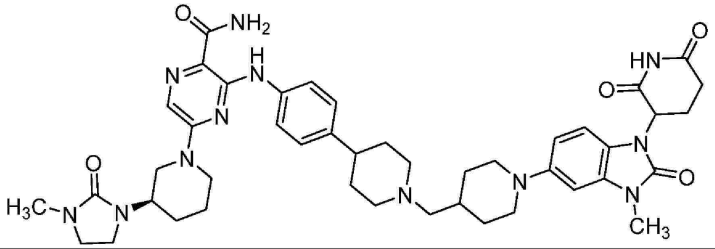
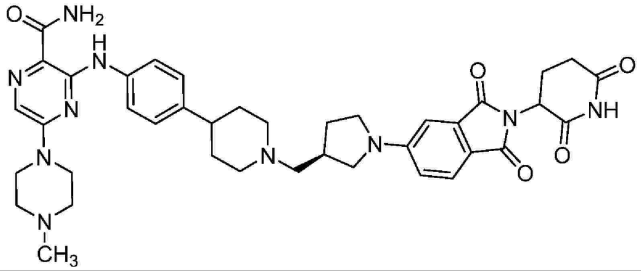
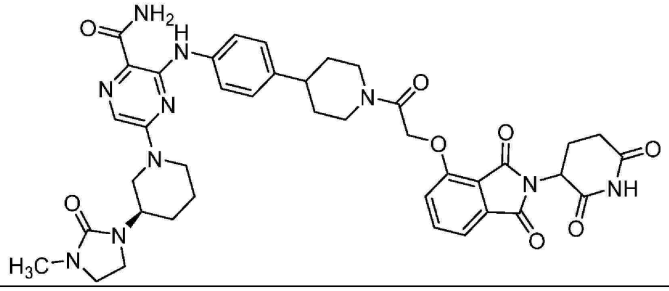
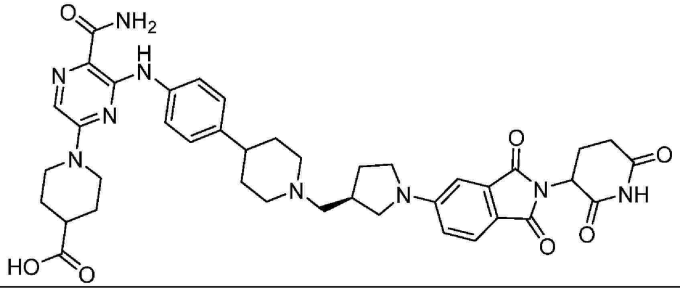
【化１０９】

化合物番号	構造
146	
148	
149	
150	

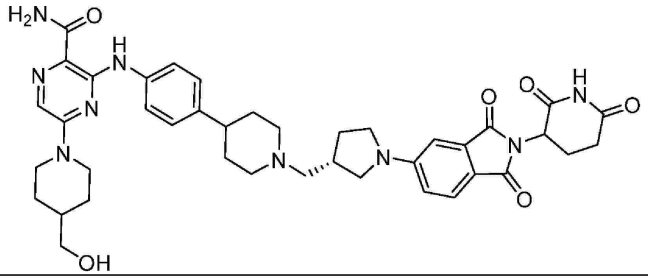
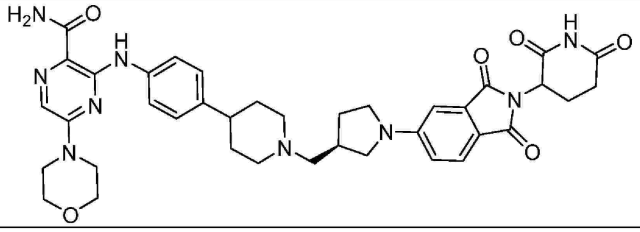
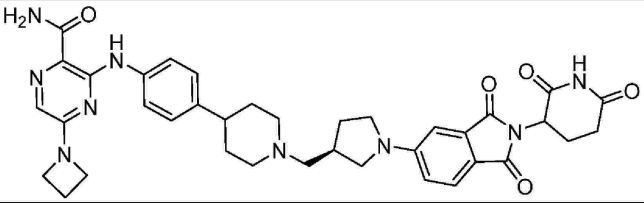
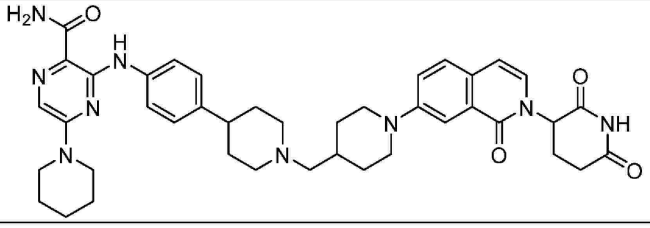
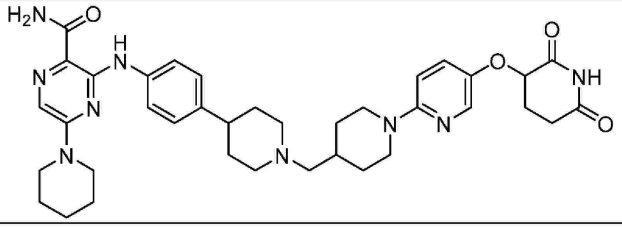
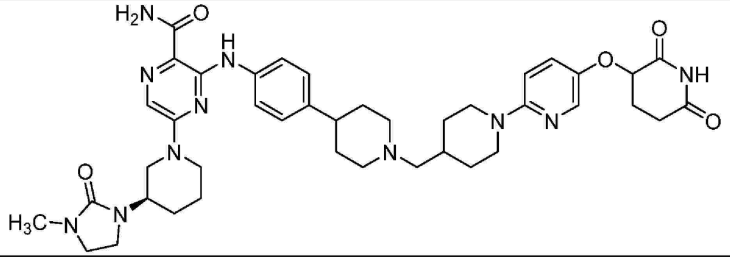
【化１１０】

化合物番号	構造
151	
152	
153	
154	

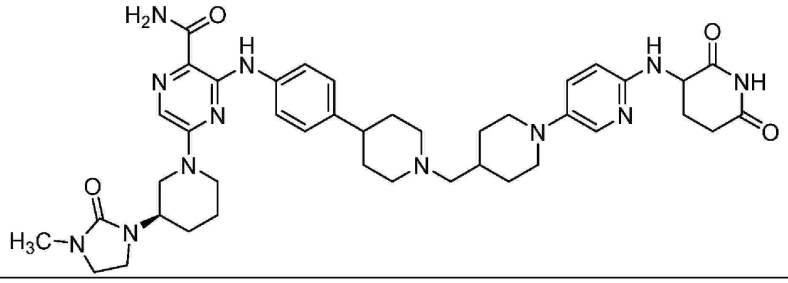
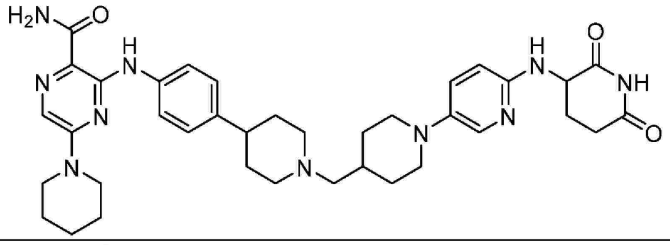
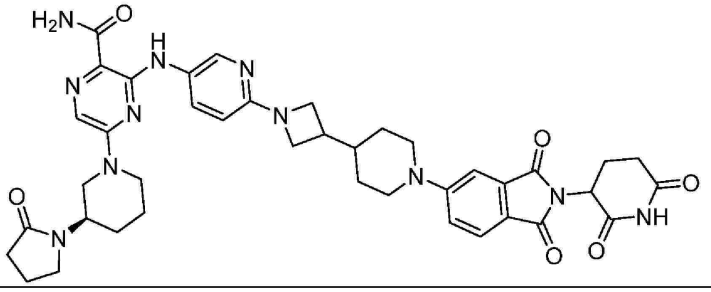
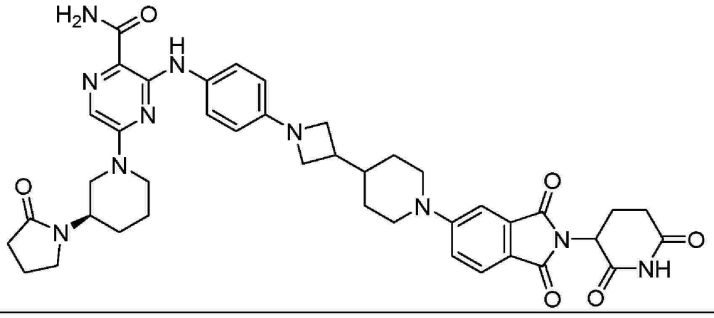
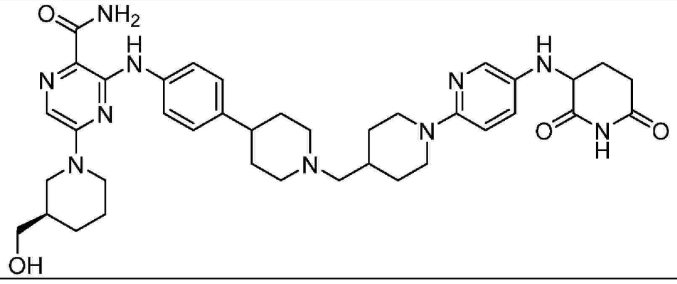
【化１１１】

化合物番号	構造
155	
156	
157	
158	
159	

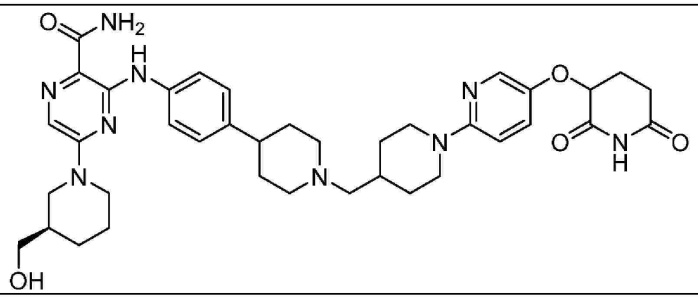
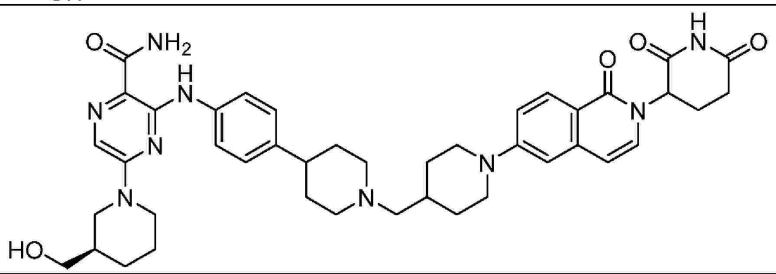
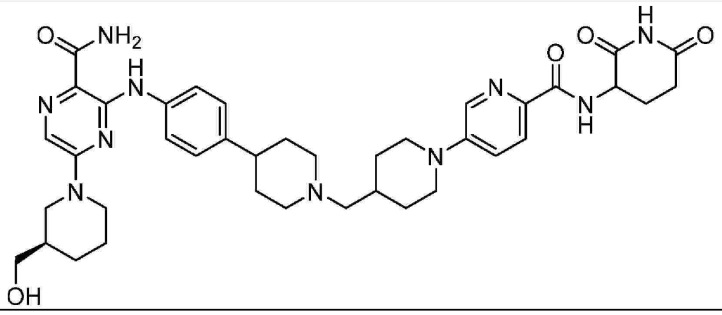
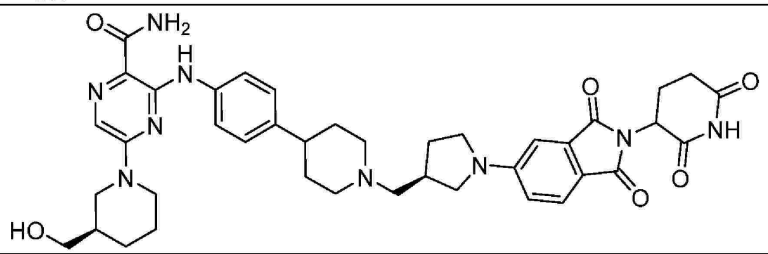
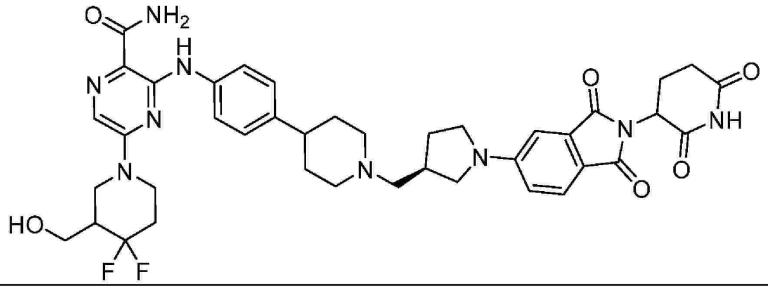
【化１１２】

化合物番号	構造
160	
161	
162	
163	
164	
165	

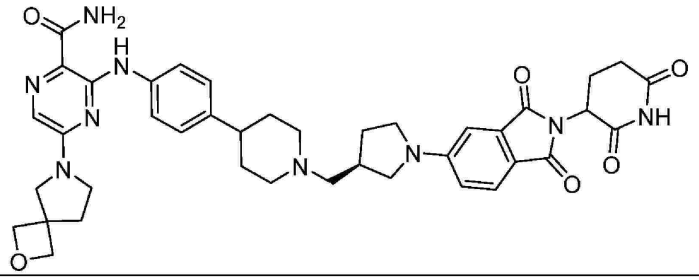
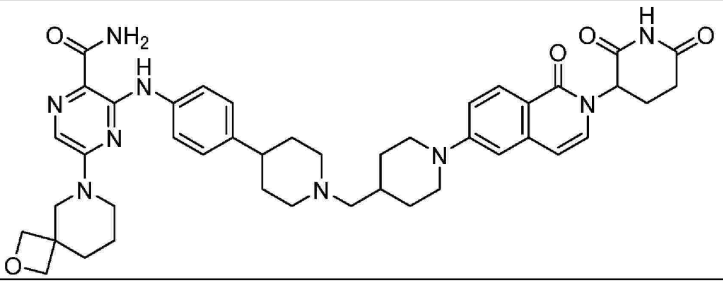
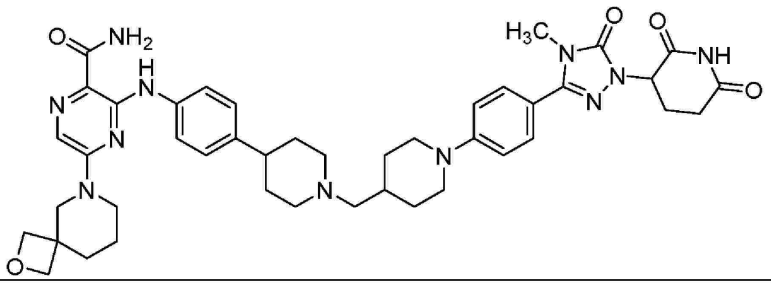
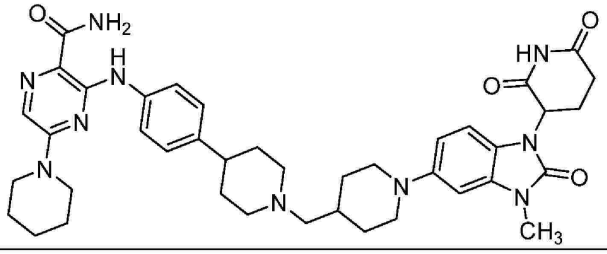
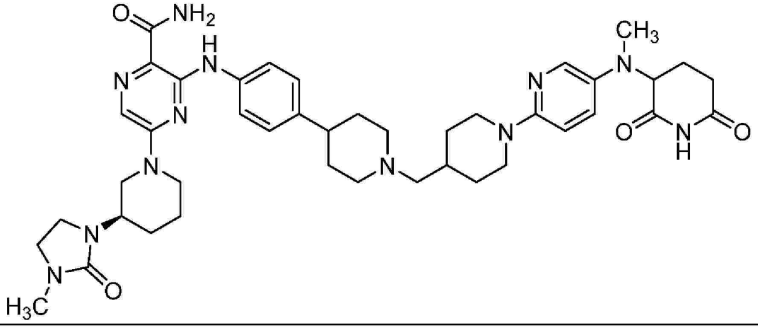
【化１１３】

化合物番号	構造
166	
167	
168	
169	
170	

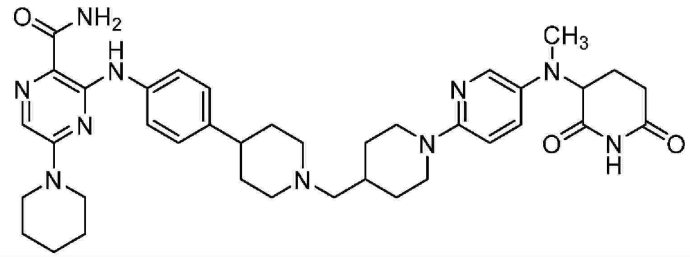
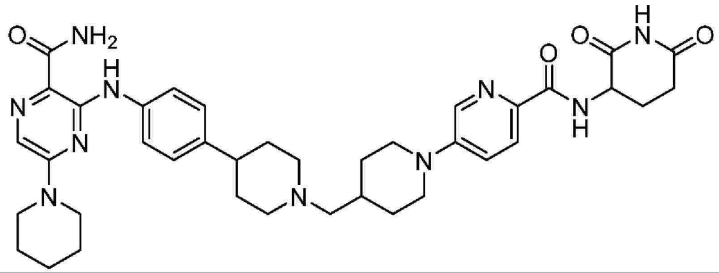
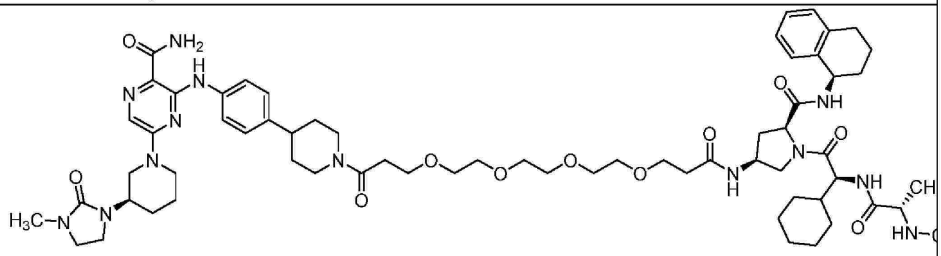
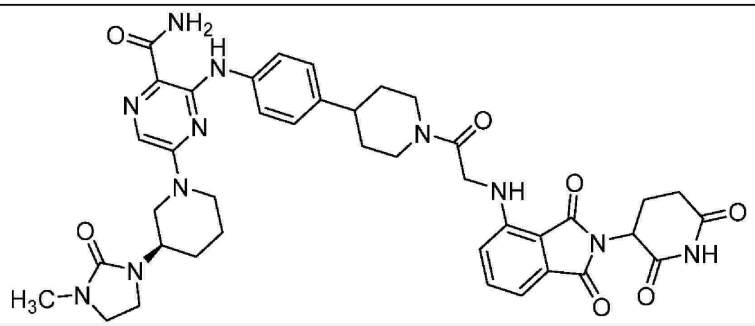
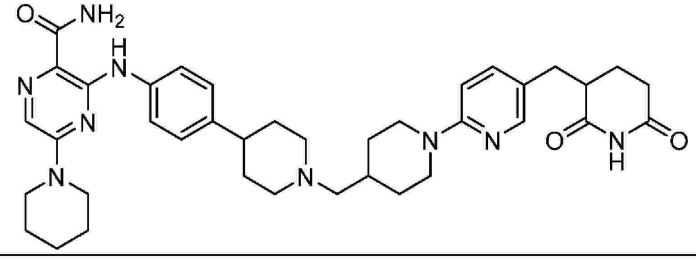
【化１１４】

化合物番号	構造
171	
172	
173	
174	
175	

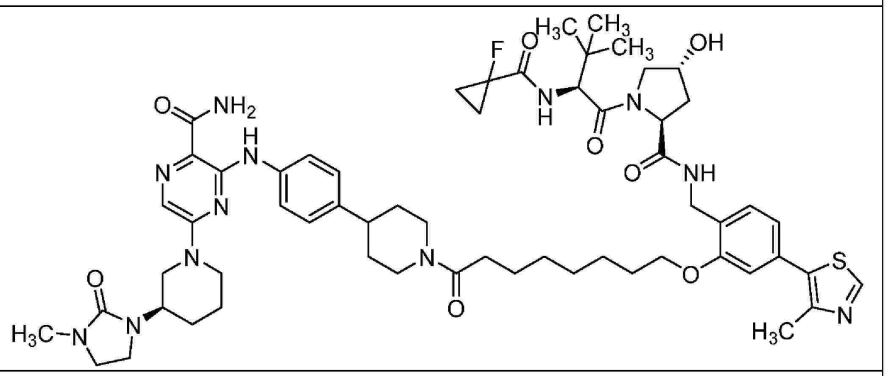
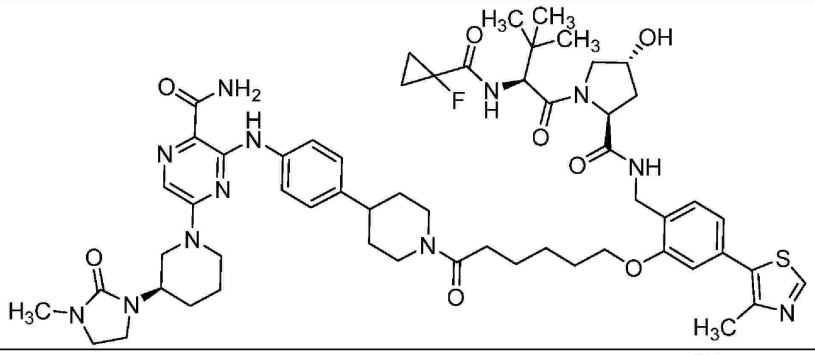
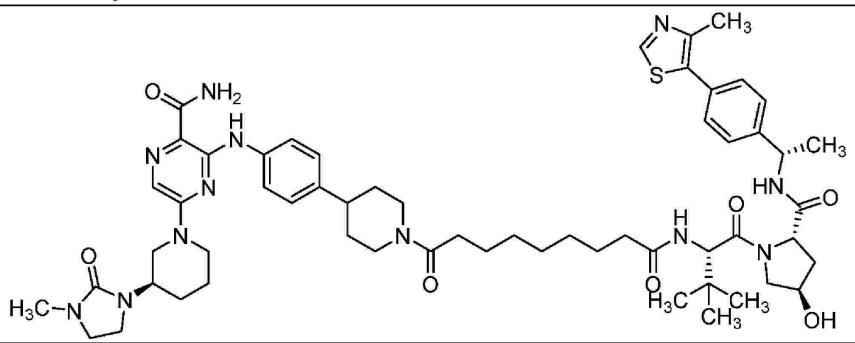
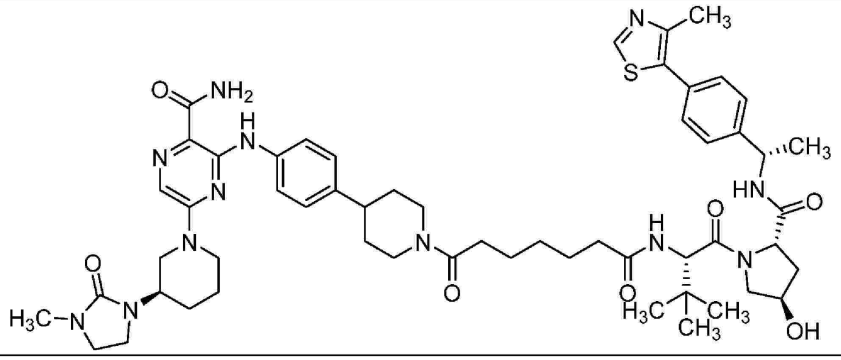
【化１１５】

化合物番号	構造
176	
177	
178	
179	
180	

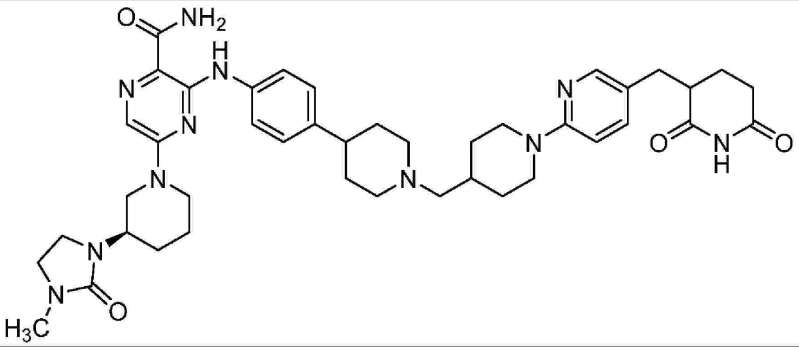
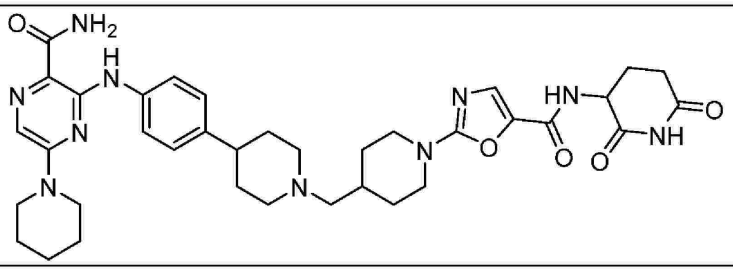
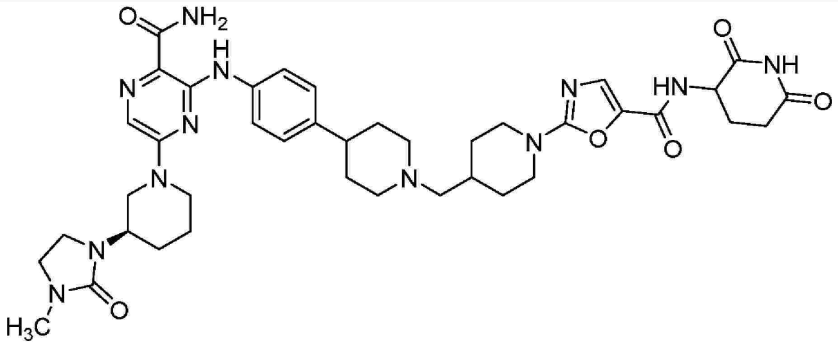
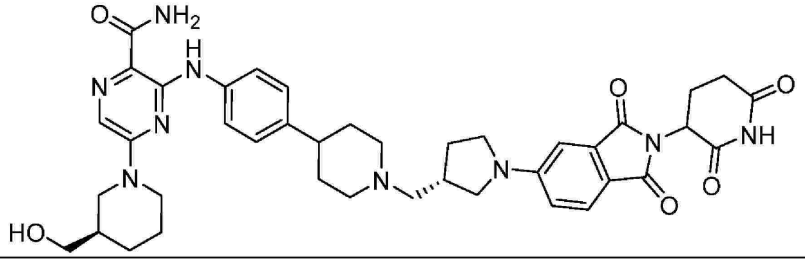
【化１１６】

化合物番号	構造
181	
182	
183	
184	
185	

【化１１７】

化合物番号	構造
186	
187	
188	
189	

【化１１８】

化合物番号	構造
190	
191	
192	
193	

【請求項３０】

請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、ビヒクル、又はアジュバントとを含む医薬組成物。

【請求項３１】

ブルトン型チロシンキナーゼを分解することにより媒介される疾患又は障害の処置に使用するための、前記疾患又は障害が癌である、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項３２】

前記癌が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、ヘアリーセル白血病、マントル細胞リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、辺縁帯リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫から選択される血液癌である、請求項３１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項３３】

ブルトン型チロシンキナーゼを分解することにより媒介される疾患又は障害の処置に使用するための、前記疾患又は障害が自己免疫疾患である、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項３４】

前記自己免疫疾患が、じんま疹、移植片対宿主病、尋常性天疱瘡、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイド症、強直性脊椎炎、抗ＧＢＭ／抗ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管浮腫、自己免疫性自律神経障、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患（ＡＩＥＤ）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、軸索及びニューロン神経障害（ＡＭＡＮ）、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病（ＣＤ）、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発神経障害（ＣＩＤＰ）、慢性再発性多巣性骨髄炎（ＣＲＭＯ）、チャーグ・ストラウス症候群（ＣＳＳ）又は好酸球性肉芽腫症（ＥＧＰＡ）、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎（ＥｏＥ）、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンス症候群、線維筋痛症、線維性肺胞炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）、妊娠性疱疹又は妊娠性類天疱瘡（ＰＧ）、化膿性汗腺炎（反対型ざ瘡）、低ガンマグロブリン血症、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、封入体筋炎（ＩＢＭ）、間質性膀胱炎（ＩＣ）、若年性関節炎、若年性糖尿病（１型糖尿病）、若年性筋炎（ＪＭ）、川崎病、ランバート・イートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状ＩｇＡ病（ＬＡＤ）、ループス、慢性のライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎（ＭＰＡ）、混合性結合組織疾患（ＭＣＴＤ）、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）又はＭＭＮＣＢ、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ（ＰＲ）、ＰＡＮＤＡＳ、傍腫瘍性小脳変性症（ＰＣＤ）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、パリーロンバーグ症候群、毛様体扁平部炎（周辺部ぶどう膜炎）、パーソネージ・ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血（ＰＡ）、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、ＩＩ型、ＩＩＩ型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆（ＰＲＣＡ）、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発軟骨炎、下肢静止不能症候群（ＲＬＳ）、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子及び精巣自己免疫、スティッフパーソン症候群（ＳＰＳ）、亜急性細菌性心内膜炎（ＳＢＥ）、スザック症候群、交感性眼炎（ＳＯ）、高安動脈炎、側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）、血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）、トロサ・ハント症候群（ＴＨＳ）、横断性脊髄炎、１型糖尿病、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、未分化結合組織病（ＵＣＴＤ）、ぶどう膜炎、血管炎、白斑、フォークト・小柳・原田病、並びにウェゲナー肉芽腫症（又は多発血管炎性肉芽腫症）から選択される、請求項３３に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項３５】

ブルトン型チロシンキナーゼを分解することにより媒介される疾患又は障害の処置に使用するための、前記疾患又は障害が癌である、請求項３０に記載の医薬組成物。

【請求項３６】

前記癌が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、非ホジキ

ンリンパ腫、ヘアリーセル白血病、マントル細胞リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、辺縁帯リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫から選択される血液癌である、請求項３５に記載の医薬組成物。

【請求項３７】

ブルトン型チロシンキナーゼを分解することにより媒介される疾患又は障害の処置に使用するための、前記疾患又は障害が自己免疫疾患である、請求項３０に記載の医薬組成物。

【請求項３８】

前記自己免疫疾患が、じんま疹、移植片対宿主病、尋常性天疱瘡、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイド症、強直性脊椎炎、抗ＧＢＭ／抗ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管浮腫、自己免疫性自律神経障、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患（ＡＩＥＤ）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、軸索及びニューロン神経障害（ＡＭＡＮ）、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病（ＣＤ）、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発神経障害（ＣＩＤＰ）、慢性再発性多巣性骨髄炎（ＣＲＭＯ）、チャーグ・ストラウス症候群（ＣＳＳ）又は好酸球性肉芽腫症（ＥＧＰＡ）、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎（ＥｏＥ）、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンス症候群、線維筋痛症、線維性肺胞炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）、妊娠性疱疹又は妊娠性類天疱瘡（ＰＧ）、化膿性汗腺炎（反対型ざ瘡）、低ガンマグロブリン血症、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、封入体筋炎（ＩＢＭ）、間質性膀胱炎（ＩＣ）、若年性関節炎、若年性糖尿病（１型糖尿病）、若年性筋炎（ＪＭ）、川崎病、ランバート・イートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状ＩｇＡ病（ＬＡＤ）、ループス、慢性のライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎（ＭＰＡ）、混合性結合組織疾患（ＭＣＴＤ）、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）又はＭＭＮＣＢ、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ（ＰＲ）、ＰＡＮＤＡＳ、傍腫瘍性小脳変性症（ＰＣＤ）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、パリーロンバーグ症候群、毛様体扁平部炎（周辺部ぶどう膜炎）、パーソネージ・ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血（ＰＡ）、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、ＩＩ型、ＩＩＩ型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆（ＰＲＣＡ）、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発軟骨炎、下肢静止不能症候群（ＲＬＳ）、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子及び精巣自己免疫、スティッフパーソン症候群（ＳＰＳ）、亜急性細菌性心内膜炎（ＳＢＥ）、スザック症候群、交感性眼炎（ＳＯ）、高安動脈炎、側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）、血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）、トロサ・ハント症候群（ＴＨＳ）、横断性脊髄炎、１型糖尿病、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、未分化結合組織病（ＵＣＴＤ）、ぶどう膜炎、血管炎、白斑、フォークト・小柳・原田病、並びにウェゲナー肉芽腫症（又は多発血管炎性肉芽腫症）から選択される、請求項３７に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

[0001] 本ＰＣＴ出願は、２０１８年１０月１５日に出願された米国仮特許出願第６２／７４５，７８６号；２０１８年１１月１５日に出願された米国仮特許出願第６２／７６７，８１９号；２０１９年４月１９日に出願された米国仮特許出願第６２／８３６，３９８号；２０１９年８月１６日に出願された米国仮特許出願第６２／８８７，８１２号；及び２０１９年９月１８日に出願された米国仮特許出願第６２／９０１，９８４号の利益を主張する。これらの文献のそれぞれは、参照によってその全体が本明細書に援用される。

【０００２】

発明の分野

[0002] 本発明は、標的ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）をタンパク質分解するための新規の二官能性化合物と、ＢＴＫにより調節される疾患を処置するための方法とを提供する。

【背景技術】

【０００３】

背景

[0003] Ｂ細胞受容体（ＢＣＲ）シグナル伝達は、Ｂ細胞の発生、並びに成熟Ｂ細胞の活性化、シグナル伝達及び生存を制御する。ＢＣＲシグナル伝達経路の誤制御は、Ｂ細胞機能が関わる多数の疾患徴候に関連し、Ｂ細胞及びＢＣＲシグナル伝達を標的にすることは、明白な治療可能性を有する（Woyach, et al.; Blood. 120(6); 1175-1184. 2012）。例えば、ＣＤ２０を標的にするモノクローナル抗体によるＢ細胞の欠乏は、Ｂ細胞悪性腫瘍並びに自己免疫性疾患及び炎症性疾患の処置において有意な効果を有する（Cang, et al.; J Hematolo Oncol. 5; 64, 2012）。

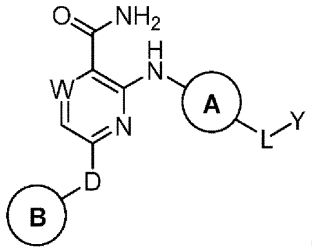
【０００４】

[0004] ＢＴＫはキナーゼのＴＥＣファミリーのメンバーであり、ＢＣＲ経路において極めて重要なシグナル伝達ハブである。ＢＴＫの突然変異は、Ｂ細胞の成熟が損なわれて免疫グロブリン産生の低下が生じるＸ連鎖無ガンマグロブリン血症（ＸＬＡ）を引き起こす（Hendriks, et al.; Expert Opin Ther Targets 15; 1002-1021, 2011）。Ｂ細胞のシグナル伝達及び機能におけるＢＴＫの中心的役割により、ＢＴＫは、Ｂ細胞悪性腫瘍並びに自己免疫性疾患及び炎症性疾患の魅力的な治療標的になる。ＢＴＫの共有結合型阻害薬(covalent inhibitor)であるイブルチニブは、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）及び他のＢ細胞悪性腫瘍、並びに移植片対宿主病（ＧｖＨＤ）を処置するために認可されている（Miklos, et al.; Blood. 120(21); 2243-2250. 2017）。現在、イブルチニブ及び第二世代ＢＴＫ阻害薬は、関節リウマチなどの腫瘍及び免疫関連徴候に対して研究されている（Akinleye, et al.; J of Hematolo Oncol. 6: 59, 2013；Liu, et al.; J Pharm and Exper Ther. 338(1): 154-163. 2011；Di Paolo, et al.; Nat Chem Biol. 7(1): 41-50. 2011）。

【０００５】

[0005] 化学量論的な阻害の代替手段として、ＢＴＫのタンパク質分解は、ＢＣＲシグナル伝達を効果的に遮断することによりＢ細胞機能に劇的な結果をもたらし得る。ＢＴＫタンパク質の除去は、ＢＴＫキナーゼ活性、並びにＢＴＫの任意のタンパク質相互作用又は足場機能を排除し得る。ＢＴＫの特異的分解は、ＢＴＫをユビキチンリガーゼに補充するためにヘテロ二官能性小分子を使用し、それにより、ＢＴＫのユビキチン化及びプロテアソーム分解を促進することで達成され得る。レナリドミド又はポマリドミドなどのサリドマイド誘導体は、潜在的な基質をユビキチンリガーゼ複合体の成分であるセレブロン（ＣＲＢＮ）に補充するために使用することができる。この独特の治療アプローチは、化学量論的なＢＴＫ阻害の機序とは異なる、ＢＴＫ活性及びＢＣＲシグナル伝達を妨害するための作用機序を提示し得る。さらに、この分解アプローチは、ＢＴＫＣ４８１Ｓ突然変異型を効果的に標的にし得る。この突然変異は臨床的に観察されており、イブルチニブによる阻害に対する抵抗性を付与する（Woyach, et al.; Blood. 120(6): 1175-1184. 2012）。

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
［0006］ 現在、ユビキチンタンパク質分解経路を介してＢＴＫのタンパク質分解を誘発することができる二官能性分子が依然として必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
発明の概要
［0007］ 本発明は、ユビキチンタンパク質分解経路を介してＢＴＫのタンパク質分解を誘発する二官能性化合物を提供する。
【０００８】
［0008］ 本発明は、式（Ａ）
【化１】

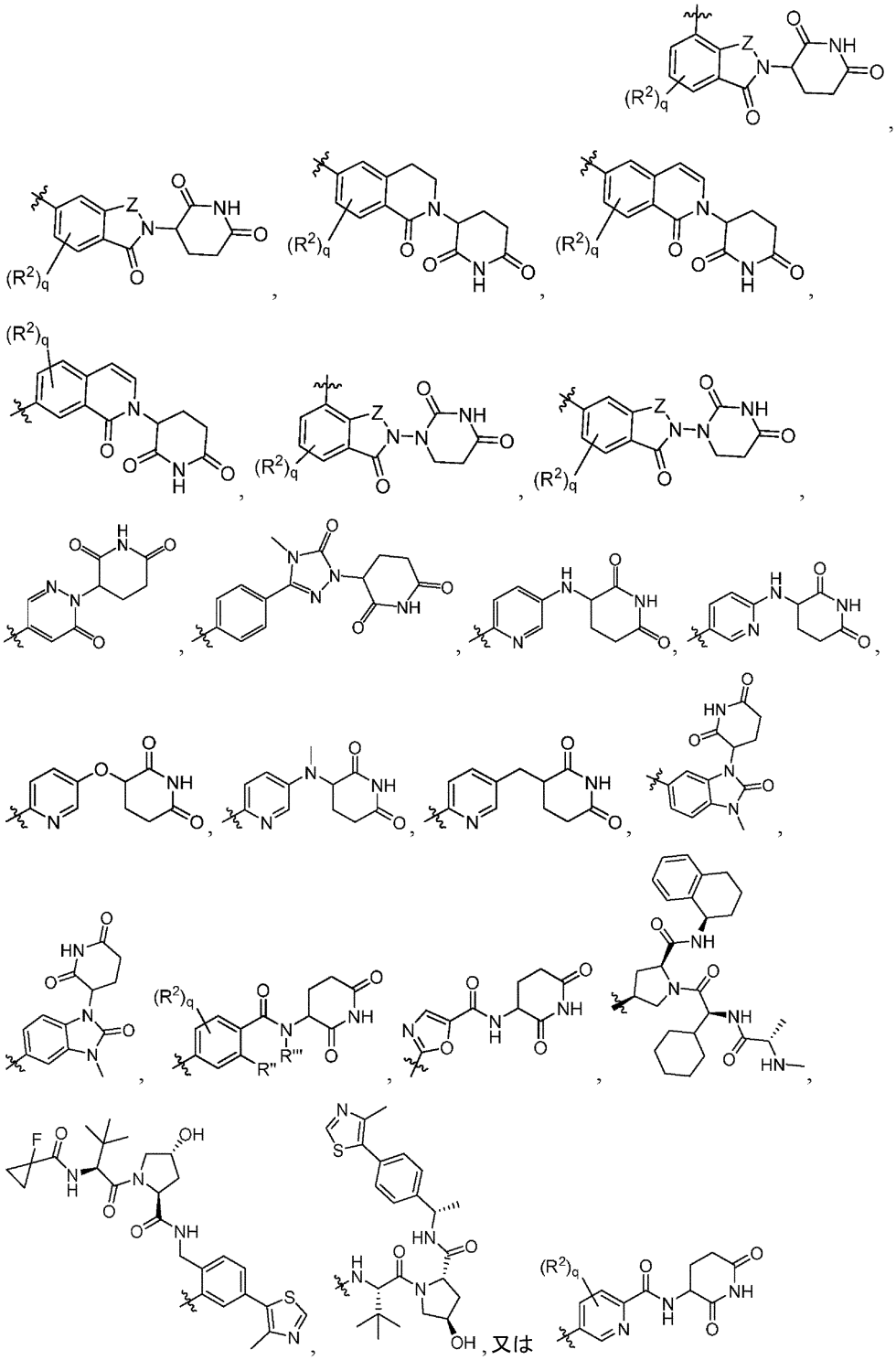


(A)

の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、上記式中、Ｗは、ＣＨ又はＮであり；Ｄは、結合又は－ＮＨ－であり；環Ａは、フェニル、９～１０員の二環式アリール、５～６員の部分若しくは完全不飽和単環式複素環、又は９～１０員の二環式ヘテロアリールであり、環Ａの単環式複素環及び二環式ヘテロアリールはそれぞれ、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し、環Ａは、任意選択的に且つ独立して、ハロ、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、NH_2、及び任意選択的に置換された$C_{1\sim6}$アルキルから選択される３個までの置換基によって置換されており；環Ｂは、フェニル、５～６員のヘテロアリール、４～６員のヘテロシクロアルキル、又は８～１０員（例えば、８～９員又は９～１０員）のスピロ二環式複素環であり、環Ｂは任意選択的に置換されており、環Ｂのヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；Ｌは、$-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$であり；X^1は、結合、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、$-(O-CH_2-CH_2)_m-$、－Ｏ（C_6H_4）－、$-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$、－$C_{1\sim5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ若しくは縮合二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、X^1の単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、$-CH_3$によって任意選択的に置換されており；X^2は、結合、$-(O-CH_2-CH_2)_n-$、$-(CH_2-CH_2-O)_n-$、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－$C_{1\sim5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；X^3は、結合、－$C_{1\sim8}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、$-(O-CH_2-CH_2)_p-$、$-(CH_2-CH_2-O)_p-$、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、$-CH_3$によって任意選択的に置換されており；X^4は、結合、$-CH_2-CH_2-N$（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－$C_{1\sim4}$アルキル－、$-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$、５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和炭素環、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；X^5

は、結合、－Ｃ１～４アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ１～３アルキルであり；且つ、ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数（例えば、１、２、又は３）であり；且つ、Ｙは、

【化２】



であり、ここで、各Ｒ２は独立して、ハロ、－ＣＮ、又はＣ１～４アルキルであり、ここで、各Ｃ１～４アルキルは、任意選択的に且つ独立して、ハロ、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＮＨ２、－ＮＨ２、又は－ＣＦ３のうちの３個までのもので置換されており；各Ｒ”及びＲ”’は独立してＨであるか、或いはこれらが結合する原子と一緒に５～６員の部分不飽和又は完全不飽和ベンゾ縮合複素環を形成し；各Ｚは、－Ｃ（ＲＡ）２－又は－Ｃ（Ｏ）－

であり；各R^Aは独立して、－Ｈ又はＣ$_{1～4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

【０００９】

［0009］ いくつかの実施形態において、環Ｂは、１～２個の窒素原子を有する任意選択的に置換された５～６員のヘテロシクロアルキルである。

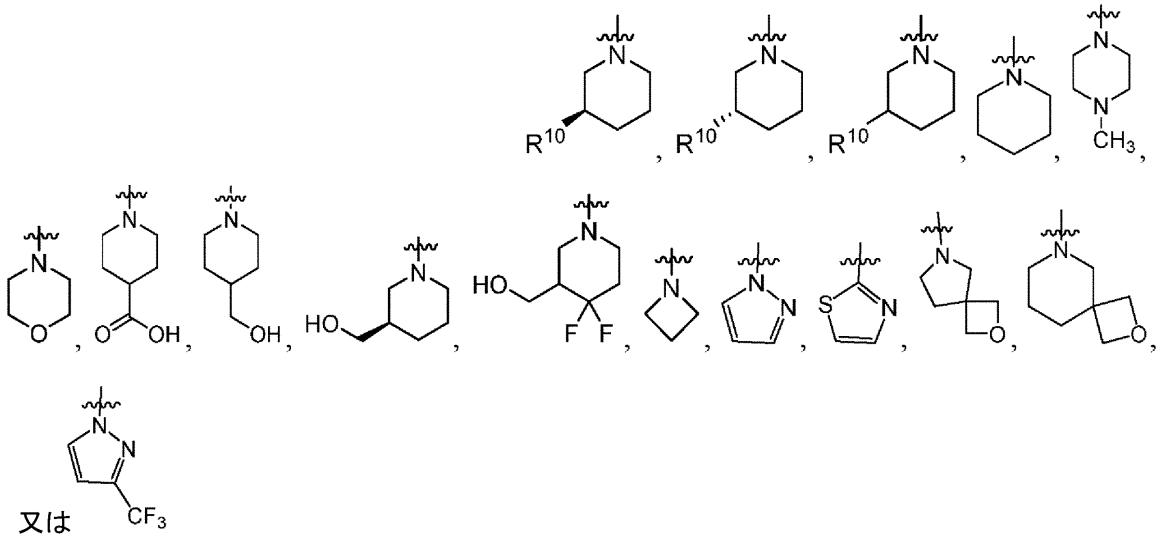
【００１０】

［0010］ いくつかの実施形態において、環Ｂは、Ｎ及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～６員のヘテロアリールである。

【００１１】

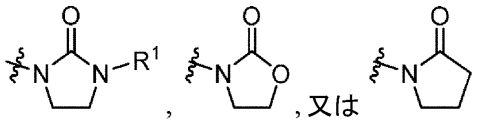
［0011］ いくつかの実施形態において、環Ｂは、

【化３】



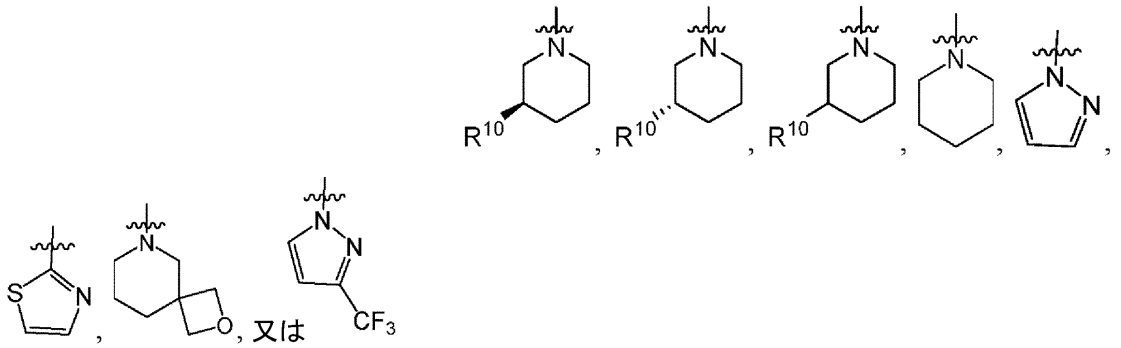
であり、ここで、R^{10}は、

【化４】



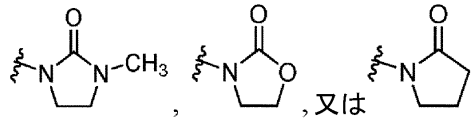
であり、且つR^1は、Ｃ$_{1～4}$アルキル基である。例えば、環Ｂは、

【化５】



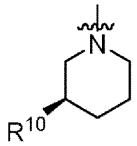
であり、ここで、R^{10}は、

【化６】



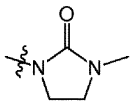
である。そして、ある例では、環Ｂは、

【化７】



である。他の例では、Ｒ^{10}は、

【化８】

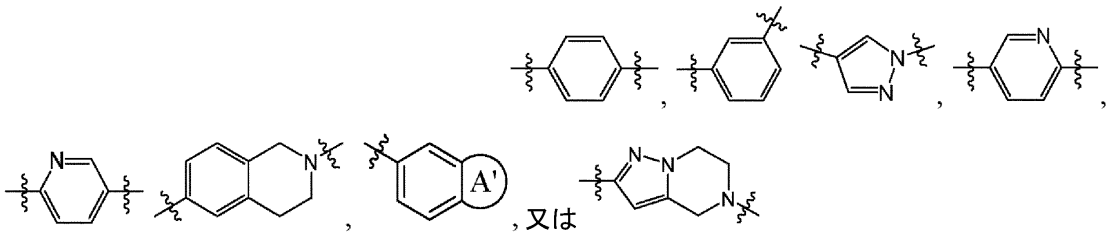


である。

【００１２】

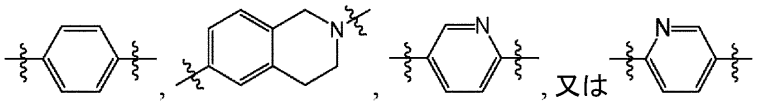
［0012］いくつかの実施形態において、環Ａは、

【化９】



であり、ここで、環Ａ’は、それが縮合されるフェニル環と一緒に９～１０員の二環式アリール又は９～１０員の二環式ヘテロアリールを形成し、ここで、二環式ヘテロアリール（すなわち、環Ａ’を含む二環式ヘテロアリール）は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する。例えば、環Ａは、

【化１０】



である。

【００１３】

［0013］いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、及びＸ^{5}の少なくとも１つは、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、又は－ＣＨ$_{2}$－である。

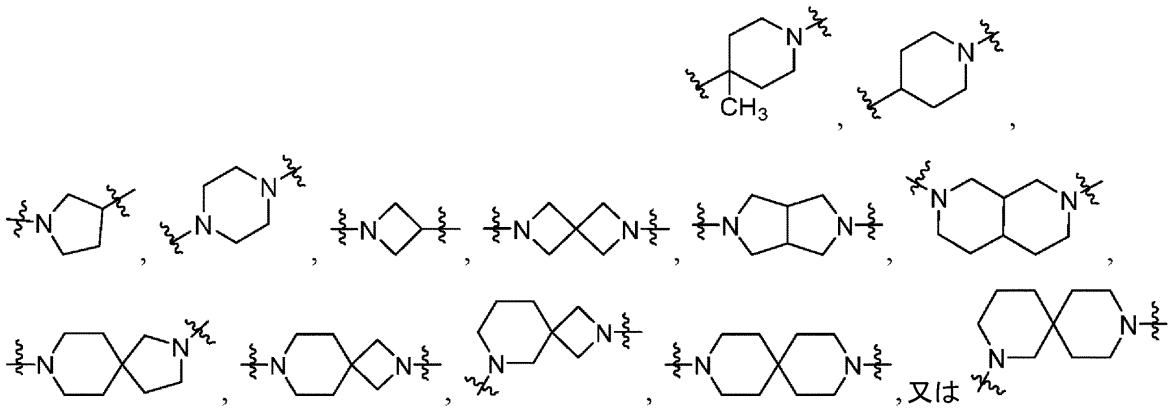
【００１４】

［0014］いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。

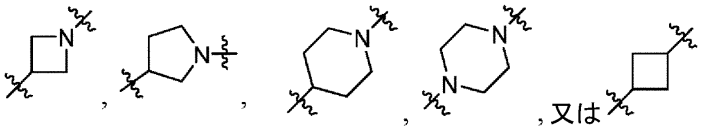
【００１５】

［0015］いくつかの実施形態において、Ｘ^{2}は、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{n}$－、又は－Ｃ$_{1～5}$アルキル－である。

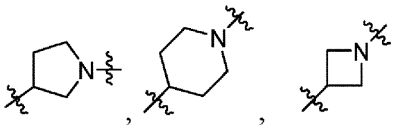
【００１６】
［0016］ いくつかの実施形態において、X^3は、結合、－Ｃ≡Ｃ－、－$C_{1\sim4}$アルキル－、又は－Ｎ（Ｒ）－である。
【００１７】
［0017］ いくつかの実施形態において、X^4は、結合、－CH_2－、又は－Ｎ（Ｒ）－である。
【００１８】
［0018］ いくつかの実施形態において、X^5は結合である。
【００１９】
［0019］ いくつかの実施形態において、X^1は－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－であり、ｍは１であり、且つX^2は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。
【００２０】
［0020］ いくつかの実施形態において、X^1は、－CH_2－、－Ｃ（Ｏ）－、
【化１１】



である。
【００２１】
［0021］ いくつかの実施形態において、X^2は、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－$C_{1\sim5}$アルキル－、
【化１２】

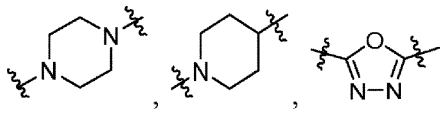


である。
【００２２】
［0022］ いくつかの実施形態において、X^3は、結合、－$C_{1\sim4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又は－Ｎ（Ｒ）－である。
【００２３】
［0023］ いくつかの実施形態において、X^3は、結合、－$C_{1\sim4}$アルキル－、－ＮＨ－、
【化１３】

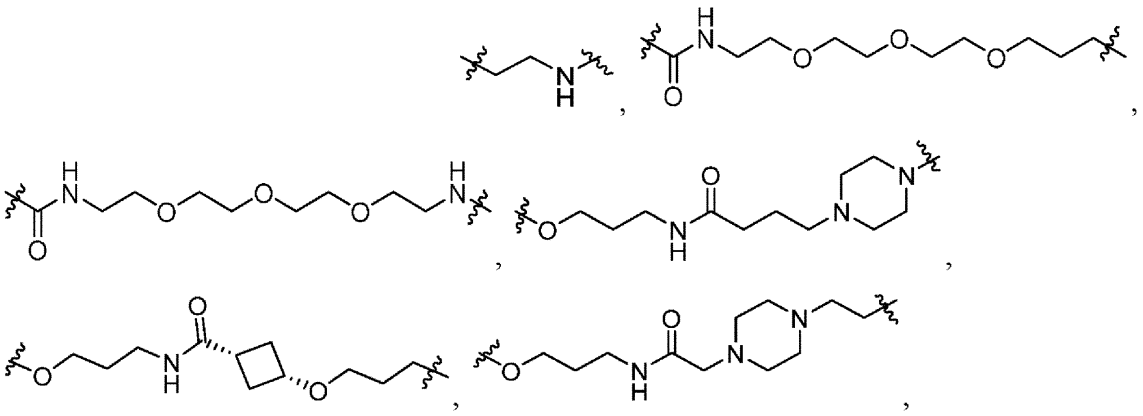


又は－Ｃ≡Ｃ－である。

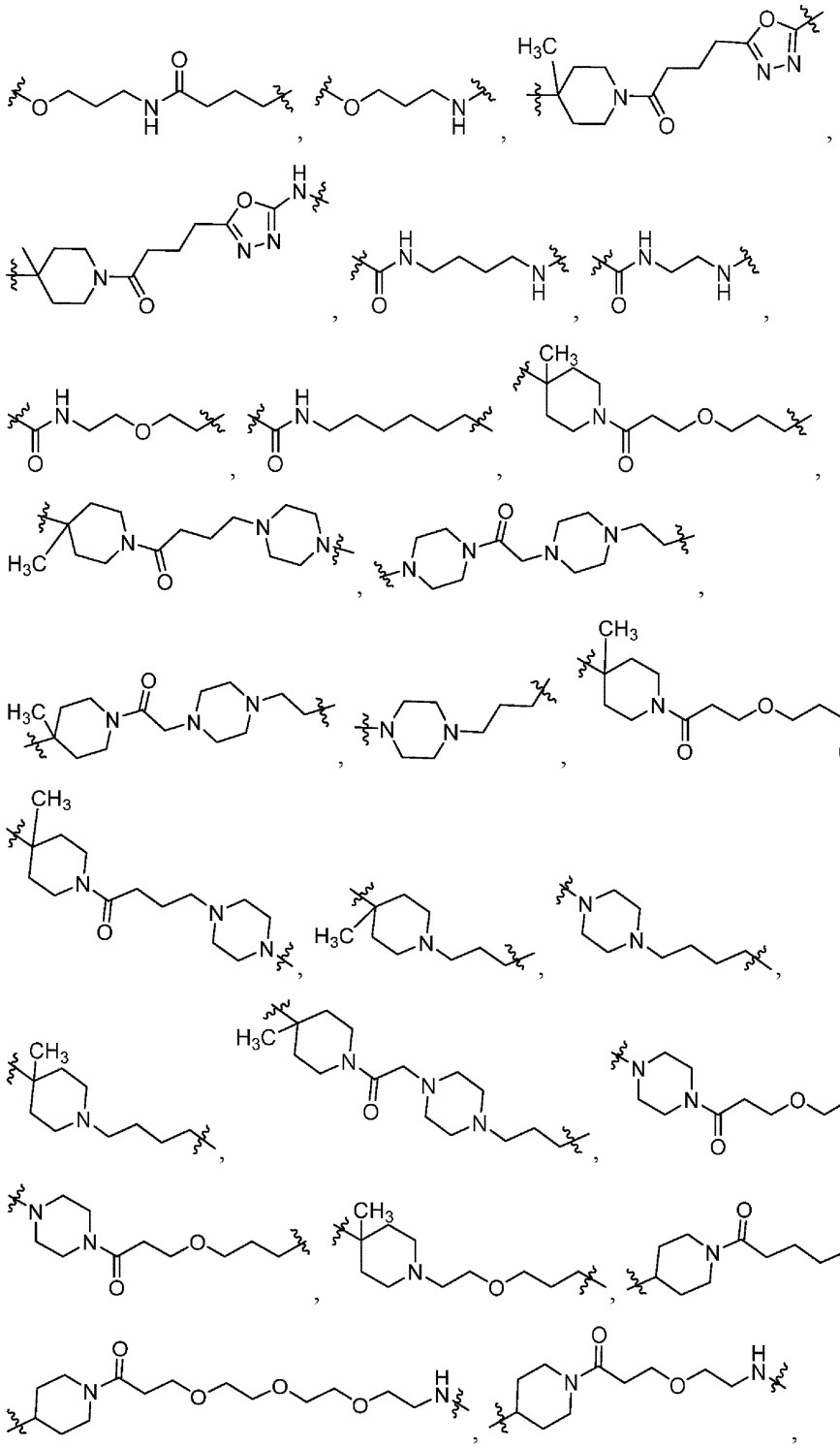
【００２４】
［0024］ いくつかの実施形態において、Ｘ^{4}は、結合、
【化１４】



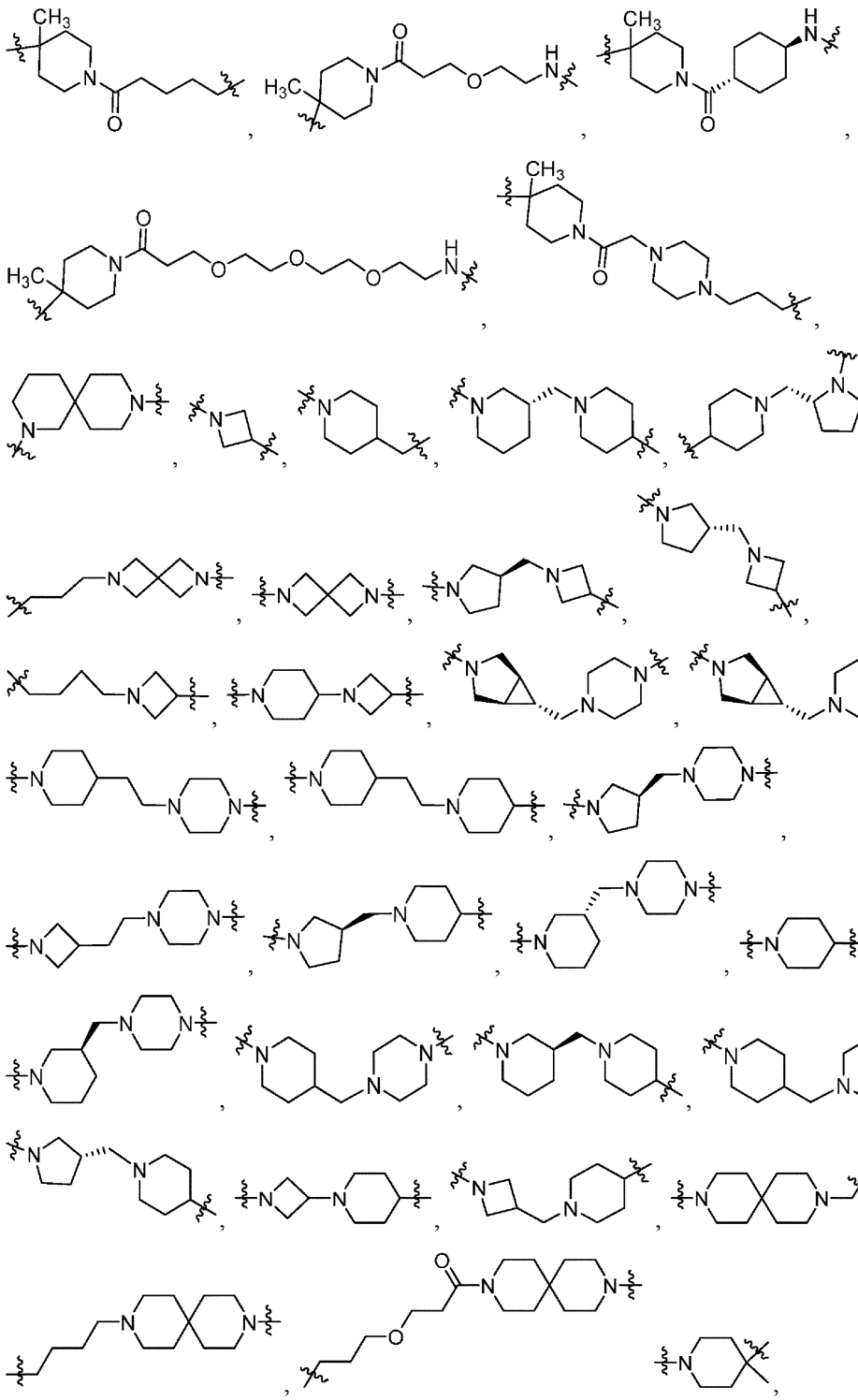
－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｎ（Ｒ）－である。
【００２５】
［0025］ いくつかの実施形態において、Ｘ^{5}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。
【００２６】
［0026］ いくつかの実施形態において、Ｌは、
【化１５】



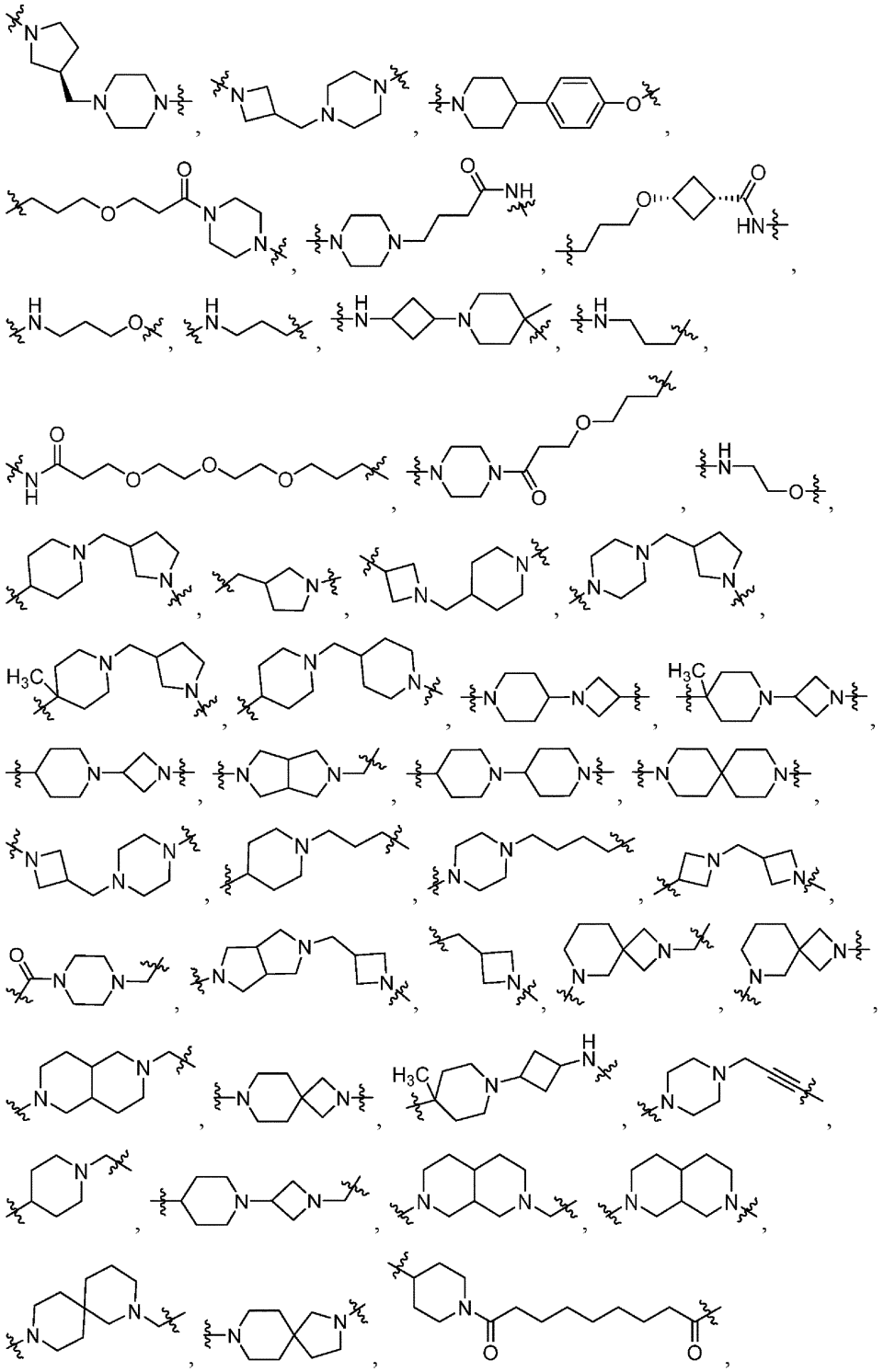
【化１６】



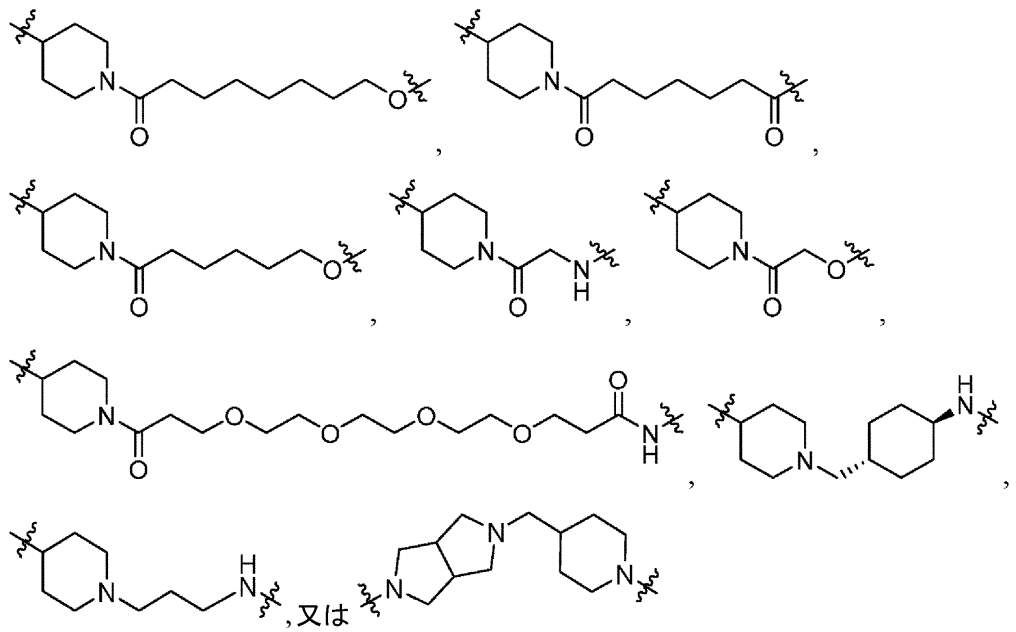
【化１７】



【化１８】



【化１９】

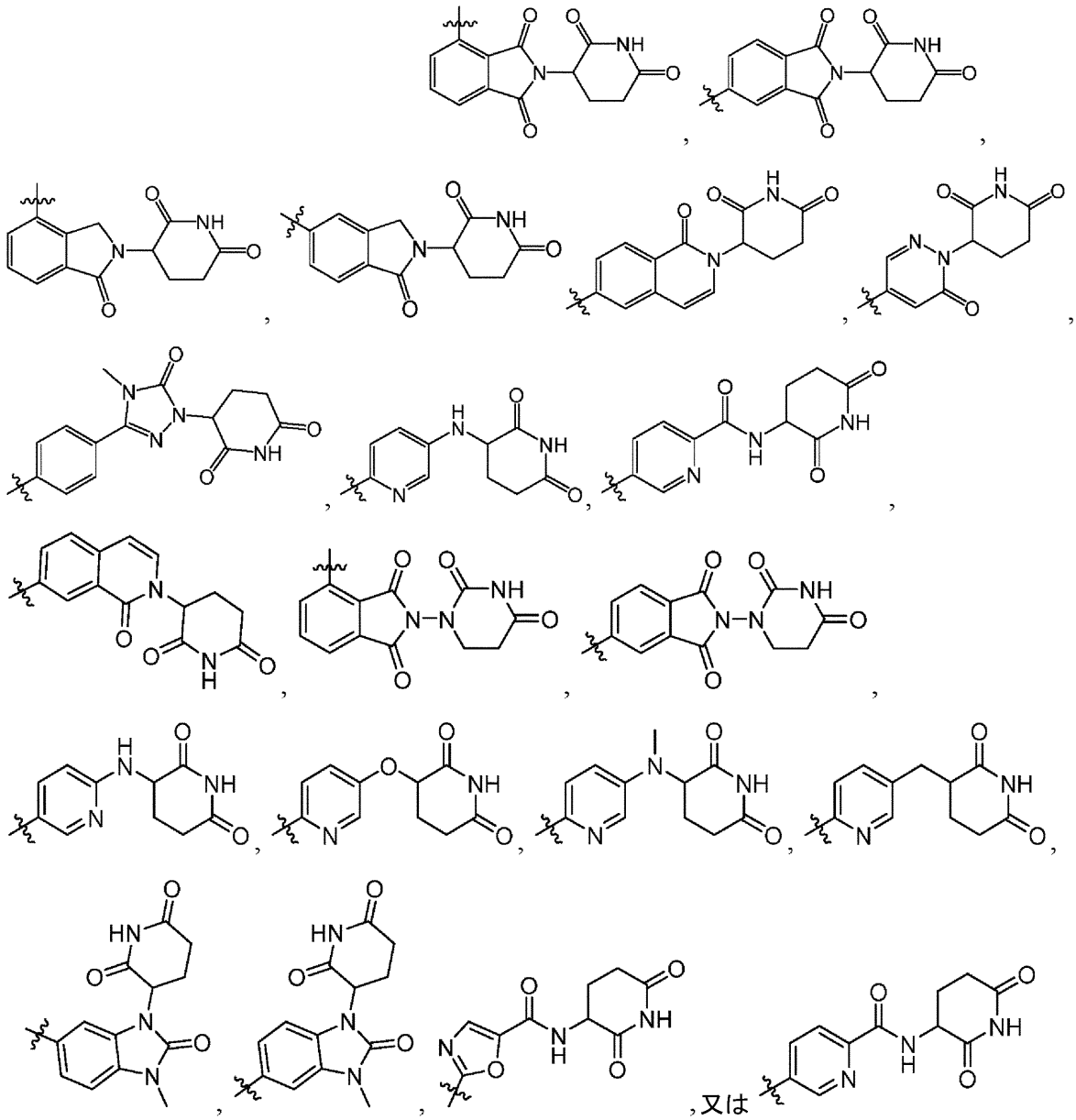


である。

【００２７】

［0027］ いくつかの実施形態において、Ｙは、

【化２０】



である。

【００２８】

［0028］ いくつかの実施形態において、ＷはＮである。

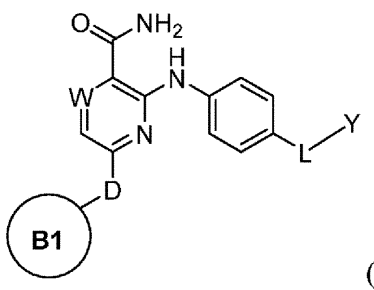
【００２９】

［0029］ いくつかの実施形態において、Ｄは結合である。

【００３０】

［0030］ また本発明は、式（Ｂ）

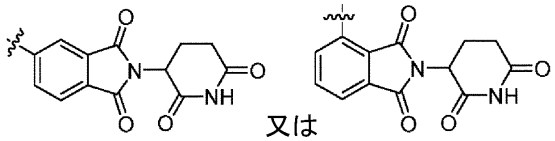
【化２１】



(B)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｗは、ＣＨ又はＮであり；Ｄは、結合又は－ＮＨ－であり；環Ｂ１は、４～６員の完全飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和単環式複素環、又は８～１０員の完全飽和スピロ二環式複素環であり、ここで、環Ｂ１はＮ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有すると共に、ハロ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、又は５員のヘテロシクロアルキル（オキソによって任意選択的に置換されると共に、Ｎ若しくはＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する）から選択される１～３個の基によって任意選択的に置換されており；Ｌは、－Ｘ^1－Ｘ^2－Ｘ^3－であり；Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｏ（Ｃ$_6$Ｈ$_4$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ若しくは縮合二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{2}は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_p$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_p$－、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；且つ、Ｙは、

【化２２】

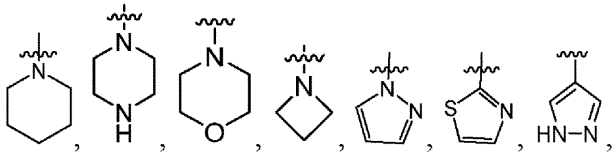


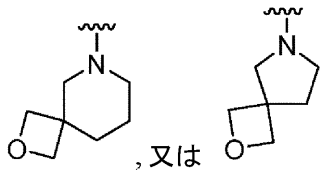
である。

【００３１】

［0031］ いくつかの実施形態において、環Ｂ１は、

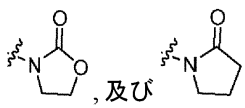
【化２３】





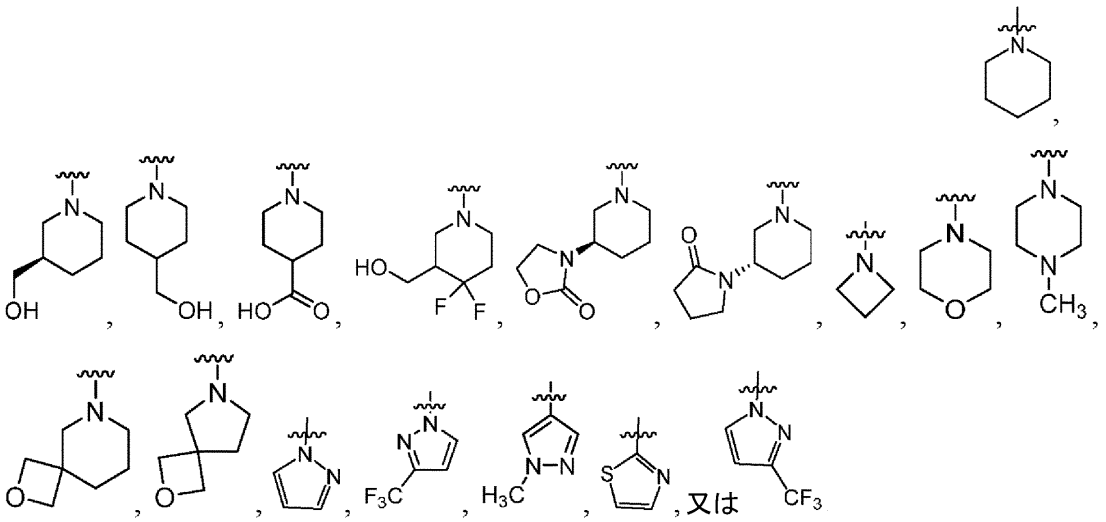
であり、且つ環Ｂ１は、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＦ$_3$、－Ｆ、

【化２４】



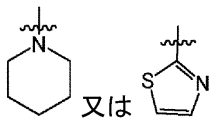
から選択される１～３個の基によって任意選択的に置換されている。例えば、環Ｂ１は、

【化２５】



である。他の例では、環Ｂ１は、

【化２６】

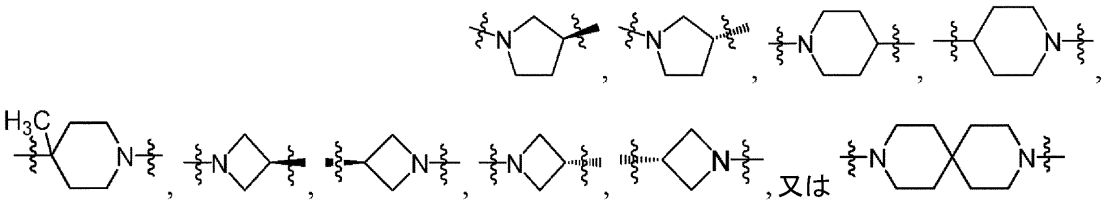


である。

【００３２】

［0032］ いくつかの実施形態において、X^1は、

【化２７】

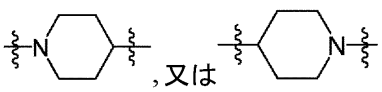


である。

【００３３】

［0033］ いくつかの実施形態において、X^2は、結合、－$C_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^2は、結合、－$C_{1～3}$アルキル－、－Ｃ（Ｏ）－、

【化２８】



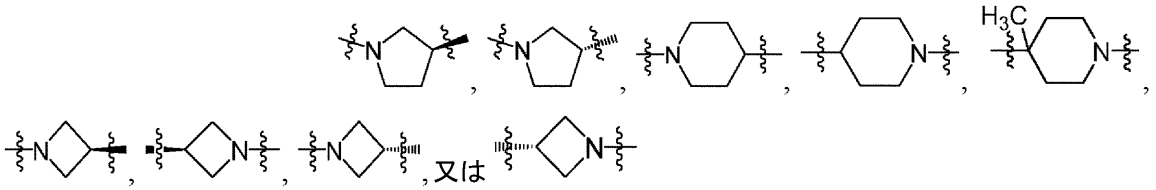
である。

【００３４】

［0034］ いくつかの実施形態において、X^3は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_p$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_p$－、又はＮ、Ｏ、若

しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されている。例えば、Ｘ^{3}は、結合、

【化２９】

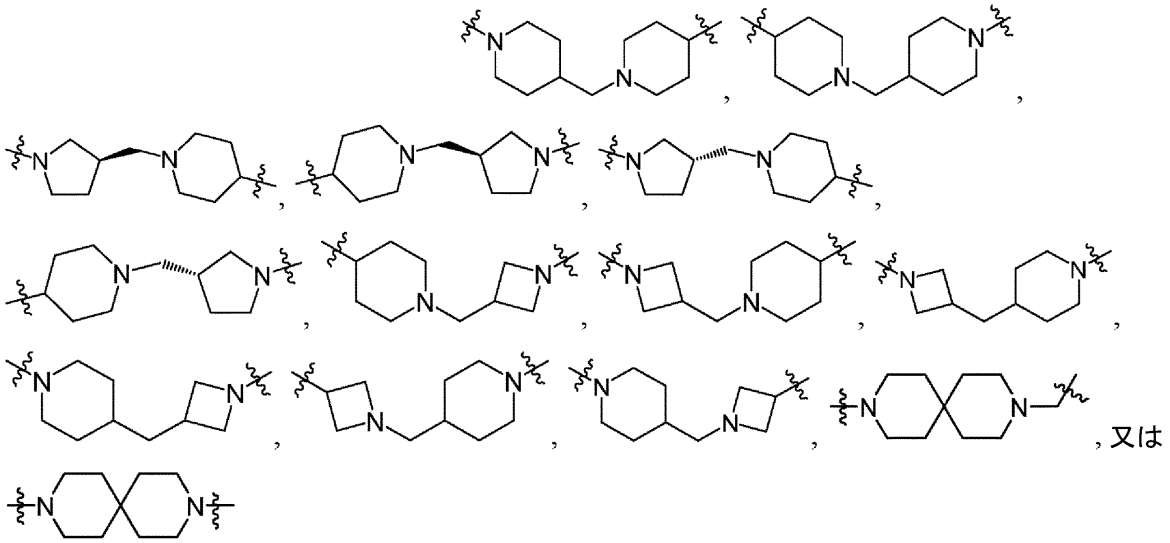


である。

【００３５】

［0035］いくつかの実施形態において、Ｌは、

【化３０】



である。

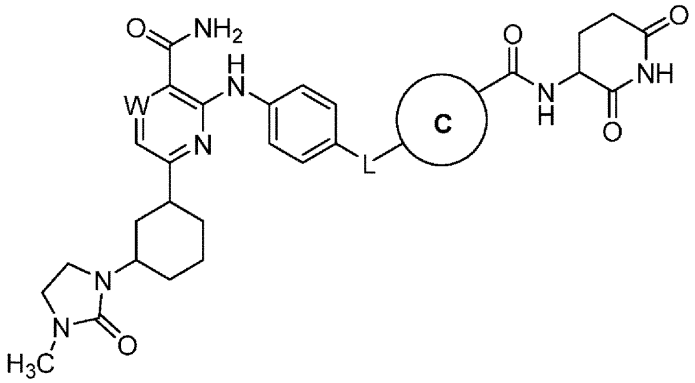
【００３６】

［0036］いくつかの実施形態において、ＷはＮであり、且つＤは結合である。

【００３７】

［0037］また本発明は、式（Ｃ）

【化３１】



(C)

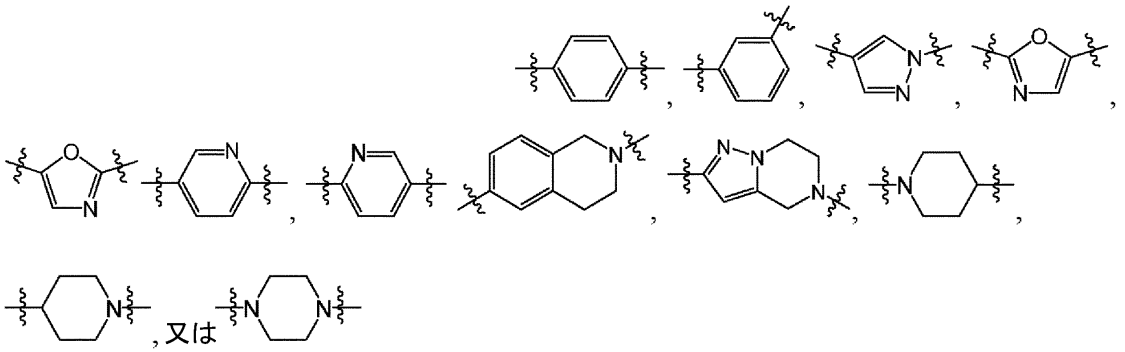
の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｗは、ＣＨ又はＮであり；環Ｃは、フェニル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原

子を有する飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和の５～６員の単環式複素環であり、ここで、環Ｃのフェニル及び複素環のそれぞれは、任意選択的に置換されており；Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－であり；Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｏ－（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の二環式ヘテロシクロアルキル及び単環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{2}は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{n}$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{p}$－、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；且つ、ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数である。

【００３８】

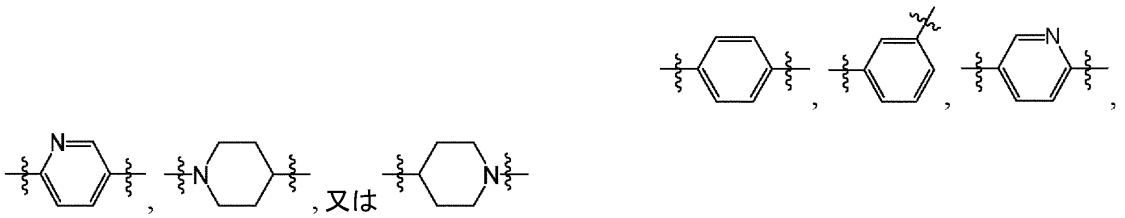
［0038］ いくつかの実施形態において、環Ｃは、

【化３２】



である。例えば、環Ｃは、

【化３３】

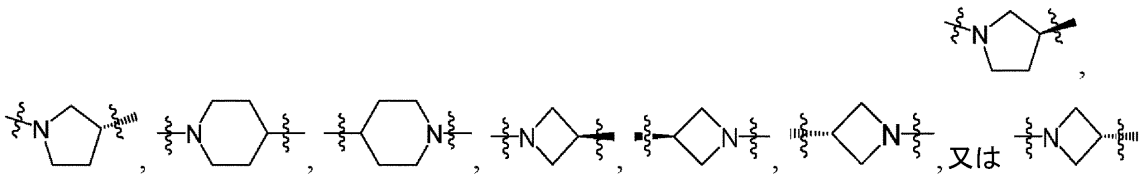


である。

【００３９】

［0039］ いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、Ｘ^{1}は、

【化３４】



である。

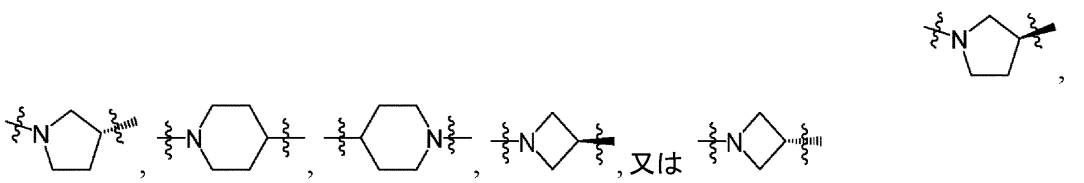
【００４０】

［0040］ いくつかの実施形態において、X^2は、結合、－$C_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^2は、結合又は－$C_{1～3}$アルキル－である。

【００４１】

［0041］ いくつかの実施形態において、X^3は、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている。例えば、X^3は、

【化３５】

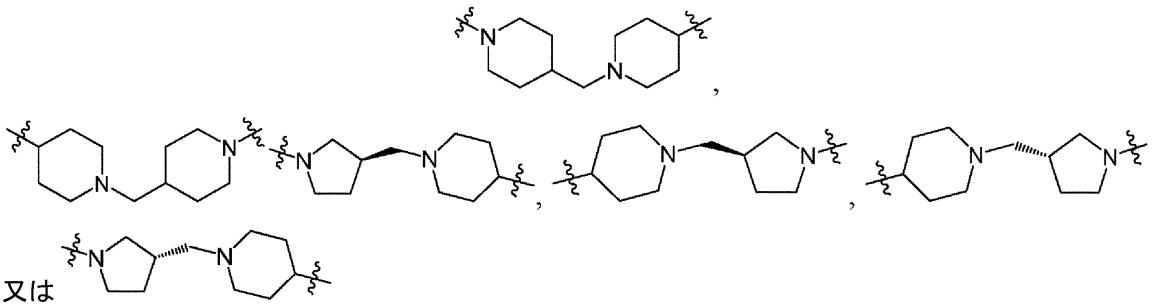


である。

【００４２】

［0042］ いくつかの実施形態において、Ｌは、

【化３６】

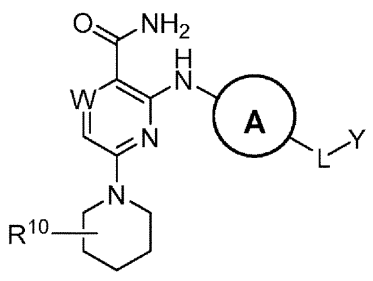


である。

【００４３】

［0043］ また本発明は、式（Ｄ）

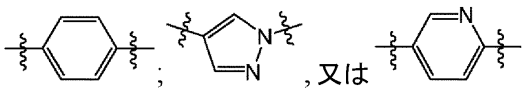
【化３７】



(D)

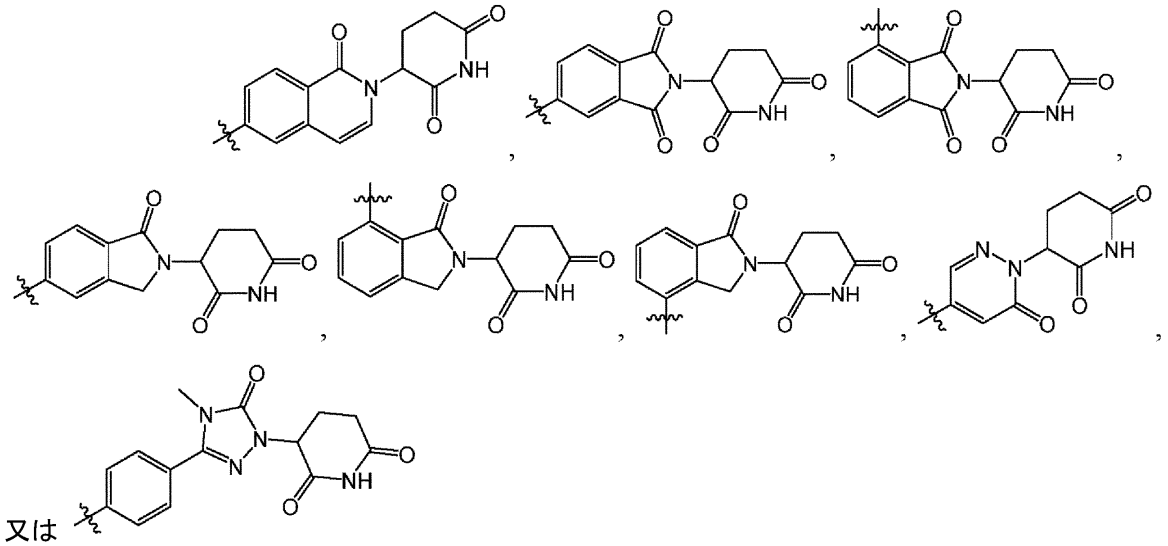
の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｗは、ＣＨ又はＮであり；環Ａは、

【化３８】



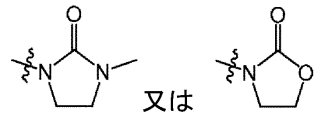
であり；Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－であり；Ｘ^{1}は、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{2}は、結合、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｙは、

【化３９】



であり；且つ、Ｒ^{10}は、ハロ、－Ｈ、－Ｃ$_{1～5}$アルキル、－３～６員のシクロアルキル、５～６員のヘテロシクロアルキル、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、

【化４０】

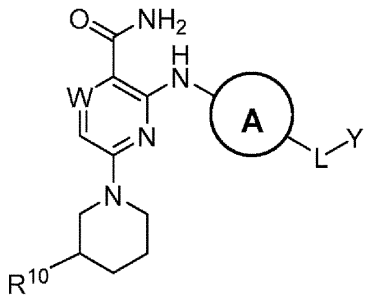


である。

【００４４】

［0044］ また本発明は、式（Ｄ－１）

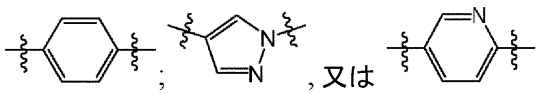
【化４１】



(D-1)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｗは、ＣＨ又はＮであり；環Ａは、

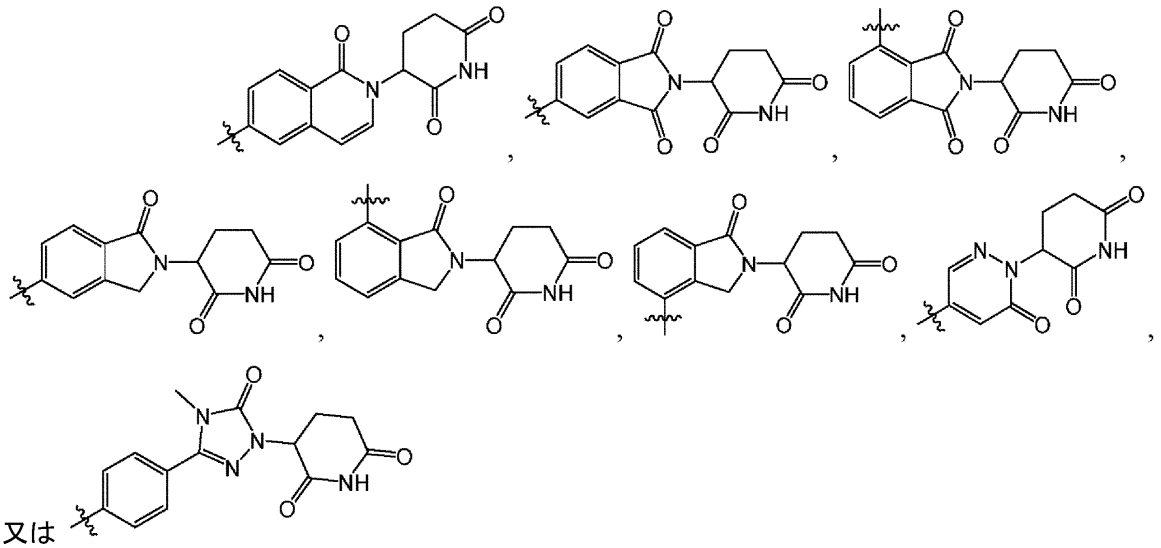
【化４２】



であり；

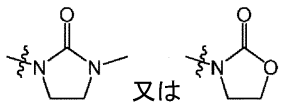
Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－であり；Ｘ^{1}は、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{2}は、結合、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｙは、

【化４３】



であり；且つ、Ｒ^{10}は、

【化４４】

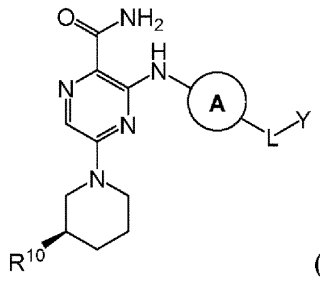


である。

【００４５】

［0045］ いくつかの実施形態において、式（Ｄ）の化合物は、式（Ｄ－２）：

【化４５】



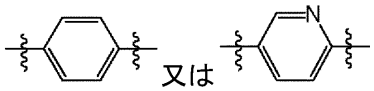
(D-2)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、環Ａ、Ｌ、Ｙ、及びＲ^{10}という用語は、式（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）、（Ｄ）、及び（Ｄ－１）の化合物において定義される通りである。

【００４６】

［0046］ いくつかの実施形態において、環Ａは、

【化４６】

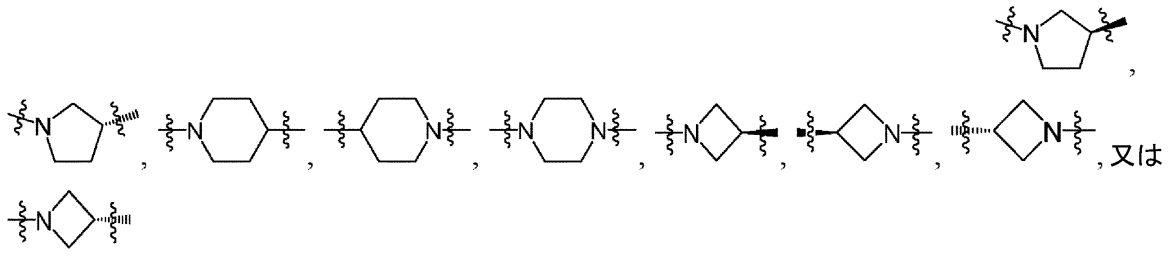


である。

【００４７】

［0047］ いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されている。例えば、Ｘ^{1}は、

【化４７】



である。

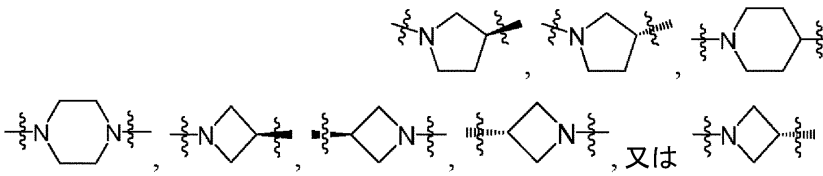
【００４８】

［0048］ いくつかの実施形態において、Ｘ^{2}は、結合、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、Ｘ^{2}は、結合又は－Ｃ$_{1～4}$アルキル－である。

【００４９】

［0049］いくつかの実施形態において、X^3は、結合、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^3は、

【化４８】

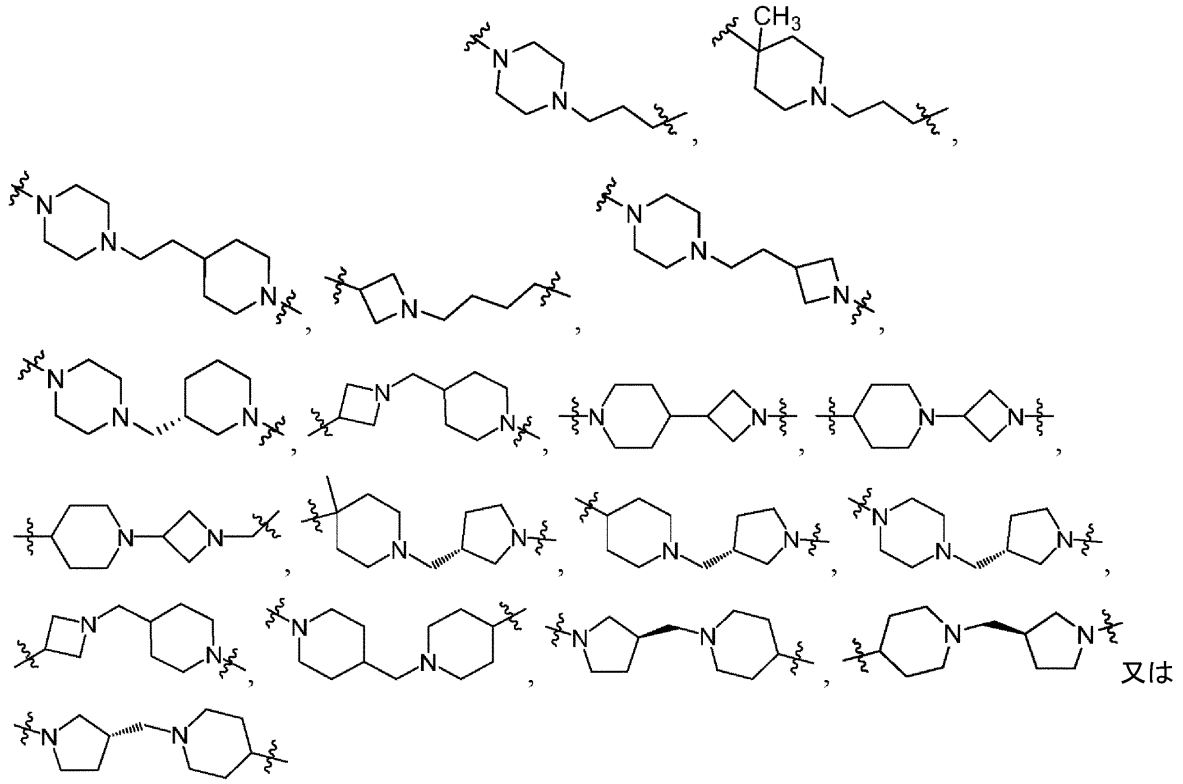


である。

【００５０】

［0050］いくつかの実施形態において、Ｌは、

【化４９】

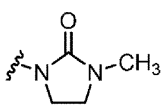


である。

【００５１】

［0051］いくつかの実施形態において、R^{10}は、

【化５０】

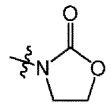


である。

【００５２】

［0052］いくつかの実施形態において、R^{10}は、

【化５１】

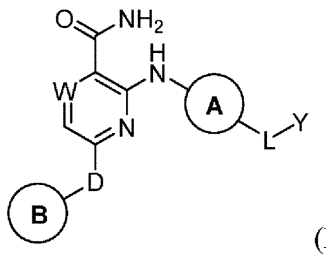


である。

【００５３】

［0053］ また本発明は、式（Ｅ）

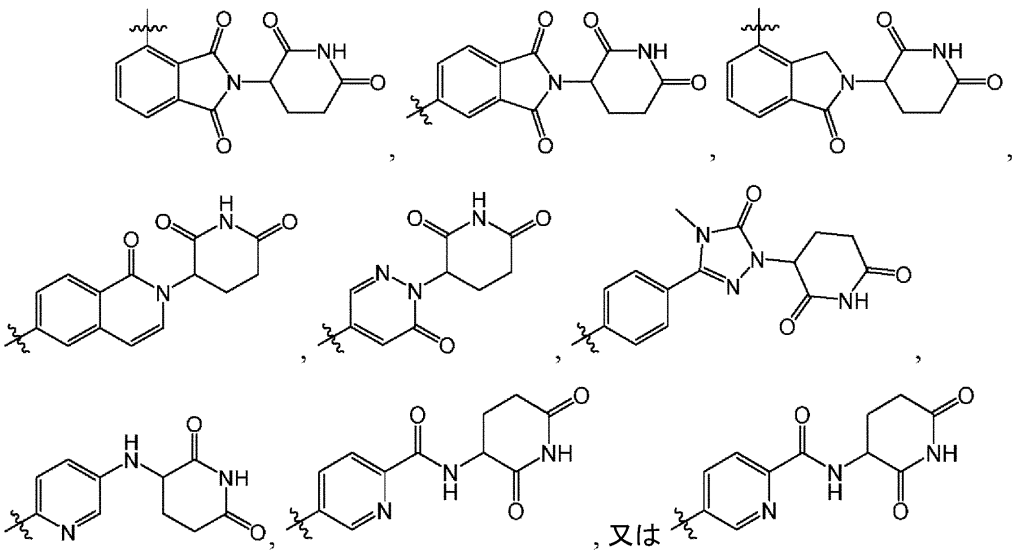
【化５２】



(E)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｄは、結合又は－ＮＨ－であり；Ｗは、Ｎ又はＣＨであり；環Ａは、フェニル、９～１０員の二環式アリール、５～６員の部分若しくは完全不飽和単環式複素環、又は９～１０員の二環式ヘテロアリールであり、ここで、環Ａの単環式複素環及び二環式ヘテロアリールはそれぞれ、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；環Ｂは、任意選択的に置換された５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和単環式複素環、又は任意選択的に置換された８～１０員（例えば、８～９員又は９～１０員）のスピロ二環式複素環であり、ここで、環Ｂは、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；Ｌは、$－X^1－X^2－X^3－X^4－X^5－$であり；X^1は、結合、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、$－（O－CH_2－CH_2）_m－$、$－O（C_6H_4）－$、$－（O－CH_2－CH_2－CH_2）_m－$、$－C_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、X^1の単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、$－CH_3$によって任意選択的に置換されており；X^2は、結合、$－（O－CH_2－CH_2）_n－$、$－（CH_2－CH_2－O）_n－$、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、$－C_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；X^3は、結合、$－C_{1～4}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、$－（O－CH_2－CH_2）_p－$、$－（CH_2－CH_2－O）_p－$、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、$－CH_3$によって任意選択的に置換されており；X^4は、結合、$－CH_2－CH_2－N（R）－$、－Ｎ（Ｒ）－、$－C_{1～4}$アルキル－、$－（O－CH_2－CH_2－CH_2）_m－$、５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和炭素環、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；X^5は、結合、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は$－C_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数（例えば、１、２、又は３）であり；且つ、Ｙは、

【化５３】

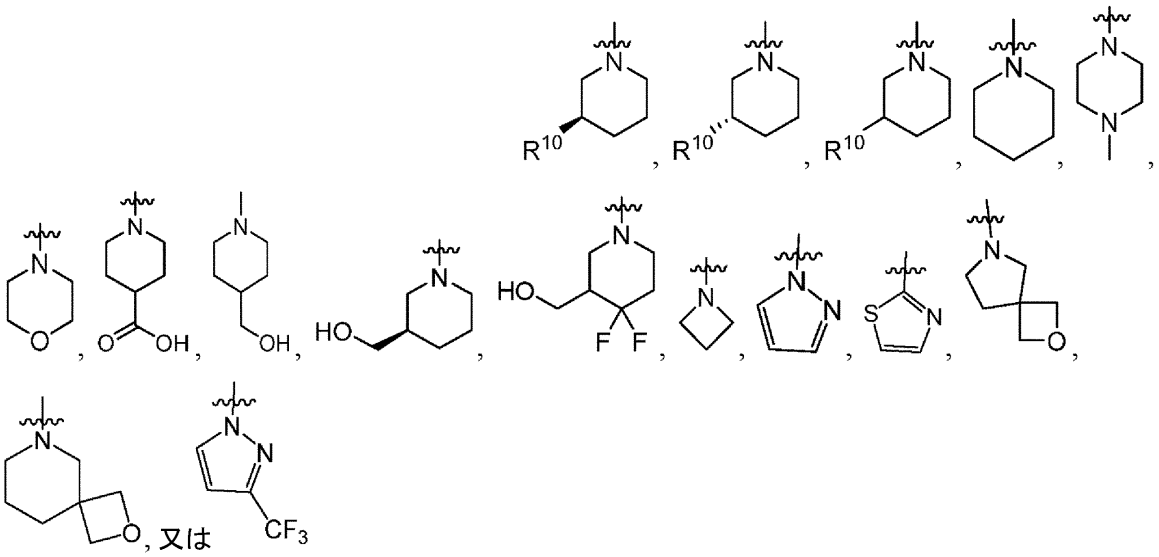


であり、ここで、X^1、X^2、X^3、X^4、及びX^5の少なくとも１つは窒素原子を有し、且つＹは、X^1、X^2、X^3、X^4、又はX^5の窒素原子においてＬに直接結合される。

【００５４】

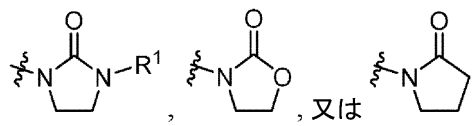
［0054］ いくつかの実施形態において、環Ｂは、

【化５４】



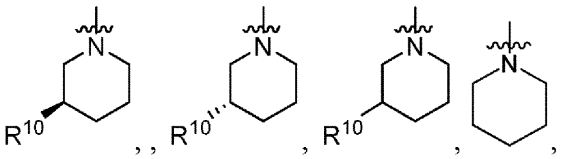
であり、ここで、R^{10}は、

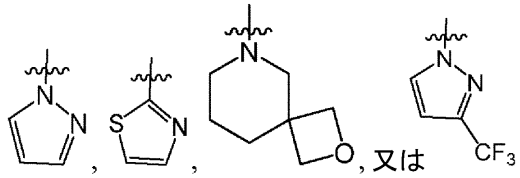
【化５５】



であり、且つR^1は、$C_{1～4}$アルキル基である。例えば、環Ｂは、

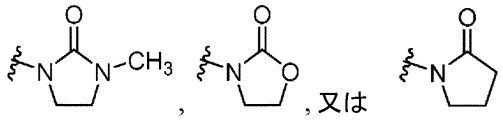
【化５６】





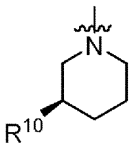
であり、ここで、Ｒ１０は、

【化５７】



である。他の例では、環Ｂは、

【化５８】

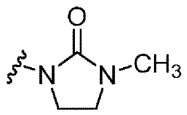


である。

【００５５】

［0055］ いくつかの実施形態において、Ｒ１０は、

【化５９】

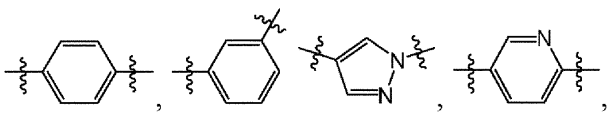


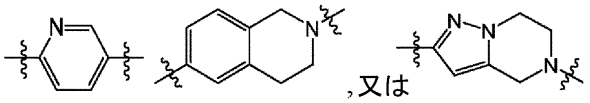
である。

【００５６】

［0056］ いくつかの実施形態において、環Ａは、

【化６０】





である。

【００５７】

［0057］ いくつかの実施形態において、Ｘ５は－Ｎ（Ｒ）－である。

【００５８】

［0058］ いくつかの実施形態において、Ｘ５は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。

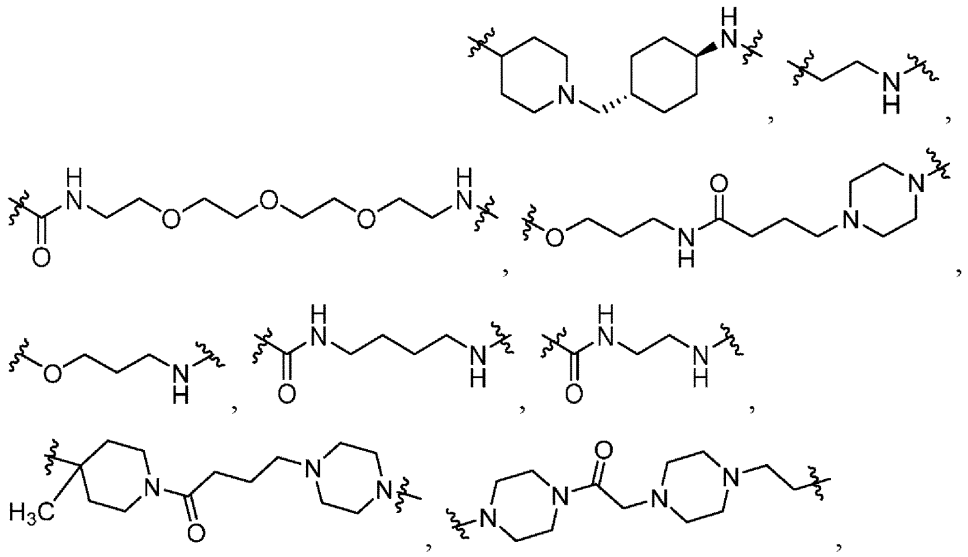
【００５９】

［0059］ いくつかの実施形態において、X^5は結合である。

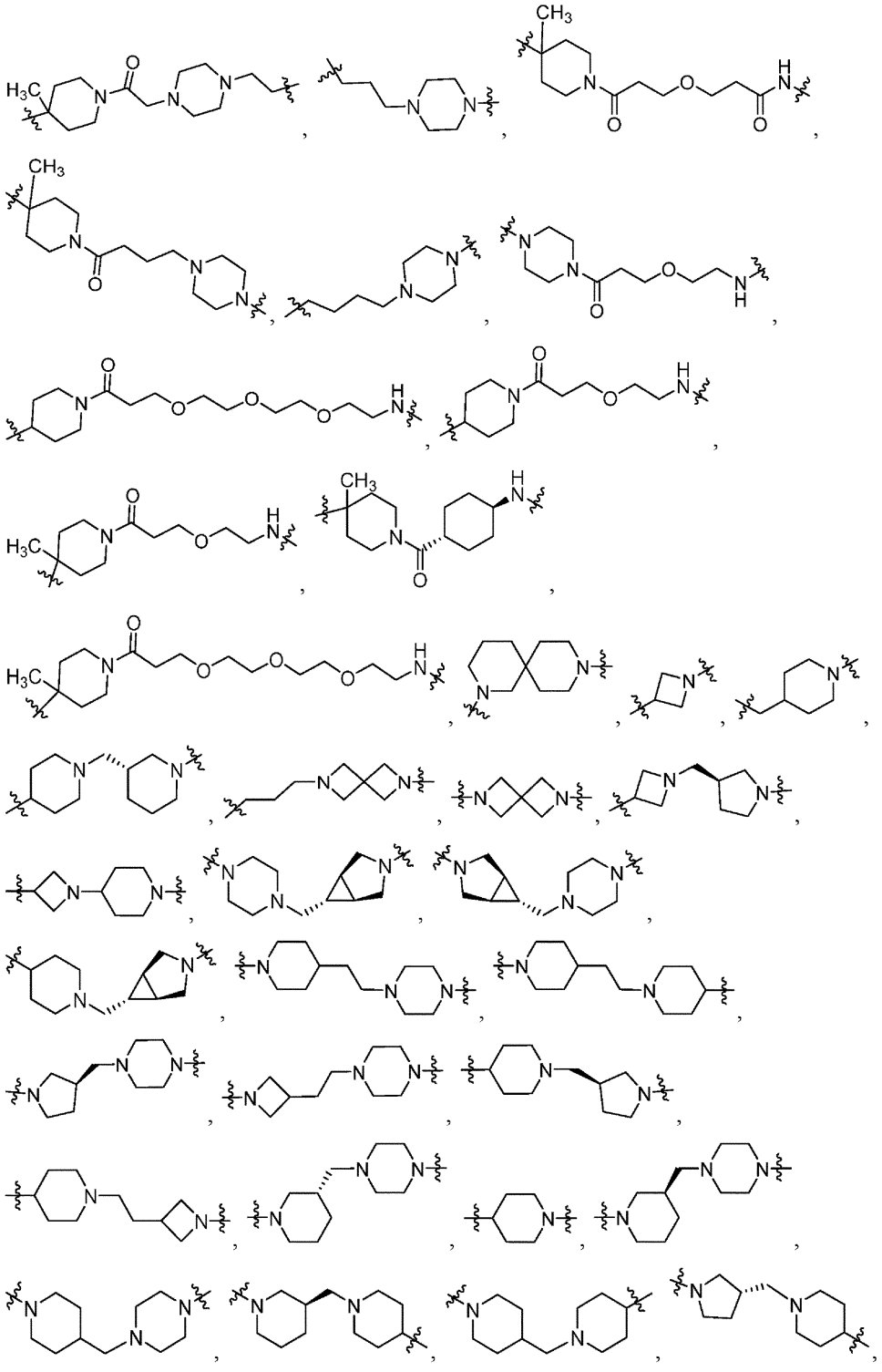
【００６０】

［0060］ いくつかの実施形態において、Ｌは、

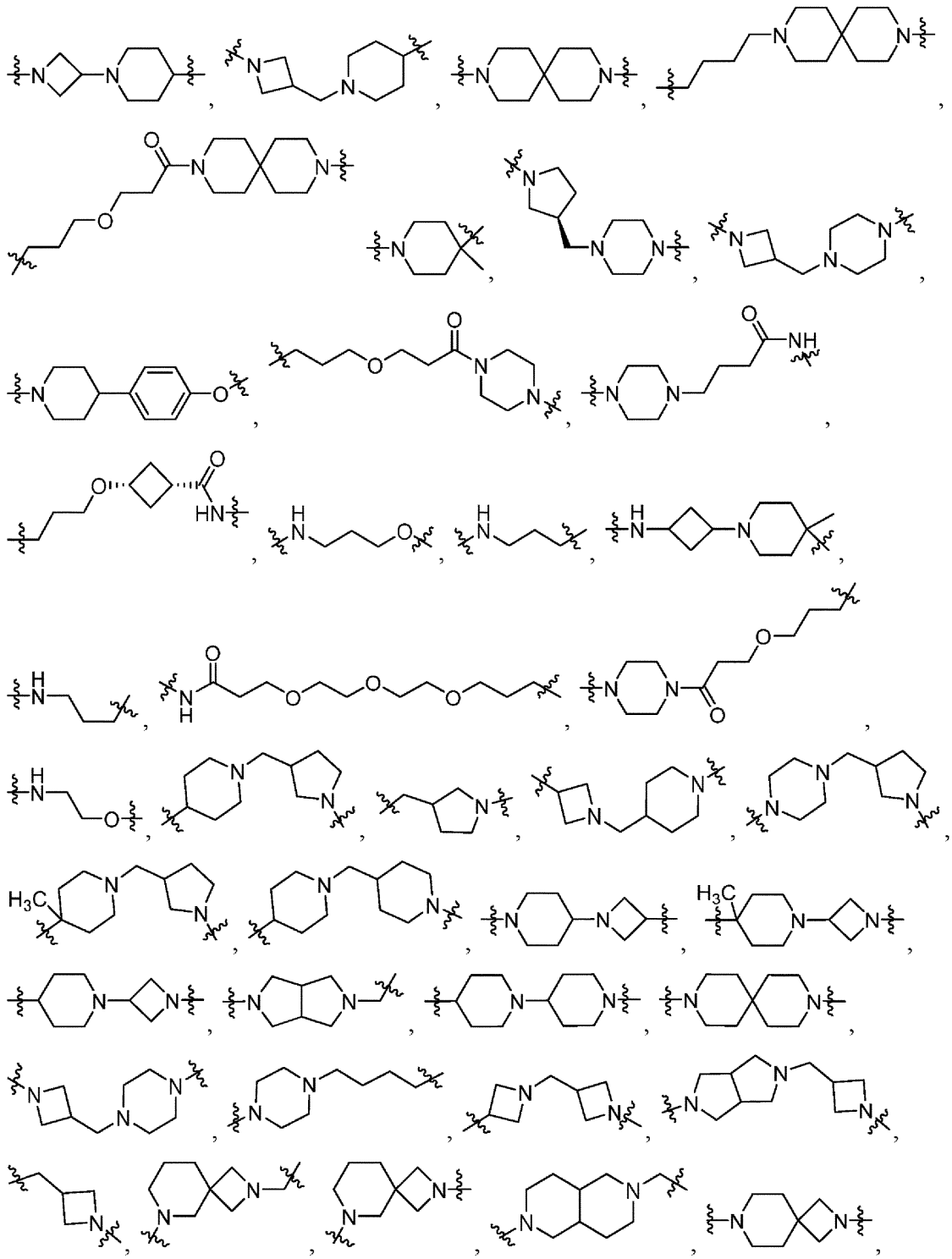
【化６１】



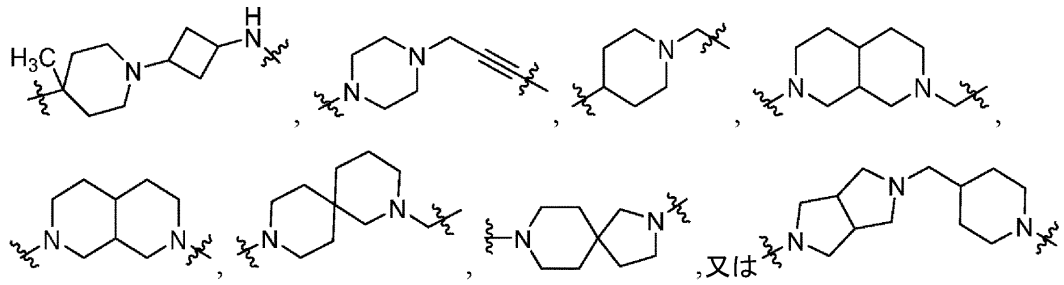
【化６２】



【化６３】



【化６４】

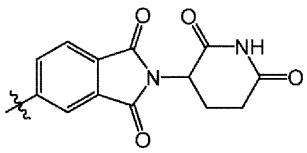
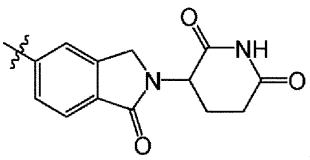


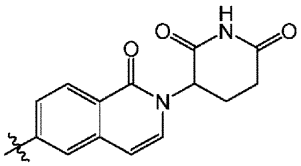
である。

【００６１】

［0061］ いくつかの実施形態において、Ｙは、

【化６５】


,  , 又は

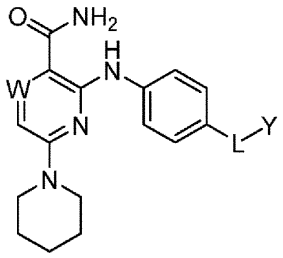


である。

【００６２】

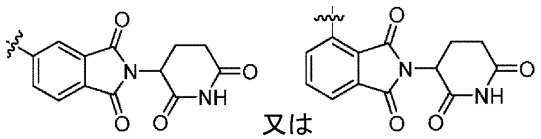
［0062］ また本発明は、式（Ｆ）

【化６６】


(F)

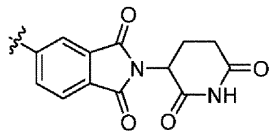
の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｗは、ＣＨ又はＮであり；Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－であり；Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｏ（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{2}は、結合、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{n}$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{p}$－、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；且つ、Ｙは、

【化６７】

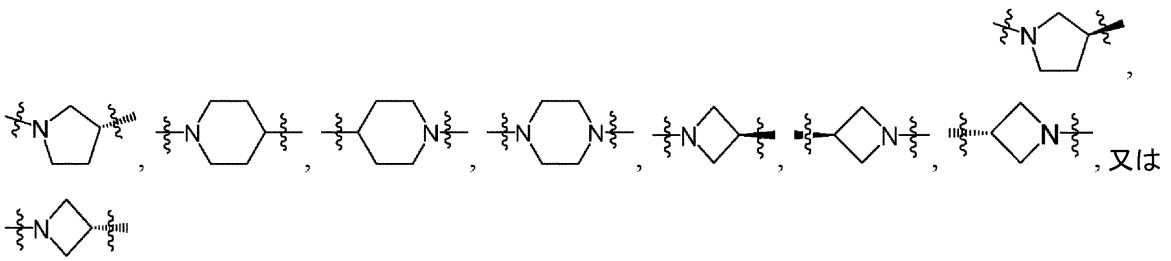

又は

である。

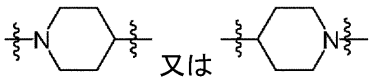
【００６３】
［0063］ いくつかの実施形態において、ＷはＮである。
【００６４】
［0064］ いくつかの実施形態において、Ｙは、
【化６８】



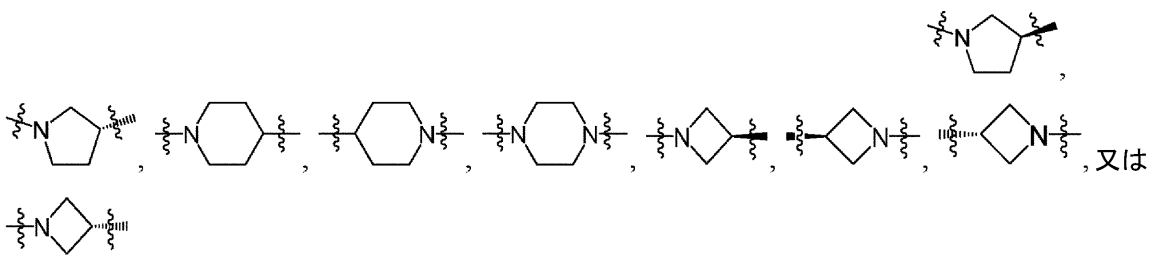
である。
【００６５】
［0065］ いくつかの実施形態において、X^1は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、X^1の単環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－CH_3によって任意選択的に置換されている。例えば、X^1は、
【化６９】



である。ある例では、X^1は、
【化７０】

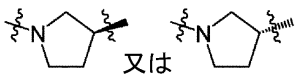


である。
【００６６】
［0066］ いくつかの実施形態において、X^2は、結合又は－$C_{1～5}$アルキル－である。
【００６７】
［0067］ いくつかの実施形態において、X^3は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^3は、
【化７１】



である。ある例では、X^3は、

【化７２】

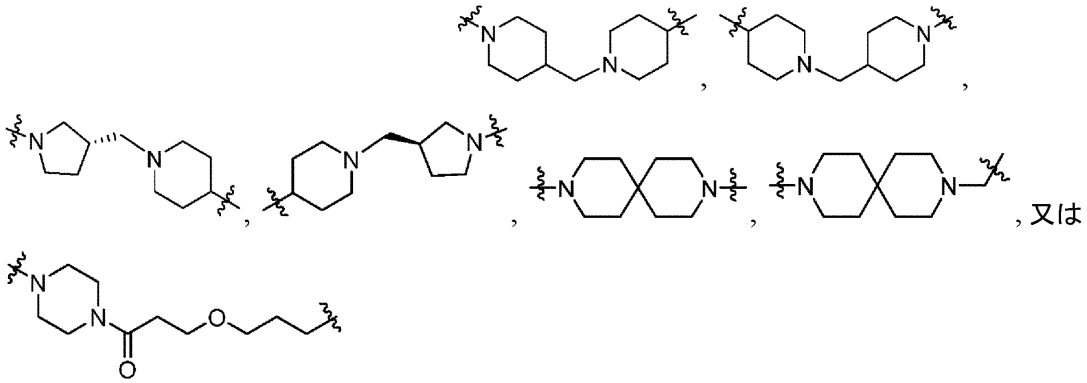


である。

【００６８】

［0068］ いくつかの実施形態において、Ｌは、

【化７３】

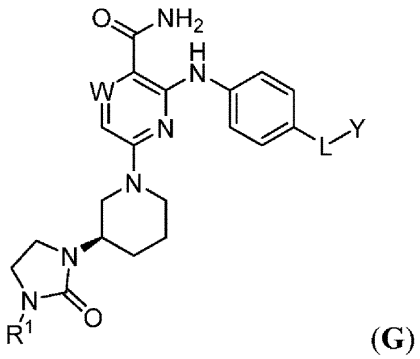


である。

【００６９】

［0069］ また本発明は、式（Ｇ）

【化７４】



(G)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、R^1、Ｌ、及びＹは、式（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）、（Ｄ）、（Ｅ）、（Ｆ）、（Ｘ）、及び（Ｉ）の化合物について定義される通りである。

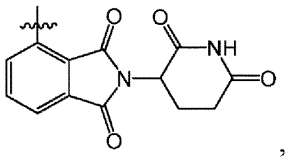
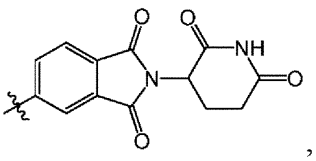
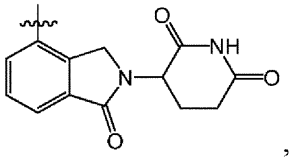
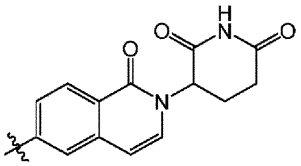
【００７０】

［0070］ いくつかの実施形態において、R^1はメチルである。

【００７１】

［0071］ いくつかの実施形態において、Ｙは、

【化７５】


,

,

,又は


である。

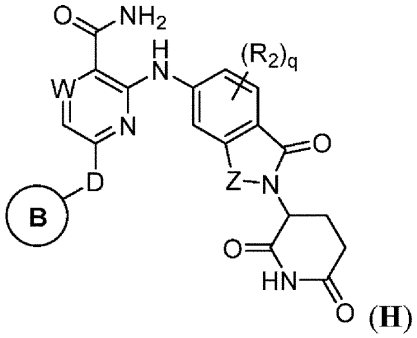
【００７２】

［0072］ いくつかの実施形態において、ＷはＮである。

【００７３】

［0073］ また本発明は、式（Ｈ）

【化７６】


(H)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、環Ｂ、Ｒ^2、Ｚ、Ｗ、Ｄ、及びｑは、式（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）、（Ｄ）、（Ｅ）、（Ｆ）、（Ｇ）、（Ｘ）、及び（Ｉ）の化合物において定義される通りである。

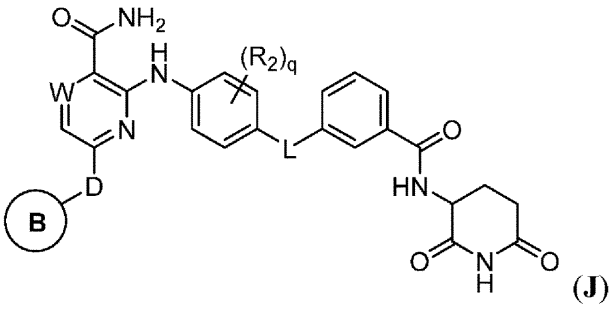
【００７４】

［0074］ いくつかの実施形態において、ｑは０である。

【００７５】

［0075］ また本発明は、式（Ｊ）

【化７７】

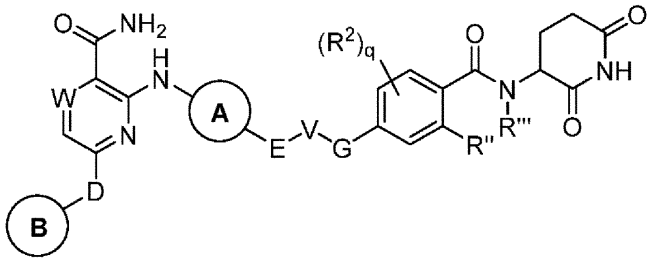

(J)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、環Ｂ、Ｄ、Ｗ、Ｒ^2、ｑ、及びＬは、式（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）、（Ｄ）、（Ｅ）、（Ｆ）、（Ｈ）、（Ｘ）、及び（Ｉ）の化合物において定義される通りである。

【００７６】

［0076］ また本発明は、式（Ｋ）

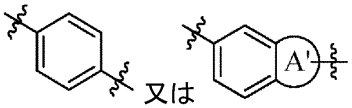
【化７８】



(K)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、環Ａは、

【化７９】



であり、ここで、環Ａは、任意選択的に且つ独立して、ハロ、ＣＮ、カルボキシル、ＮＨ$_2$、及び任意選択的に置換されたＣ$_{1～6}$アルキルから選択される３個までの置換基によって置換されており；Ｖは、結合又は－ＣＨ$_2$－であり；且つ、Ｅ及びＧはそれぞれ独立して、５～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、各ヘテロシクロアルキルは、少なくとも１つの窒素原子を含有する。環Ｂ、Ｗ、Ｒ^2、ｑ、Ｒ”、Ｒ”’、及び環Ａ’は、式（Ａ）の化合物において定義される通りである。

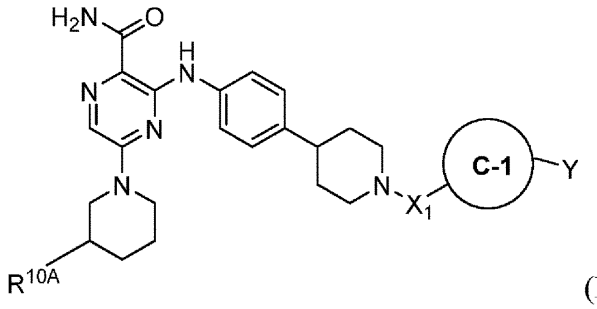
【００７７】

［0077］ いくつかの実施形態において、Ｄは結合であり、且つＷは窒素原子である。

【００７８】

［0078］ また本発明は、式（Ｍ）

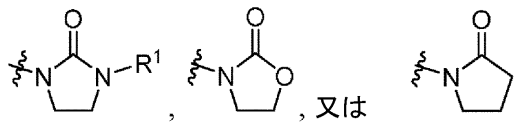
【化８０】



(M)

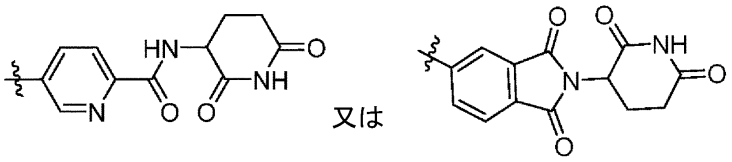
の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｒ^{10A}は、－Ｈ、

【化８１】



であり、ここで、Ｒ^{1}はＣ$_{1～4}$アルキルであり；Ｘ^{1}は、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－であり；環Ｃ－１は、１個の窒素原子を有する５～６員のヘテロシクロアルキルであり；且つ、Ｙは、

【化８２】

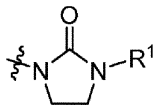


である。

【００７９】

［0079］ いくつかの実施形態において、Ｒ^{１０Ａ}は、－Ｈ又は

【化８３】

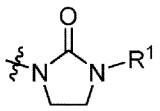


である。

【００８０】

［0080］ いくつかの実施形態において、Ｒ^{１０Ａ}は、

【化８４】



であり、且つＲ^{１}は、メチル、エチル、プロピル、イソ－プロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、又はイソ－ブチルである。例えば、Ｒ^{１}はメチルである。

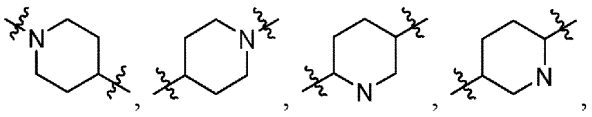
【００８１】

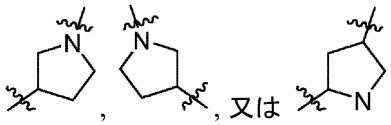
［0081］ いくつかの実施形態において、Ｘ^{１}は、メチレン、エチレン、又はプロピレンである。例えば、Ｘ^{１}はメチレンである。

【００８２】

［0082］ いくつかの実施形態において、環Ｃ－１は、

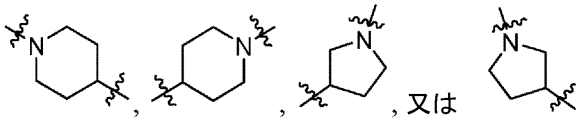
【化８５】





である。例えば、環Ｃ－１は、

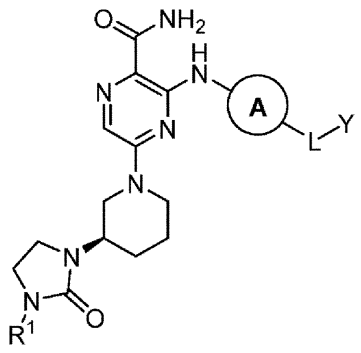
【化８６】



である。

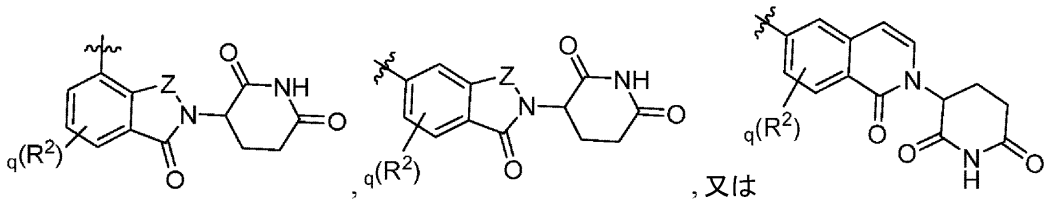
【００８３】

［0083］また本発明は、式（Ｘ）
【化８７】



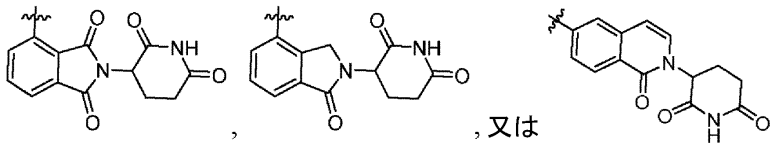
(X)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、R^1は$C_{1～3}$アルキルであり；環Ａは、フェニル、５～６員の部分若しくは完全不飽和単環式複素環、９～１０員の二環式アリール、又は９～１０員の二環式ヘテロアリールであり、ここで、環Ａの複素環及び二環式ヘテロアリールは、それぞれ独立して、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；Ｌは、－X^1－X^2－X^3－X^4－X^5－であり；X^1は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_m$－、－Ｏ（C_6H_4）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、－$C_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、X^1の二環式ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキル（ここで、X^1の単環式ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）であり；X^2は、結合、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_n$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－$C_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；X^3は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_p$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_p$－、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されており；X^4は、結合、－CH_2－CH_2－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－$C_{1～4}$アルキル－、－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和炭素環、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；X^5は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－$C_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；Ｙは、
【化８８】

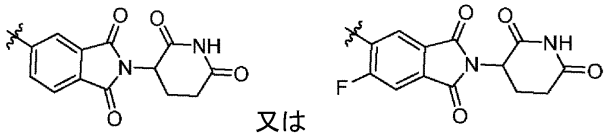


であり、ここで、各R^2は独立して、ハロ又は$C_{1～4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（R^A）$_2$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各R^Aは独立して、－Ｈ又は$C_{1～4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

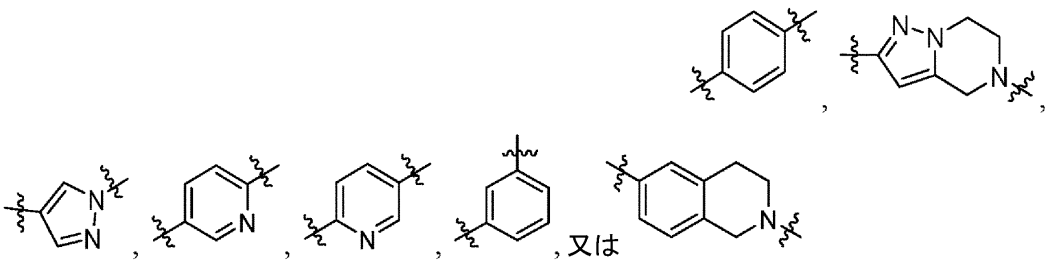
【００８４】
［0084］いくつかの実施形態において、ｑは０である。他の実施形態において、ｑは１であり、且つＲ^{2}は－Ｆである。
【００８５】
［0085］いくつかの実施形態において、Ｚは－ＣＨ－又は－Ｃ（Ｏ）－である。
【００８６】
［0086］いくつかの実施形態において、Ｙは、
【化８９】



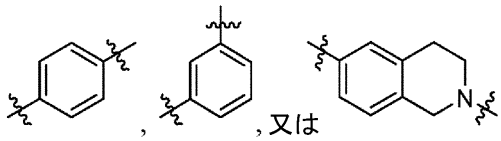
である。いくつかの実施形態において、Ｙは、
【化９０】



である。
【００８７】
［0087］いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、メチル、エチル、又はプロピルである。例えば、Ｒ^{1}はメチルである。
【００８８】
［0088］いくつかの実施形態において、各Ｒは独立して、－Ｈ又は－ＣＨ$_{3}$である。
【００８９】
［0089］いくつかの実施形態において、環Ａは、
【化９１】



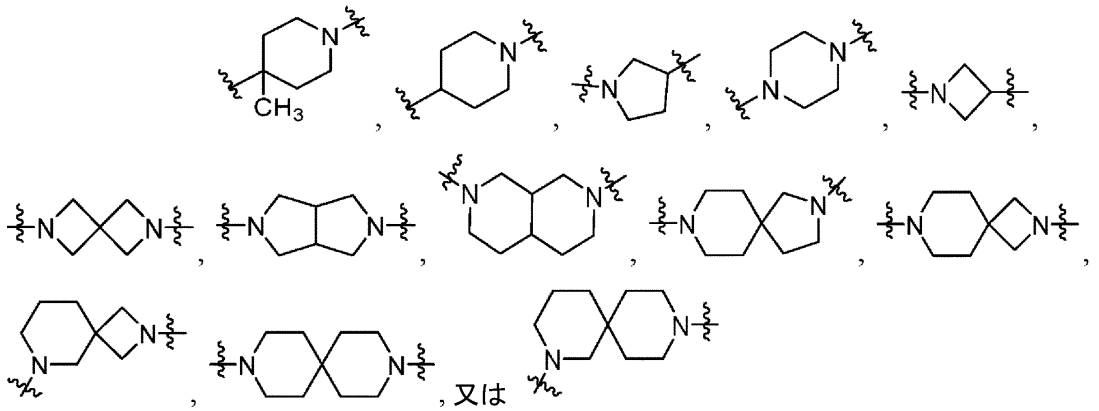
から選択される。例えば、環Ａは、
【化９２】



から選択される。
【００９０】
［0090］いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、及びＸ^{5}の少なくとも１つは、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－又は－ＣＨ$_{2}$－である。
【００９１】
［0091］いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。他の

例では、X^1は、－$C_{1\sim5}$アルキル－；Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）；又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）である。いくつかの例では、X^1は、－CH_2－、－Ｃ（Ｏ）－、

【化９３】

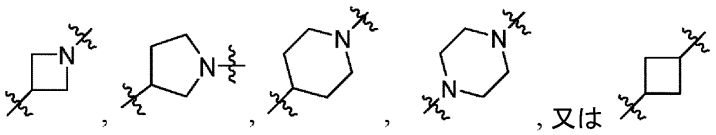


である。

【００９２】

［0092］いくつかの実施形態において、X^2は、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_n$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_n$－、又は－$C_{1\sim5}$アルキル－である。他の実施形態において、X^2は、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－$C_{1\sim5}$アルキル－、

【化９４】

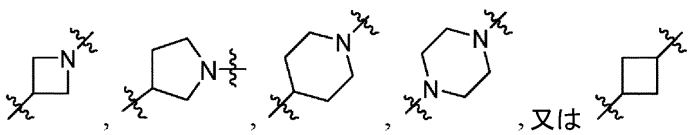


である。例えば、X^2は、結合、－CH_2－、－CH_2－CH_2－、又は－CH_2－CH_2－CH_2－である。

【００９３】

［0093］いくつかの実施形態において、X^3は、結合、－Ｃ≡Ｃ－、－$C_{1\sim4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3、又は－Ｎ（Ｒ）－によって任意選択的に置換されている。いくつかの例では、X^3は、結合、－$C_{1\sim4}$アルキル－、又は－Ｎ（Ｒ）－である。他の実施形態において、X^3は、

【化９５】

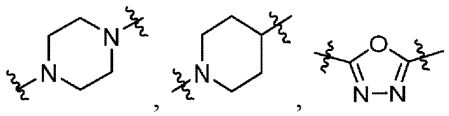


である。

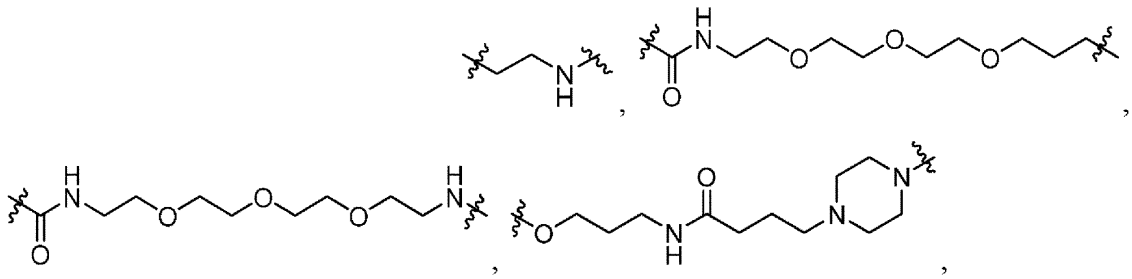
【００９４】

［0094］いくつかの実施形態において、X^4は、結合、－$C_{1\sim4}$アルキル－、－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和炭素環である

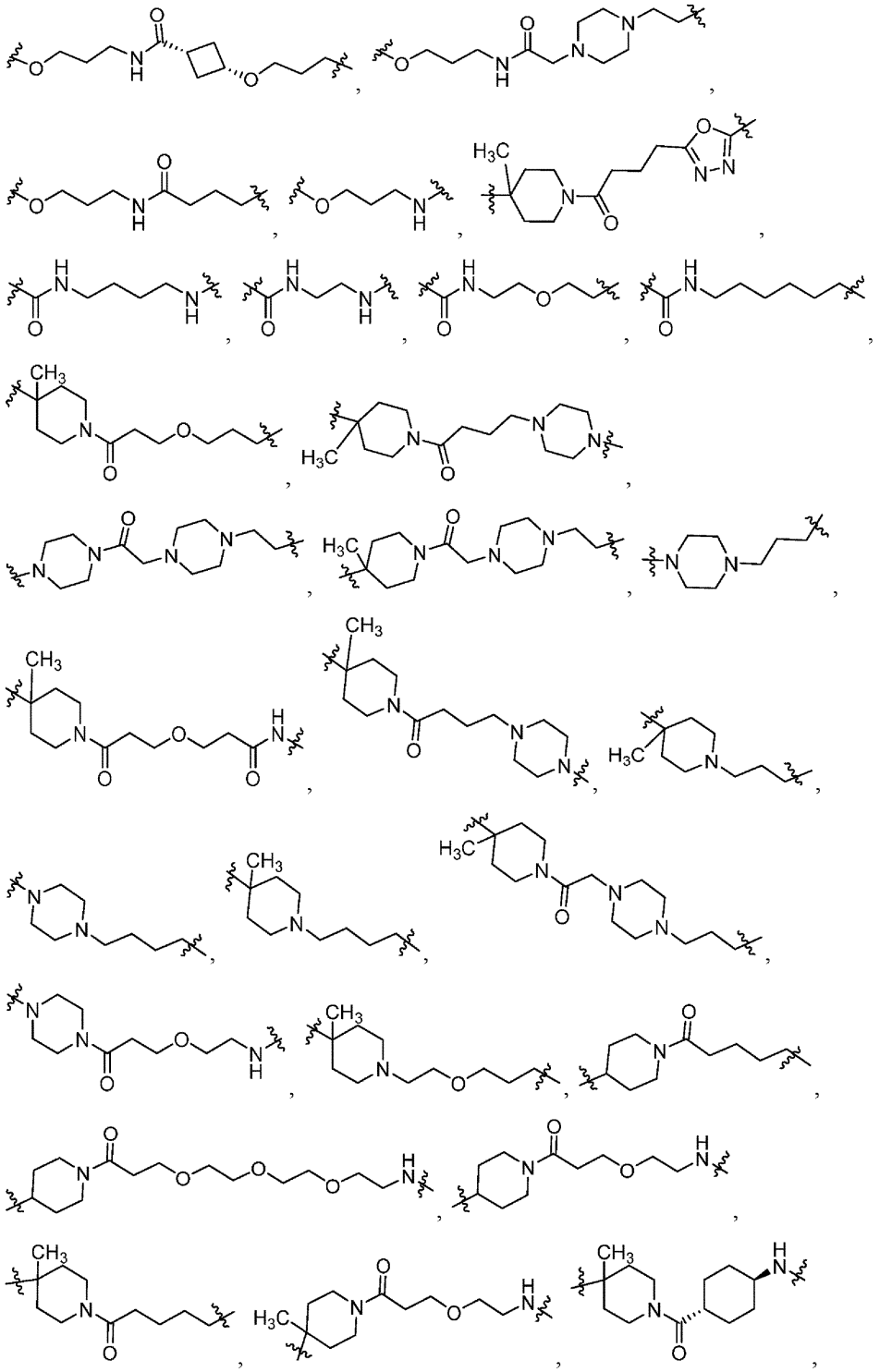
。例えば、X^4は、結合、
【化９６】



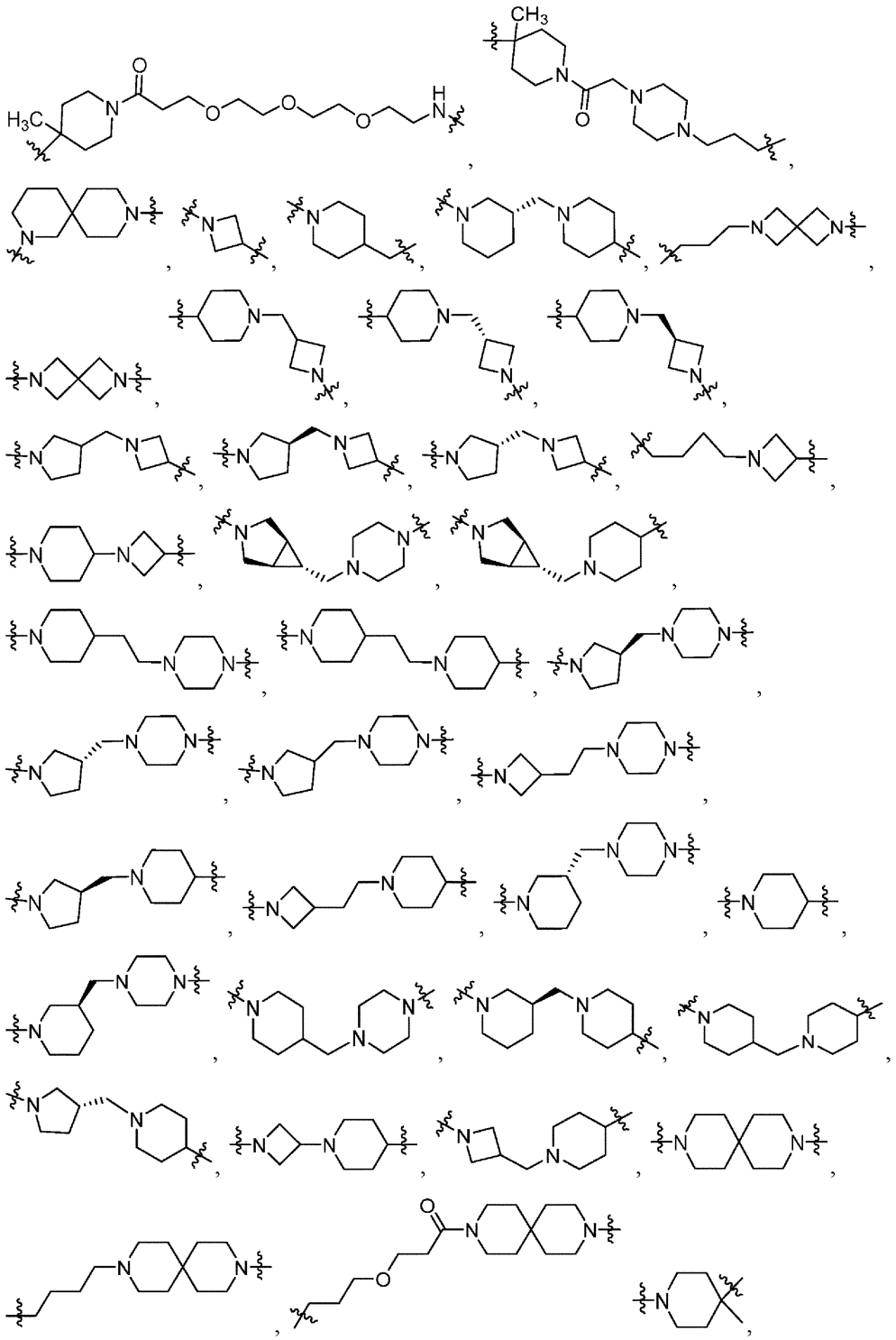
－$C_{1～4}$アルキル－、－CH_2－CH_2－N（R）－、又は－N（R）－である。他の例では、X^4は、結合、－CH_2－、又は－N（R）－である。
【００９５】
［0095］いくつかの実施形態において、X^5は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、－N（R）－、又は－C（O）－N（R）－である。例えば、X^5は結合である。
【００９６】
［0096］いくつかの実施形態において、X^1は、－（O－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－であり、mは１であり、且つX^2は－C（O）－N（R）－である。
【００９７】
［0097］いくつかの実施形態において、Lは、
【化９７】



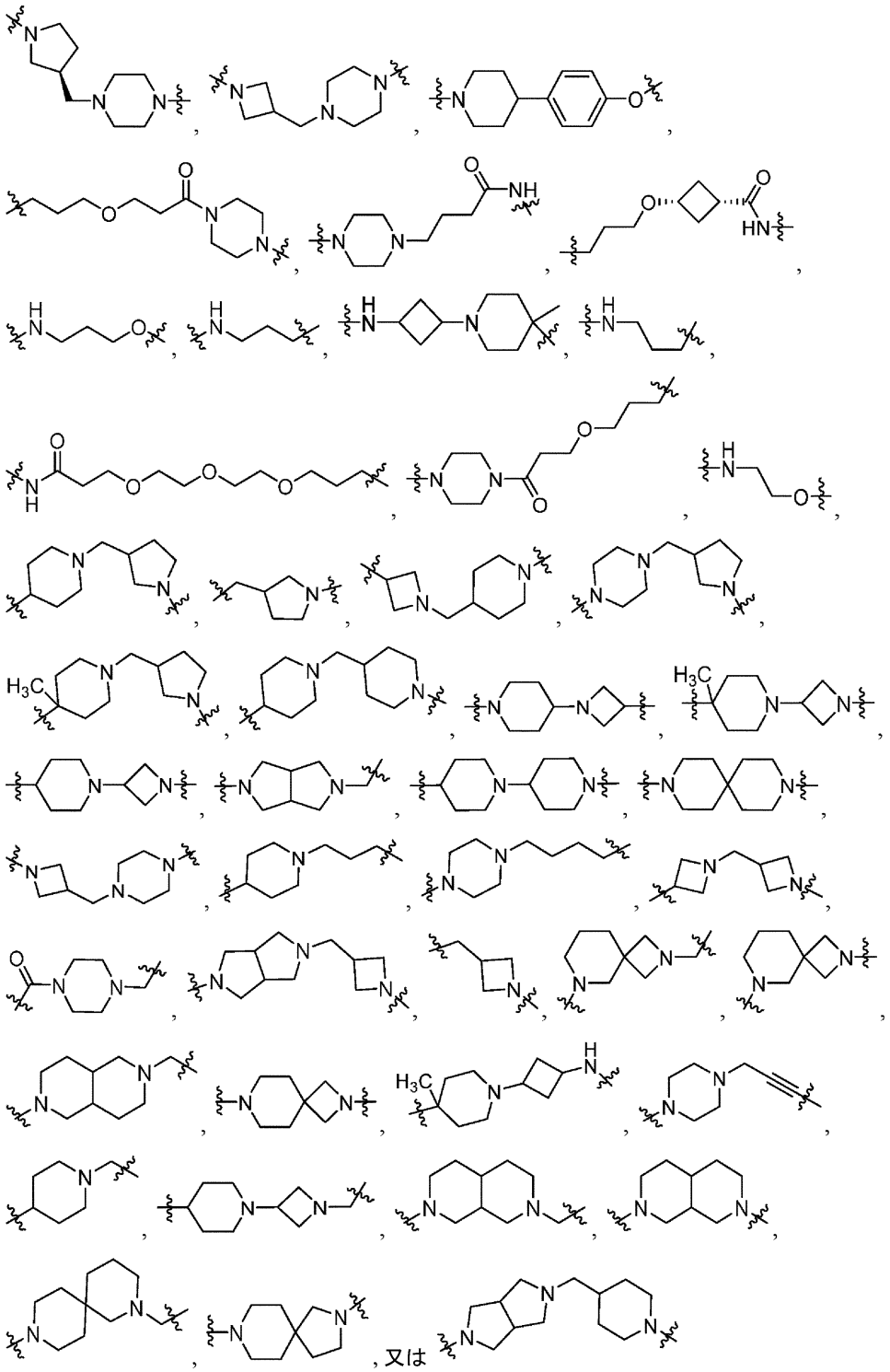
【化９８】



【化９９】



【化１００】

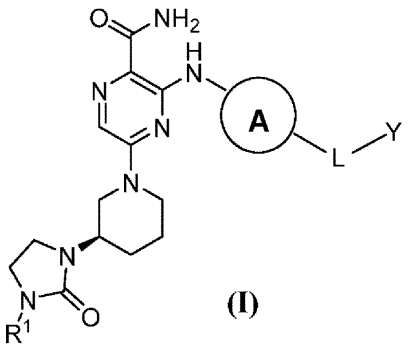


である。

【００９８】

［0098］ 本発明の別の態様は、式（Ｉ）

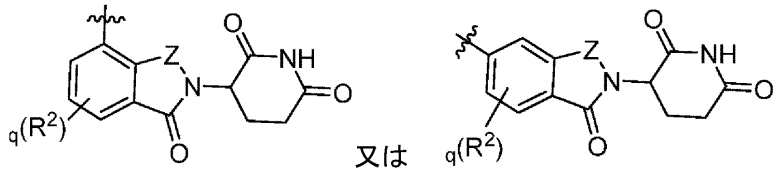
【化１０１】



(I)

の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、上記式中、R^1は$C_{1～3}$アルキルであり；環Ａは、フェニル、９～１０員の二環式アリール、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する９～１０員の二環式ヘテロアリールであり；Ｌは、－X^1－X^2－X^3－X^4－X^5－であり；X^1は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_m$－、－Ｏ（C_6H_4）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、－$C_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）であり；X^2は、結合、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_n$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－$C_{1～5}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり；X^3は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_p$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_p$－、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されており；X^4は、結合、－CH_2－CH_2－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－$C_{1～4}$アルキル－、－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；X^5は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－$C_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；Ｙは、

【化１０２】

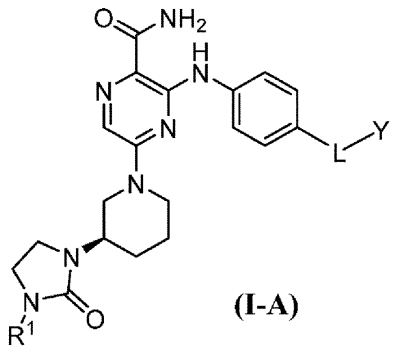


であり、ここで、各R^2は独立して、ハロ又は$C_{1～4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（R^A）$_2$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各R^Aは独立して、－Ｈ又は$C_{1～4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

【００９９】

［0099］ いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ）

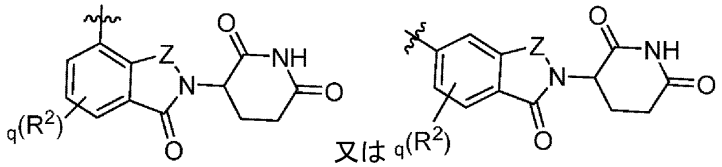
【化１０３】



(I-A)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、R^1は$C_{1～3}$アルキルであり；Lは、$-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$であり；X^1は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｏ（Ｃ$_6$Ｈ$_4$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されている）であり；X^2は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり；X^3は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_p$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_p$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；X^4は、結合、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；X^5は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；Ｙは、

【化１０４】

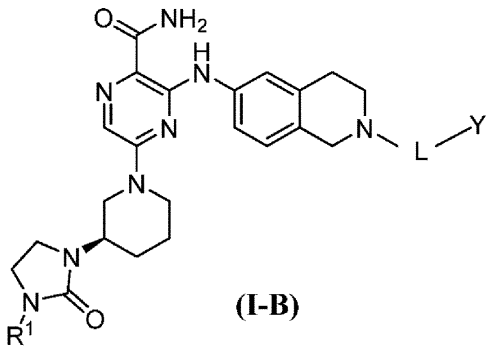


であり、ここで、各R^2は独立して、ハロ又は$C_{1～4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（R^A）$_2$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各R^Aは独立して、－Ｈ又は$C_{1～4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

【０１００】

［0100］ いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｂ）

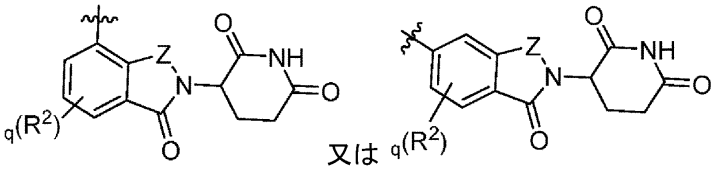
【化１０５】



(I-B)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、R^1は$C_{1～3}$アルキルであり；Lは、$-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$であり；X^1は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_m$－、－Ｏ（C_6H_4）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、－$C_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル環（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）であり；X^2は、結合、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_n$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－$C_{1～5}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり；X^3は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_p$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_p$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されており；X^4は、結合、－CH_2－CH_2－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－$C_{1～4}$アルキル－、－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；X^5は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－$C_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；Ｙは、

【化１０６】

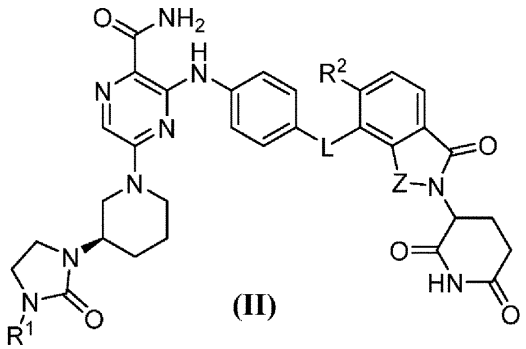


であり、ここで、各R^2は独立して、ハロ又は$C_{1～4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（R^A）$_2$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各R^Aは独立して、－Ｈ又は$C_{1～4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

【０１０１】

［0101］ いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）

【化１０７】



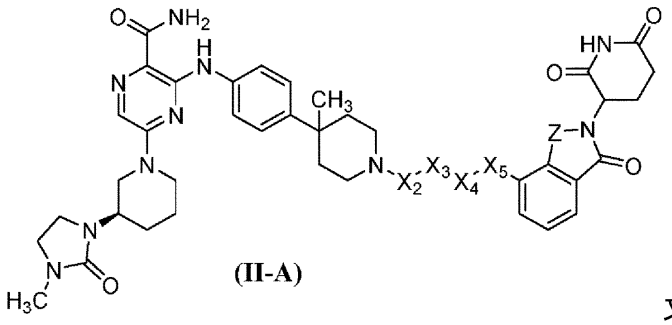
(II)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、R^1、R^2、Ｌ、及びＺのそれぞれは、式（Ｉ）の化合物において定義される通りである。

【０１０２】

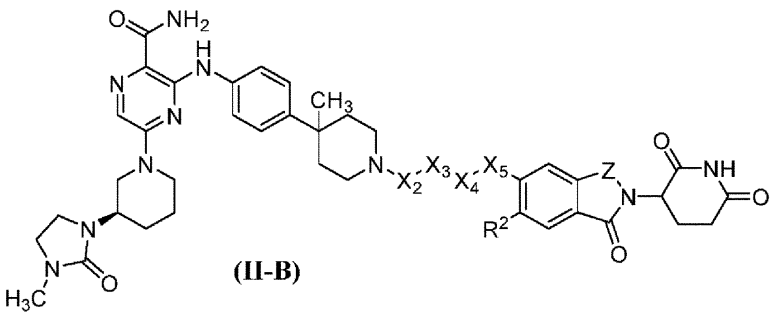
［0102］ いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）の化合物は、式（ＩＩ－Ａ）若しくは（ＩＩ－Ｂ）

【化１０８】



(II-A)

又は



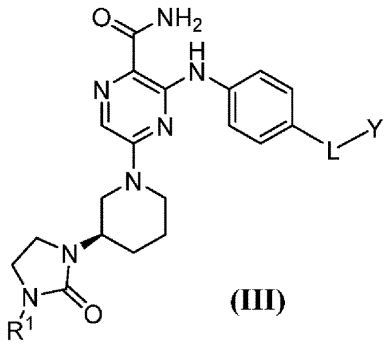
(II-B)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、X^2、X^3、X^4、X^5及びR^2のそれぞれは、式（Ｉ）の化合物において定義される通りである。

【０１０３】

［0103］ いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ）

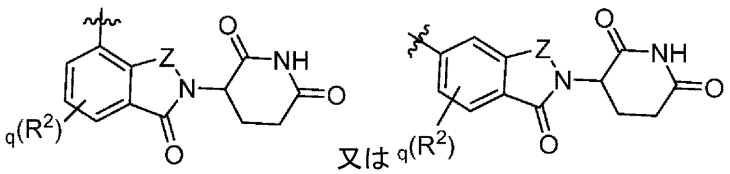
【化１０９】



(III)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、R^1は$C_{1～3}$アルキルであり；Ｌは、－X^1－X^2－X^3－であり；X^1は、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）であり；X^2は、結合又は－$C_{1～5}$アルキル－であり；X^3は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されており；Ｙは、

【化１１０】

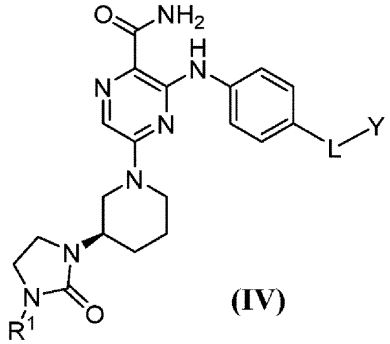


であり、ここで、各R^2は独立して、ハロ又は$C_{1～4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（R^A）$_2$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各R^Aは独立して、－Ｈであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

【０１０４】

［0104］ いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ）

【化１１１】

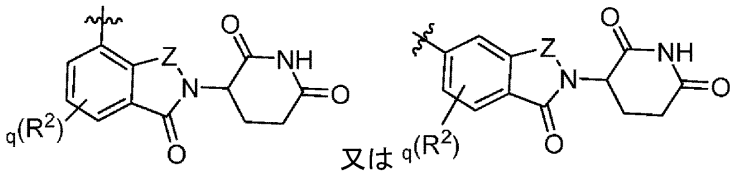


(IV)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、R^1は$C_{1～3}$アルキルであり；Ｌは、－X^1－X^2－X^3－X^4－X^5－であり；X^1は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_m$－、－Ｏ（C_6H_4）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、－$C_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）、

又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されている）であり；Ｘ^{2}は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり；Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_p$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_p$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{4}は、結合、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；Ｘ^{5}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；Ｙは、

【化１１２】

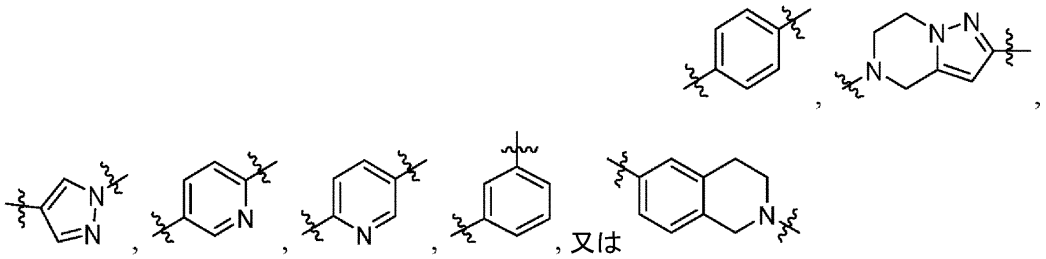


であり、ここで、各Ｒ^{2}は独立して、ハロ又はＣ$_{1～4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（Ｒ^A）$_2$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各Ｒ^{A}は独立して、－Ｈ又はＣ$_{1～4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

【０１０５】

［0105］ いくつかの実施形態において、環Ａは、

【化１１３】



から選択される。

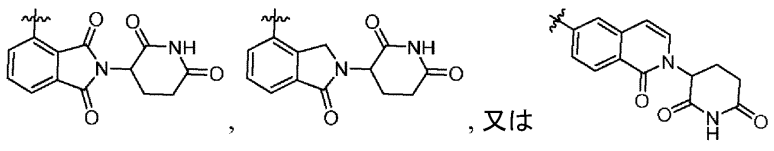
【０１０６】

［0106］ いくつかの実施形態において、Ｚは、－ＣＨ－又は－Ｃ（Ｏ）－である。

【０１０７】

［0107］ いくつかの実施形態において、Ｙは、

【化１１４】

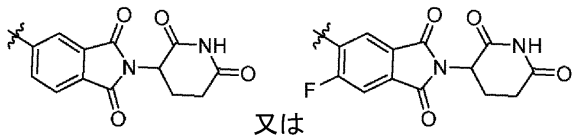


である。

【０１０８】

［0108］いくつかの実施形態において、Ｙは、

【化１１５】



である。

【０１０９】

［0109］いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、メチル、エチル、又はプロピルである。

【０１１０】

［0110］いくつかの実施形態において、各Ｒは独立して、－Ｈ又は－ＣＨ$_{3}$である。

【０１１１】

［0111］いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、及びＸ^{5}の少なくとも１つは、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。例えば、Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。他の例では、Ｘ^{2}は、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{n}$－、又は－Ｃ$_{1\sim5}$アルキル－である。そして、いくつかの例では、Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル－、又は－Ｎ（Ｒ）－である。他の例では、Ｘ^{4}は、結合又は－Ｎ（Ｒ）－である。

【０１１２】

［0112］いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}は－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－であり、ｍは１であり、且つＸ^{2}は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。

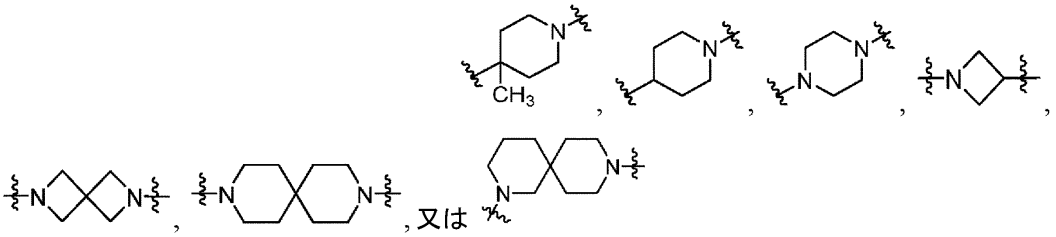
【０１１３】

［0113］いくつかの実施形態において、Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又は－Ｎ（Ｒ）－である。

【０１１４】

［0114］いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}は、

【化１１６】

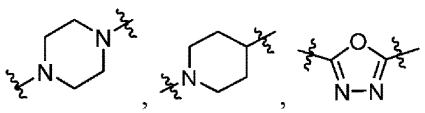


である。これらの実施形態のいくつかにおいて、Ｘ^{2}は、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1\sim5}$アルキル－、又は４～６員のシクロアルキルである。そして、これらの実施形態のいくつかにおいて、Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル－、又は－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{p}$－である。

【０１１５】

［0115］いくつかの実施形態において、Ｘ^{4}は、結合、

【化１１７】



－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル－、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｎ（Ｒ）－である。

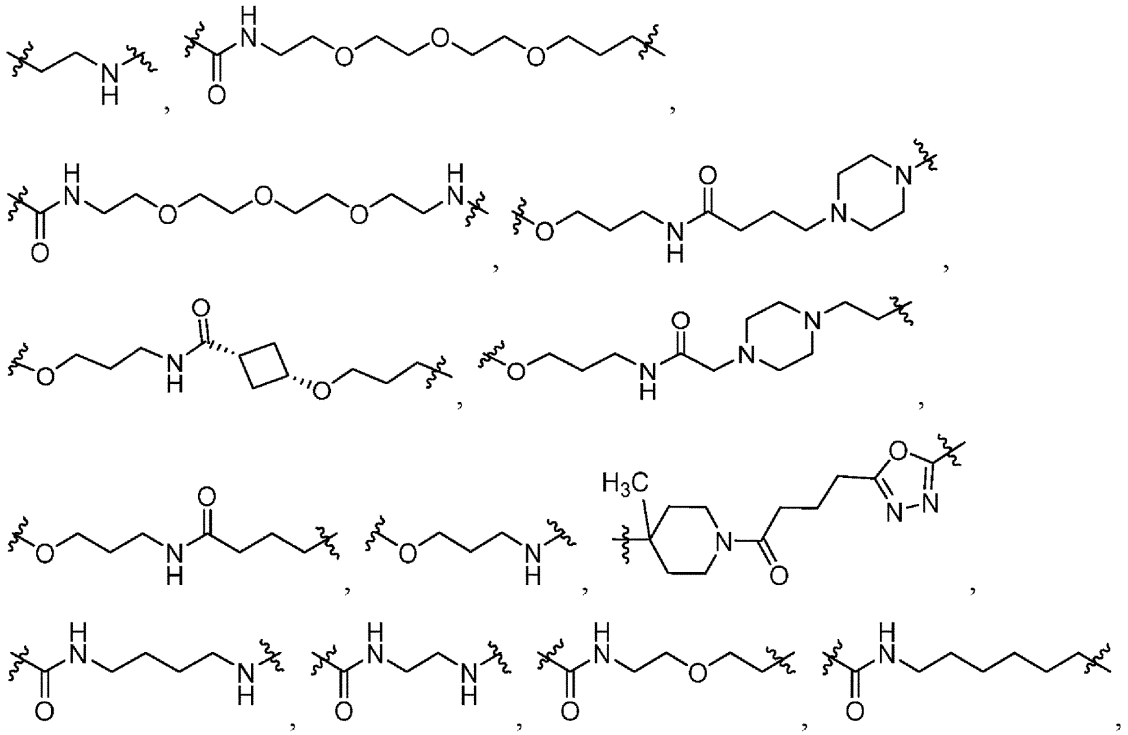
【０１１６】

［0116］いくつかの実施形態において、Ｘ^{5}は、結合、－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。

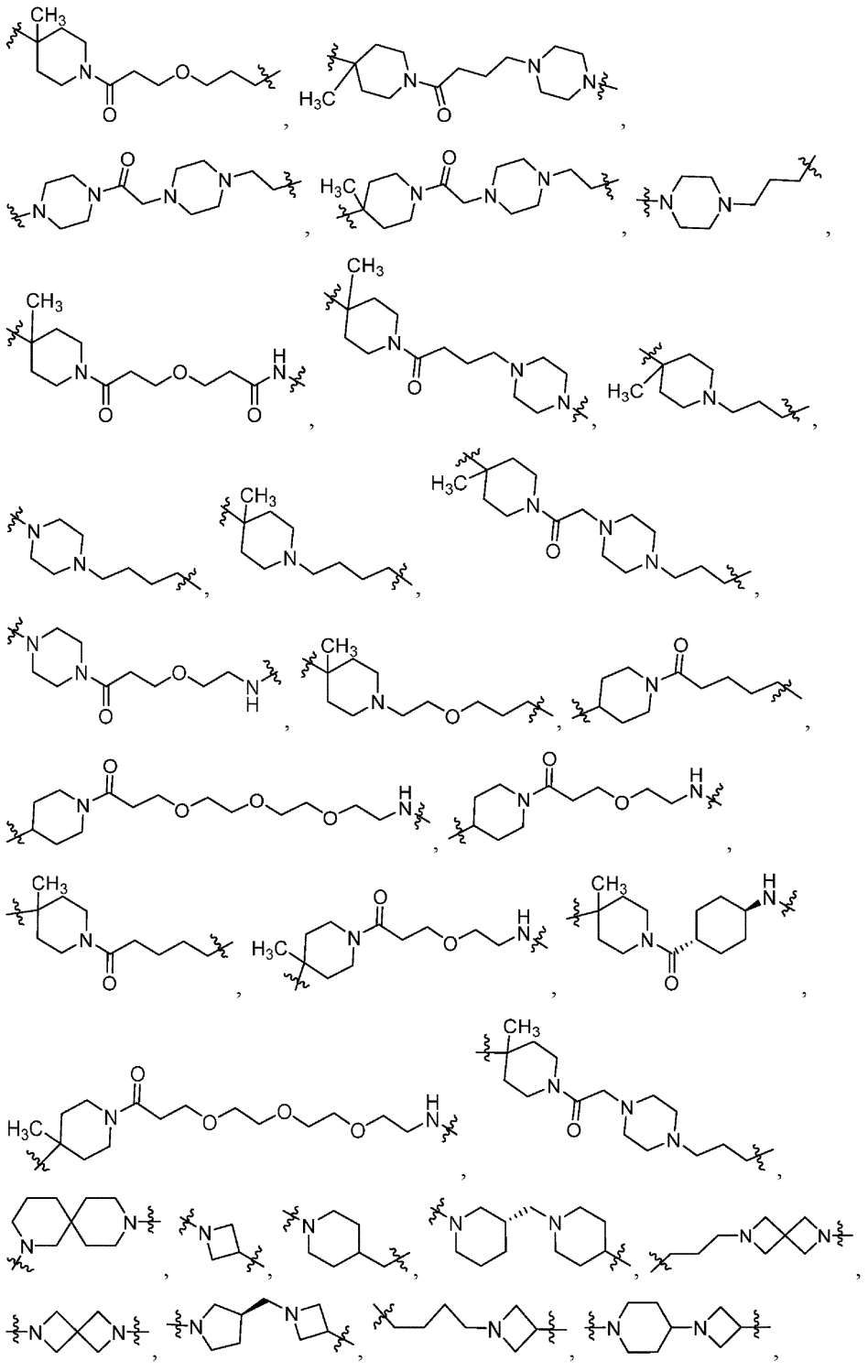
【０１１７】

［0117］いくつかの実施形態において、Ｌは、

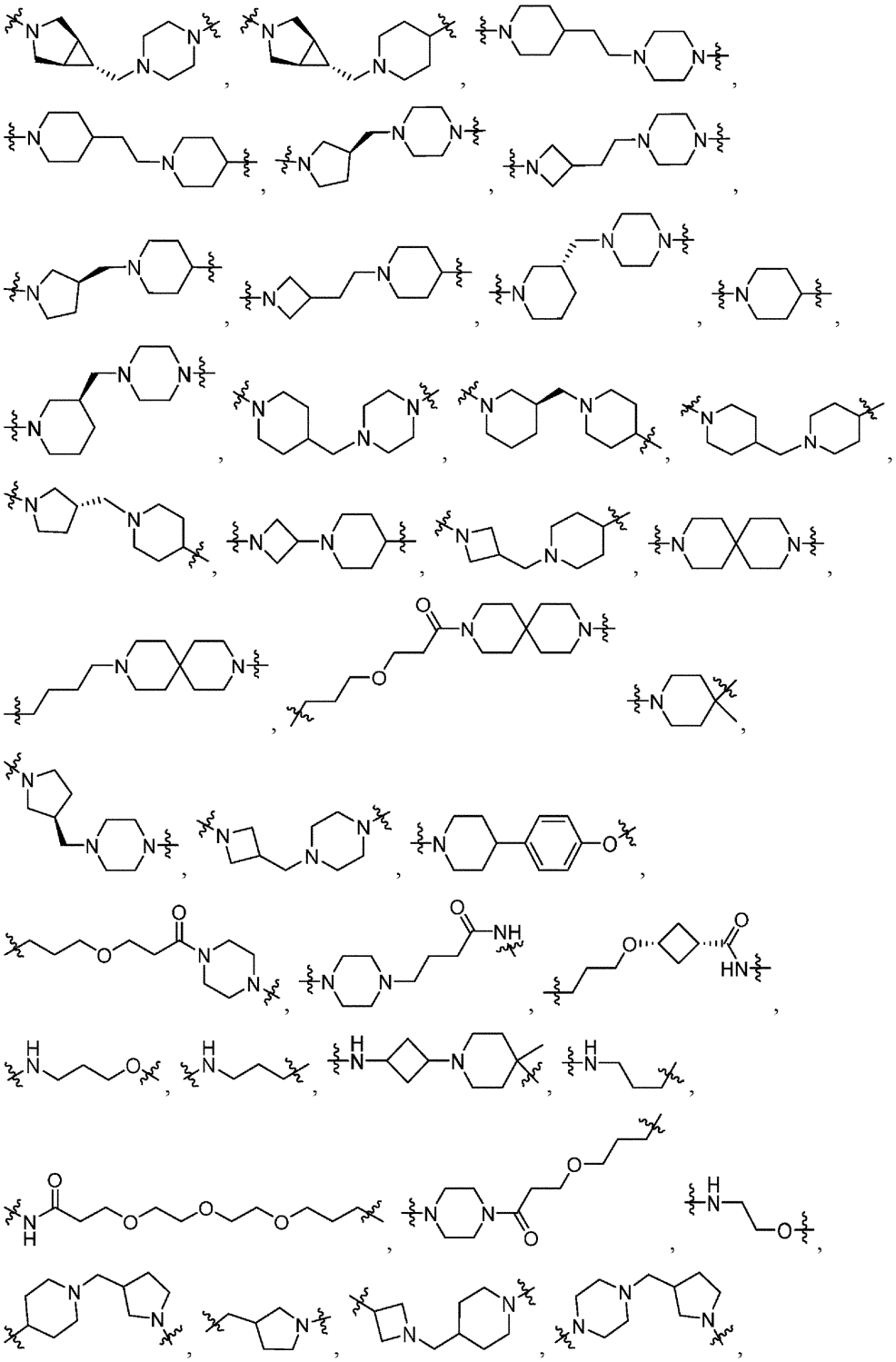
【化１１８】



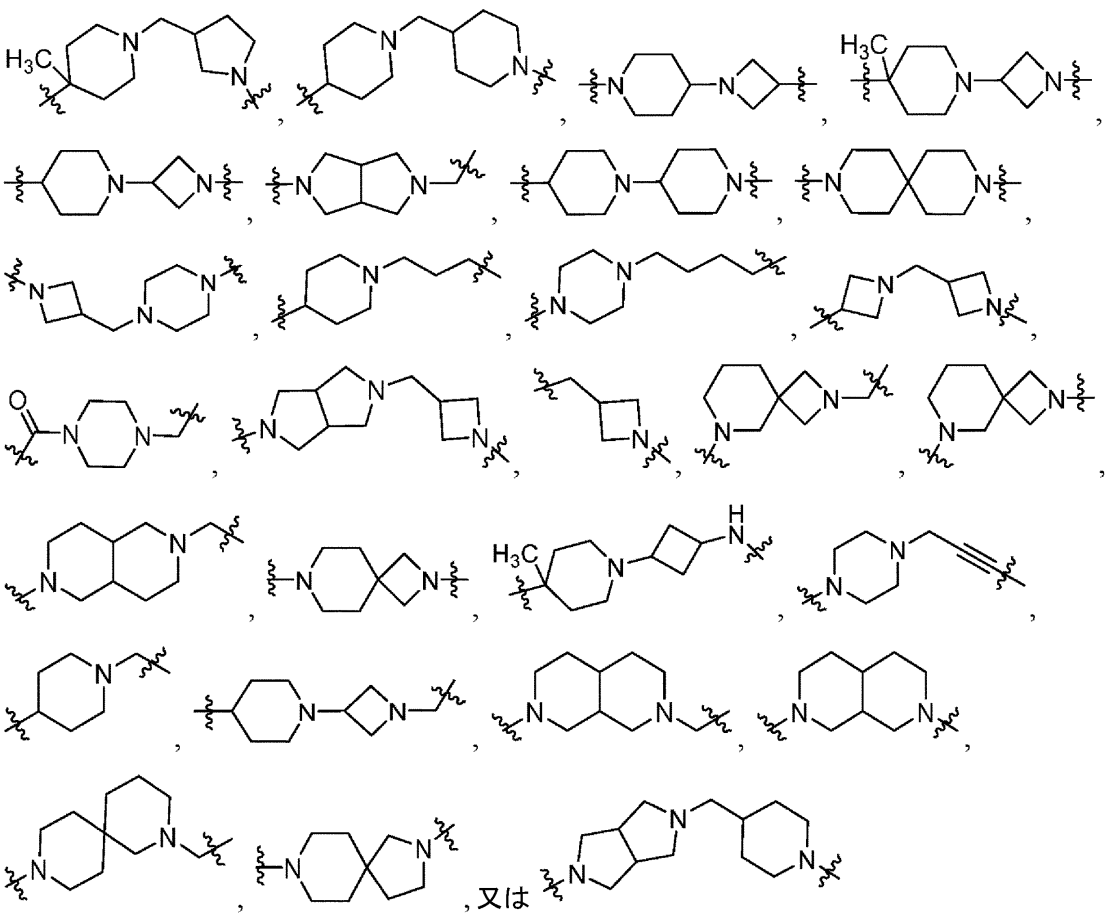
【化１１９】



【化１２０】



【化１２１】

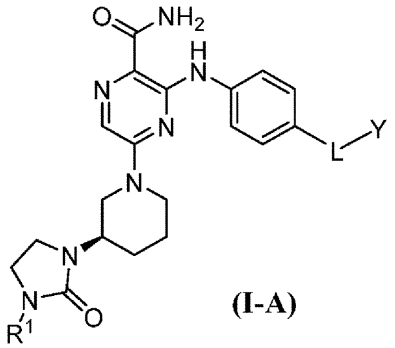


である。

【０１１８】

［0118］ いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ）

【化１２２】

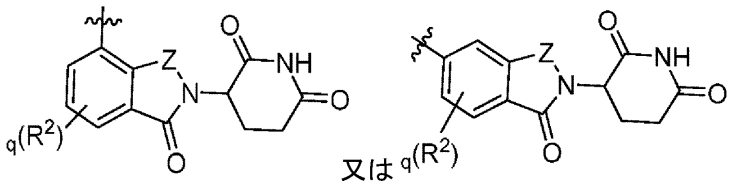


(I-A)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、R^1はＣ$_{1～3}$アルキルであり；Ｌは、－X^1－X^2－X^3－X^4－X^5－であり；X^1は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｏ（Ｃ$_6$Ｈ$_4$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されている）であり；X^2は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$

－ＣＨ２－Ｏ）ｎ－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ１～５アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり；Ｘ３は、結合、－Ｃ１～４アルキル－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ２－ＣＨ２）ｐ－、－（ＣＨ２－ＣＨ２－Ｏ）ｐ－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ３によって任意選択的に置換されており；Ｘ４は、結合、－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ１～４アルキル－、－（Ｏ－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２）ｍ－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；Ｘ５は、結合、－Ｃ１～４アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ１～３アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；Ｙは、

【化１２３】

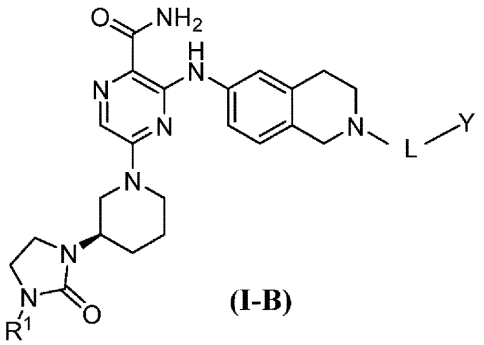


であり、ここで、各Ｒ２は独立して、ハロ又はＣ１～４アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（ＲＡ）２－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各ＲＡは独立して、－Ｈ又はＣ１～４アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

【０１１９】

［0119］ いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｂ）

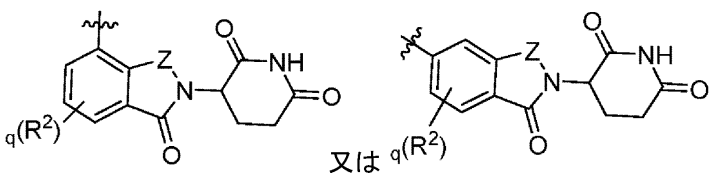
【化１２４】



の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、Ｒ１はＣ１～３アルキルであり；Ｌは、－Ｘ１－Ｘ２－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－であり；Ｘ１は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ２－ＣＨ２）ｍ－、－Ｏ（Ｃ６Ｈ４）－、－（Ｏ－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２）ｍ－、－Ｃ１～５アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル環（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ３によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ３によって任意選択的に置換されている）であり；Ｘ２は、結合、－（Ｏ－ＣＨ２－ＣＨ２）ｎ－、－（ＣＨ２－ＣＨ２－Ｏ）ｎ－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ１～５アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり；Ｘ３は、結合、－Ｃ１～４アルキル－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ２－ＣＨ２）ｐ－、－（ＣＨ２－ＣＨ２－Ｏ）ｐ－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択

される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{4}は、結合、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；Ｘ^{5}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；Ｙは、

【化１２５】

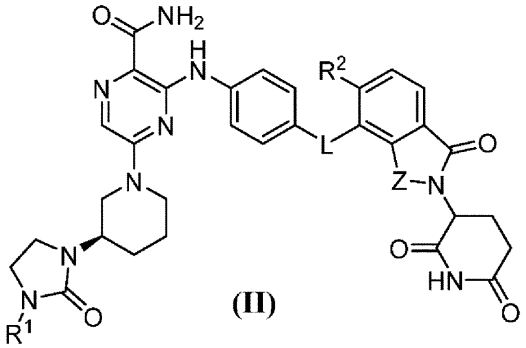


であり、ここで、各Ｒ^{2}は独立して、ハロ又はＣ$_{1～4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（Ｒ^A）$_2$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各Ｒ^{A}は独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

【０１２０】

［0120］ いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）

【化１２６】



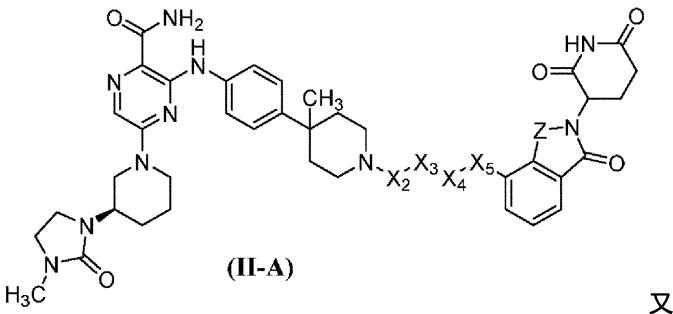
(II)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｌ、及びＺのそれぞれは、式（Ｉ）、（Ｉ－Ａ）、又は（Ｉ－Ｂ）の化合物について本明細書で定義される通りである。

【０１２１】

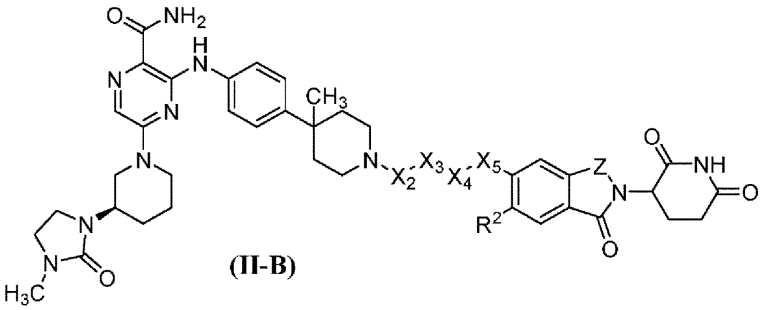
［0121］ いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ－Ａ）若しくは（ＩＩ－Ｂ）

【化１２７】



(II-A)

又は



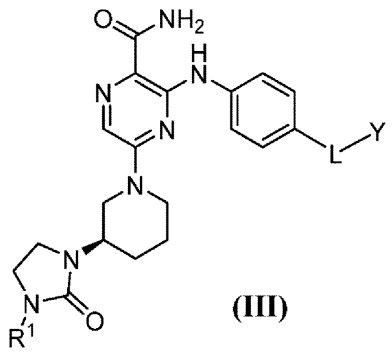
(II-B)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、X^2、X^3、X^4、及びX^5のそれぞれは、式（Ｉ）、（Ｉ－Ａ）、又は（Ｉ－Ｂ）の化合物について本明細書で定義される通りである。

【０１２２】

［0122］ いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩ）

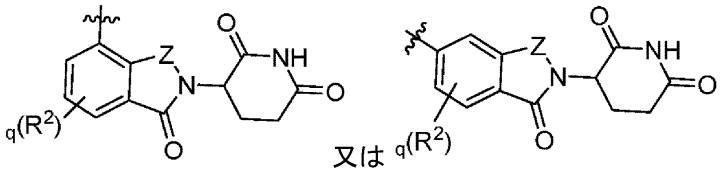
【化１２８】



(III)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、R^1は－$C_{1\sim3}$アルキルであり；Ｌは、－X^1－X^2－X^3－であり；X^1は、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）であり；X^2は、結合又は－$C_{1\sim5}$アルキル－であり；X^3は、結合、－$C_{1\sim4}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されており；Ｙは、

【化１２９】

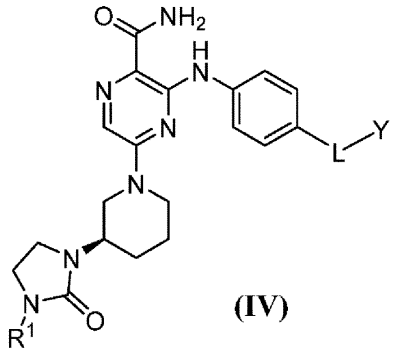


であり、ここで、各Ｒ^{2}は独立して、ハロ又は－Ｃ$_{1～4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（Ｒ^{A}）$_{2}$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各Ｒ^{A}は独立して、－Ｈであり；且つｑは０、１、又は２である。

【０１２３】

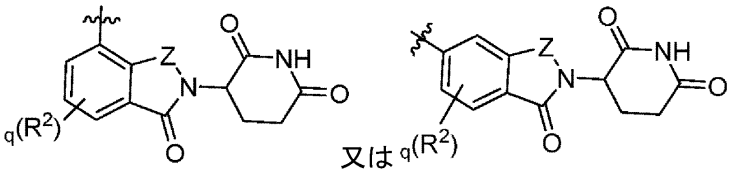
［0123］いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＶ）

【化１３０】



の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1～3}$アルキルであり；Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－Ｘ^{4}－Ｘ^{5}－であり；Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｏ（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されている）であり；Ｘ^{2}は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{n}$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり；Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{p}$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{4}は、結合、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；Ｘ^{5}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；Ｙは、

【化１３１】



であり、ここで、各Ｒ^{2}は独立して、ハロ又はＣ$_{1～4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（Ｒ^{A}）$_{2}$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各Ｒ^{A}は独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

【０１２４】

［0124］ また本発明は、式（Ａ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は本明細書に記載される医薬組成物を患者又は生体サンプルに投与することを含む、ＢＴＫにより媒介される疾患又は障害を処置する方法も提供し、その中に含まれる変数のそれぞれは本明細書において定義される。

【０１２５】

［0125］ また本発明は、式（Ａ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を合成する方法も提供する。

【発明を実施するための形態】

【０１２６】

詳細な説明

［0126］ 本発明は、ユビキチンタンパク質分解経路を介してＢＴＫのタンパク質分解を誘発する二官能性化合物を提供する。また本発明は、式（Ａ）の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供する。

【０１２７】

［0127］ 本明細書で使用される場合、他に記載されない限り、以下の定義を適用するものとする。

【０１２８】

Ｉ．定義

［0129］ 本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.に従って同定される。さらに、有機化学の一般的な原理は、“Organic Chemistry,”Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、及び“March’s Advanced Organic Chemistry,”5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、その全内容は参照によって本明細書に援用される

【０１２９】

［0130］ 本明細書に記載されるように、「保護基」は、次の化学反応における化学選択性を得るために官能基の化学修飾によって分子に導入される部分又は官能性を指す。標準的な保護基は、Wuts and Greene:“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis,”4th Ed, Wuts, P.G.M. and Greene, T.W., Wiley-Interscience, New York:2006に提供されている。

【０１３０】

［0131］ 本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、任意選択的に、上記で概略的に説明されるような、或いは本発明の特定のクラス、サブクラス、及び種により例示されるような１つ又は複数の置換基によって置換され得る。

【０１３１】

［0132］ 本明細書で使用される場合、「ヒドロキシル」又は「ヒドロキシ」という用語は、－ＯＨ部分を指す。

【０１３２】

［0133］ 本明細書で使用される場合、「脂肪族」という用語は、アルキル、アルケニル

、及びアルキニルという用語を包含し、これらのそれぞれは、以下に記載されるように任意選択的に置換されている。

【０１３３】

［0134］ 本明細書で使用される場合、「アルキル」基は、１～１２（例えば、１～８、１～６、又は１～４）個の炭素原子を含有する飽和脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、直線状又は分枝状であり得る。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘプチル、又は２－エチルヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、ハロ、ホスホ、脂環式［例えば、シクロアルキル又はシクロアルケニル］、ヘテロ脂環式［例えば、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルケニル］、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アシル［例えば、（脂肪族）カルボニル、（脂環式）カルボニル、又は（ヘテロ脂環式）カルボニル］、ニトロ、シアノ、アミド［例えば、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、又はヘテロアリールアミノカルボニル］、アミノ［例えば、脂肪族アミノ、脂環式アミノ、又はヘテロ脂環式アミノ］、スルホニル［例えば、脂肪族－SO_2－］、スルフィニル、スルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、脂環式オキシ、ヘテロ脂環式オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、又はヒドロキシなどの１つ又は複数の置換基によって置換することができる（すなわち、任意選択的に置換される）。限定することなく、置換アルキルのいくつかの例としては、カルボキシアルキル（例えば、ＨＯＯＣ－アルキル、アルコキシカルボニルアルキル、及びアルキルカルボニルオキシアルキル）、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルアルキル、アラルキル、（アルコキシアリール）アルキル、（スルホニルアミノ）アルキル（例えば、（アルキル－SO_2－アミノ）アルキル）、アミノアルキル、アミドアルキル、（脂環式）アルキル、又はハロアルキルが挙げられる。

【０１３４】

［0135］ 本明細書で使用される場合、「アルケニル」基は、２～８（例えば、２～１２、２～６、又は２～４）個の炭素原子と、少なくとも１つの二重結合とを含有する脂肪族炭素基を指す。アルキル基と同様に、アルケニル基は、直線状又は分枝状であり得る。アルケニル基の例としては、アリル、１－又は２－イソプロペニル、２－ブテニル、及び２－ヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルケニル基は、ハロ、ホスホ、脂環式［例えば、シクロアルキル又はシクロアルケニル］、ヘテロ脂環式［例えば、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルケニル］、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アシル［例えば、（脂肪族）カルボニル、（脂環式）カルボニル、又は（ヘテロ脂環式）カルボニル］、ニトロ、シアノ、アミド［例えば、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、又はヘテロアリールアミノカルボニル］、アミノ［例えば、脂肪族アミノ、脂環式アミノ、ヘテロ脂環式アミノ、又は脂肪族スルホニルアミノ］、スルホニル［例えば、アルキル－SO_2－、脂環式－SO_2－、又はアリール－SO_2－］、スルフィニル、スルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、脂環式オキシ、ヘテロ脂環式オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘ

テロアラルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、又はヒドロキシなどの１つ又は複数の置換基によって任意選択的に置換することができる。限定することなく、置換アルケニルのいくつかの例としては、シアノアルケニル、アルコキシアルケニル、アシルアルケニル、ヒドロキシアルケニル、アラルケニル、（アルコキシアリール）アルケニル、（スルホニルアミノ）アルケニル（例えば、（アルキル－SO_2－アミノ）アルケニル）、アミノアルケニル、アミドアルケニル、（脂環式）アルケニル、又はハロアルケニルが挙げられる。

【０１３５】

［0136］本明細書で使用される場合、「アルキニル」基は、２～８（例えば、２～１２、２～６、又は２～４）個の炭素原子を含有し、且つ少なくとも１つの三重結合を有する脂肪族炭素基を指す。アルキニル基は、直線状又は分枝状であり得る。アルキニル基の例としては、プロパルギル及びブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキニル基は、アロイル、ヘテロアロイル、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、スルホ、メルカプト、スルファニル［例えば、脂肪族スルファニル又は脂環式スルファニル］、スルフィニル［例えば、脂肪族スルフィニル又は脂環式スルフィニル］、スルホニル［例えば、脂肪族－SO_2－、脂肪族アミノ－SO_2－、又は脂環式－SO_2－］、アミド［例えば、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、シクロアルキルカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニル、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ又はヘテロアリールアミノカルボニル］、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、脂環式、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アシル［例えば、（脂環式）カルボニル又は（ヘテロ脂環式）カルボニル］、アミノ［例えば、脂肪族アミノ］、スルホキシ、オキソ、カルボキシ、カルバモイル、（脂環式）オキシ、（ヘテロ脂環式）オキシ、又は（ヘテロアリール）アルコキシなどの１つ又は複数の置換基によって任意選択的に置換することができる。

【０１３６】

［0137］本明細書で使用される場合、「アミド」は、「アミノカルボニル」及び「カルボニルアミノ」の両方を包含する。これらの用語は、単独で又は別の基に関連して使用される場合、末端で使用されるときには－Ｎ（R^X）－Ｃ（Ｏ）－R^Y又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^X）$_2$、内部で使用されるときにはＣ（Ｏ）－Ｎ（R^X）－又は－Ｎ（R^X）－Ｃ（Ｏ）－などのアミド基を指し、ここで、R^X及びR^Yは、脂肪族、脂環式、アリール、芳香脂肪族、ヘテロ脂環式、ヘテロアリール又はヘテロ芳香脂肪族であり得る。アミド基の例としては、アルキルアミド（例えば、アルキルカルボニルアミノ又はアルキルアミノカルボニル）、（ヘテロ脂環式）アミド、（ヘテロアラルキル）アミド、（ヘテロアリール）アミド、（ヘテロシクロアルキル）アルキルアミド、アリールアミド、アラルキルアミド、（シクロアルキル）アルキルアミド、又はシクロアルキルアミドが挙げられる。

【０１３７】

［0138］本明細書で使用される場合、「アミノ」基は－Ｎ$R^X$$R^Y$を指し、ここで、$R^X$及び$R^Y$のそれぞれは独立して、水素、脂肪族、脂環式、（脂環式）脂肪族、アリール、芳香脂肪族、ヘテロ脂環式、（ヘテロ脂環式）脂肪族、ヘテロアリール、カルボキシ、スルファニル、スルフィニル、スルホニル、（脂肪族）カルボニル、（脂環式）カルボニル、（（脂環式）脂肪族）カルボニル、アリールカルボニル、（芳香脂肪族）カルボニル、（ヘテロ脂環式）カルボニル、（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニル、（ヘテロアリール）カルボニル、又は（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニルであり、これらはそれぞれ、本明細書において定義されており、任意選択的に置換されている。アミノ基の例としては、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はアリールアミノが挙げられる。「アミノ」とい

う用語は、末端基（例えば、アルキルカルボニルアミノ）でないときには－ＮＲ^{X}－で表され、ここで、Ｒ^{X}は、上記の定義と同じ意味を有する。

【０１３８】

［0139］本明細書で使用される場合、単独で、又は「アラルキル」、「アラルコキシ」若しくは「アリールオキシアルキル」のようなより大きい部分の一部として使用される「アリール」基は、単環式（例えば、フェニル）；二環式（例えば、インデニル、ナフタレニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロインデニル）；及び三環式（例えば、フルオレニル　テトラヒドロフルオレニル、又はテトラヒドロアントラセニル、アントラセニル）環系を指し、ここで、単環式環系が芳香族であるか、又は二環式若しくは三環式環系の環の少なくとも１つが芳香族である。二環式及び三環式基は、ベンゾ縮合２～３員炭素環式環を含む。例えば、ベンゾ縮合基は、２つ以上のＣ$_{4～8}$炭素環部分と縮合したフェニルを含む。アリールは、脂肪族［例えば、アルキル、アルケニル、又はアルキニル］；脂環式；（脂環式）脂肪族；ヘテロ脂環式；（ヘテロ脂環式）脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；（脂環式）オキシ；（ヘテロ脂環式）オキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；（芳香脂肪族）オキシ；（ヘテロ芳香脂肪族）オキシ；アロイル；ヘテロアロイル；アミノ；オキソ（ベンゾ縮合二環式又は三環式アリールの非芳香族炭素環式環において）；ニトロ；カルボキシ；アミド；アシル［例えば、（脂肪族）カルボニル；（脂環式）カルボニル；（（脂環式）脂肪族）カルボニル；（芳香脂肪族）カルボニル；（ヘテロ脂環式）カルボニル；（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニル；又は（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニル］；スルホニル［例えば、脂肪族－ＳＯ$_2$－又はアミノ－ＳＯ$_2$－］；スルフィニル［例えば、脂肪族－Ｓ（Ｏ）－又は脂環式－Ｓ（Ｏ）－］；スルファニル［例えば、脂肪族－Ｓ－］；シアノ；ハロ；ヒドロキシ；メルカプト；スルホキシ；尿素；チオ尿素；スルファモイル；スルファミド；又はカルバモイルを含む１つ又は複数の置換基によって任意選択的に置換される。或いは、アリールは非置換であってもよい。

【０１３９】

［0140］置換アリールの非限定的な例としては、ハロアリール［例えば、モノ－、ジ（例えば、ｐ，ｍ－ジハロアリール）、及び（トリハロ）アリール］；（カルボキシ）アリール［例えば、（アルコキシカルボニル）アリール、（（アラルキル）カルボニルオキシ）アリール、及び（アルコキシカルボニル）アリール］；（アミド）アリール［例えば、（アミノカルボニル）アリール、（（（アルキルアミノ）アルキル）アミノカルボニル）アリール、（アルキルカルボニル）アミノアリール、（アリールアミノカルボニル）アリール、及び（（（ヘテロアリール）アミノ）カルボニル）アリール］；アミノアリール［例えば、（（アルキルスルホニル）アミノ）アリール又は（（ジアルキル）アミノ）アリール］；（シアノアルキル）アリール；（アルコキシ）アリール；（スルファモイル）アリール［例えば、（アミノスルホニル）アリール］；（アルキルスルホニル）アリール；（シアノ）アリール；（ヒドロキシアルキル）アリール；（（アルコキシ）アルキル）アリール；（ヒドロキシ）アリール、（（カルボキシ）アルキル）アリール；（（（ジアルキル）アミノ）アルキル）アリール；（ニトロアルキル）アリール；（（（アルキルスルホニル）アミノ）アルキル）アリール；（（ヘテロ脂環式）カルボニル）アリール；（（アルキルスルホニル）アルキル）アリール；（シアノアルキル）アリール；（ヒドロキシアルキル）アリール；（アルキルカルボニル）アリール；アルキルアリール；（トリハロアルキル）アリール；ｐ－アミノ－ｍ－アルコキシカルボニルアリール；ｐ－アミノ－ｍ－シアノアリール；ｐ－ハロ－ｍ－アミノアリール；又は（ｍ－（ヘテロ脂環式）－ｏ－（アルキル））アリールが挙げられる。

【０１４０】

［0141］本明細書で使用される場合、「アラルキル」基などの「芳香脂肪族（aliphatic）」は、アリール基によって置換された脂肪族基（例えば、Ｃ$_{1～4}$アルキル基）を指す。「脂肪族」、「アルキル」及び「アリール」は本明細書において定義される。アラルキル基などの芳香脂肪族の例はベンジルである。

【０１４１】

［0142］本明細書で使用される場合、「アラルキル」基は、アリール基によって置換されたアルキル基（例えば、$C_{1～4}$アルキル基）を指す。「アルキル」及び「アリール」はいずれも、上記で定義されている。アラルキル基の一例はベンジルである。アラルキルは、脂肪族［例えば、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、又はトリフルオロメチルなどのハロアルキルを含む、アルキル、アルケニル、又はアルキニル］、脂環式［例えば、シクロアルキル又はシクロアルケニル］、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミド［例えば、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、又はヘテロアラルキルカルボニルアミノ］、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、又はカルバモイルなどの１つ又は複数の置換基によって任意選択的に置換される。

【０１４２】

［0143］本明細書で使用される場合、「二環式環系」は、２つの環を形成する６～１２（例えば、８～１２又は９、１０、又は１１）員構造を含み、ここで、２つの環は、少なくとも１つの共通の原子（例えば、２つの共通の原子）を有する。二環式環系には、ビシクロ脂肪族（bicycloaliphatic）（例えば、ビシクロアルキル又はビシクロアルケニル）、ビシクロヘテロ脂肪族、二環式アリール、及び二環式ヘテロアリールが含まれる。

【０１４３】

［0144］本明細書で使用される場合、「脂環式」基は、「シクロアルキル」基及び「シクロアルケニル」基を包含し、そのそれぞれは任意選択的に、以下に記載されるように置換されている。

【０１４４】

［0145］本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」基は、３～１０（例えば、５～１０）個の炭素原子の飽和炭素環式単環式又は二環式（縮合又は架橋）環を指す。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、ノルボルニル、クビル（cubyl）、オクタヒドロ－インデニル、デカヒドロ－ナフチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．３．１］ノニル、ビシクロ［３．３．２．］デシル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、アダマンチル、又は（（アミノカルボニル）シクロアルキル）シクロアルキルが挙げられる。

【０１４５】

［0146］本明細書で使用される「シクロアルケニル」基は、１つ又は複数の二重結合を有する３～１０（例えば、４～８）個の炭素原子の非芳香族炭素環式環を指す。シクロアルケニル基の例としては、シクロペンテニル、１，４－シクロヘキサ－ジ－エニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ヘキサヒドロ－インデニル、オクタヒドロ－ナフチル、シクロヘキセニル、ビシクロ［２．２．２］オクテニル、又はビシクロ［３．３．１］ノネニルが挙げられる。

【０１４６】

［0147］シクロアルキル又はシクロアルケニル基は、ホスホ、脂肪族［例えば、アルキル、アルケニル、又はアルキニル］、脂環式、（脂環式）脂肪族、ヘテロ脂環式、（ヘテロ脂環式）脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、（脂環式）オキシ、（ヘテロ脂環式）オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、（芳香脂肪族）オキシ、（ヘテロ芳香脂肪族）オキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アミノ、アミド［例えば、（脂肪族）カルボニルアミノ、（脂環式）カルボニルアミノ、（（脂環式）脂肪族）カルボニ

ルアミノ、（アリール）カルボニルアミノ、（芳香脂肪族）カルボニルアミノ、（ヘテロ脂環式）カルボニルアミノ、（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニルアミノ、（ヘテロアリール）カルボニルアミノ、又は（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニルアミノ］、ニトロ、カルボキシ［例えば、ＨＯＯＣ－、アルコキシカルボニル、又はアルキルカルボニルオキシ］、アシル［例えば、（脂環式）カルボニル、（（脂環式）脂肪族）カルボニル、（芳香脂肪族）カルボニル、（ヘテロ脂環式）カルボニル、（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニル、又は（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニル］、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、スルホニル［例えば、アルキル－SO_2－及びアリール－SO_2－］、スルフィニル［例えば、アルキル－Ｓ（Ｏ）－］、スルファニル［例えば、アルキル－Ｓ－］、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、又はカルバモイルなどの１つ又は複数の置換基によって任意選択的に置換することができる。

【０１４７】

［0148］本明細書で使用される場合、「ヘテロ脂環式」という用語は、ヘテロシクロアルキル基及びヘテロシクロアルケニル基を包含し、そのそれぞれは任意選択的に、以下に記載されるように置換されている。

【０１４８】

［0149］本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」基は、環原子の１つ又は複数がヘテロ原子（例えば、Ｎ、Ｏ、Ｓ、又はこれらの組合せ）である、３～１０員の単環式又は二環式（縮合、架橋、又はスピロ）（例えば、５員～１０員の単環式又は二環式）飽和環構造を指す。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、１，４－ジオキソラニル、１，４－ジチアニル、１，３－ジオキソラニル、オキサゾリジル、イソオキサゾリジル、モルホリニル、チオモルホリル、オクタヒドロベンゾフリル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロチオクロメニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロピリジニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロベンゾ［ｂ］チオフェニル、２－オキサ－ビシクロ［２．２．２］オクチル、１－アザ－ビシクロ［２．２．２］オクチル、３－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクチル、デカヒドロ－２，７－ナフチリジン、２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン、２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン、オクタヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール、オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン、及び２，６－ジオキサ－トリシクロ［３．３．１．$0^{3,7}$］ノニルが挙げられる。単環式ヘテロシクロアルキル基はフェニル部分と縮合されて、ヘテロアリールとして分類され得るテトラヒドロイソキノリンなどの構造を形成することができる。

【０１４９】

［0150］本明細書で使用される「ヘテロシクロアルケニル」基は、１つ又は複数の二重結合を有し、環原子の１つ又は複数がヘテロ原子（例えば、Ｎ、Ｏ、又はＳ）である、単環式又は二環式（例えば、５員～１０員の単環式又は二環式）非芳香族環構造を指す。単環式及び二環式ヘテロ脂環式は、標準の化学命名法に従って番号付けされる。

【０１５０】

［0151］ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルケニル基は、ホスホ、脂肪族［例えば、アルキル、アルケニル、又はアルキニル］、脂環式、（脂環式）脂肪族、ヘテロ脂環式、（ヘテロ脂環式）脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、（脂環式）オキシ、（ヘテロ脂環式）オキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、（芳香脂肪族）オキシ、（ヘテロ芳香脂肪族）オキシ、アロイル、ヘテロアロイル、アミノ、アミド［例えば、（脂肪族）カルボニルアミノ、（脂環式）カルボニルアミノ、（（脂環式）脂肪族）カルボニルアミノ、（アリール）カルボニルアミノ、（芳香脂肪族）カルボニルアミノ、（ヘテロ脂環式）カルボニルアミノ、（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニルアミノ、（ヘテロアリール）カルボニルアミノ、又は（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニルアミノ］、ニトロ、カルボキシ［例えば、ＨＯＯＣ－、アルコキシカルボニル、又はアルキルカルボニルオキシ］、アシル［例えば、（脂環式）カルボニル、（（脂環式）脂肪族）カルボニル、（芳香脂肪族）カルボニル、（ヘテロ脂環式）カルボニル、（（ヘテロ脂環式）脂

肪族）カルボニル、又は（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニル］、ニトロ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、スルホニル［例えば、アルキルスルホニル又はアリールスルホニル］、スルフィニル［例えば、アルキルスルフィニル］、スルファニル［例えば、アルキルスルファニル］、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、又はカルバモイルなどの１つ又は複数の置換基によって任意選択的に置換することができる。

【０１５１】

［0152］本明細書で使用される「ヘテロアリール」基は、４～１５個の環原子を有し、環原子の１つ又は複数がヘテロ原子（例えば、Ｎ、Ｏ、Ｓ、又はこれらの組合せ）である、単環式、二環式、又は三環式環系を指し、ここで、単環式環系が芳香族であるか、又は二環式若しくは三環式環系の環の少なくとも１つが芳香族である。ヘテロアリール基には、２～３個の環を有するベンゾ縮合環系が含まれる。例えば、ベンゾ縮合基には、１つ又は２つの４～８員のヘテロ脂環式部分と縮合されたベンゾ（例えば、インドリジル、インドリル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、インドリニル、ベンゾ［ｂ］フリル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－イル、キノリニル、又はイソキノリニル）が含まれる。ヘテロアリールのいくつかの例は、アゼチジニル、ピリジル、１Ｈ－インダゾリル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフリル、イソキノリニル、ベンズチアゾリル、キサンテン、チオキサンテン、フェノチアジン、ジヒドロインドール、ベンゾ［１，３］ジオキソール、ベンゾ［ｂ］フリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリル、シンノリル、キノリル、キナゾリル、シンノリル、フタラジル、キナゾリル、キノキサリル、イソキノリル、４Ｈ－キノリジル、ベンゾ－１，２，５－チアジアゾリル、又は１，８－ナフチリジルである。ヘテロアリールの他の例としては、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン及び４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジンが挙げられる。

【０１５２】

［0153］限定することなく、単環式ヘテロアリールには、フリル、チオフェン－イル、２Ｈ－ピロリル、ピロリル、オキサゾリル、タゾリル（thazolyl）、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、２Ｈ－ピラニル、４－Ｈ－プラニル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラゾリル、ピラジル、又は１，３，５－トリアジルが含まれる。単環式ヘテロアリールは、標準の化学命名法に従って番号付けされる。

【０１５３】

［0154］限定することなく、二環式ヘテロアリールには、インドリジル、インドリル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、インドリニル、ベンゾ［ｂ］フリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリジル、イソインドリル、インドリル、ベンゾ［ｂ］フリル、ベキソ（bexo）［ｂ］チオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダジル、ベンズチアゾリル、プリニル、４Ｈ－キノリジル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、フタラジル、キナゾリル、キノキサリル、１，８－ナフチリジル、又はプテリジルが含まれる。二環式ヘテロアリールは、標準の化学命名法に従って番号付けされる。

【０１５４】

［0155］ヘテロアリールは、脂肪族［例えば、アルキル、アルケニル、又はアルキニル］；脂環式；（脂環式）脂肪族；ヘテロ脂環式；（ヘテロ脂環式）脂肪族；アリール；ヘテロアリール；アルコキシ；（脂環式）オキシ；（ヘテロ脂環式）オキシ；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；（芳香脂肪族）オキシ；（ヘテロ芳香脂肪族）オキシ；アロイル；ヘテロアロイル；アミノ；オキソ（二環式又は三環式ヘテロアリールの非芳香族炭素環式又は複素環式環において）；カルボキシ；アミド；アシル［例えば、脂肪族カルボニル；（脂環式）カルボニル；（（脂環式）脂肪族）カルボニル；（芳香脂肪族）カルボニル；（ヘテロ脂環式）カルボニル；（（ヘテロ脂環式）脂肪族）カルボニル；又は（ヘテロ芳香脂肪族）カルボニル］；スルホニル［例えば、脂肪族スルホニル又はアミノスル

ホニル］；スルフィニル［例えば、脂肪族スルフィニル］；スルファニル［例えば、脂肪族スルファニル］；ニトロ；シアノ；ハロ；ヒドロキシ；メルカプト；スルホキシ；尿素；チオ尿素；スルファモイル；スルファミド；又はカルバモイルなどの１つ又は複数の置換基によって任意選択的に置換される。或いは、ヘテロアリールは、非置換であってもよい。

【０１５５】

［0156］ 置換ヘテロアリールの非限定的な例としては、（ハロ）ヘテロアリール［例えば、モノ－及びジ－（ハロ）ヘテロアリール］；（カルボキシ）ヘテロアリール［例えば、（アルコキシカルボニル）ヘテロアリール］；シアノヘテロアリール；アミノヘテロアリール［例えば、（（アルキルスルホニル）アミノ）ヘテロアリール及び（（ジアルキル）アミノ）ヘテロアリール］；（アミド）ヘテロアリール［例えば、アミノカルボニルヘテロアリール、（（アルキルカルボニル）アミノ）ヘテロアリール、（（（（アルキル）アミノ）アルキル）アミノカルボニル）ヘテロアリール、（（（ヘテロアリール）アミノ）カルボニル）ヘテロアリール、（（ヘテロ脂環式）カルボニル）ヘテロアリール、及び（（アルキルカルボニル）アミノ）ヘテロアリール］；（シアノアルキル）ヘテロアリール；（アルコキシ）ヘテロアリール；（スルファモイル）ヘテロアリール［例えば、（アミノスルホニル）ヘテロアリール］；（スルホニル）ヘテロアリール［例えば、（アルキルスルホニル）ヘテロアリール］；（ヒドロキシアルキル）ヘテロアリール；（アルコキシアルキル）ヘテロアリール；（ヒドロキシ）ヘテロアリール；（（カルボキシ）アルキル）ヘテロアリール；（（（ジアルキル）アミノ）アルキル］ヘテロアリール；（ヘテロ脂環式）ヘテロアリール；（脂環式）ヘテロアリール；（ニトロアルキル）ヘテロアリール；（（（アルキルスルホニル）アミノ）アルキル）ヘテロアリール；（（アルキルスルホニル）アルキル）ヘテロアリール；（シアノアルキル）ヘテロアリール；（アシル）ヘテロアリール［例えば、（アルキルカルボニル）ヘテロアリール］；（アルキル）ヘテロアリール；又は（ハロアルキル）ヘテロアリール［例えば、トリハロアルキルヘテロアリール］が挙げられる。

【０１５６】

［0157］ 本明細書で使用される場合、「ヘテロ芳香脂肪族（heteroaraliphatic）」（例えば、ヘテロアラルキル基）は、ヘテロアリール基によって置換された脂肪族基（例えば、$C_{1\sim4}$アルキル基）を指す。「脂肪族」、「アルキル」及び「ヘテロアリール」は、上記で定義されている。

【０１５７】

［0158］ 本明細書で使用される場合、「ヘテロアラルキル」基は、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基（例えば、$C_{1\sim4}$アルキル基）を指す。「アルキル」及び「ヘテロアリール」はいずれも、上記で定義されている。ヘテロアラルキルは、アルキル（カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、及びトリフルオロメチルなどのハロアルキルを含む）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、又はカルバモイルなどの１つ又は複数の置換基によって任意選択的に置換される。

【０１５８】

［0159］ 本明細書で使用される場合、「環式部分」及び「環式基」は、脂環式、ヘテロ

脂環式、アリール、又はヘテロアリールを含む、単環式、二環式及び三環式環系を指し、そのそれぞれは既に定義されている。

【０１５９】

[0160] 本明細書で使用される場合、「架橋二環式環系」は、環が架橋されている、二環式ヘテロ脂環式（heterocyclicalipahtic）環系又は二環式脂環式環系を指す。架橋二環式環系の例としては、アダマンタニル、ノルボルナニル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．３．１］ノニル、ビシクロ［３．３．２］デシル、２－オキサビシクロ［２．２．２］オクチル、１－アザビシクロ［２．２．２］オクチル、３－アザビシクロ［３．２．１］オクチル、及び２，６－ジオキサ－トリシクロ［３．３．１．０^{3,7}］ノニルが挙げられるが、これらに限定されない。架橋二環式環系は、アルキル（カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、及びトリフルオロメチルなどのハロアルキルを含む）、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、アロイル、ヘテロアロイル、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アシル、メルカプト、アルキルスルファニル、スルホキシ、尿素、チオ尿素、スルファモイル、スルファミド、オキソ、又はカルバモイルなどの１つ又は複数の置換基によって任意選択的に置換することができる。

【０１６０】

[0161] 本明細書で使用される場合、「アシル」基は、ホルミル基又はR^X－Ｃ（Ｏ）－（例えば、「アルキルカルボニル」とも呼ばれるアルキル－Ｃ（Ｏ）－）を指し、ここで、R^X及び「アルキル」は既に定義されている。アセチル及びピバロイルは、アシル基の例である。

【０１６１】

[0162] 本明細書で使用される場合、「アロイル」又は「ヘテロアロイル」は、アリール－Ｃ（Ｏ）－又はヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）－を指す。アロイル又はヘテロアロイルのアリール及びヘテロアリール部分は、既に定義されているように、任意選択的に置換されている。

【０１６２】

[0163] 本明細書で使用される場合、「アルコキシ」基はアルキル－Ｏ－基を指し、ここで、「アルキル」は既に定義されている。

【０１６３】

[0164] 本明細書で使用される場合、「カルバモイル」基は、構造－Ｏ－ＣＯ－NR^XR^Y又は－NR^X－ＣＯ－Ｏ－R^Zを有する基を指し、ここで、R^X及びR^Yは上記で定義されており、R^Zは、脂肪族、アリール、芳香脂肪族、ヘテロ脂環式、ヘテロアリール、又はヘテロ芳香脂肪族であり得る。

【０１６４】

[0165] 本明細書で使用される場合、「カルボキシ」基は、末端基として使用されるときには－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯR^X、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－ＯＣ（Ｏ）R^Xを指し；或いは内部基として使用されるときには－ＯＣ（Ｏ）－又は－Ｃ（Ｏ）Ｏを指す。

【０１６５】

[0166] 本明細書で使用される場合、「ハロ脂肪族」基は、１～３個のハロゲンによって置換された脂肪族基を指す。例えば、ハロアルキルという用語には、基－CF_3が含まれる。

【０１６６】
［0167］本明細書で使用される場合、「メルカプト」基は－ＳＨを指す。
【０１６７】
［0168］本明細書で使用される場合、「スルホ」基は、末端で使用されるときには－ＳＯ$_3$Ｈ又は－ＳＯ$_3$Ｒ^{X}を指し、或いは、内部で使用されるときには－Ｓ（Ｏ）$_3$－を指す。
【０１６８】
［0169］本明細書で使用される場合、「スルファミド」基は、末端で使用されるときには構造－ＮＲ^X－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ^{Y}Ｒ^{Z}を指し、内部で使用されるときには－ＮＲ^X－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ^Y－を指し、ここで、Ｒ^X、Ｒ^Y、及びＲ^{Z}は、上記で定義されている。
【０１６９】
［0170］本明細書で使用される場合、「スルファモイル」基は、構造－Ｏ－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ^{Y}Ｒ^{Z}を指し、ここで、Ｒ^{Y}及びＲ^{Z}は、上記で定義されている。
【０１７０】
［0171］本明細書で使用される場合、「スルホンアミド」基は、末端で使用されるときには構造－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ^{X}Ｒ^{Y}又は－ＮＲ^X－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{Z}を指し；或いは内部で使用されるときには－Ｓ（Ｏ）$_2$－ＮＲ^X－又は－ＮＲ^X－Ｓ（Ｏ）$_2$－を指し、ここで、Ｒ^X、Ｒ^Y、及びＲ^{Z}は、上記で定義される。
【０１７１】
［0172］本明細書で使用される場合、「スルファニル」基は、末端で使用されるときには－Ｓ－Ｒ^{X}を指し、内部で使用されるときには－Ｓ－を指し、ここで、Ｒ^{X}は、上記で定義されている。スルファニルの例としては、脂肪族－Ｓ－、脂環式－Ｓ－、アリール－Ｓ－などが挙げられる。
【０１７２】
［0173］本明細書で使用される場合、「スルフィニル」基は、末端で使用されるときには－Ｓ（Ｏ）－Ｒ^{X}を指し、内部で使用されるときには－Ｓ（Ｏ）－を指し、ここで、Ｒ^{X}は、上記で定義されている。スルフィニル基の例としては、脂肪族－Ｓ（Ｏ）－、アリール－Ｓ（Ｏ）－、（脂環式（脂肪族））－Ｓ（Ｏ）－、シクロアルキル－Ｓ（Ｏ）－、ヘテロ脂環式－Ｓ（Ｏ）－、ヘテロアリール－Ｓ（Ｏ）－などが挙げられる。
【０１７３】
［0174］本明細書で使用される場合、「スルホニル」基は、末端で使用されるときには－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^{X}を指し、内部で使用されるときには－Ｓ（Ｏ）$_2$－を指し、ここで、Ｒ^{X}は、上記で定義されている。スルホニル基の例としては、脂肪族－Ｓ（Ｏ）$_2$－、アリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、（脂環式（脂肪族））－Ｓ（Ｏ）$_2$－、脂環式－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヘテロ脂環式－Ｓ（Ｏ）$_2$－、ヘテロアリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－、（脂環式（アミド（脂肪族））－Ｓ（Ｏ）$_2$－などが挙げられる。
【０１７４】
［0175］本明細書で使用される場合、「スルホキシ」基は、末端で使用されるときには－Ｏ－Ｓ（Ｏ）－Ｒ^{X}又は－Ｓ（Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{X}を指し、内部で使用されるときには－Ｏ－Ｓ（Ｏ）－又は－Ｓ（Ｏ）－Ｏ－を指し、ここで、Ｒ^{X}は、上記で定義されている。
【０１７５】
［0176］本明細書で使用される場合、「ハロゲン」又は「ハロ」基は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。
【０１７６】
［0177］本明細書で使用される場合、単独で又は別の基に関連して使用される、カルボキシという用語により包含される「アルコキシカルボニル」は、アルキル－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－などの基を指す。
【０１７７】
［0178］本明細書で使用される場合、「アルコキシアルキル」は、アルキル－Ｏ－アルキル－などのアルキル基を指し、ここで、アルキルは、上記で定義されている。

【０１７８】
［0179］本明細書で使用される場合、「カルボニル」は－Ｃ（Ｏ）－を指す。
【０１７９】
［0180］本明細書で使用される場合、「オキソ」は＝Ｏを指す。
【０１８０】
［0181］本明細書で使用される場合、「ホスホ」という用語は、ホスフィネート及びホスホネートを指す。ホスフィネート及びホスホネートの例としては－Ｐ（Ｏ）（R^P）$_2$が挙げられ、ここで、R^Pは、脂肪族、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、（脂環式）オキシ、（ヘテロ脂環式）オキシアリール、ヘテロアリール、脂環式又はアミノである。
【０１８１】
［0182］本明細書で使用される場合、「アミノアルキル」は、構造（R^X）$_2$Ｎ－アルキル－を指す。
【０１８２】
［0183］本明細書で使用される場合、「シアノアルキル」は、構造（ＮＣ）－アルキル－を指す。
【０１８３】
［0184］本明細書で使用される場合、「尿素」基は、構造－ＮR^X－ＣＯ－Ｎ$R^Y R^Z$を指し、「チオ尿素」基は、末端で使用されるときには構造－ＮR^X－ＣＳ－Ｎ$R^Y R^Z$を指し、内部で使用されるときには－ＮR^X－ＣＯ－ＮR^Y－又は－ＮR^X－ＣＳ－ＮR^Y－を指し、ここで、R^X、R^Y、及びR^Zは、上記で定義されている。
【０１８４】
［0185］本明細書で使用される場合、「グアニジン」基は、構造－Ｎ＝Ｃ（Ｎ（$R^X R^Y$））Ｎ（$R^X R^Y$）又は－ＮR^X－Ｃ（＝ＮR^X）Ｎ$R^X R^Y$を指し、ここで、R^X及びR^Yは、上記で定義されている。
【０１８５】
［0186］本明細書で使用される場合、「アミジノ」基という用語は、構造－Ｃ＝（ＮR^X）Ｎ（$R^X R^Y$）を指し、ここで、R^X及びR^Yは、上記で定義されている。
【０１８６】
［0187］本明細書で使用される場合、「ビシナル」という用語は、一般に、２つ以上の炭素原子を含む基における置換基の配置を指し、ここで、置換基は、隣接する炭素原子に結合している。
【０１８７】
［0188］本明細書で使用される場合、「ジェミナル」という用語は、一般に、２つ以上の炭素原子を含む基における置換基の配置を指し、ここで、置換基は同じ炭素原子に結合している。
【０１８８】
［0189］「末端で」及び「内部で」という用語は、置換基内の基の位置を指す。基が、化学構造の残りの部分にそれ以上結合しない置換基の端部に存在する場合、その基は末端にある。カルボキシアルキル、すなわち、R^XＯ（Ｏ）Ｃ－アルキルは、末端で使用されるカルボキシ基の例である。基が化学構造の置換基の中央に存在する場合、その基は内部にある。アルキルカルボキシ（例えば、アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－又はアルキル－ＯＣ（Ｏ）－）及びアルキルカルボキシアリール（例えば、アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アリール－又はアルキル－Ｏ（ＣＯ）－アリール－）は、内部で使用されるカルボキシ基の例である。
【０１８９】
［0190］本明細書で使用される場合、「脂肪族鎖」は、分枝状又は直鎖の脂肪族基（例えば、アルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基）を指す。直鎖脂肪族鎖は、構造－［CH_2］$_v$－を有し、ここで、ｖは１～１２である。分枝状脂肪族鎖は、１つ又は複数の脂肪族基によって置換された直鎖脂肪族鎖である。分枝状脂肪族鎖は、構造－［ＣＱＱ］$_v$－を有し、ここで、Ｑは独立して水素又は脂肪族基である；しかしながら、Ｑは、少

なくとも１つの例では脂肪族基でなければならない。脂肪族鎖という用語は、アルキル鎖、アルケニル鎖、及びアルキニル鎖を含み、ここで、アルキル、アルケニル、及びアルキニルは、上記で定義される。

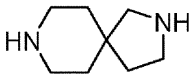
【０１９０】

［0191］「任意選択的に置換される」という語句は、本明細書において、「置換又は非置換の」という語句と互換的に使用される。本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、任意選択的に、上記で概略的に説明されるような、或いは本発明の特定のクラス、サブクラス、及び種により例示されるような１つ又は複数の置換基によって置換することができる。本明細書に記載されるように、本明細書に記載される式（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）、（Ｄ）、（Ｅ）、（Ｆ）、（Ｇ）、（Ｈ）、（Ｊ）、（Ｋ）、（Ｍ）、（Ｘ）、（Ｉ）、（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（ＩＩ）、（ＩＩ－Ａ）、（ＩＩ－Ｂ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＶ）中に含有される変数Ｒ、R^1、R^2、Ｌ、Ｙ、及びＺ、並びに他の変数は、アルキル及びアリールなどの特定の基を包含する。他に言及されない限り、その中に含有される変数Ｒ、R^{10}、R^A、R^1、R^2、Ｌ、L^1、Ｄ、Ｗ、Ｅ、Ｖ、Ｇ、Ｙ、及びＺ、並びに他の変数の特定の基のそれぞれは、本明細書に記載される１つ又は複数の置換基によって任意選択的に置換することができる。特定の基の各置換基はさらに、ハロ、シアノ、オキソ、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アリール、脂環式、ヘテロ脂環式、ヘテロアリール、ハロアルキル、及びアルキルのうちの１～３個によって任意選択的に置換される。例えば、アルキル基はアルキルスルファニルによって置換することができ、アルキルスルファニルは、ハロ、シアノ、オキソ、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アリール、ハロアルキル、及びアルキルのうちの１～３個によって任意選択的に置換することができる。追加の例として、（シクロアルキル）カルボニルアミノのシクロアルキル部分は、ハロ、シアノ、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、ハロアルキル、及びアルキルのうちの１～３個によって任意選択的に置換することができる。２つのアルコキシ基が同じ原子又は隣接する原子に結合される場合、２つのアルコキシ（alkxoy）基は、これらが結合する原子と一緒に環を形成することができる。

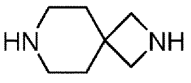
【０１９１】

［0192］本明細書で使用される場合、「置換される」という用語は、「任意選択的に」という用語が先行してもしなくても、一般に、特定の置換基のラジカルによる所与の構造内の水素原子の置換を指す。特定の置換基は、上記の定義において、そして下記の化合物及びその実施例の説明において記載される。他に記載されない限り、任意選択的に置換される基はその基の置換可能な各位置において置換基を有することができ、任意の所与の構造における２つ以上の位置が、特定の基から選択される２つ以上の置換基によって置換され得る場合、置換基は、全ての位置において、同一であっても異なっていてもよい。ヘテロシクロアルキルなどの環置換基はシクロアルキルなどの別の環に結合されて、スピロ－二環式環系を形成することができ、例えば、両方の環が１つの原子を共有する。スピロヘテロシクロアルキルの非限定的な例としては、

【化１３２】



2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン；



2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン；

3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン；

3-アザスピロ[5.5]ウンデカン；及び

2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン

が挙げられる。

【０１９２】

［0193］当業者が認識するように、本発明が想定する置換基の組合せは、安定した又は

化学的に実現可能な化合物の形成をもたらす組合せである。

【０１９３】

［0194］本明細書で使用される場合、「安定した又は化学的に実現可能な」という語句は、本明細書に開示される目的の１つ又は複数のために、その製造、検出、並びに、好ましくは、その回収、精製、及び使用を可能にする条件にさらされたときに実質的に変化しない化合物を指す。いくつかの実施形態において、安定した化合物又は化学的に実現可能な化合物は、水分の不在下において４０℃以下の温度で、又は他の化学反応性条件で保持したときに少なくとも１週間実質的に変化しないものである。

【０１９４】

［0195］本明細書で使用される場合、「有効量」は、処置される患者に治療効果を与えるために必要とされる量であると定義され、通常、患者の年齢、表面積、体重、及び状態に基づいて決定される。動物とヒトとの投薬量の相互関係（体表面１平方メートル当たりのミリグラムに基づく）は、Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966)によって記載されている。体表面積は、患者の身長及び体重から近似的に決定され得る。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)を参照されたい。本明細書で使用される場合、「患者」は、ヒトを含む哺乳類を指す。

【０１９５】

［0196］他に明言されない限り、本明細書中に示される構造は、構造の全ての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、及び幾何異性体（又は配座異性体））；例えば、各不斉中心に対するＲ及びＳ配置、（Ｚ）及び（Ｅ）二重結合異性体、並びに（Ｚ）及び（Ｅ）配座異性体も含むことを意味する。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、並びに鏡像異性体、ジアステレオ異性体、及び幾何異性体（又は配座異性体）混合物は、本発明の範囲内に含まれる。他に明言されない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内に含まれる。さらに、他に明言されない限り、本明細書中に示される構造は、１つ又は複数の同位体が濃縮された原子の存在だけが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、重水素若しくはトリチウムによる水素の置換、又は^{13}Ｃ－若しくは^{14}Ｃ濃縮炭素による炭素の置換を除いて本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内に含まれる。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析手段若しくはプローブとして、又は治療薬として有用である。

【０１９６】

［0197］化学構造及び命名は、ChemDraw, version 11.0.1, Cambridge, MAから得られる。

【０１９７】

［0198］「第１」、「第２」又は「第３」などの記述子の使用は、別々の要素（例えば、溶媒、反応ステップ、プロセス、試薬など）を区別するために使用され、記載される要素の相対的順序又は相対的年代を指しても指さなくてもよいことが注意される。

【０１９８】

ＩＩ．本発明の二官能性化合物

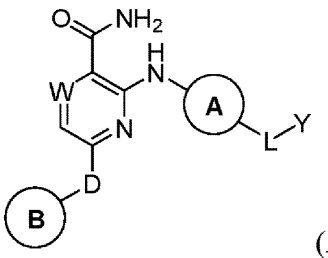
［0200］本発明は、ユビキチンプロテオソーム経路を介して標的ＢＴＫのタンパク質分解を誘発する二官能性化合物を提供する。本発明の特定の化合物は、ユビキチンリガーゼ（例えば、Ｅ３リガーゼ）も分解する。

【０１９９】

Ａ．二官能性化合物

［0202］本発明は、式（Ａ）

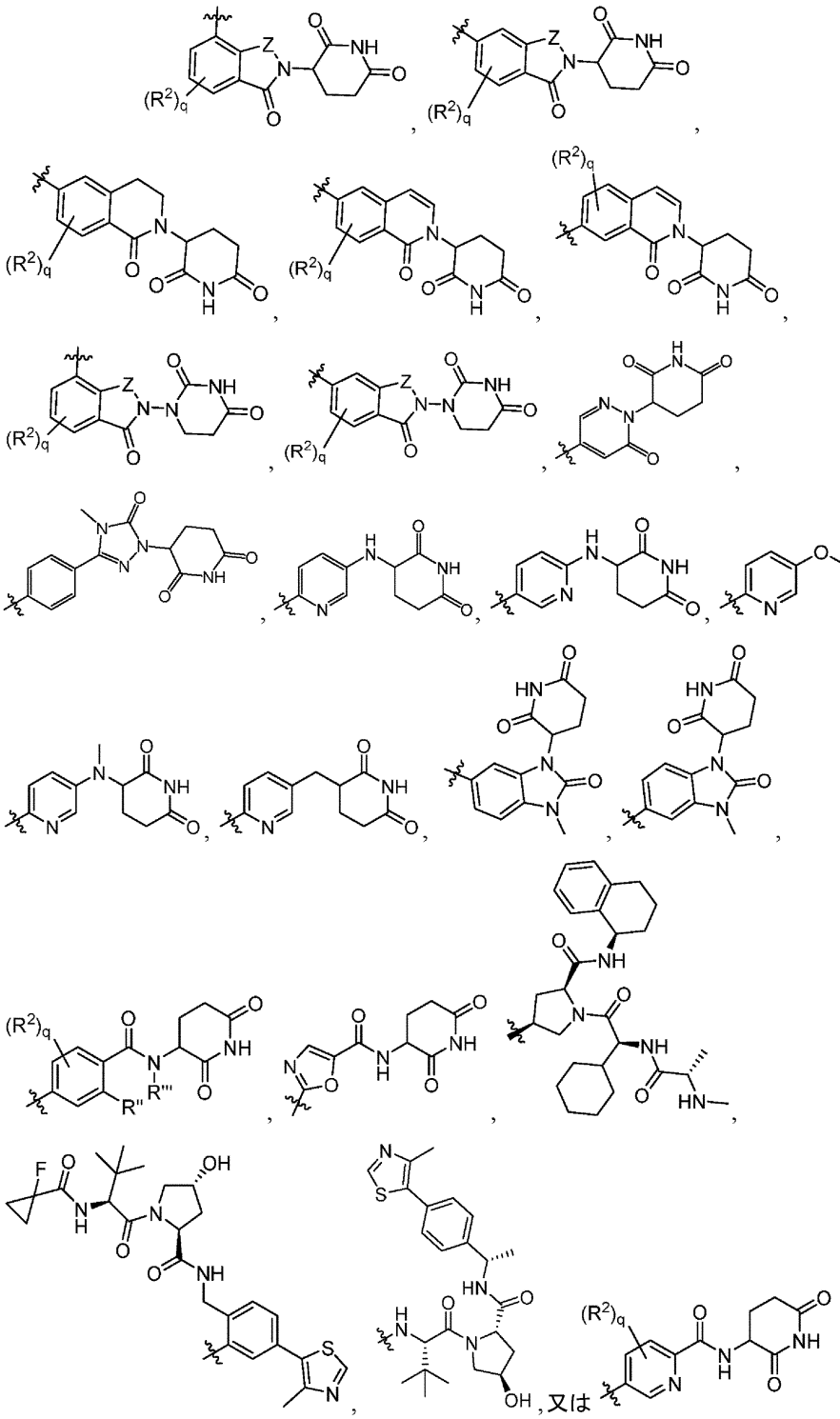
【化１３３】



(A)

の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、上記式中、Ｗは、ＣＨ又はＮであり；Ｄは、結合又は－ＮＨ－であり；環Ａは、フェニル、９～１０員の二環式アリール、５～６員の部分若しくは完全不飽和単環式複素環、又は９～１０員の二環式ヘテロアリールであり、環Ａの単環式複素環及び二環式ヘテロアリールはそれぞれ、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し、環Ａは、任意選択的に且つ独立して、ハロ、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、NH_2、及び任意選択的に置換された$C_{1～6}$アルキルから選択される３個までの置換基によって置換されており；環Ｂは、フェニル、５～６員のヘテロアリール、４～６員のヘテロシクロアルキル、又は８～１０員（例えば、８～９員又は９～１０員）のスピロ二環式複素環であり、環Ｂは任意選択的に置換されており、環Ｂのヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；Ｌは、$-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$であり；X^1は、結合、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、$-(O-CH_2-CH_2)_m-$、$-O(C_6H_4)-$、$-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$、$-C_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ若しくは縮合二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、X^1の単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、$-CH_3$によって任意選択的に置換されており；X^2は、結合、$-(O-CH_2-CH_2)_n-$、$-(CH_2-CH_2-O)_n-$、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、$-C_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；X^3は、結合、$-C_{1～8}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、$-(O-CH_2-CH_2)_p-$、$-(CH_2-CH_2-O)_p-$、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、$-CH_3$によって任意選択的に置換されており；X^4は、結合、$-CH_2-CH_2-N(R)-$、－Ｎ（Ｒ）－、$-C_{1～4}$アルキル－、$-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$、５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和炭素環、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；X^5は、結合、$-C_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は$-C_{1～3}$アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、又はイソ－プロピル）であり；且つ、ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数（例えば、１、２、又は３）であり；且つ、Ｙは、

【化１３４】



であり、ここで、各R^2は独立して、ハロ、－ＣＮ、又は－$C_{1～4}$アルキルであり、ここで、各$C_{1～4}$アルキルは、任意選択的に且つ独立して、ハロ、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＮH_2、－NH_2、又は－CF_3のうちの３個までのもので置換されており；各Ｒ”及びＲ”’は独立してＨであるか、或いはこれらが結合する原子と一緒に５～６員の部分不飽和又は完全不飽和ベンゾ縮合複素環を形成し；各Ｚは、－Ｃ（R^A）$_2$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各R^Aは独立して、－Ｈ又は－$C_{1～4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

【０２００】

[0203] 基Ｒの部分を除いて、式（Ａ）の化合物において定義される連結基Ｌの全ての

部分は、他に規定されない限り、二価の部分である。例えば、Ｌ中に存在する任意のアルキル（例えば、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ヘキシルなど）、アリール（例えば、フェニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロヘキシルなど）、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル（例えば、ピペリジン、ピペラジンなど）は、他に規定されない限り、二価である。

【０２０１】

［0204］ いくつかの実施形態において、環Ｂは、１～２個の窒素原子を有する任意選択的に置換された５～６員のヘテロシクロアルキルである。例えば、環Ｂは、ピペリジン－イル、ピペリジン－イル（piperizine-yl）、又はピロリジン－イルであり、これらはいずれも任意選択的に置換されている。

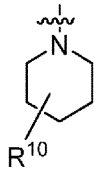
【０２０２】

［0205］ いくつかの実施形態において、環Ｂは、Ｎ及びＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する任意選択的に置換された５～６員のヘテロアリールである。例えば、環Ｂは、ピリジン－イル、ピラジン－イル、又はピリミジンであり、これらはいずれも任意選択的に置換されている。

【０２０３】

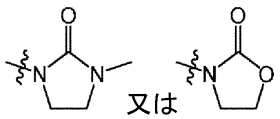
［0206］ いくつかの実施形態において、環Ｂは、

【化１３５】



であり、ここで、Ｒ^{10}は、ハロ、－Ｈ、－Ｃ$_{1～5}$アルキル（例えば、－Ｃ$_{1～3}$アルキル）、－３～６員のシクロアルキル、５～６員のヘテロシクロアルキル、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、

【化１３６】

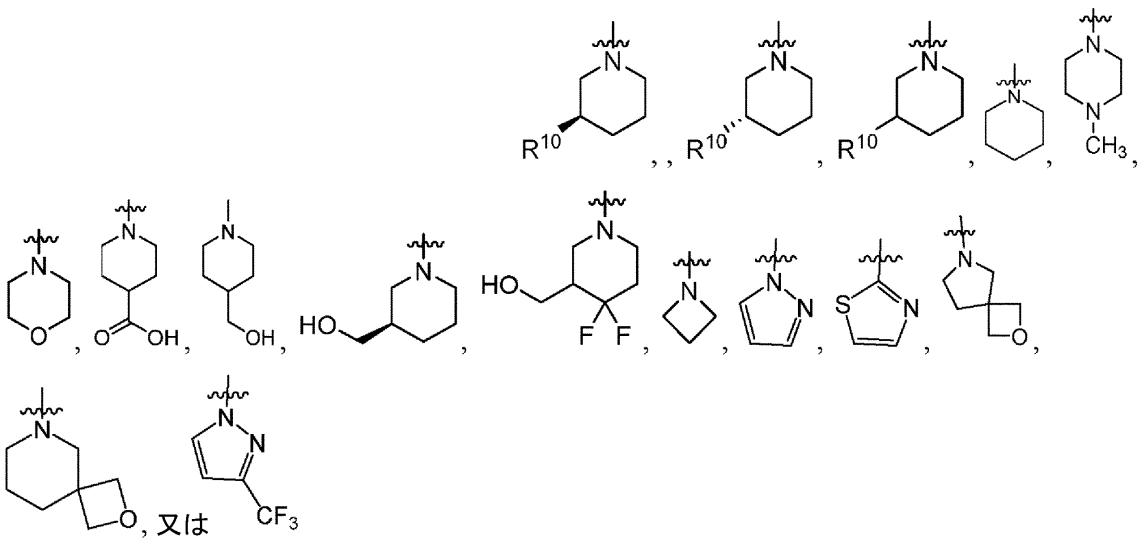


である。

【０２０４】

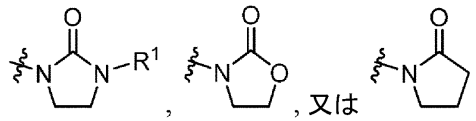
［0207］ いくつかの実施形態において、環Ｂは、

【化１３７】



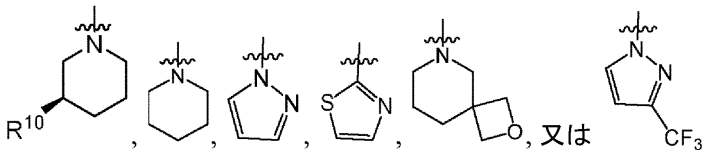
であり、ここで、Ｒ１０は、

【化１３８】



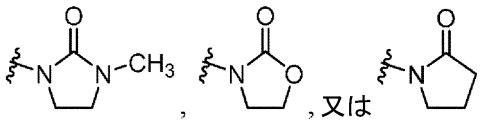
であり、且つＲ１は、Ｃ１～４アルキル基である。例えば、環Ｂは、

【化１３９】



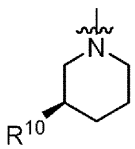
であり、ここで、Ｒ１０は、

【化１４０】



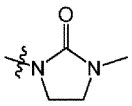
である。そして、ある例では、環Ｂは、

【化１４１】



である。他の例では、Ｒ１０は、

【化１４２】

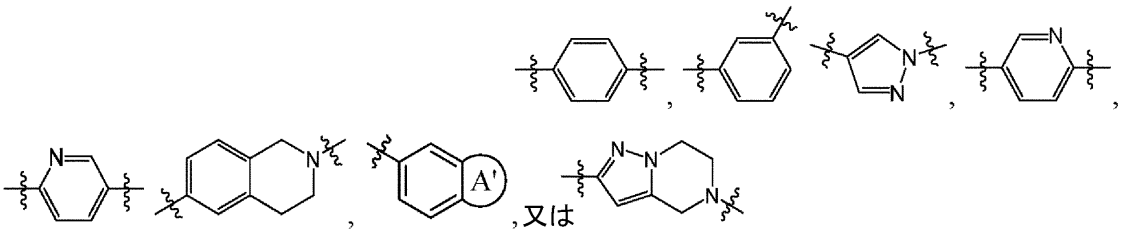


である。

【０２０５】

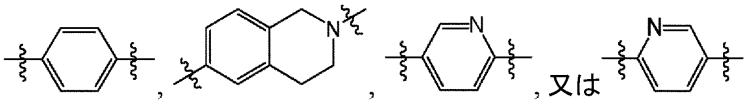
［0208］いくつかの実施形態において、環Ａは、

【化１４３】



であり、ここで、環Ａ’は、それが縮合されるフェニル環と一緒に９～１０員の二環式アリール又は９～１０員の二環式ヘテロアリールを形成し、ここで、二環式ヘテロアリール（すなわち、環Ａ’を含む二環式ヘテロアリール）は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する。例えば、環Ａは、

【化１４４】



である。

【０２０６】

［0209］いくつかの実施形態において、X^1、X^2、及びX^5の少なくとも１つは、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、又は－CH_2－である。

【０２０７】

［0210］いくつかの実施形態において、X^1は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。

【０２０８】

［0211］いくつかの実施形態において、X^2は、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_n$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_n$－、又は－$C_{1\sim5}$アルキル－である。

【０２０９】

［0212］いくつかの実施形態において、X^3は、結合、－Ｃ≡Ｃ－、－$C_{1\sim4}$アルキル－、又は－Ｎ（Ｒ）－である。

【０２１０】

［0213］いくつかの実施形態において、X^4は、結合、－CH_2－、又は－Ｎ（Ｒ）－である。

【０２１１】

［0214］いくつかの実施形態において、X^5は結合である。

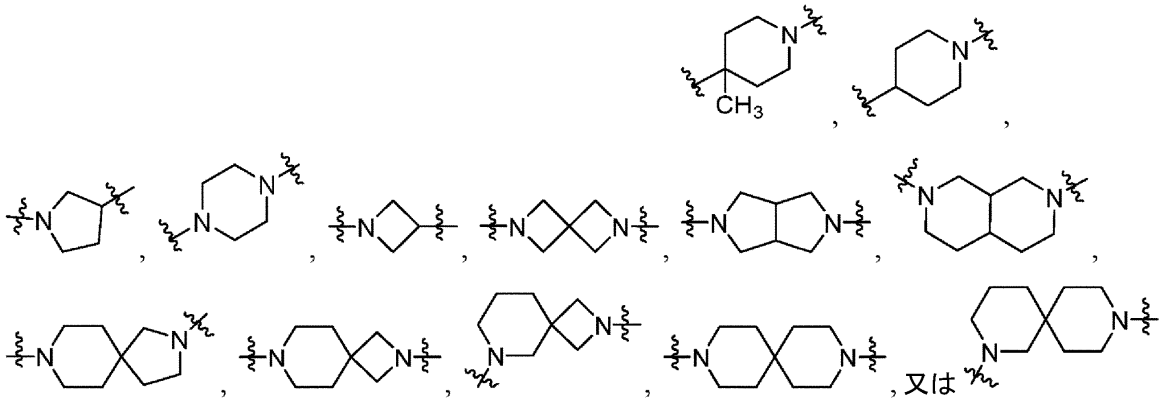
【０２１２】

［0215］いくつかの実施形態において、X^1は－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－であり、ｍは１であり、且つX^2は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。

【０２１３】

［0216］いくつかの実施形態において、X^1は、－CH_2－、－Ｃ（Ｏ）－、

【化１４５】

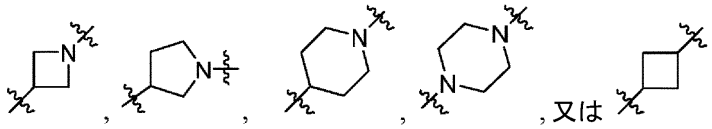


である。

【０２１４】

［0217］いくつかの実施形態において、X^2は、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－$C_{1\sim5}$アルキル－、

【化１４６】



である。

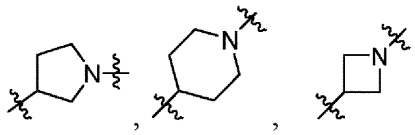
【０２１５】

［0218］いくつかの実施形態において、X^3は、結合、－$C_{1\sim4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又は－Ｎ（Ｒ）－である。

【０２１６】

［0219］いくつかの実施形態において、X^3は、結合、－$C_{1\sim4}$アルキル－、－ＮＨ－、

【化１４７】

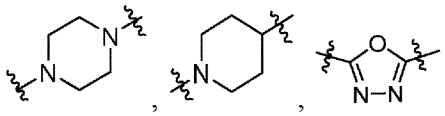


又は－Ｃ≡Ｃ－である。

【０２１７】

［0220］いくつかの実施形態において、X^4は、結合、

【化１４８】



－$C_{1\sim4}$アルキル－、－CH_2－CH_2－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｎ（Ｒ）－である。

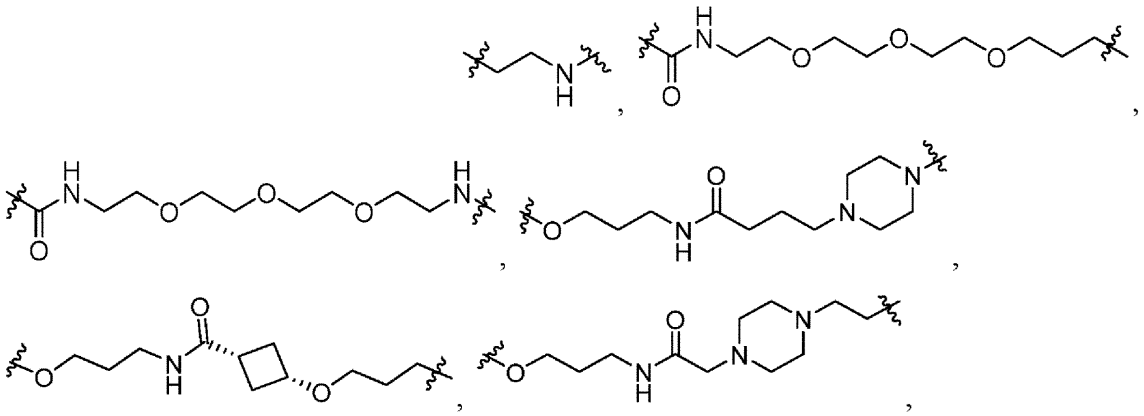
【０２１８】

［0221］いくつかの実施形態において、X^5は、結合、－$C_{1\sim4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。

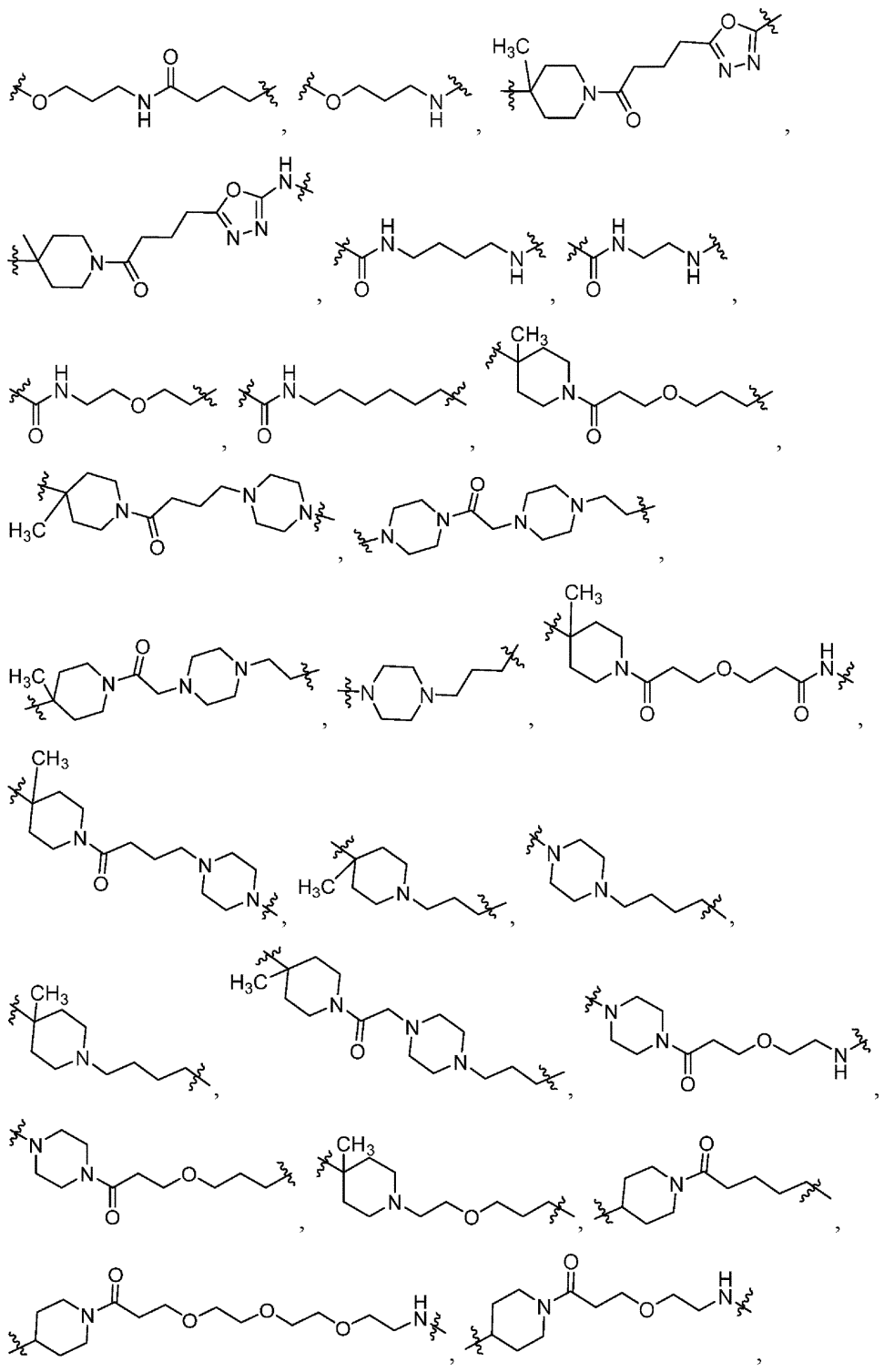
【０２１９】

［0222］いくつかの実施形態において、Ｌは、

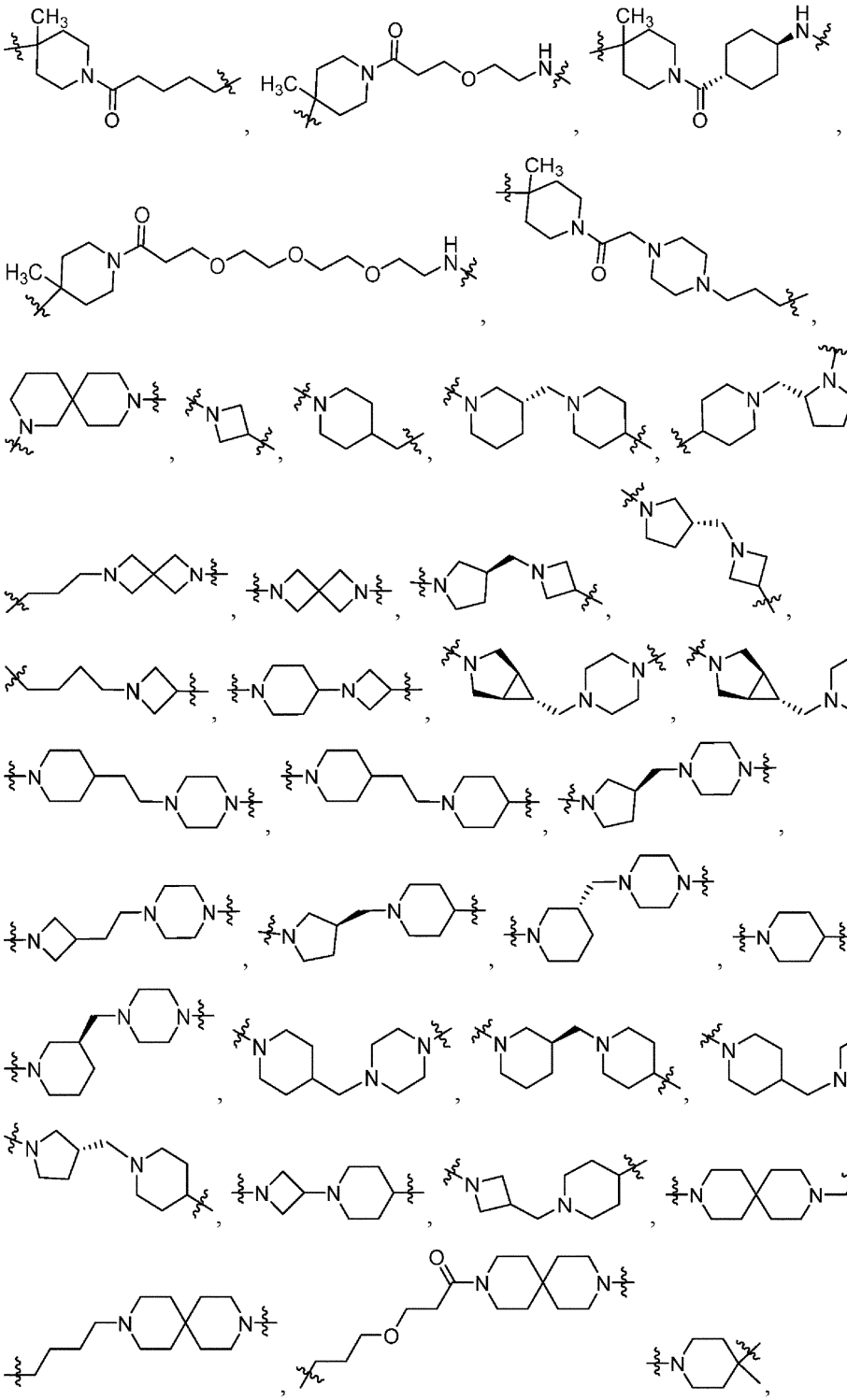
【化１４９】



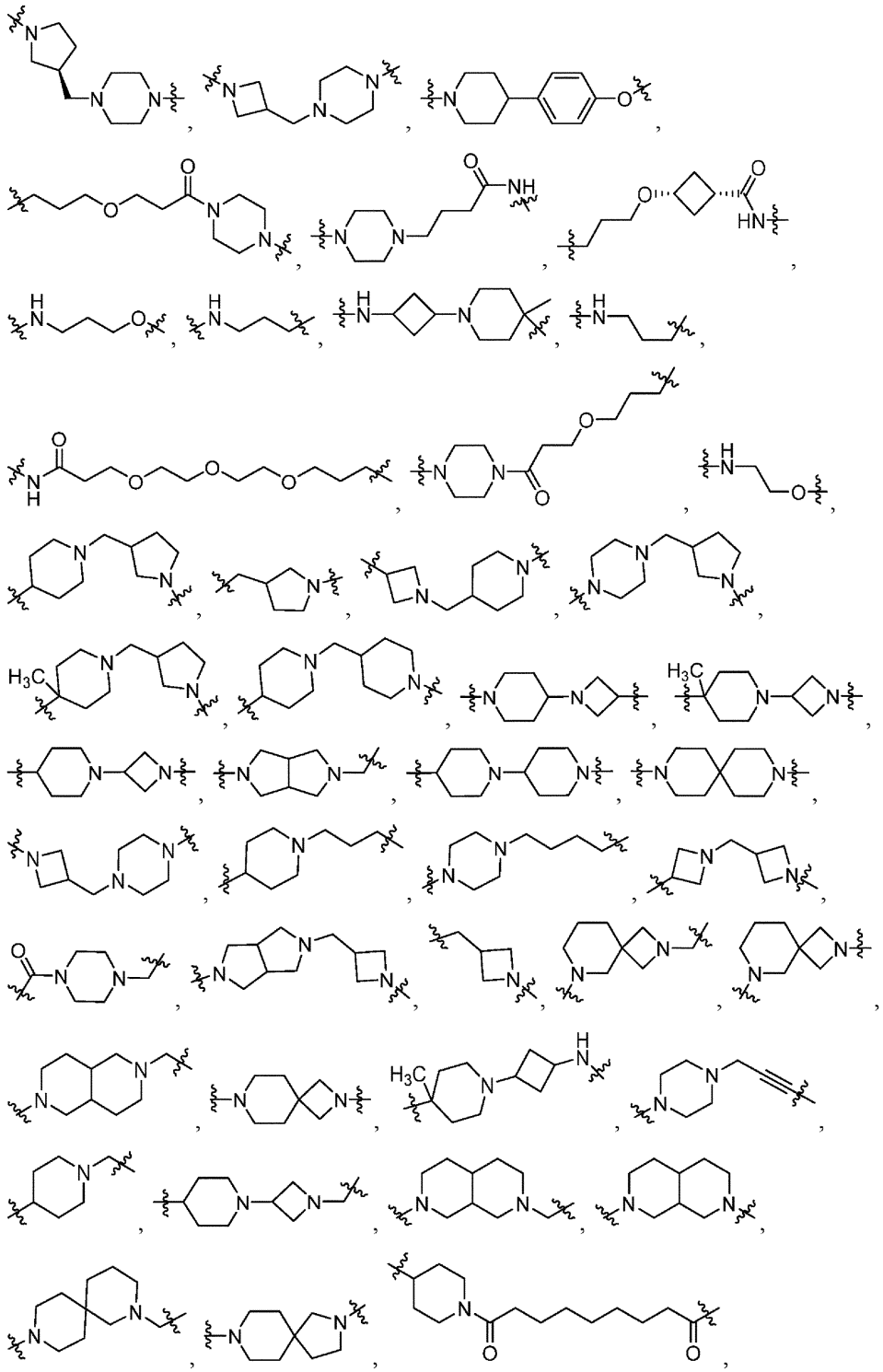
【化１５０】



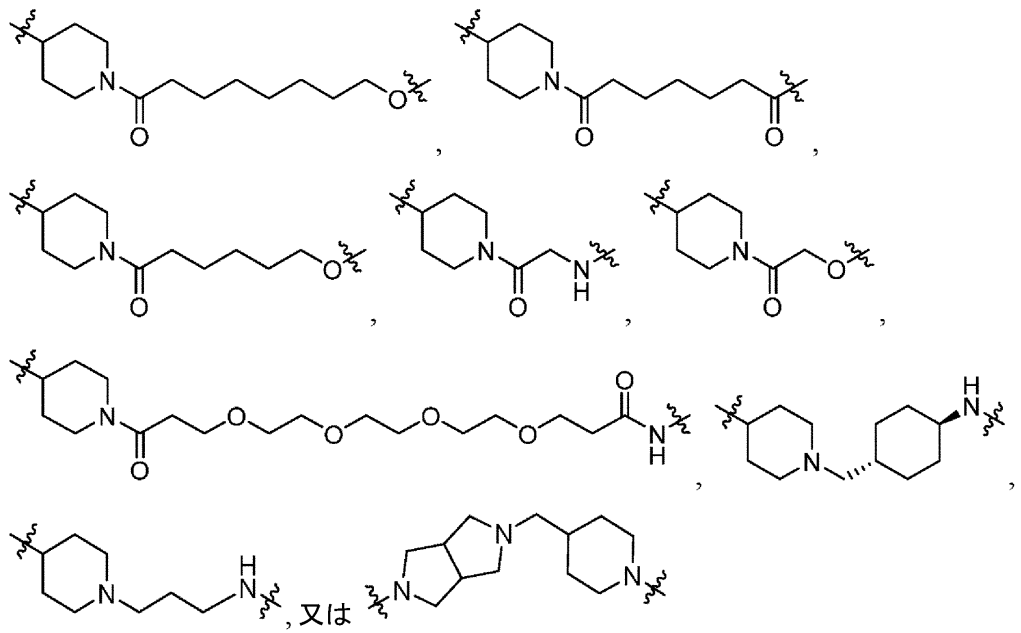
【化１５１】



【化１５２】



【化１５３】

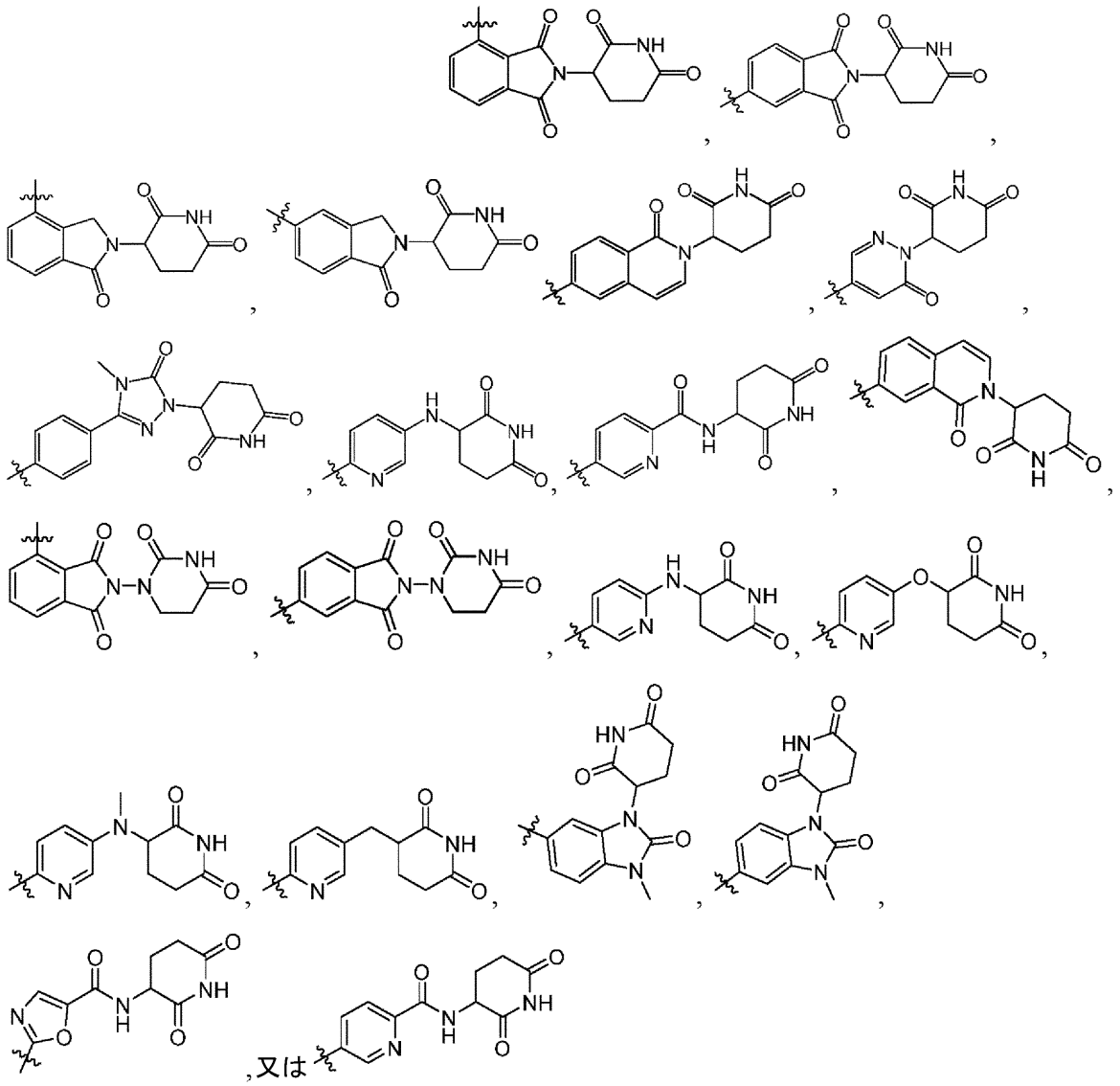


である。

【０２２０】

［0223］ いくつかの実施形態において、Ｙは、

【化１５４】



である。

【０２２１】

［0224］ いくつかの実施形態において、ＷはＮである。

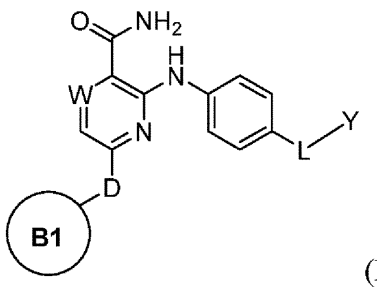
【０２２２】

［0225］ いくつかの実施形態において、Ｄは結合である。

【０２２３】

［0226］ また本発明は、式（Ｂ）

【化１５５】

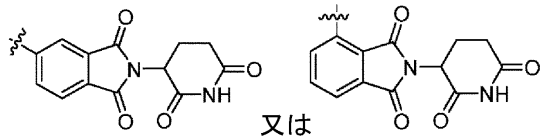


(B)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｗは、ＣＨ又はＮであり；

Ｄは、結合又は－ＮＨ－であり；環Ｂ１は、４～６員の完全飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和単環式複素環、又は８～１０員の完全飽和スピロ二環式複素環であり、ここで、環Ｂ１はＮ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有すると共に、ハロ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、又は５員のヘテロシクロアルキル（オキソによって任意選択的に置換されると共に、Ｎ若しくはＯから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する）から選択される１～３個の基によって任意選択的に置換されており；Ｌは、－Ｘ^1－Ｘ^2－Ｘ^3－であり；Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｏ（Ｃ$_6$Ｈ$_4$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ若しくは縮合二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{2}は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_p$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_p$－、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；且つ、Ｙは、

【化１５６】

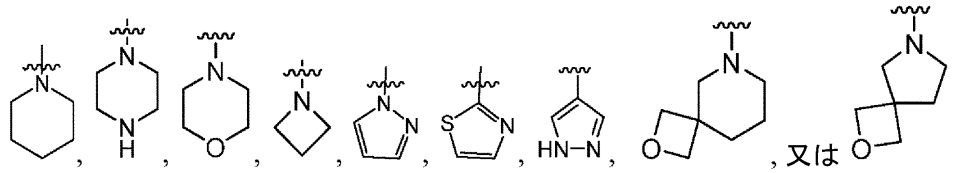


である。

【０２２４】

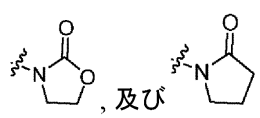
［0227］ いくつかの実施形態において、環Ｂ１は、

【化１５７】



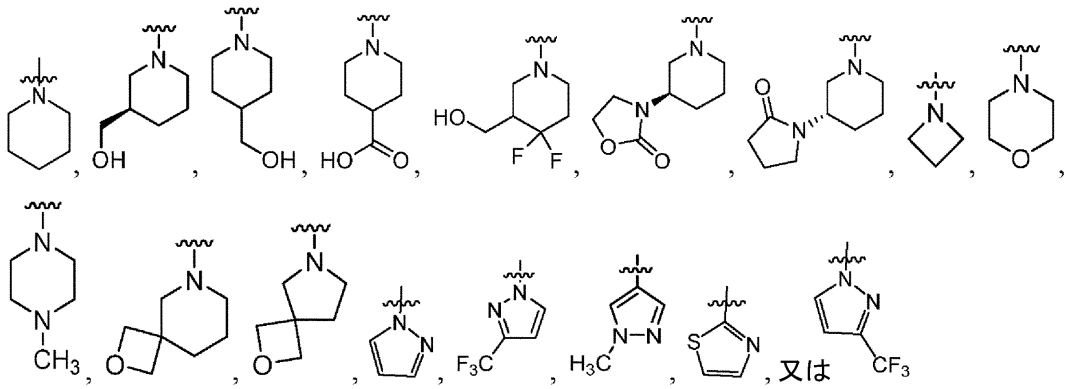
であり、且つ環Ｂ１は、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－ＣＦ$_3$、－Ｆ、

【化１５８】



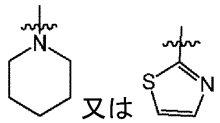
から選択される１～３個の基によって任意選択的に置換されている。例えば、環Ｂ１は、

【化１５９】



である。他の例では、環Ｂ１は、

【化１６０】

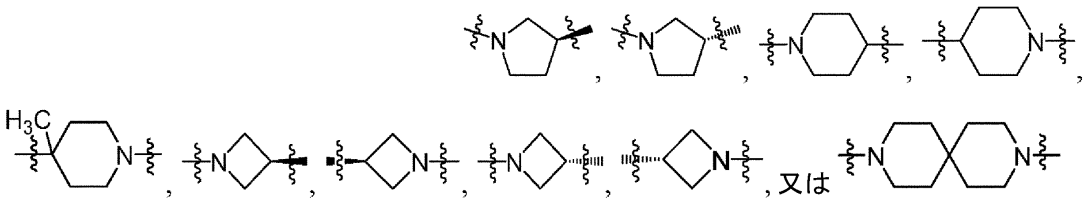


である。

【０２２５】

［0228］ いくつかの実施形態において、X^1は、

【化１６１】

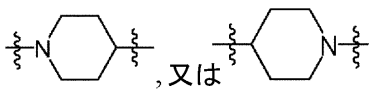


である。

【０２２６】

［0229］ いくつかの実施形態において、X^2は、結合、－$C_{1\sim5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^2は、結合、－$C_{1\sim3}$アルキル－、－Ｃ（Ｏ）－、

【化１６２】

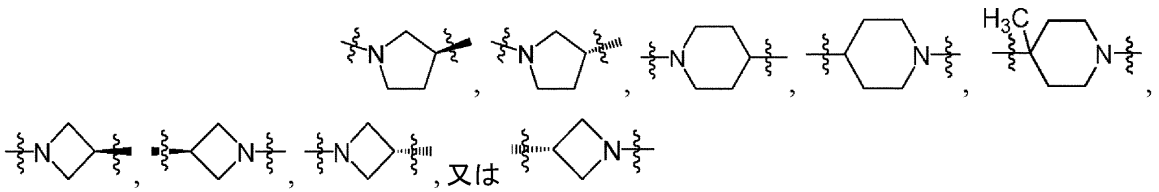


である。

【０２２７】

［0230］ いくつかの実施形態において、X^3は、結合、－$C_{1\sim4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_p$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_p$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている。例えば、X^3は、結合、

【化１６３】

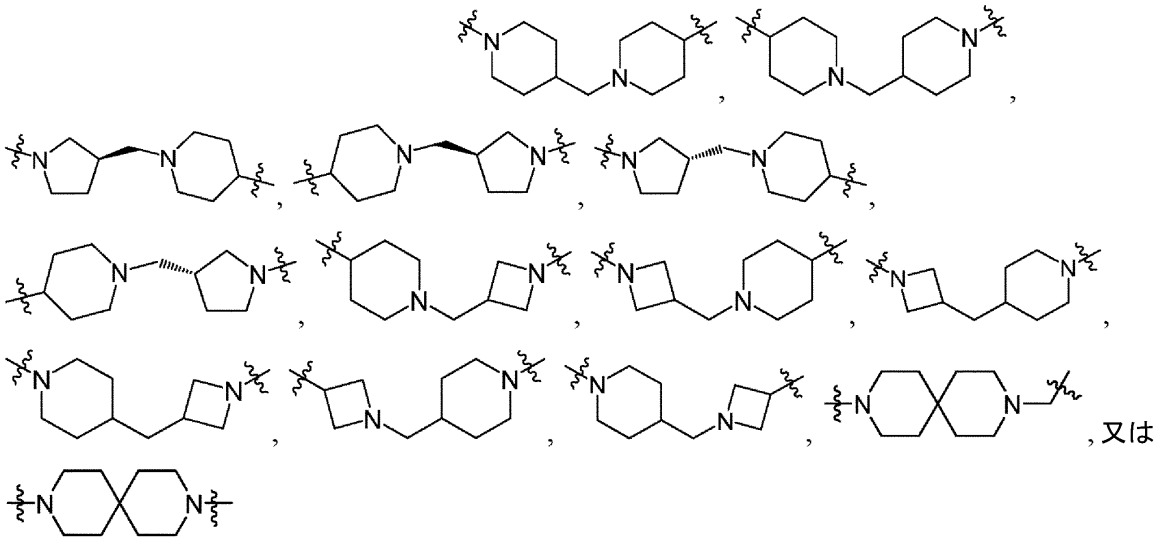


である。

【０２２８】

［0231］ いくつかの実施形態において、Ｌは、

【化１６４】



である。

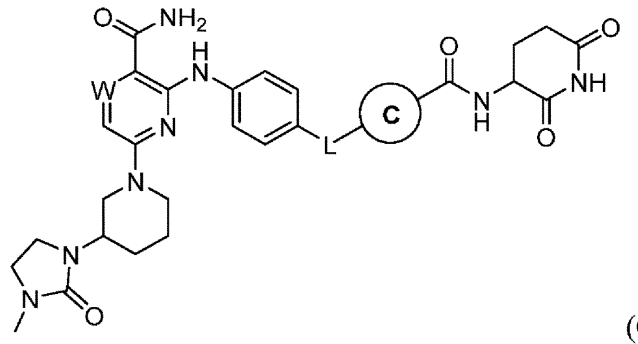
【０２２９】

［0232］ いくつかの実施形態において、ＷはＮであり、且つＤは結合である。

【０２３０】

［0233］ また本発明は、式（Ｃ）

【化１６５】



(C)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｗは、ＣＨ又はＮであり；環Ｃは、フェニル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和の５～６員の単環式複素環であり、ここで、環Ｃのフェニル及び複素環のそれぞれは、任意選択的に置換されており；Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－であり；Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｏ－（Ｃ$_6$Ｈ$_4$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しく

はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、X^1の二環式ヘテロシクロアルキル及び単環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－CH_3によって任意選択的に置換されており；X^2は、結合、－（O－CH_2－CH_2）$_n$－、－（CH_2－CH_2－O）$_n$－、－N（R）－C（O）－、－N（R）－、－C（O）－、－$C_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はN、O、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；X^3は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、－C≡C－、４～６員のシクロアルキル、－N（R）－、－（O－CH_2－CH_2）$_p$－、－（CH_2－CH_2－O）$_p$－、N、O、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されており；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－$C_{1～3}$アルキルであり；且つ、ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数である。

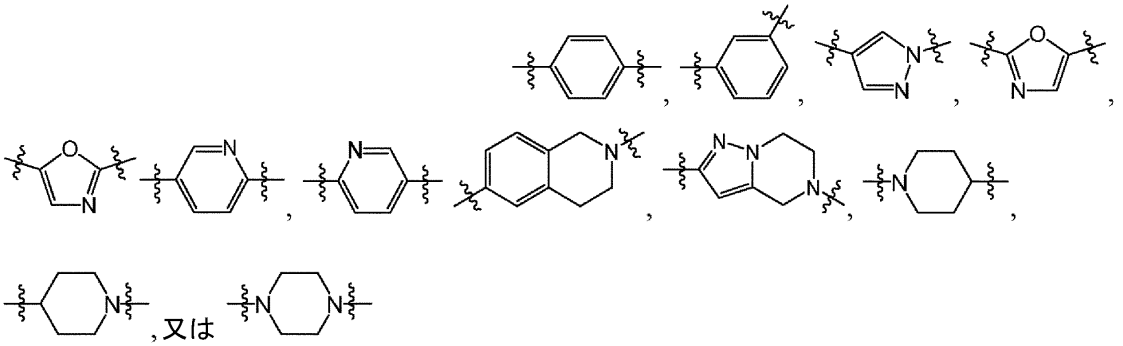
【０２３１】

［0234］いくつかの実施形態において、WはＮである。

【０２３２】

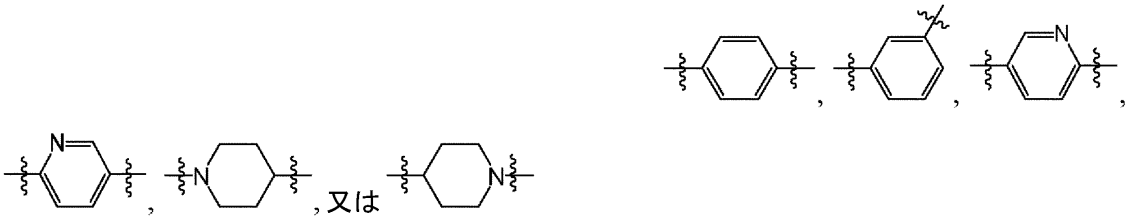
［0235］いくつかの実施形態において、環Ｃは、

【化１６６】



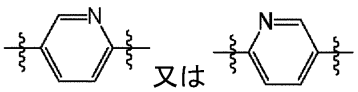
である。例えば、環Ｃは、

【化１６７】



である。他の例では、環Ｃは、

【化１６８】

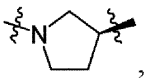


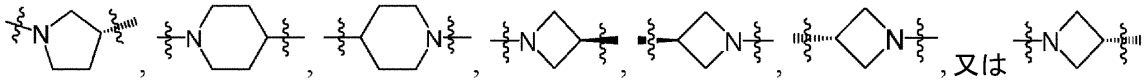
である。

【０２３３】

［0236］いくつかの実施形態において、X^1は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^1は、

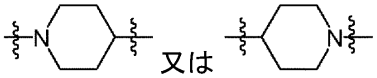
【化１６９】





である。いくつかの例では、X^1は、

【化１７０】



である。

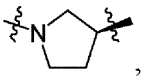
【０２３４】

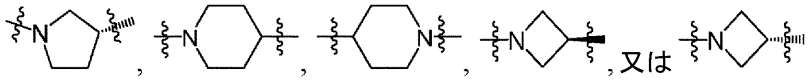
［0237］いくつかの実施形態において、X^2は、結合、－$C_{1\sim5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^2は、結合又は－$C_{1\sim3}$アルキル－（例えば、－CH_2－）である。

【０２３５】

［0238］いくつかの実施形態において、X^3は、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている。例えば、X^3は、

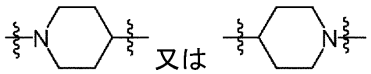
【化１７１】





である。他の例では、X^3は、

【化１７２】

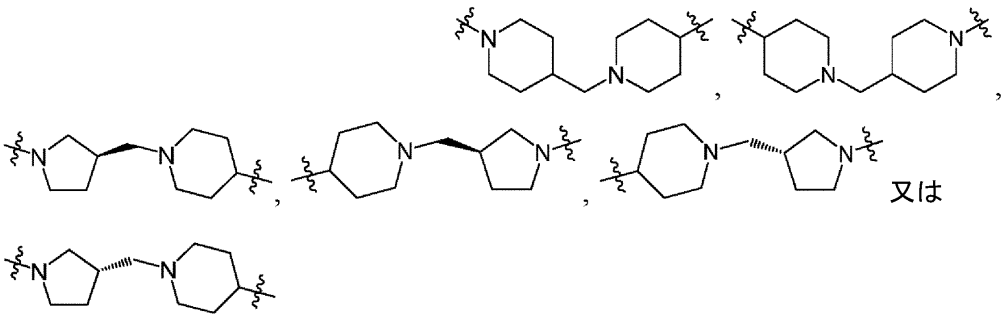


である。

【０２３６】

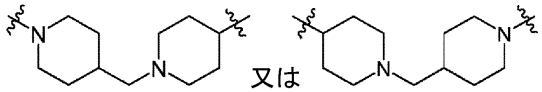
［0239］いくつかの実施形態において、Ｌは、

【化１７３】



である。例えば、Ｌは、

【化１７４】

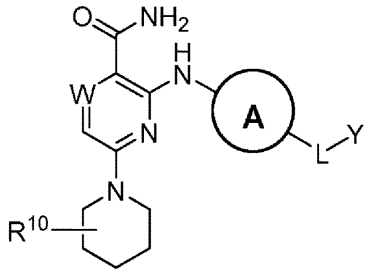


である。

【０２３７】

［0240］また本発明は、式（Ｄ）

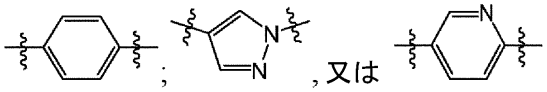
【化１７５】



(D)

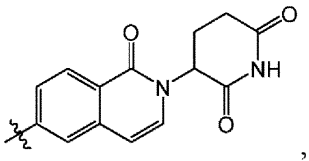
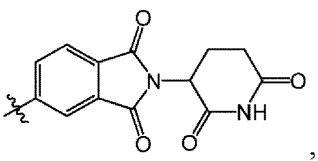
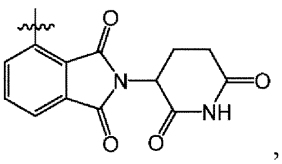
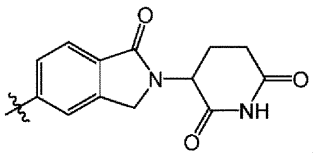
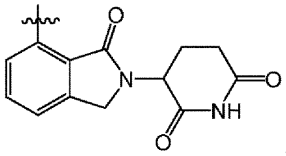
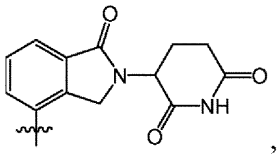
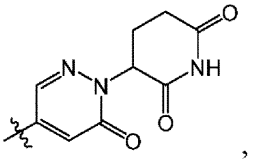
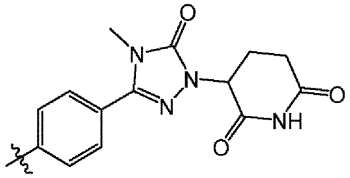
の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｗは、ＣＨ又はＮであり；環Ａは、

【化１７６】



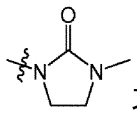
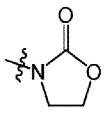
であり；Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－であり；Ｘ^{1}は、－Ｃ$_{1\sim5}$アルキル－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{2}は、結合、－Ｃ$_{1\sim5}$アルキル－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｙは、

【化１７７】


,

,

,

,

,

,

,
又は


であり；且つ、R^{10}は、ハロ、－Ｈ、－Ｃ$_{1\sim5}$アルキル、－３～６員のシクロアルキル、５～６員のヘテロシクロアルキル、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、

【化１７８】

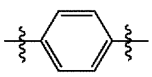
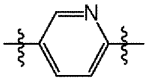

又は


である。

【０２３８】

［0241］いくつかの実施形態において、環Ａは、

【化１７９】

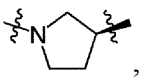
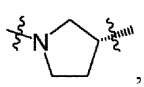
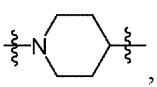
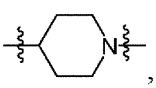
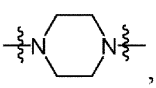
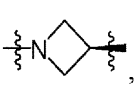
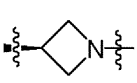
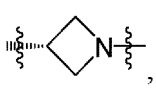
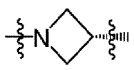

又は


である。

【０２３９】

［0242］いくつかの実施形態において、X^1は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、X^1の単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されている。例えば、X^1は、

【化１８０】


,

,

,

,

,

,

,

,又は


である。

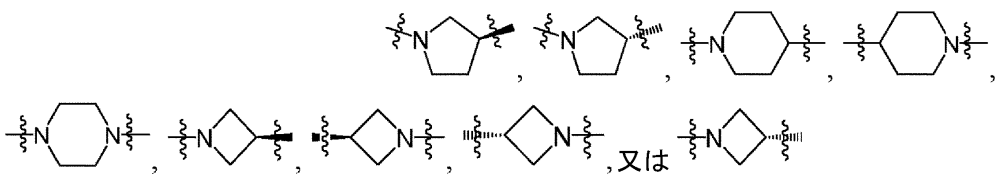
【０２４０】

［0243］いくつかの実施形態において、X^2は、結合、－$C_{1\sim5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^2は、結合又は－$C_{1\sim4}$アルキル－である。

【０２４１】

［0244］いくつかの実施形態において、X^3は、結合、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^3は、

【化１８１】

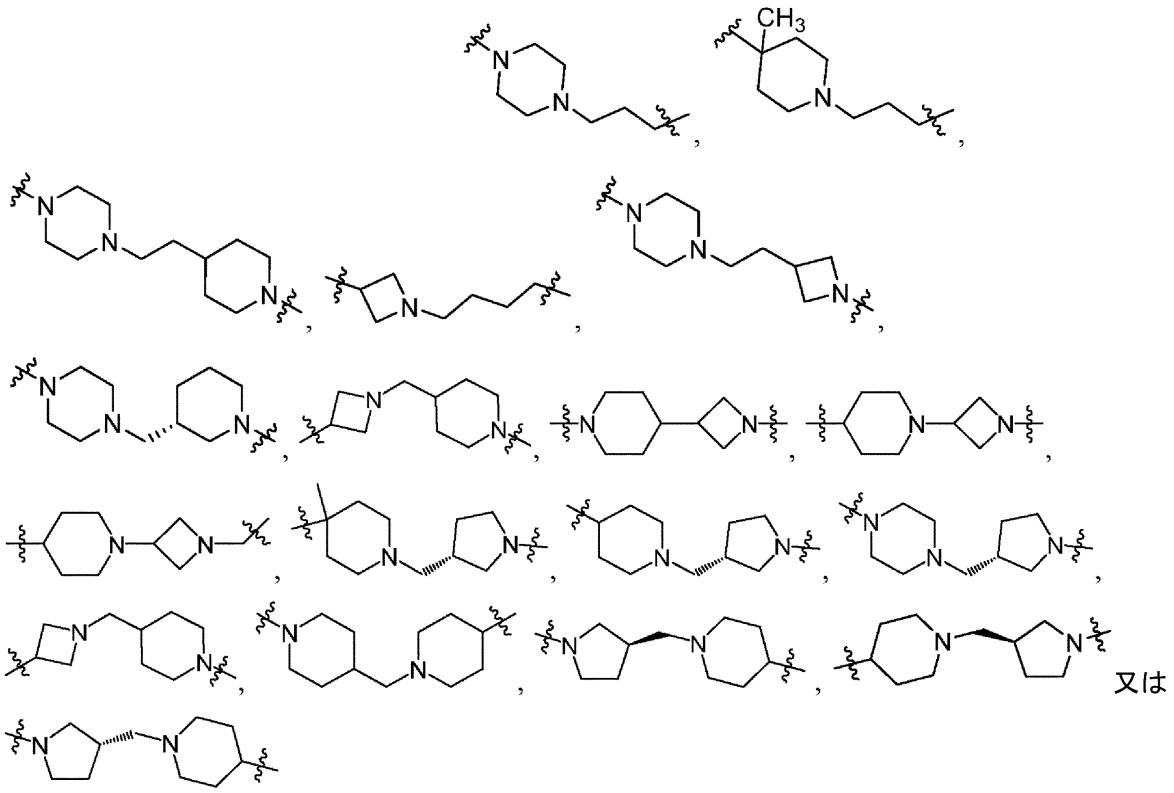


である。

【０２４２】

［0245］いくつかの実施形態において、Ｌは、

【化１８２】

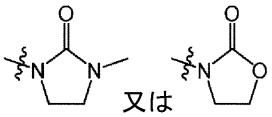


である。

【０２４３】

［0246］いくつかの実施形態において、R^{10}は、ハロ、－Ｈ、－$C_{1\sim5}$アルキル（例えば、－$C_{1\sim3}$アルキル）、－３～６員のシクロアルキル、５～６員のヘテロシクロアルキル、－ＣＮ、－ＯＨ、－CF_3、－CH_2OH、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、又は－CH_2CH_2OHである。例えば、R^{10}は、ハロ、－Ｈ、$C_{1\sim3}$アルキル、CF_3、－CH_2OH、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、又は－CH_2CH_2OHである。他の例では、R^{10}は、

【化１８３】

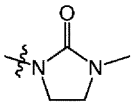


である。

【０２４４】

［0247］いくつかの実施形態において、Ｒ１０は、

【化１８４】

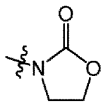


である。

【０２４５】

［0248］いくつかの実施形態において、Ｒ１０は、

【化１８５】

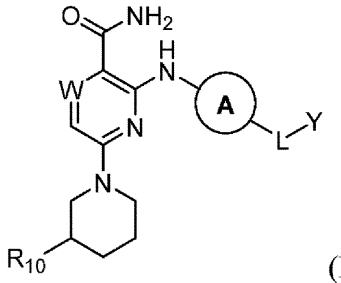


である。

【０２４６】

［0249］いくつかの実施形態において、式（Ｄ）の化合物は、（Ｄ－１）

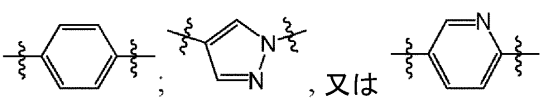
【化１８６】



(D-1)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｗは、ＣＨ又はＮであり；環Ａは、

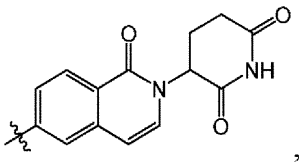
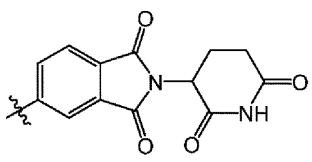
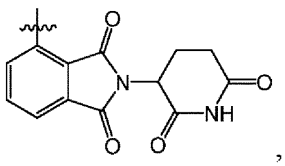
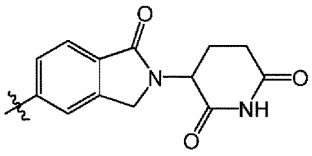
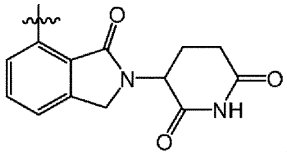
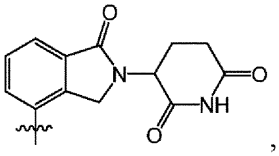
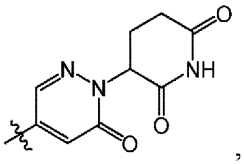
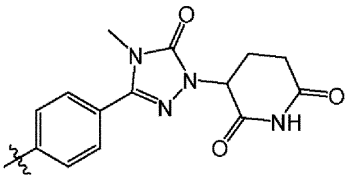
【化１８７】



であり；Ｌは、－Ｘ１－Ｘ２－Ｘ３－であり；Ｘ１は、－Ｃ１～５アルキル－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ１の単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ３によって任意選択的に置換されており；Ｘ２は、結合、－Ｃ１～５アルキル－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ１の単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ３によって任意選択的に置換されており；Ｘ３は、結合、－Ｃ１～４アルキル－、４～６員の単環

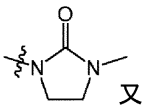
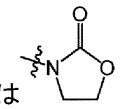
式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；Ｙは、

【化１８８】


,

,

,

,

,

,

,

又は

であり、且つＲ^{10}は、

【化１８９】

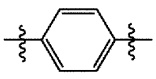
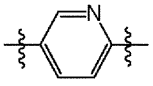

又は


である。

【０２４７】

［0250］いくつかの実施形態において、環Ａは、

【化１９０】

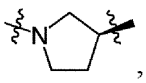
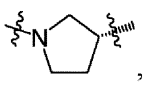
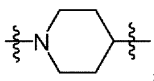
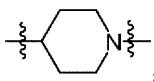
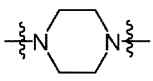
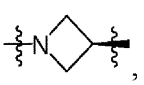
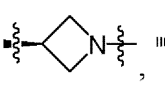
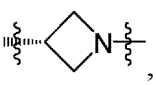
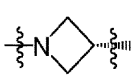

又は


である。

【０２４８】

［0251］いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されている。例えば、Ｘ^{1}は、

【化１９１】


,

,

,

,

,

,

,

,又は


である。

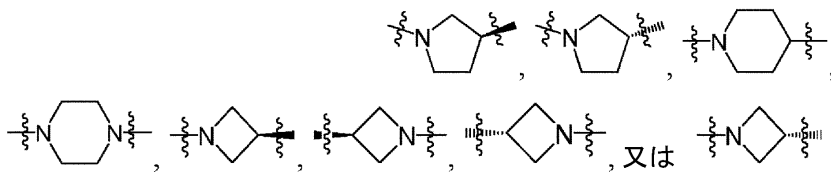
【０２４９】

［0252］ いくつかの実施形態において、X^2は、結合、－$C_{1\sim5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^2は、結合又は－$C_{1\sim4}$アルキル－である。

【０２５０】

［0253］ いくつかの実施形態において、X^3は、結合、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^3は、

【化１９２】

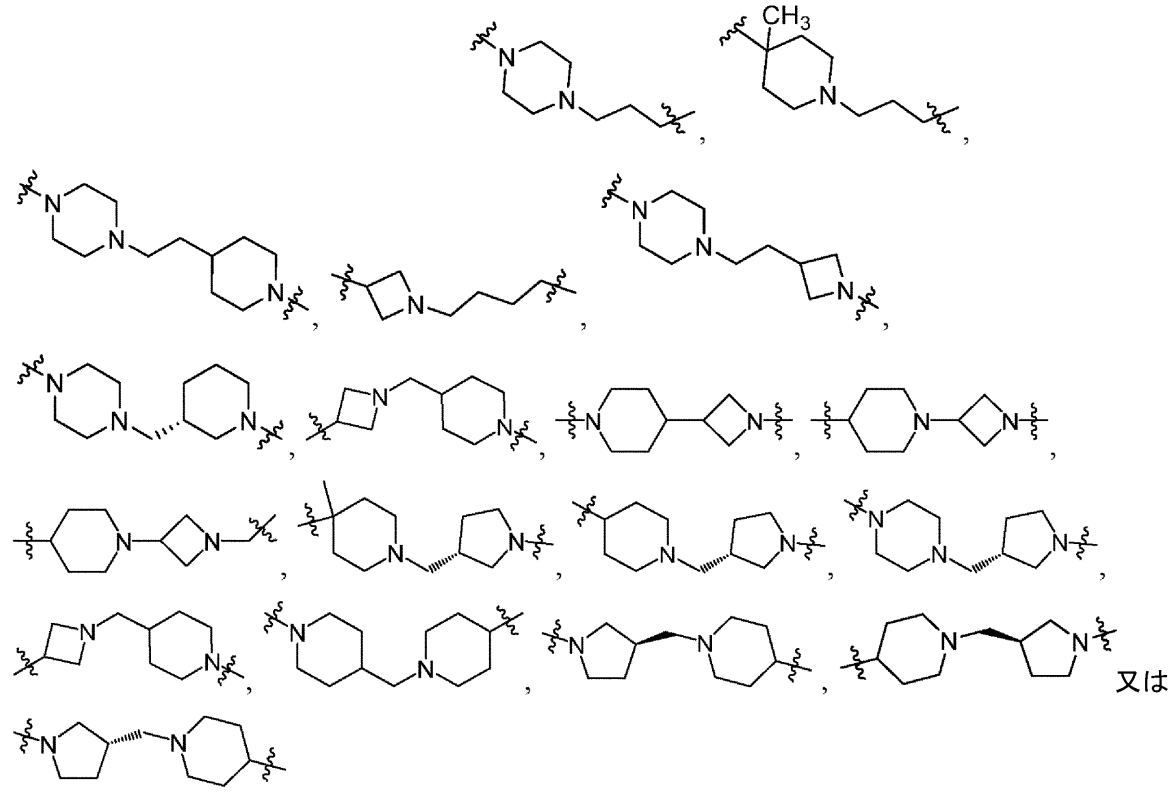


である。

【０２５１】

［0254］ いくつかの実施形態において、Ｌは、

【化１９３】

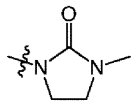


である。

【０２５２】

［0255］ いくつかの実施形態において、R^{10}は、

【化１９４】

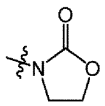


である。

【０２５３】

［0256］いくつかの実施形態において、Ｒ１０は、

【化１９５】

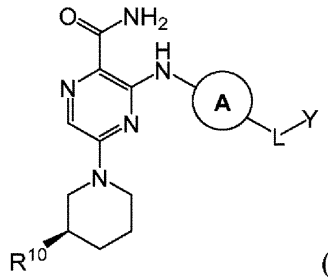


である。

【０２５４】

［0257］いくつかの実施形態において、式（Ｄ）の化合物又は式（Ｄ－１）の化合物は、式（Ｄ－２）：

【化１９６】



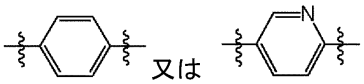
(D-2)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、環Ａ、Ｌ、Ｙ、及びＲ１０という用語は、式（Ａ）の化合物、式（Ｄ）の化合物、及び式（Ｄ－１）の化合物において定義される通りである。

【０２５５】

［0258］いくつかの実施形態において、環Ａは、

【化１９７】

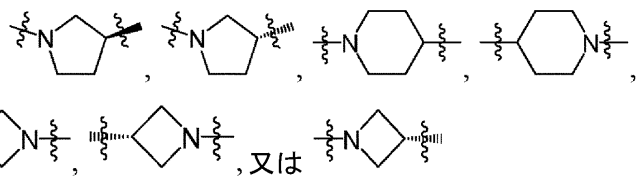


である。

【０２５６】

［0259］いくつかの実施形態において、Ｘ１は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ１の単環式ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ３によって任意選択的に置換されている。例えば、Ｘ１は、

【化１９８】



である。

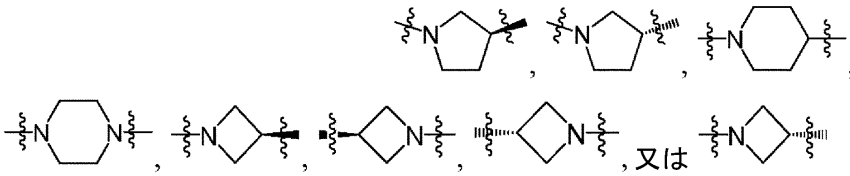
【０２５７】

［0260］ いくつかの実施形態において、X^2は、結合、－$C_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^2は、結合又は－$C_{1～4}$アルキル－である。

【０２５８】

［0261］ いくつかの実施形態において、X^3は、結合、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^3は、

【化１９９】

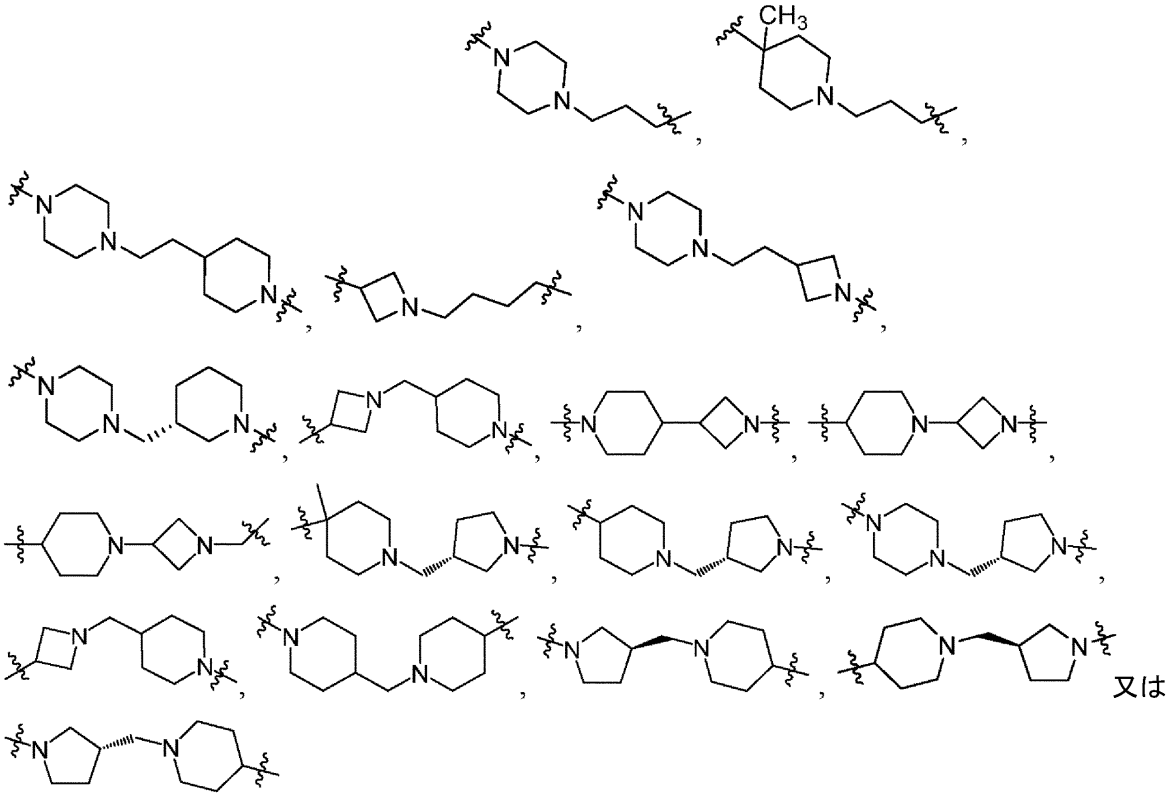


である。

【０２５９】

［0262］ いくつかの実施形態において、Ｌは、

【化２００】

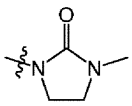


である。

【０２６０】

［0263］ いくつかの実施形態において、R^{10}は、

【化２０１】

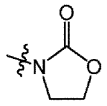


である。

【０２６１】

［0264］ いくつかの実施形態において、Ｒ１０は、

【化２０２】

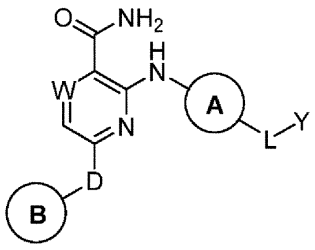


である。

【０２６２】

［0265］ また本発明は、式（Ｅ）

【化２０３】

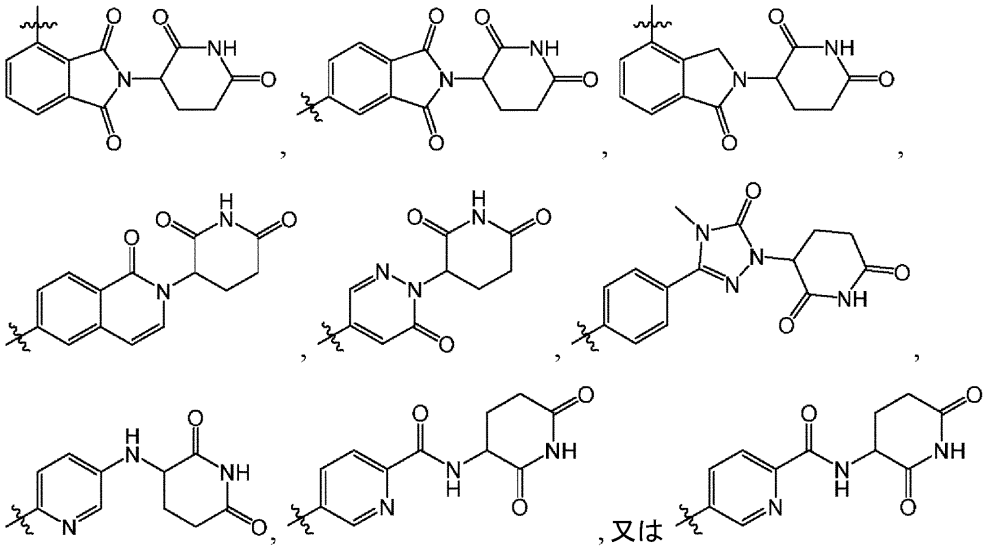


(E)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｄは、結合又は－ＮＨ－であり；Ｗは、Ｎ又はＣＨであり；環Ａは、フェニル、９～１０員の二環式アリール、５～６員の部分若しくは完全不飽和単環式複素環、又は９～１０員の二環式ヘテロアリールであり、ここで、環Ａの単環式複素環及び二環式ヘテロアリールはそれぞれ、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；環Ｂは、任意選択的に置換された５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和単環式複素環、又は任意選択的に置換された８～１０員（例えば、８～９員又は９～１０員）のスピロ二環式複素環であり、ここで、環Ｂは、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－Ｘ^{4}－Ｘ^{5}－であり；Ｘ^{1}は、結合、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｏ（Ｃ$_6$Ｈ$_4$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{2}は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_p$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_p$－、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{4}は、結合、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｒ）

－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和炭素環、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；Ｘ^{5}は、結合、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；且つ、Ｙは、

【化２０４】

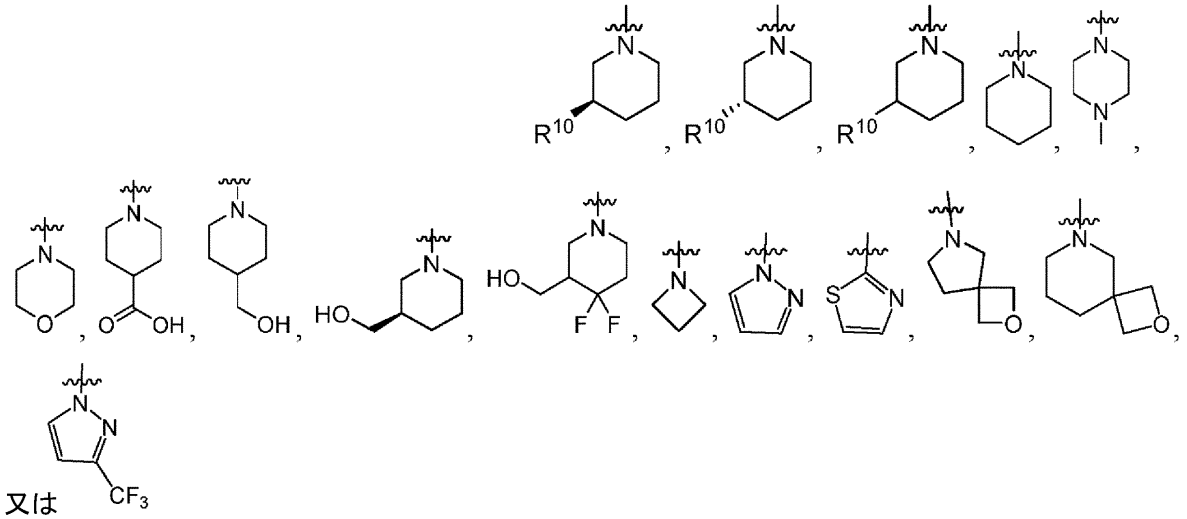


であり、ここで、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^3、Ｘ^4、及びＸ^{5}の少なくとも１つは窒素原子を有し、且つＹは、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｘ^3、Ｘ^4、又はＸ^{5}の窒素原子においてＬに直接結合される。

【０２６３】

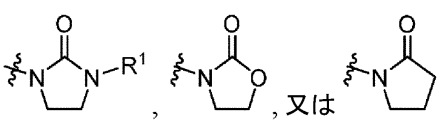
［0266］ いくつかの実施形態において、環Ｂは、

【化２０５】



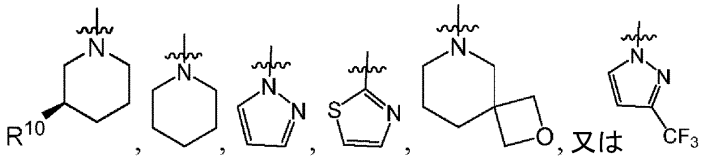
であり、ここで、Ｒ^{10}は、

【化２０６】



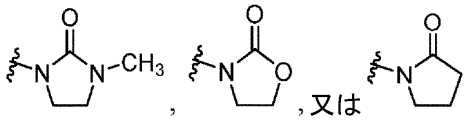
であり、且つＲ^{1}は、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル基である。例えば、環Ｂは、

【化２０７】



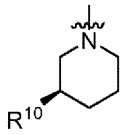
であり、ここで、Ｒ^{10}は、

【化２０８】



である。他の例では、環Ｂは、

【化２０９】

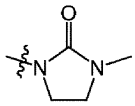


である。

【０２６４】

［0267］いくつかの実施形態において、Ｒ^{10}は、

【化２１０】

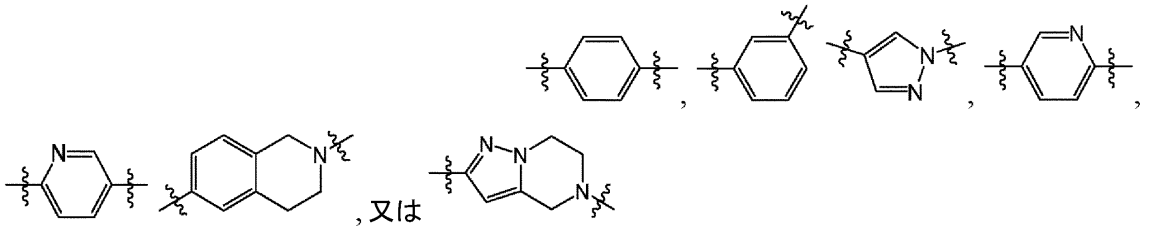


である。

【０２６５】

［0268］いくつかの実施形態において、環Ａは、

【化２１１】



である。

【０２６６】

［0269］いくつかの実施形態において、Ｘ^{5}は－Ｎ（Ｒ）－である。

【０２６７】

［0270］いくつかの実施形態において、Ｘ^{5}は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。

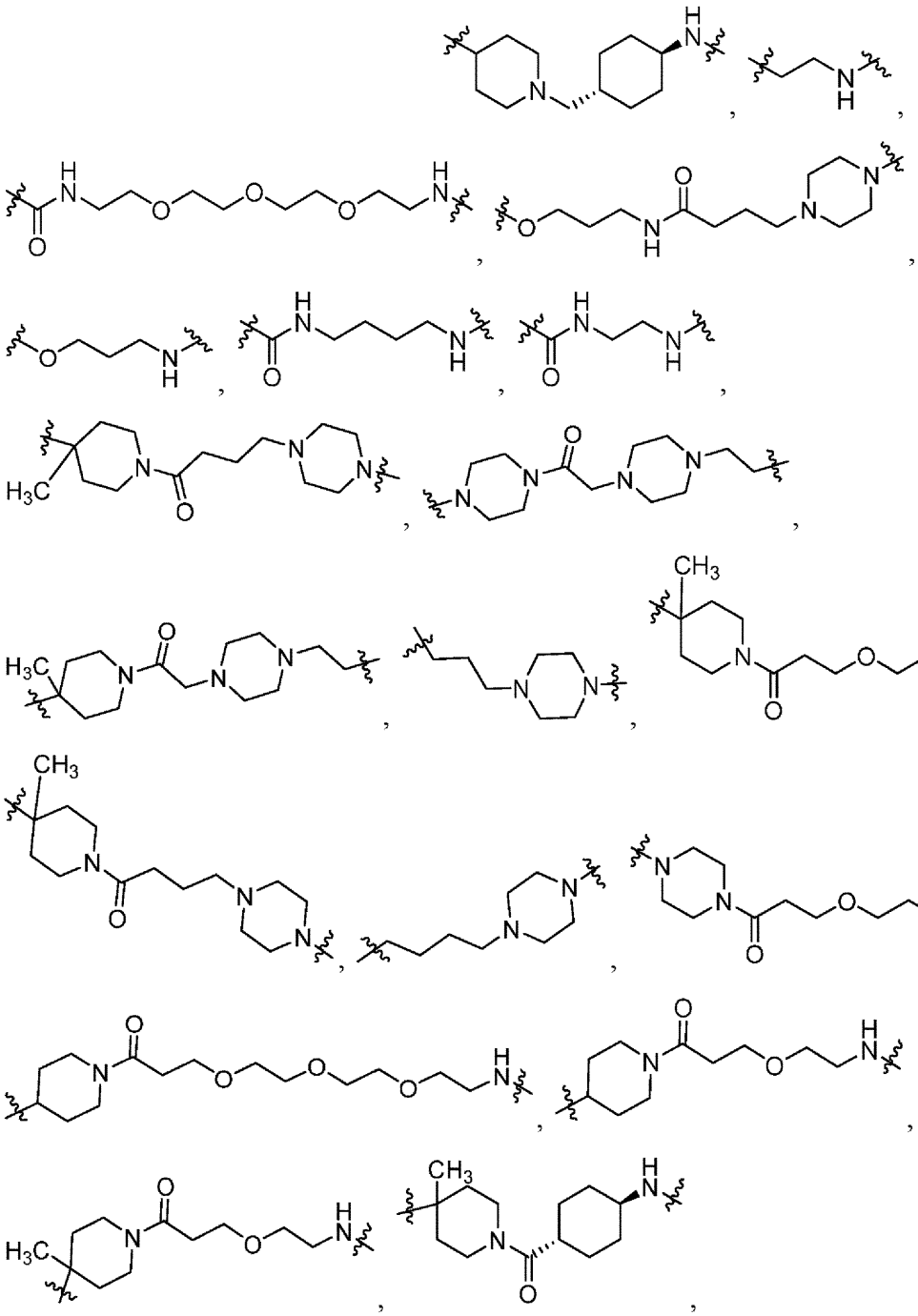
【０２６８】

［0271］いくつかの実施形態において、Ｘ^{5}は結合である。

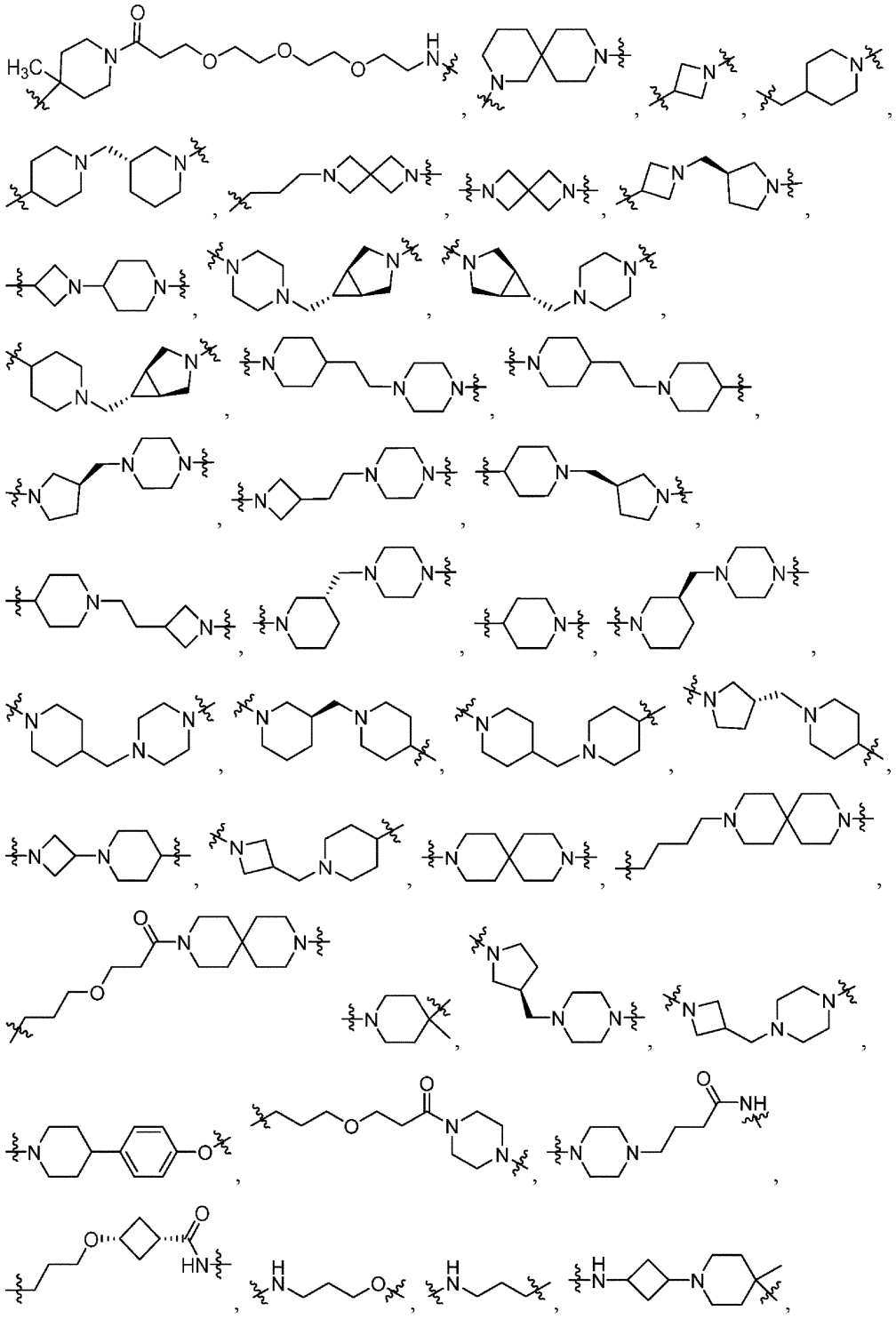
【０２６９】

［0272］いくつかの実施形態において、Ｌは、

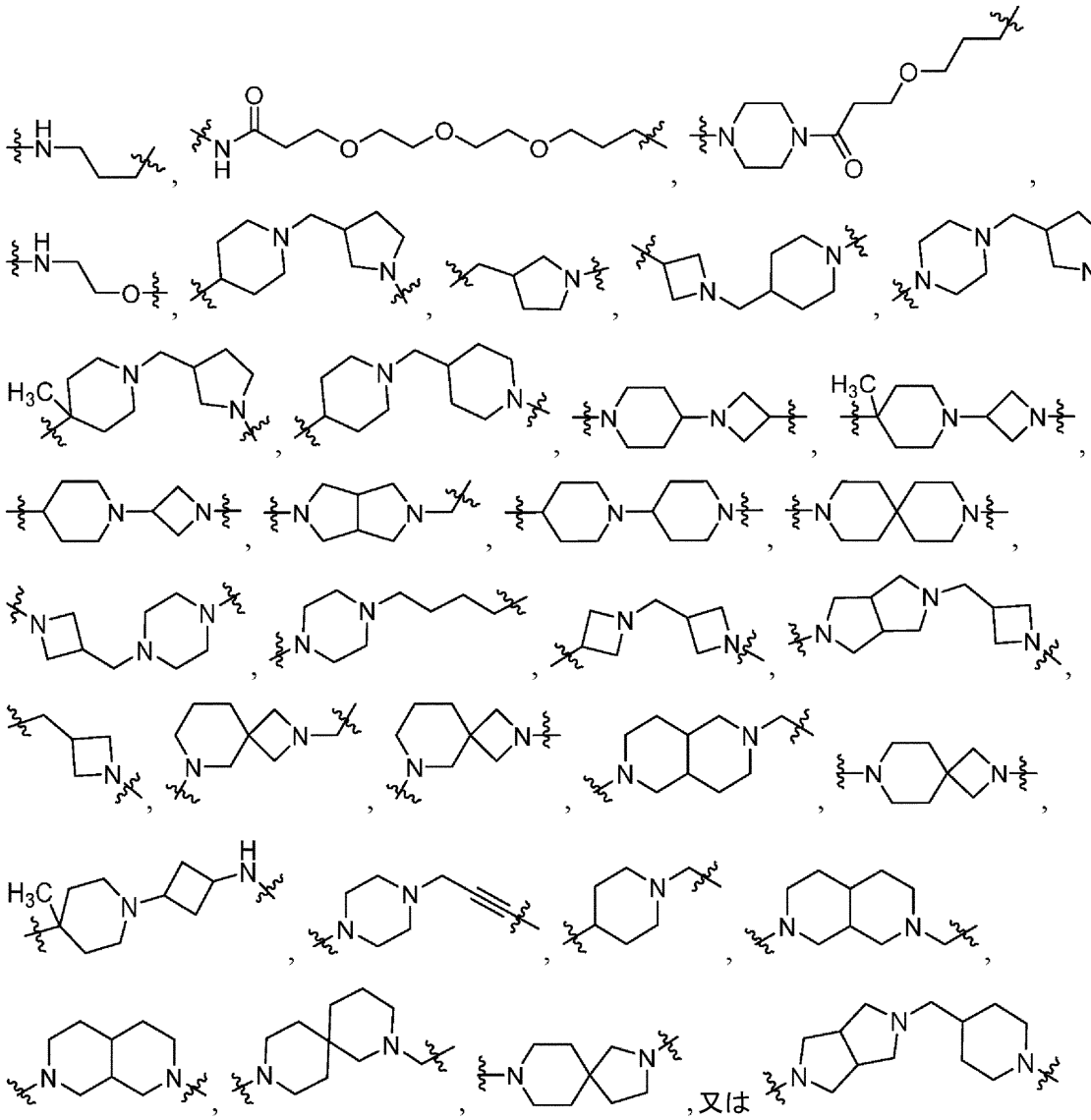
【化２１２】



【化２１３】



【化２１４】

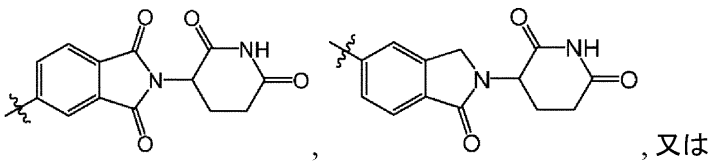


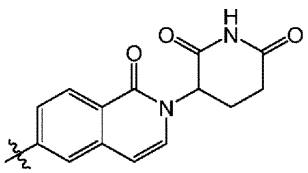
である。

【０２７０】

［0273］ いくつかの実施形態において、Ｙは、

【化２１５】



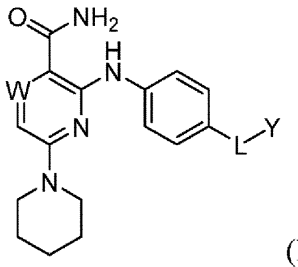


である

【０２７１】

［0274］ また本発明は、式（Ｆ）

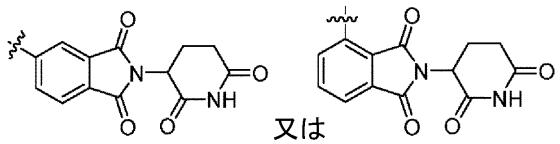
【化２１６】



(F)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｗは、ＣＨ又はＮであり；Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－であり；Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｏ（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式及び二環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{2}は、結合、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{n}$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{p}$－、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；且つ、Ｙは、

【化２１７】



又は

である。

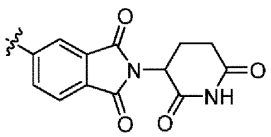
【０２７２】

［0275］いくつかの実施形態において、ＷはＮである。

【０２７３】

［0276］いくつかの実施形態において、Ｙは、

【化２１８】

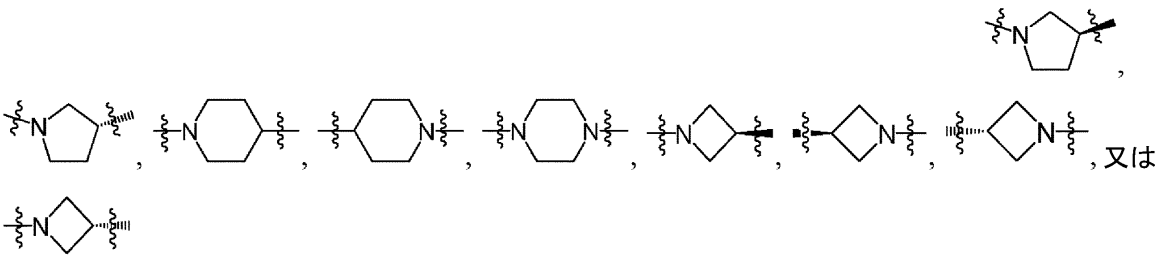


である。

【０２７４】

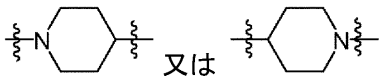
［0277］いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｘ^{1}の単環式ヘテロシクロアルキルのそれぞれは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されている。例えば、Ｘ^{1}は、

【化２１９】



である。ある例では、X^1は、

【化２２０】



である。

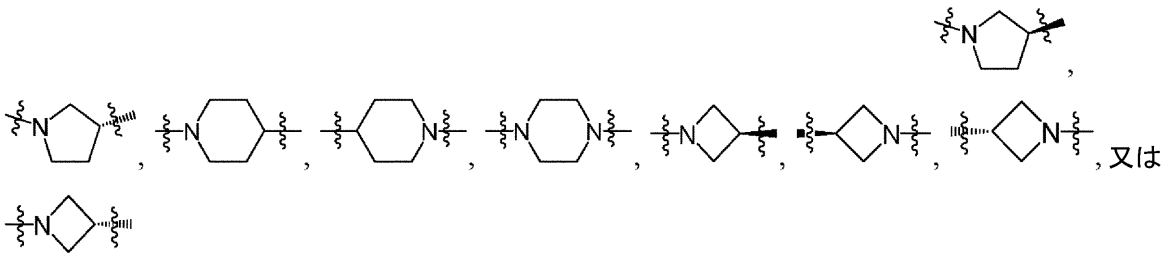
【０２７５】

［0278］いくつかの実施形態において、X^2は、結合又は－$C_{1～5}$アルキル－である。

【０２７６】

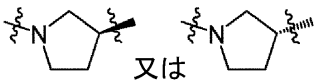
［0279］いくつかの実施形態において、X^3は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。例えば、X^3は、

【化２２１】



である。ある例では、X^3は、

【化２２２】

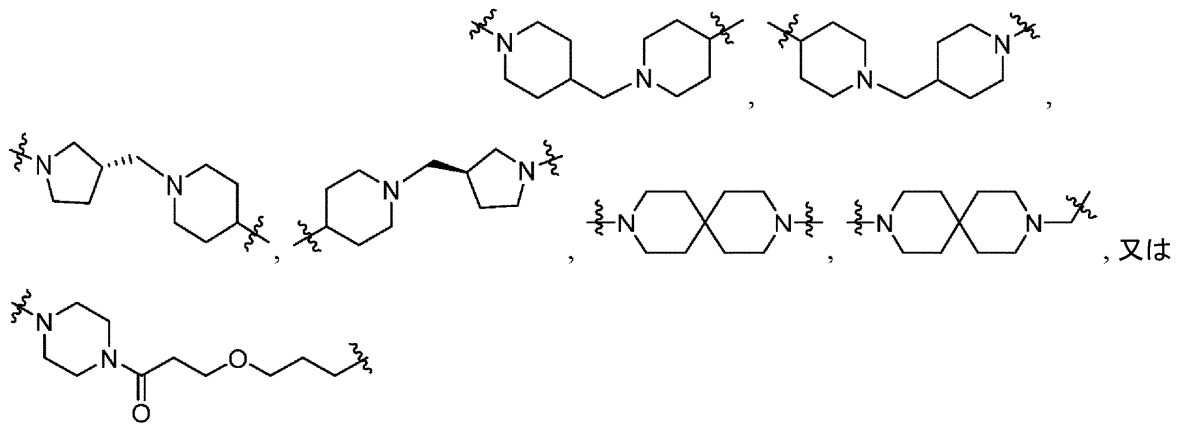


である。

【０２７７】

［0280］いくつかの実施形態において、Ｌは、

【化２２３】

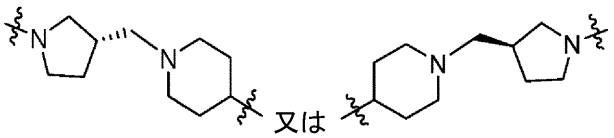


である。

【０２７８】

［0281］ いくつかの実施形態において、Ｌは、

【化２２４】

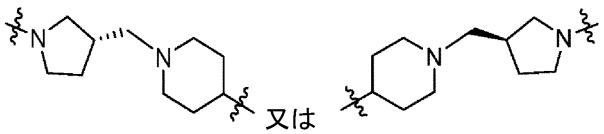


である。

【０２７９】

［0282］ いくつかの実施形態において、ＷはＮであり、且つＬは、

【化２２５】

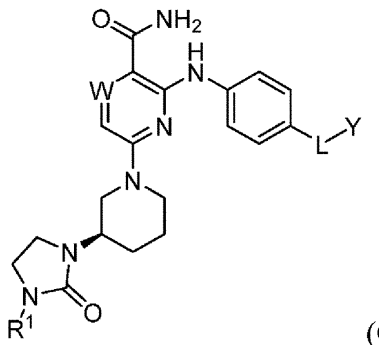


である。

【０２８０】

［0283］ また本発明は、式（Ｇ）

【化２２６】



(G)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｒ^{1}、Ｌ、及びＹは、式（Ａ）の化合物について定義される通りである。

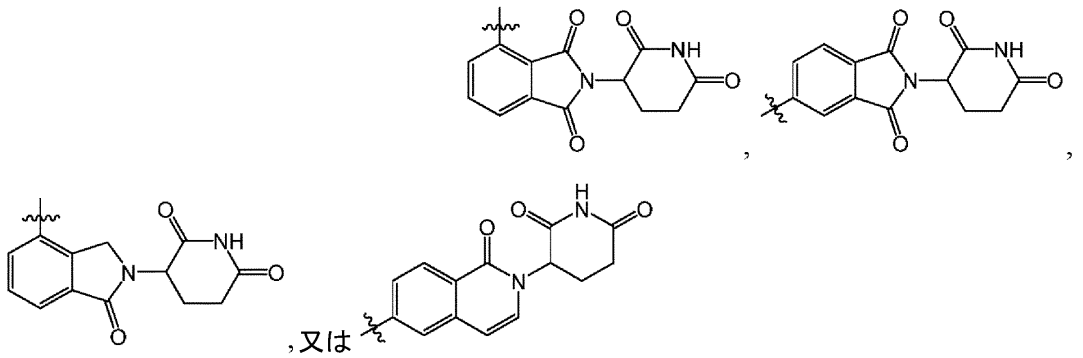
【０２８１】

［0284］ いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}はメチルである。

【０２８２】

［0285］いくつかの実施形態において、Ｙは、

【化２２７】



である。

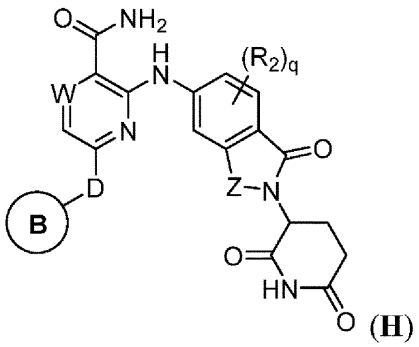
【０２８３】

［0286］いくつかの実施形態において、ＷはＮである。

【０２８４】

［0287］また本発明は、式（Ｈ）

【化２２８】



の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、環Ｂ、Ｒ^2、Ｚ、Ｗ、Ｄ、及びｑは、式（Ａ）の化合物において定義される通りである。

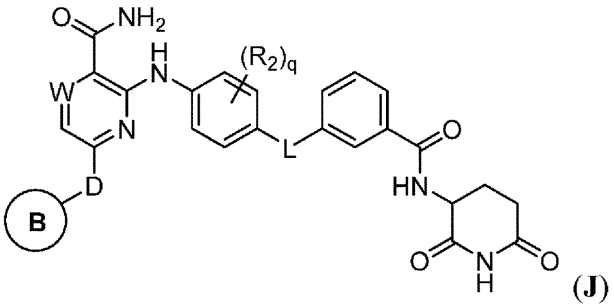
【０２８５】

［0288］いくつかの実施形態において、ｑは０である。

【０２８６】

［0289］また本発明は、式（Ｊ）

【化２２９】

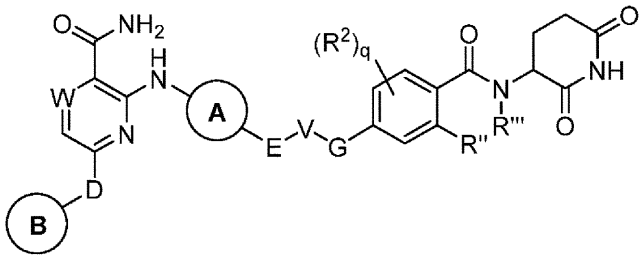


の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、環Ｂ、Ｄ、Ｗ、Ｒ^2、ｑ、及びＬは、式（Ａ）の化合物において定義される通りである。

【０２８７】

［0290］また本発明は、式（Ｋ）

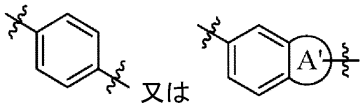
【化２３０】



(K)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、環Ａは、

【化２３１】



であり、ここで、環Ａは、任意選択的に且つ独立して、ハロ、－ＣＮ、－カルボキシル、－ＮＨ$_2$、及び任意選択的に置換された－Ｃ$_{1～6}$アルキル（例えば、任意選択的に置換された－Ｃ$_{1～3}$アルキル）から選択される３個までの置換基によって置換されており；Ｖは、結合又は－ＣＨ$_2$－であり；且つ、Ｅ及びＧはそれぞれ独立して、５～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、各ヘテロシクロアルキルは、少なくとも１つの窒素原子を含有する。環Ｂ、Ｗ、Ｒ^2、ｑ、Ｒ”、Ｒ”’、及び環Ａ’は、式（Ａ）の化合物において定義される通りである。いくつかの実施形態において、環Ａ’は、それが縮合されるフェニル環と一緒に９～１０員の二環式アリール又は９～１０員の二環式ヘテロアリールを形成し、ここで、二環式ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する。

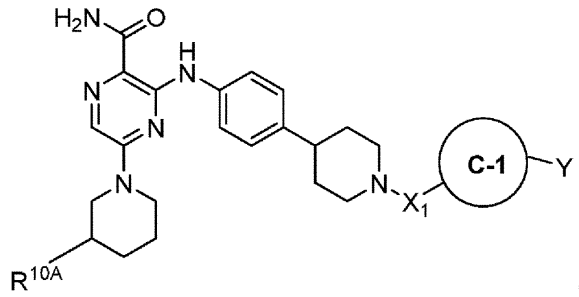
【０２８８】

［0291］ いくつかの実施形態において、Ｄは結合であり、且つＷは窒素原子である。

【０２８９】

［0292］ また本発明は、式（Ｍ）

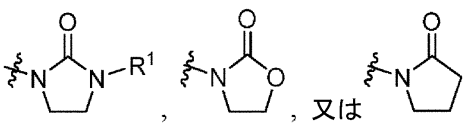
【化２３２】



(M)

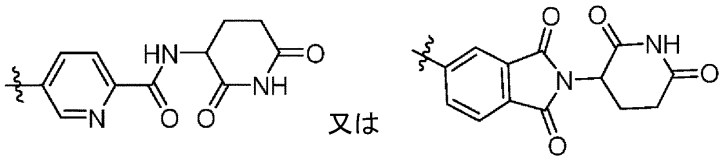
の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｒ^{10A}は、－Ｈ、

【化２３３】



であり、ここで、Ｒ^{1}はＣ$_{1～4}$アルキルであり；Ｘ^{1}は、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－であり；環Ｃ－１は、１個の窒素原子を有する５～６員のヘテロシクロアルキルであり；且つ、Ｙは、

【化２３４】

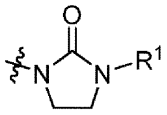


である。

【０２９０】

［0293］ いくつかの実施形態において、Ｒ^{１０Ａ}は、－Ｈ又は

【化２３５】

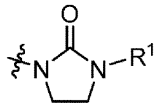


である。

【０２９１】

［0294］ いくつかの実施形態において、Ｒ^{１０Ａ}は、

【化２３６】



であり、且つＲ^{１}は、メチル、エチル、プロピル、イソ－プロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、又はイソ－ブチルである。例えば、Ｒ^{１}はメチルである。

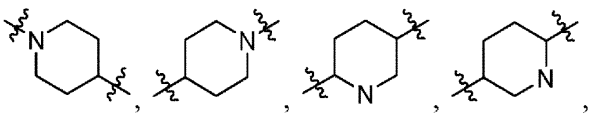
【０２９２】

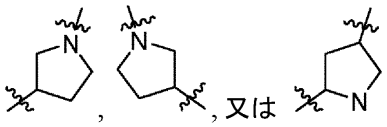
［0295］ いくつかの実施形態において、Ｘ^{１}は、メチレン、エチレン、又はプロピレンである。例えば、Ｘ^{１}はメチレンである。

【０２９３】

［0296］ いくつかの実施形態において、環Ｃ－１は、

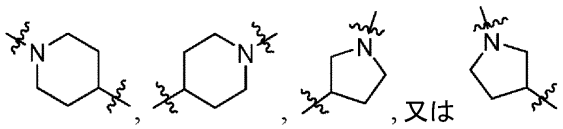
【化２３７】





である。例えば、環Ｃ－１は、

【化２３８】

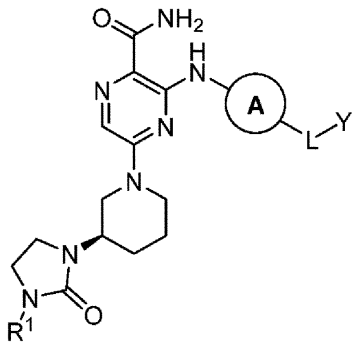


である。

【０２９４】

［0297］ また本発明は、式（Ｘ）

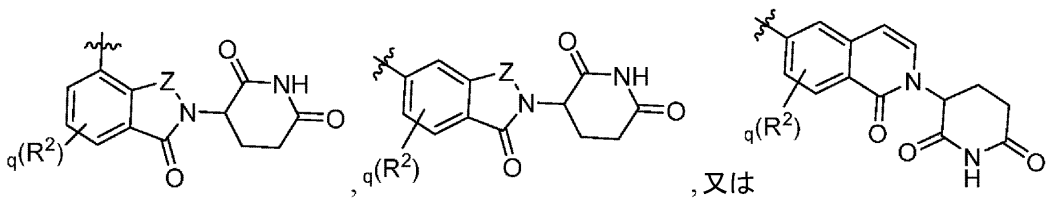
【化２３９】



(X)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、R^1は$C_{1～3}$アルキルであり；環Ａは、フェニル、５～６員の部分若しくは完全不飽和単環式複素環、９～１０員の二環式アリール、又は９～１０員の二環式ヘテロアリールであり、ここで、環Ａの複素環及び二環式ヘテロアリールは、それぞれ独立して、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有し；Ｌは、$-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-$であり；X^1は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－CH_2-CH_2）$_m$－、－Ｏ（C_6H_4）－、－（Ｏ－$CH_2-CH_2-CH_2$）$_m$－、－$C_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、X^1の二環式ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキル（ここで、X^1の単環式ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）であり；X^2は、結合、－（Ｏ－CH_2-CH_2）$_n$－、－（CH_2-CH_2-O）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－$C_{1～5}$アルキル－、４～６員の単環式シクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルであり；X^3は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、－Ｃ≡Ｃ－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－CH_2-CH_2）$_p$－、－（CH_2-CH_2-O）$_p$－、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されており；X^4は、結合、－CH_2-CH_2－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－$C_{1～4}$アルキル－、－（Ｏ－$CH_2-CH_2-CH_2$）$_m$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和炭素環であり；X^5は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－$C_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；Ｙは、

【化２４０】

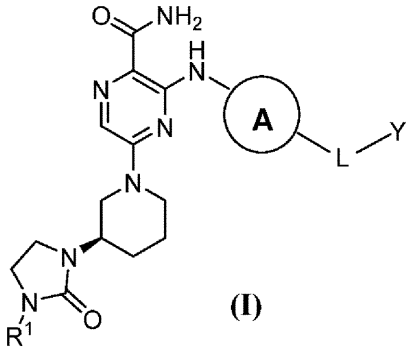


であり、ここで、各R^2は独立して、ハロ又は$C_{1～4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（R^A）$_2$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各R^Aは独立して、－Ｈ又は$C_{1～4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

【０２９５】

［0298］ある例では、式（Ｘ）の化合物は、式（Ｉ）

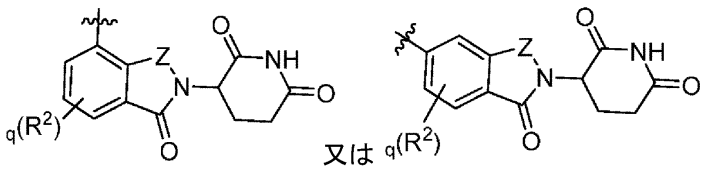
【化２４１】



(I)

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、R^1は$C_{1\sim3}$アルキルであり；環Ａは、フェニル、９～１０員の二環式アリール、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する９～１０員の二環式ヘテロアリールであり；Ｌは、－X^1－X^2－X^3－X^4－X^5－であり；X^1は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_m$－、－Ｏ（C_6H_4）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、－$C_{1\sim5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）であり；X^2は、結合、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_n$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－$C_{1\sim5}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり；X^3は、結合、－$C_{1\sim4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_p$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_p$－、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されており；X^4は、結合、－CH_2－CH_2－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－$C_{1\sim4}$アルキル－、－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；X^5は、結合、－$C_{1\sim4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－$C_{1\sim3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数（例えば、１、２、又は３）であり；Ｙは、

【化２４２】

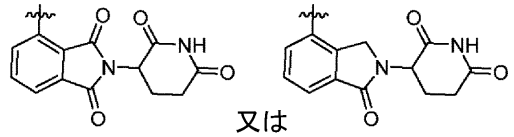


であり、ここで、各R^2は独立して、ハロ又は－$C_{1\sim4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（R^A）$_2$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各R^Aは独立して、－Ｈ又は－$C_{1\sim4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

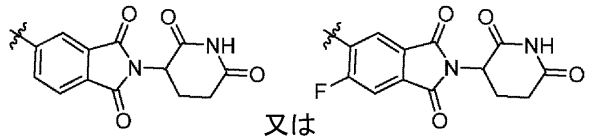
【０２９６】

［0299］いくつかの実施形態において、ｑは０である。他の実施形態において、ｑは１であり、且つR^2は－Ｆである。

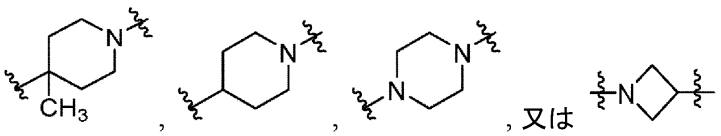
【０２９７】
［0300］ いくつかの実施形態において、Ｚは、－ＣＨ$_2$－又は－Ｃ（Ｏ）－である。
【０２９８】
［0301］ いくつかの実施形態において、Ｙは、
【化２４３】



である。
【０２９９】
［0302］ 他の実施形態において、Ｙは、
【化２４４】

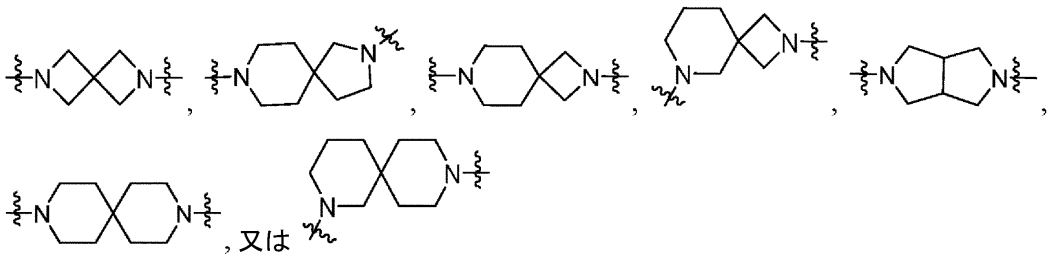


である。
【０３００】
［0303］ いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は－Ｃ$_{1～3}$アルキルである。例えば、Ｒ^{1}は、メチル、エチル、プロピル、又はイソ－プロピルである。他の例では、Ｒ^{1}はメチルである。
【０３０１】
［0304］ いくつかの実施形態において、各Ｒは独立して、－Ｈ又は－ＣＨ$_3$である。例えば、各Ｒは－Ｈである。
【０３０２】
［0305］ いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｏ（Ｃ$_6$Ｈ$_4$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。例えば、Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_3$）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）－である。他の実施形態において、Ｘ^{1}は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する５～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_3$によって任意選択的に置換されている。例えば、Ｘ^{1}は、
【化２４５】



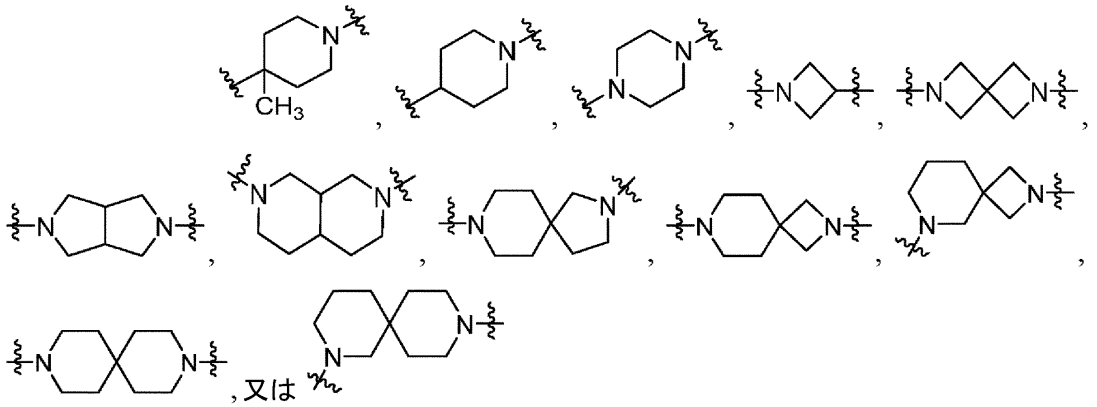
である。他の例では、Ｘ^{1}は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子（例えば、Ｎ）を有する７～１０員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル環である。例えば、Ｘ^{1}は、

【化２４６】



である。他の実施形態において、X^1は、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－又は－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－であり、ここで、ｍは、１、２、又は３である。例えば、X^1は、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－又は－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－であり、且つｍは１である。別の例では、X^1は、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－又は－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_m$－であり、且つｍは２である。いくつかの実施形態において、X^1は－Ｃ$_{1\sim5}$アルキル－である。例えば、X^1は、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなどである。いくつかの実施形態において、X^1は、－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、

【化２４７】

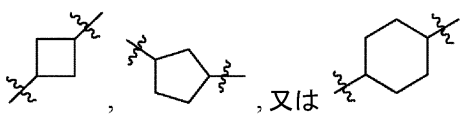


である。

【０３０３】

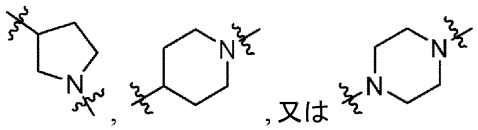
［0306］いくつかの実施形態において、X^2は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_n$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1\sim5}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、X^2は結合である。いくつかの実施形態において、X^2は、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_n$－、又は－Ｃ$_{1\sim5}$アルキル－であり、ここで、ｎは、１、２、又は３である。例えば、X^1は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり、且つX^2は、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_n$－、又は－Ｃ$_{1\sim5}$アルキル－である。いくつかの例では、X^2は、－（Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$）$_n$－又は－（ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ）$_n$－であり、ここで、ｎは１又は２である。他の例では、X^2は－Ｃ$_{1\sim5}$アルキル－である。例えば、X^2は、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなどである。他の例では、X^2は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、又は－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－である。いくつかの例では、X^2は４～６員のシクロアルキルである。例えば、X^2は、

【化２４８】



である。他の例では、X^2は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルである。例えば、X^2は、

【化２４９】



である。

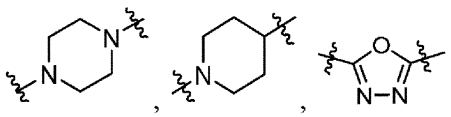
【０３０４】

［0307］いくつかの実施形態において、X^3は、結合、－$C_{1\sim4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_p$－、－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_p$－、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態において、X^3は結合である。いくつかの実施形態において、X^3は、メチル、エチル、プロピル、イソ－プロピル、ブチルなどである。いくつかの実施形態において、X^3は、シクロペンチル（cyclopently）又はシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、X^3は－Ｎ（Ｈ）－である。そして、他の実施形態において、X^3は、－（Ｏ－CH_2－CH_2）$_p$－又は－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_p$－であり、ここで、ｐは１又は２である。

【０３０５】

［0308］いくつかの実施形態において、X^4は、結合、－CH_2－CH_2－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－$C_{1\sim4}$アルキル－、－（Ｏ－CH_2－CH_2－CH_2）$_m$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環である。いくつかの実施形態において、X^4は、結合、

【化２５０】



－$C_{1\sim4}$アルキル－、－CH_2－CH_2－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｎ（Ｒ）－である。例えば、X^4は、－CH_2－CH_2－Ｎ（Ｈ）－、又は－Ｎ（Ｈ）－である。他の例では、X^4は、メチル、エチル、プロピル、イソ－プロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチルなどである。

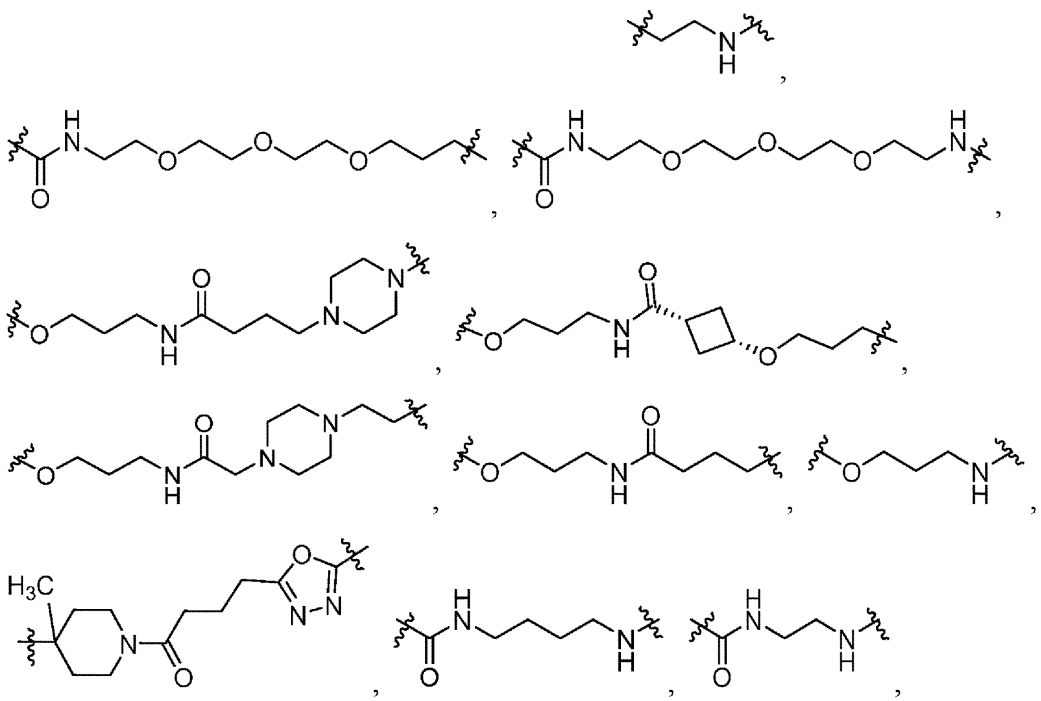
【０３０６】

［0309］いくつかの実施形態において、X^5は、結合、－$C_{1\sim4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－である。いくつかの実施形態において、X^5は結合である。いくつかの実施形態において、X^5は、メチル、エチル、プロピル、イソ－プロピル、ブチルなどである。いくつかの実施形態において、X^5は、－Ｎ（Ｈ）－又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｈ）－である。

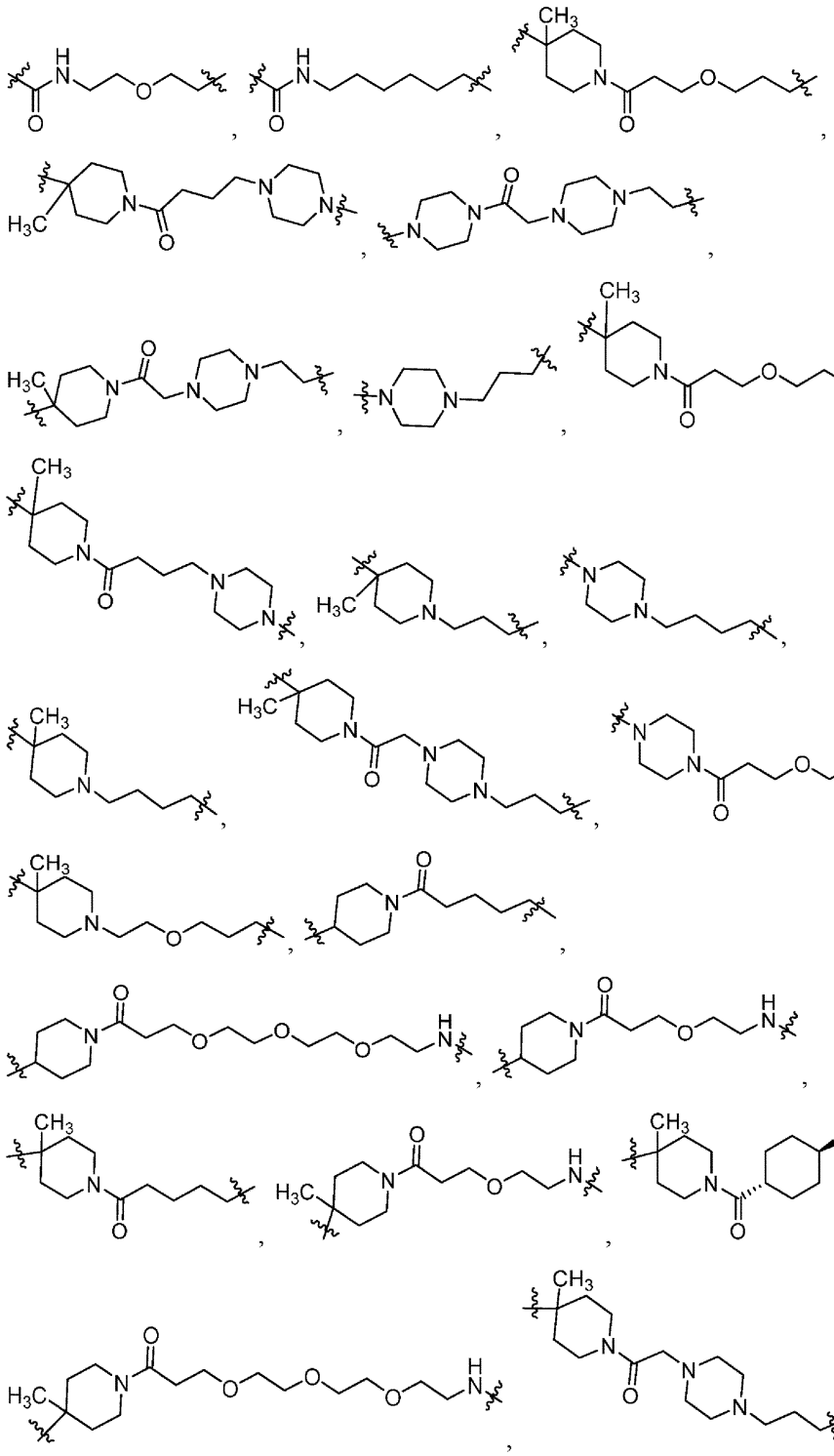
【０３０７】

［0310］いくつかの実施形態において、Ｌは、

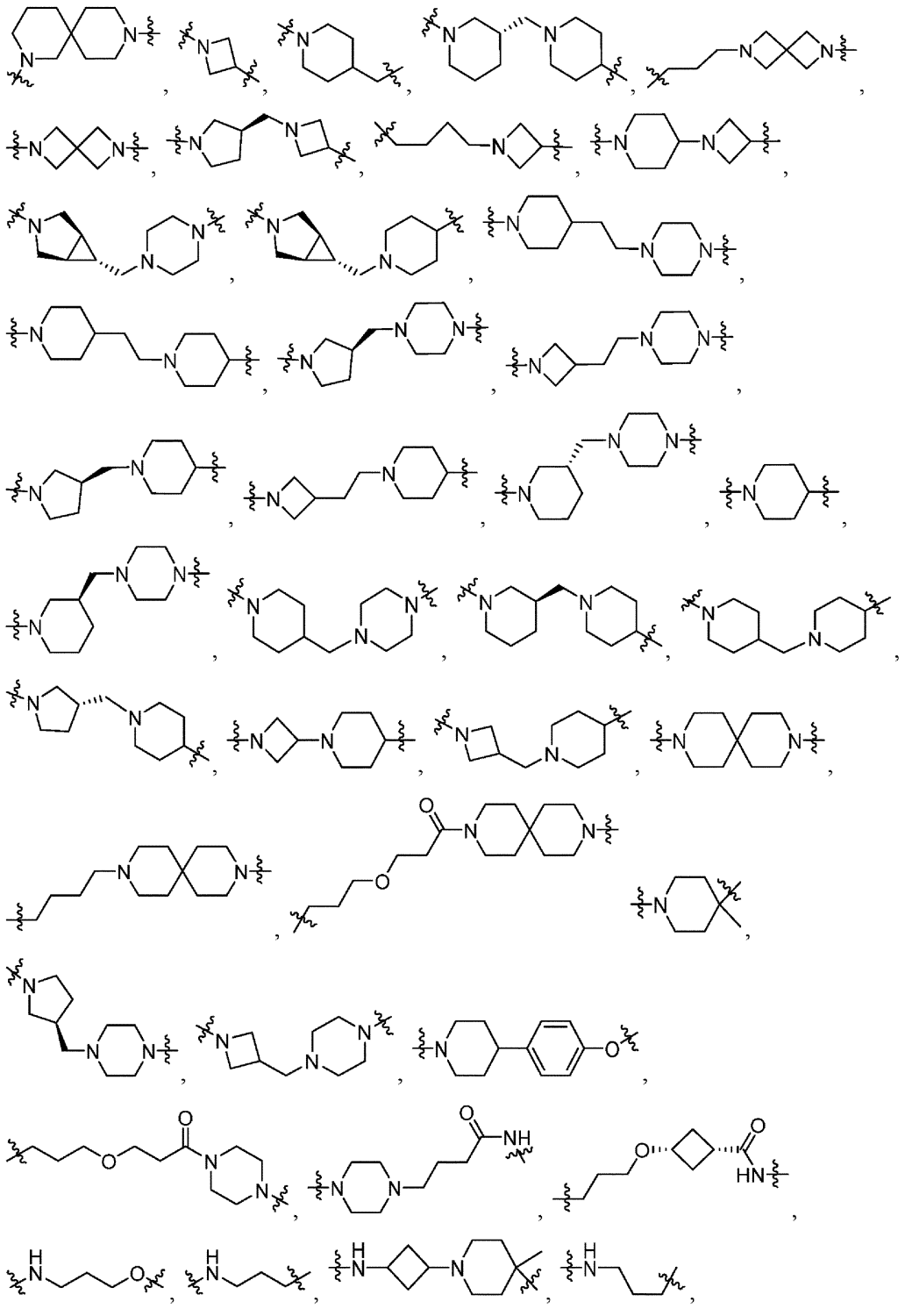
【化２５１】



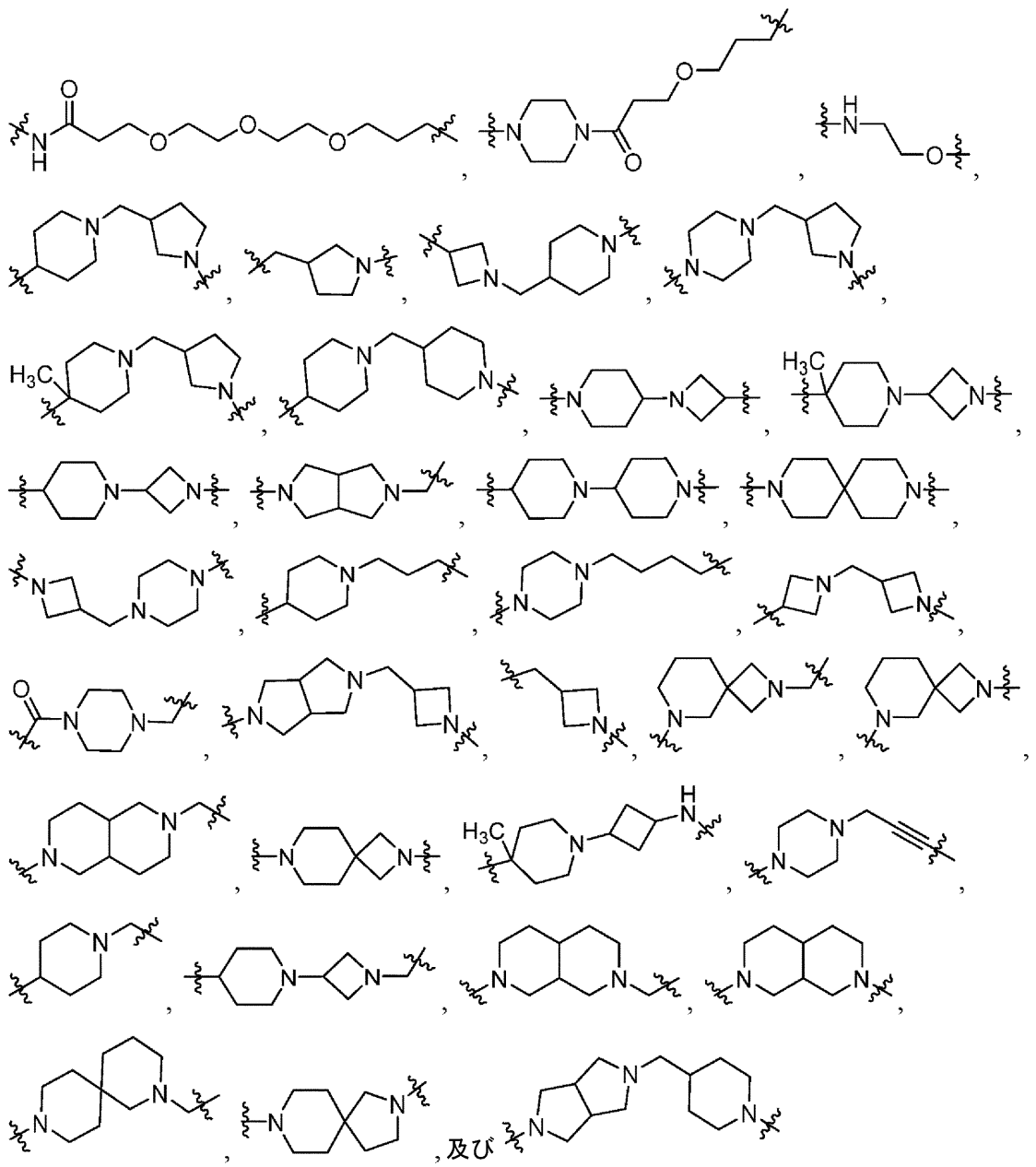
【化２５２】



【化２５３】



【化２５４】

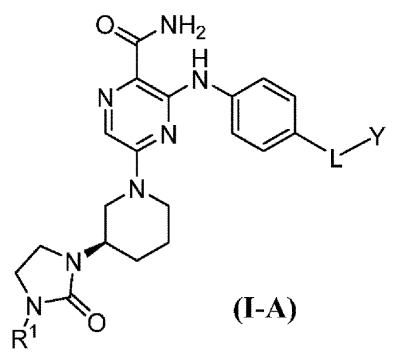


から選択される。

【０３０８】

［0311］また本発明は、式（Ｉ－Ａ）：

【化２５５】

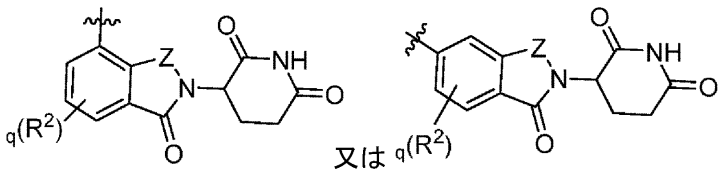


(I-A)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1}$～$_{3}$アルキルであ

り；Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－Ｘ^{4}－Ｘ^{5}－であり；Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｏ（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されている）であり；Ｘ^{2}は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{n}$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり；Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{p}$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{4}は、結合、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；Ｘ^{5}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；Ｙは、

【化２５６】



であり、ここで、各Ｒ^{2}は独立して、ハロ又は－Ｃ$_{1～4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（Ｒ^{A}）$_{2}$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各Ｒ^{A}は独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

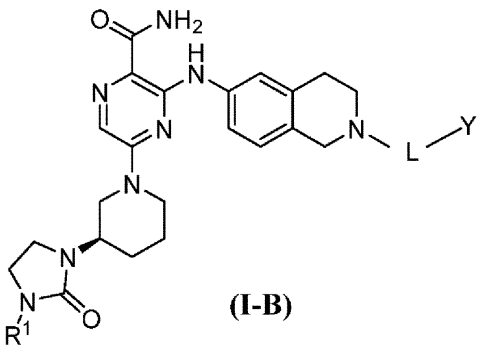
【０３０９】

［0312］ 他の実施形態において、式（Ｉ－Ａ）中の変数のそれぞれは、式（Ｘ）又は（Ｉ）の化合物について本明細書で定義される通りである。

【０３１０】

［0313］ また本発明は、式（Ｉ－Ｂ）

【化２５７】

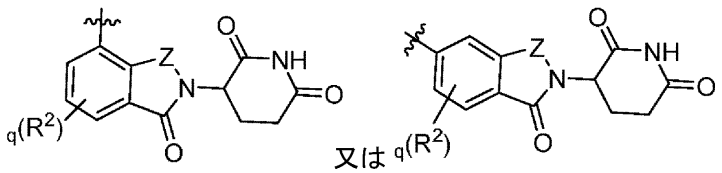


(I-B)

の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1～3}$アルキルであり；Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－Ｘ^{4}－Ｘ^{5}－であり；Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｏ（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－（Ｏ－

$CH_2-CH_2-CH_2)_m-$、$-C_{1\sim5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル環（ここで、ヘテロシクロアルキルは、$-CH_3$によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、$-CH_3$によって任意選択的に置換されている）であり；X^2は、結合、$-(O-CH_2-CH_2)_n-$、$-(CH_2-CH_2-O)_n-$、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、$-C_{1\sim5}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり；X^3は、結合、$-C_{1\sim4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、$-(O-CH_2-CH_2)_p-$、$-(CH_2-CH_2-O)_p-$、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、$-CH_3$によって任意選択的に置換されており；X^4は、結合、$-CH_2-CH_2-N$（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、$-C_{1\sim4}$アルキル－、$-(O-CH_2-CH_2-CH_2)_m-$、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；X^5は、結合、$-C_{1\sim4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は$-C_{1\sim3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；Ｙは、

【化２５８】



であり、ここで、各R^2は独立して、ハロ又は$C_{1\sim4}$アルキルであり；各Ｚは、$-C(R^A)_2-$又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各R^Aは独立して、－Ｈ又は$C_{1\sim4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

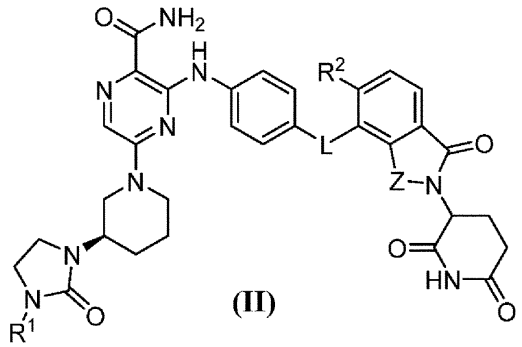
【０３１１】

［0314］ 他の実施形態において、式（Ｉ－Ｂ）中の変数のそれぞれは、式（Ｘ）又は（Ｉ）の化合物について本明細書で定義される通りである。

【０３１２】

［0315］ また本発明は、式（ＩＩ）：

【化２５９】

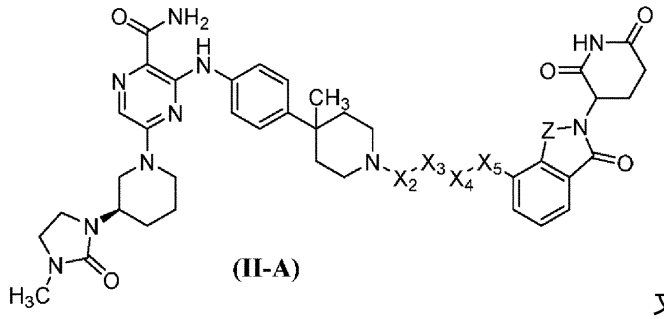


の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、R^1、R^2、Ｌ、及びＺのそれぞれは、式（Ｘ）、（Ｉ）、（Ｉ－Ａ）、又は（Ｉ－Ｂ）の化合物について本明細書で定義される通りである。

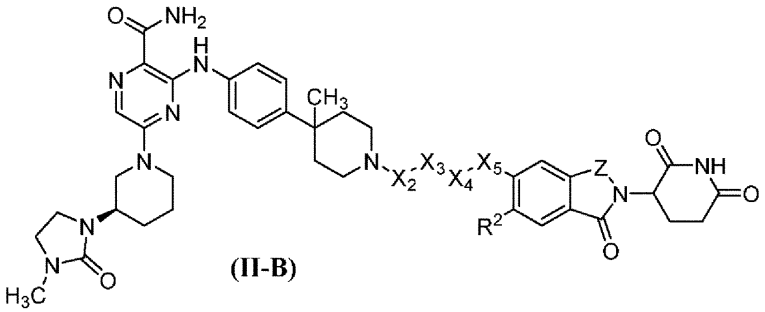
【０３１３】

［0316］ いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）の化合物は、式（ＩＩ－Ａ）若しく

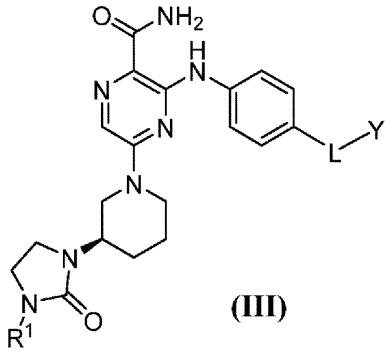
は（ＩＩ－Ｂ）
【化２６０】



又は

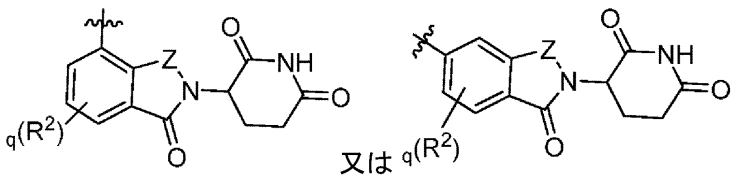


の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、上記式中、X^2、X^3、X^4、及びX^5のそれぞれは、式（Ｘ）、（Ｉ）、（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、又は（ＩＩ）の化合物について本明細書で定義される通りである。
【０３１４】
［0317］ また本発明は、式（ＩＩＩ）
【化２６１】



の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、R^1は$C_{1～3}$アルキルであり；Ｌは、－X^1－X^2－X^3－であり；X^1は、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されている）であり；X^2は、結合又は－$C_{1～5}$アルキル－であり；X^3は、結合、－$C_{1～4}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－CH_3によって任意選択的に置換されており；Ｙは、

【化２６２】

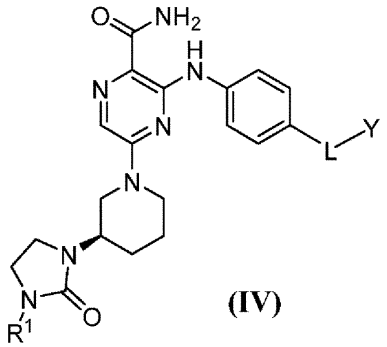


であり、ここで、各Ｒ^{2}は独立して、ハロ又は－Ｃ$_{1～4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（Ｒ^{A}）$_{2}$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各Ｒ^{A}は独立して、－Ｈであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

【０３１５】

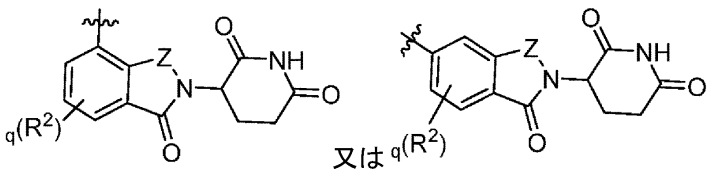
［0318］また本発明は、式（ＩＶ）

【化２６３】



の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供し、上記式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1～3}$アルキルであり；Ｌは、－Ｘ^{1}－Ｘ^{2}－Ｘ^{3}－Ｘ^{4}－Ｘ^{5}－であり；Ｘ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｏ（Ｃ$_{6}$Ｈ$_{4}$）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、Ｎ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されている）、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されている）であり；Ｘ^{2}は、結合、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{n}$－、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ$_{1～5}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり；Ｘ^{3}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、４～６員のシクロアルキル、－Ｎ（Ｒ）－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－、－（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ）$_{p}$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクロアルキルは、－ＣＨ$_{3}$によって任意選択的に置換されており；Ｘ^{4}は、結合、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－（Ｏ－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－、又はＮ、Ｏ、若しくはＳから独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員の飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和複素環であり；Ｘ^{5}は、結合、－Ｃ$_{1～4}$アルキル－、－Ｎ（Ｒ）－、又は－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ）－であり；各Ｒは独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり；ｍ、ｎ、及びｐのそれぞれは独立して、１～３の整数であり；Ｙは、

【化２６４】



であり、ここで、各Ｒ^{2}は独立して、ハロ又は－Ｃ$_{1～4}$アルキルであり；各Ｚは、－Ｃ（Ｒ^{A}）$_{2}$－又は－Ｃ（Ｏ）－であり；各Ｒ^{A}は独立して、－Ｈ又は－Ｃ$_{1～4}$アルキルであり；且つ、ｑは０、１、又は２である。

【０３１６】

Ｂ．一般的な合成スキーム

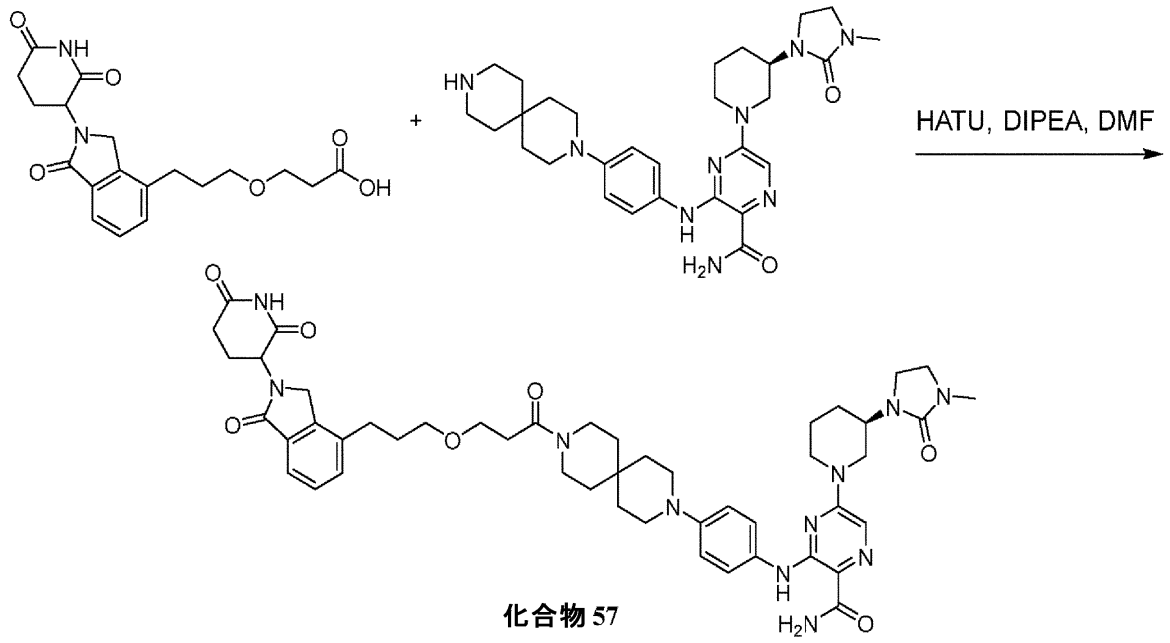
一般的手順１：アミドカップリング

［0321］アミン（０．０３ｍｍｏｌ）、酸（０．０３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．０４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１５ｍｍｏｌ）及びＤＭＦの混合物を室温で３０分間撹拌した。ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含むＨ$_{2}$Ｏ／ＭｅＣＮ）によりこの混合物を精製して、アミド生成物を得た。例示的なアミドカップリングは以下のスキーム１に提供されており、３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロポキシ）プロパン酸、及び（Ｒ）－３－（（４－（３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドを上記のように反応させて、３－（（４－（９－（３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロポキシ）プロパノイル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）フェニル）アミノ）－５－（（Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド（化合物５７）を提供した。

【０３１７】

スキーム１：アミド形成による化合物５７の合成

【化２６５】



化合物 57

［0323］一般的手順１を用いて合成される本発明の他のアミド含有化合物は、化合物２～９、１０～１４、１９、２０、２２～２８、６１、６２、６３、及び６７である。

【０３１８】

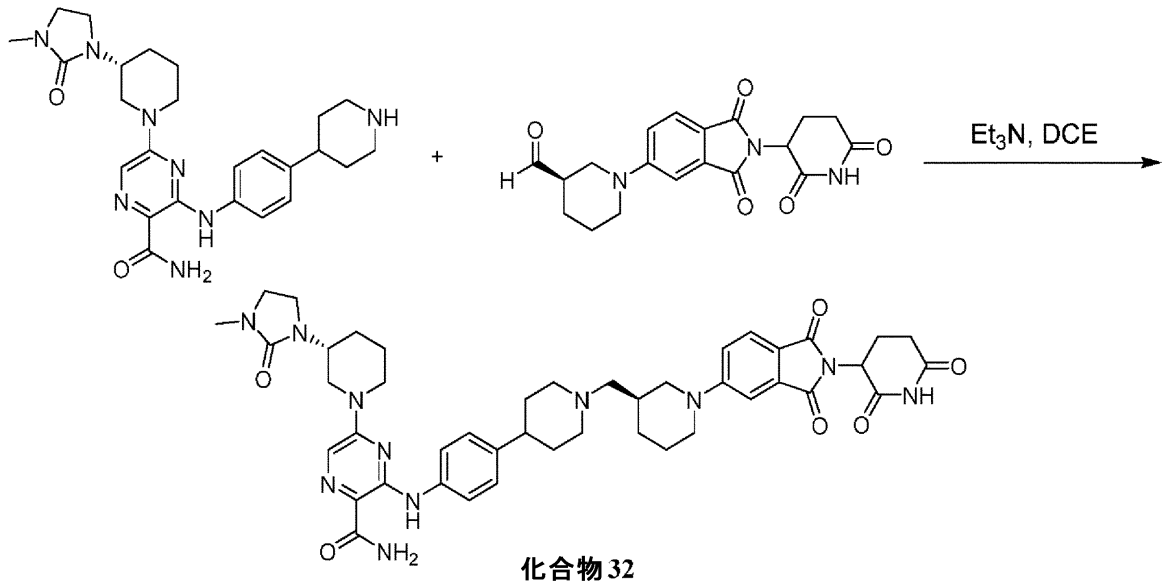
一般的手順２：還元的アミノ化

［0325］アミンＴＦＡ塩（０．０７ｍｍｏｌ）、アルデヒド（０．１ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．２８ｍｍｏｌ）、及びＤＣＥの混合物を室温で１０分間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．１４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物をセライトによりろ過してＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で洗浄し、濃縮し、ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含むＨ$_2$Ｏ／ＭｅＣＮ）により精製して、アミン生成物を得た。例示的な還元的アミノ化はスキーム２に提供されており、（Ｒ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）－３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミドを上記のように（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）ピペリジン－３－カルバルデヒドと反応させて、３－（（４－（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）ピペリジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（（Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド（化合物３２）を提供した。

【０３１９】

スキーム２：還元的アミノ化による化合物３２の合成

【化２６６】



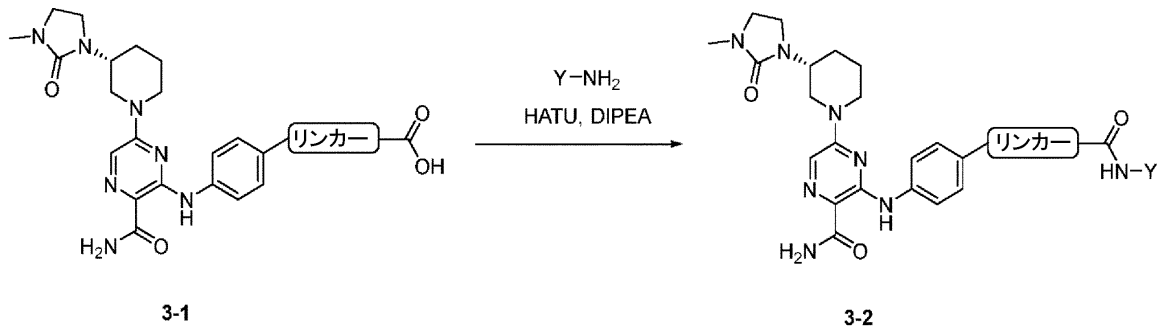
化合物32

［0327］一般的手順２を用いて合成される本発明の他のアミン含有化合物は、化合物３３、４６、５６、１５～１８、２１、３１、４８～５２、５４、５９、６０、３５、３６、及び３８～４５である。

【０３２０】

スキーム３：本発明の化合物の合成

【化２６７】



［0329］中間体（１－６）を脱エステル化することによって生成され得る中間体（３－１）は、カップリング条件下でアミンＹ－ＮＨ$_2$により処理されて、本発明の化合物（３－２）を生成する。ここで、Ｌの末端連結基はアミドである。

【０３２１】

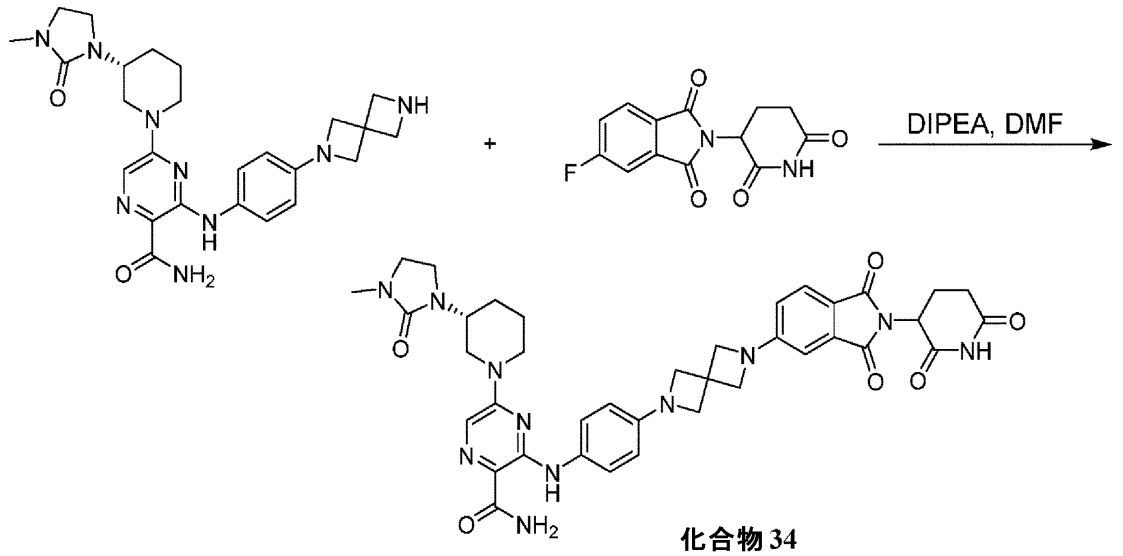
一般的手順３：フッ化アリール置換

［0331］アミン（０．２２ｍｍｏｌ）、フッ化アリール（０．２２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．８８ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）の混合物を９０℃で１６時間撹拌した。ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含むＨ$_2$Ｏ／ＭｅＣＮ）によりこの混合物を精製して、所望の生成物を得た。例示的なフッ化アリール置換はスキーム３に提供されており、（Ｒ）－３－（（４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドが上記のように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－ジオンと反応されて、３－（（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－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）フェニル）アミノ）－５－（（Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド（化合物３４）が提供される。

【０３２２】

スキーム３：フッ化アリール置換による化合物３４の合成

【化２６８】



化合物 34

一般的手順３を用いて合成される本発明の他のアリールアミン含有化合物は、化合物５５、２９、４７、５３、５８、６４～６６、３７、及び３０である。

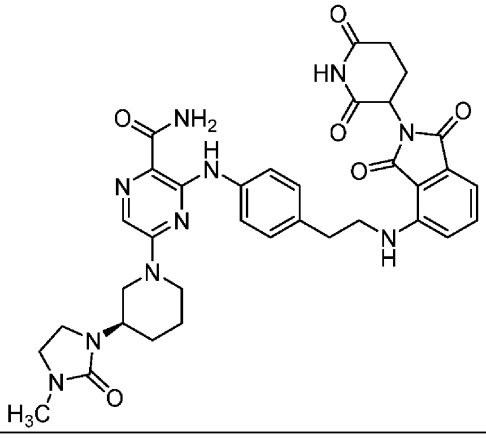
【０３２３】

［0333］上記の合成スキームを使用して、表１の化合物を合成した。

【０３２４】

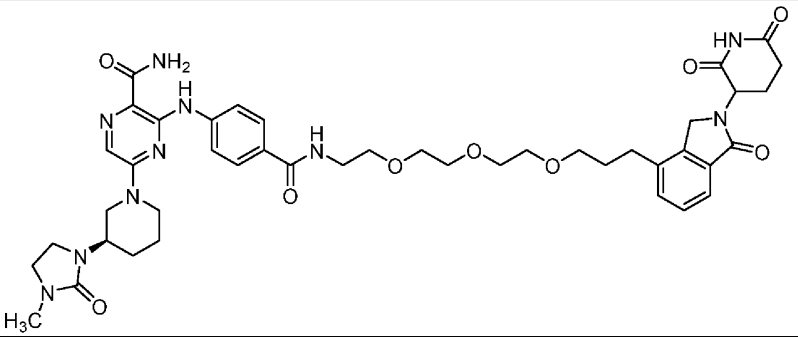
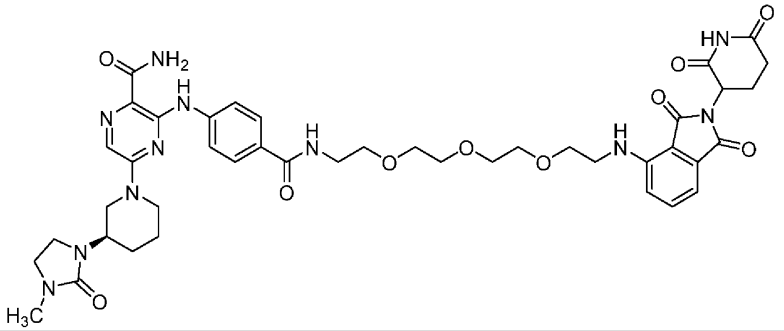
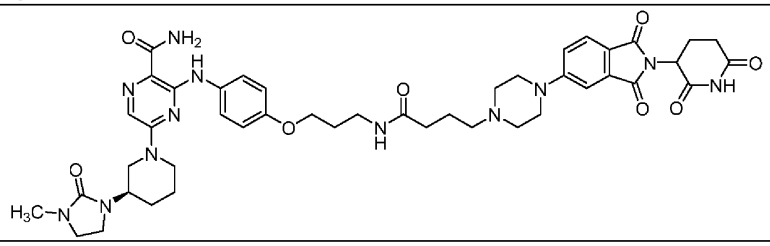
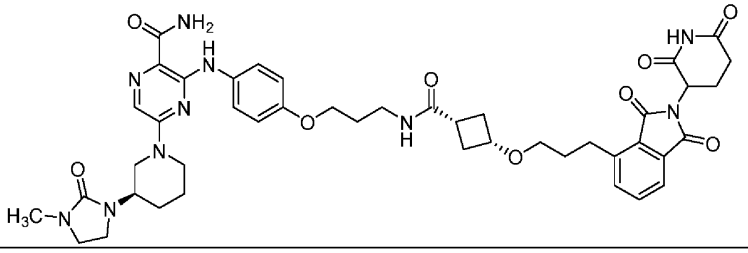
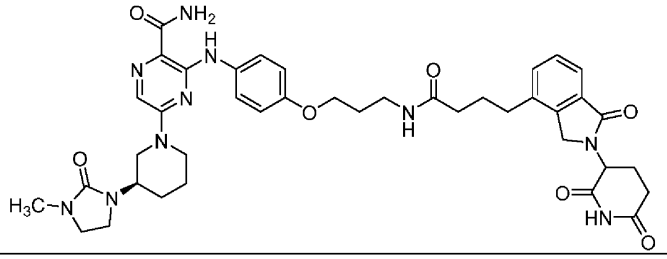
【表１】

表1: 本発明の実施例化合物。

化合物番号	構造
1	

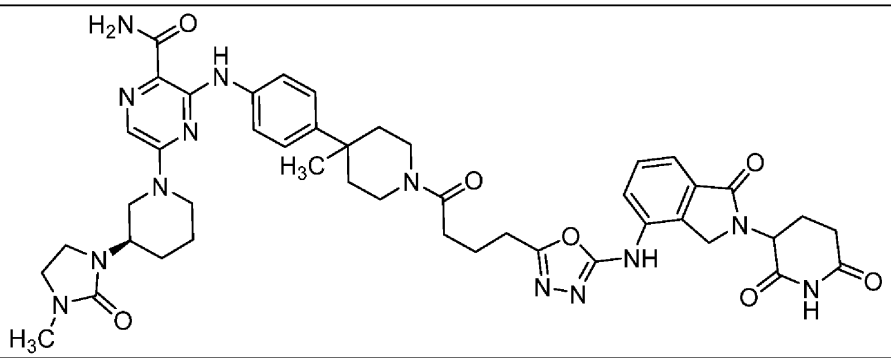
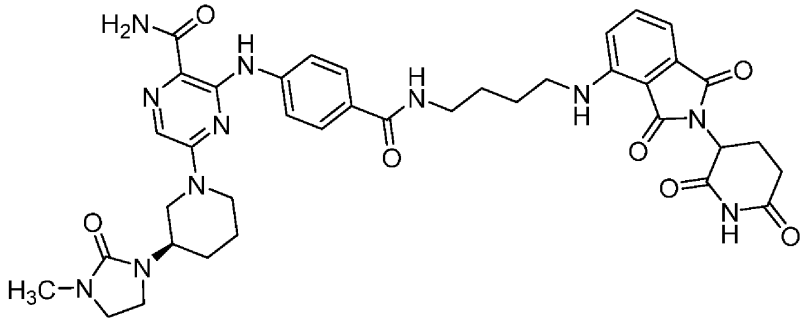
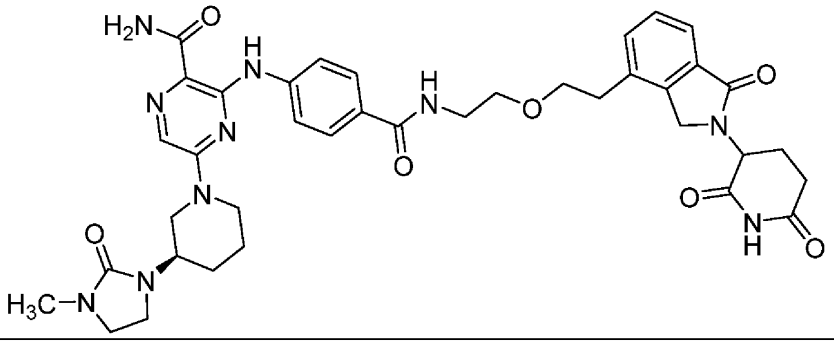
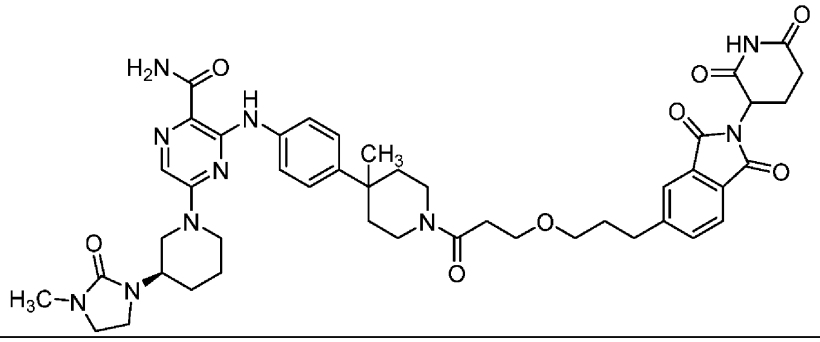
【０３２５】

【表２】

化合物番号	構造
2	
3	
4	
5	
6	

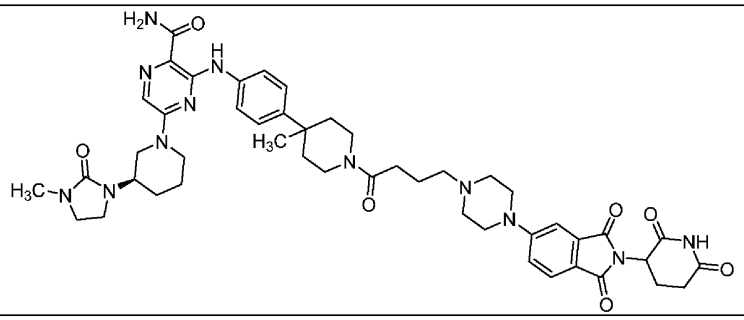
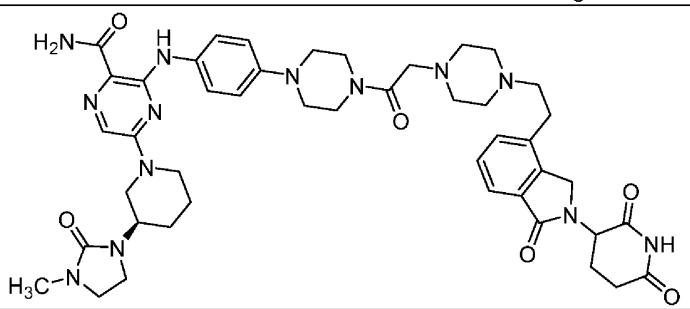
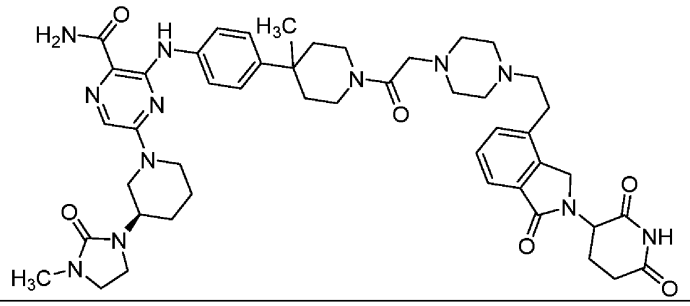
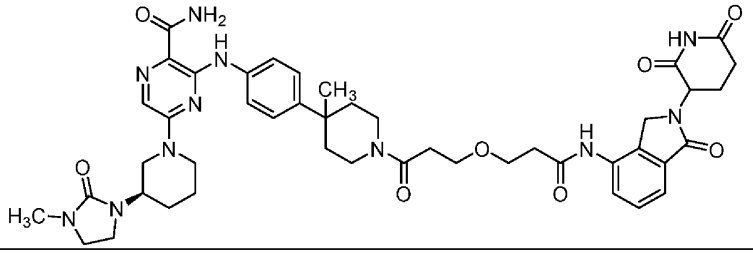
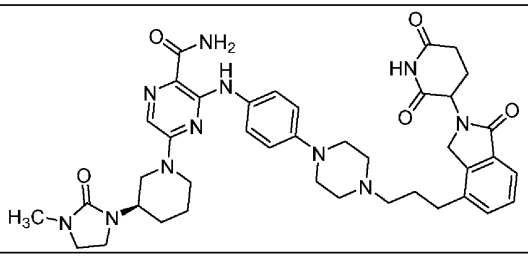
【０３２６】

【表３】

化合物番号	構造
7	
8	
9	
10	

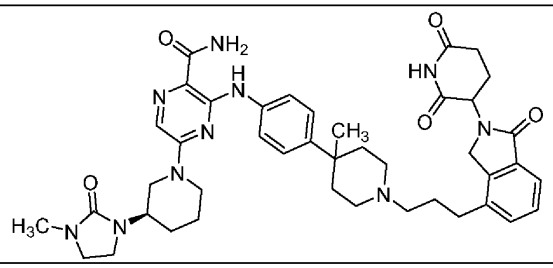
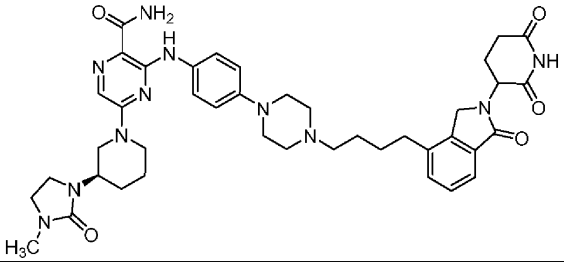
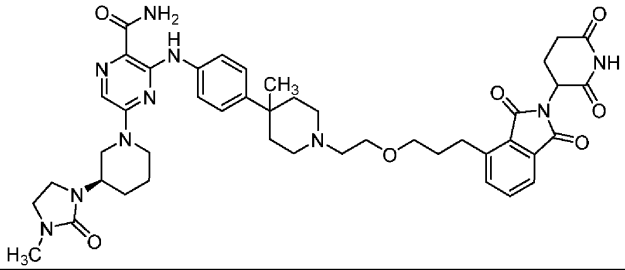
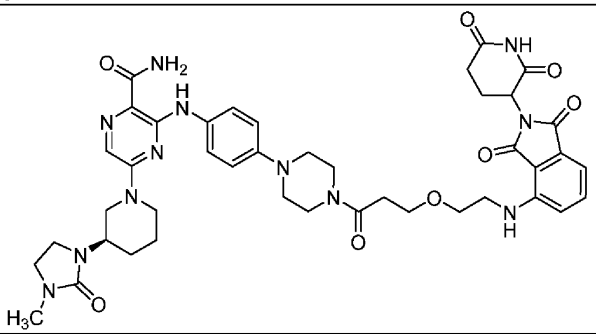
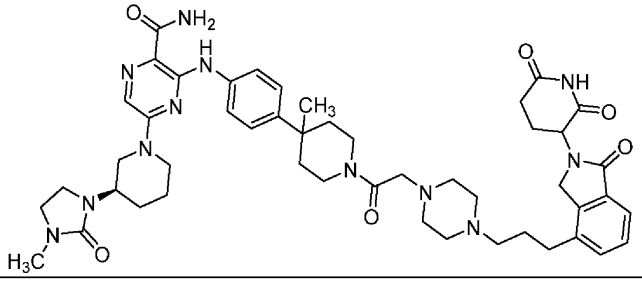
【０３２７】

【表４】

化合物番号	構造
11	
12	
13	
14	
15	

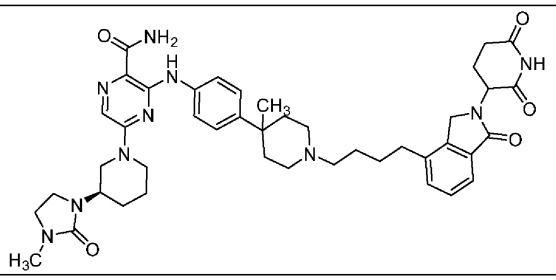
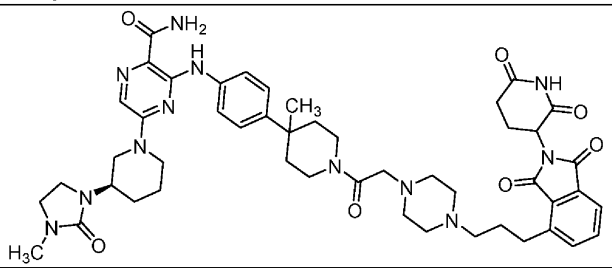
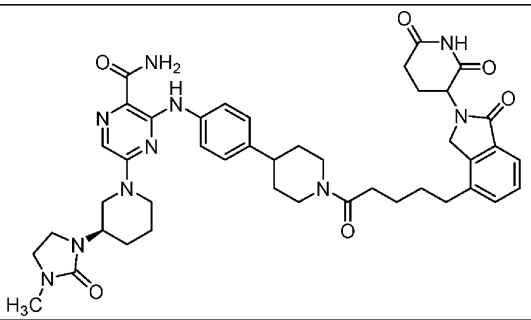
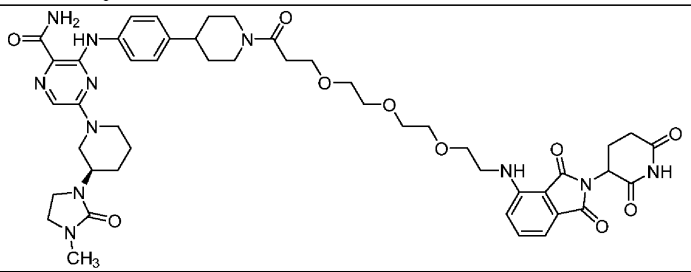
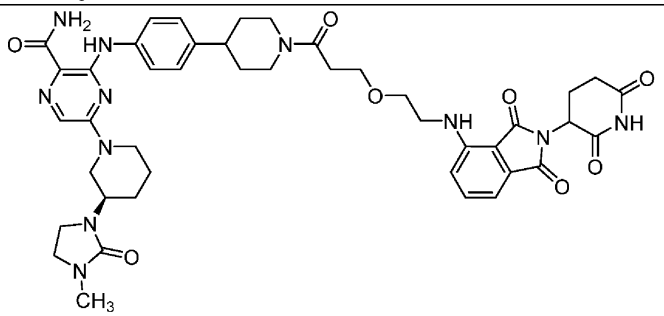
【０３２８】

【表５】

化合物番号	構造
16	
17	
18	
19	
20	

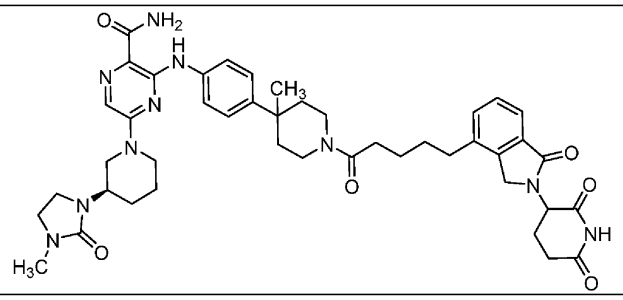
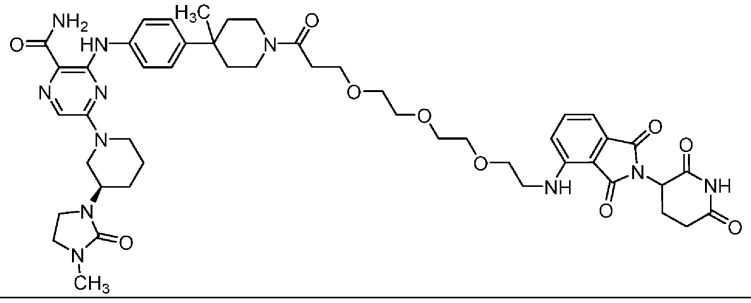
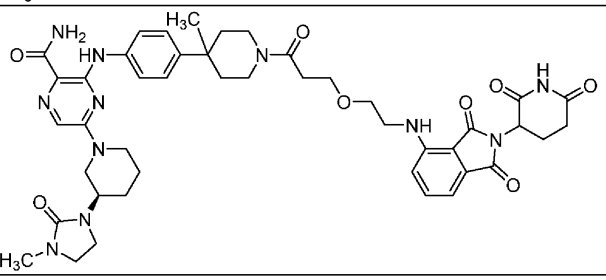
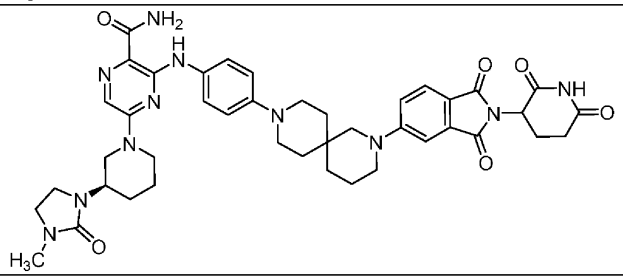
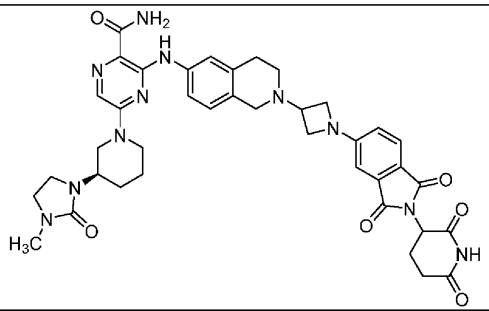
【０３２９】

【表６】

化合物番号	構造
21	
22	
23	
24	
25	

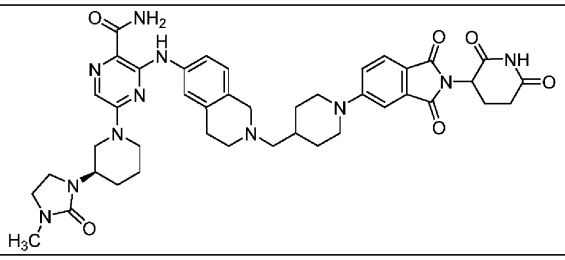
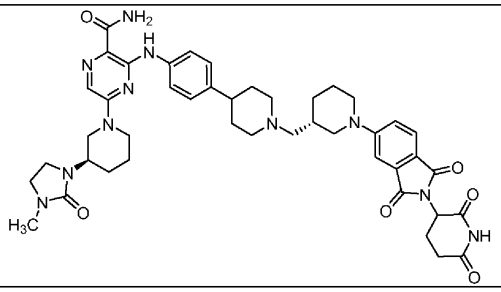
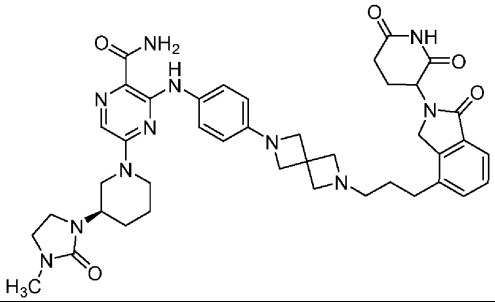
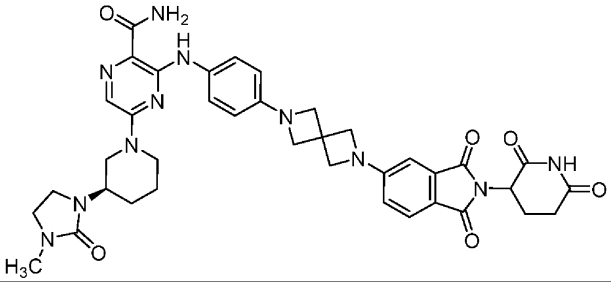
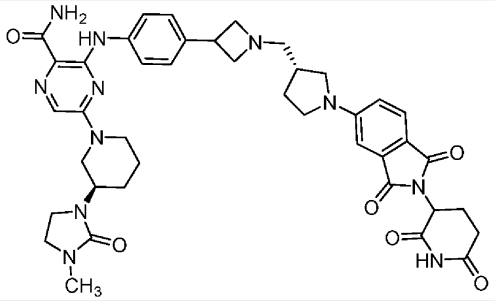
【０３３０】

【表７】

化合物番号	構造
26	
27	
28	
29	
30	

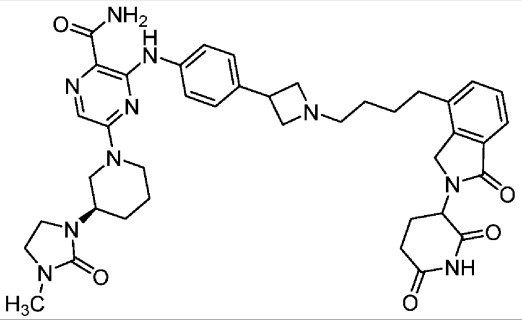
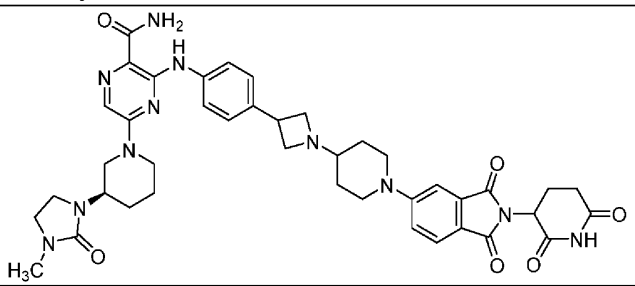
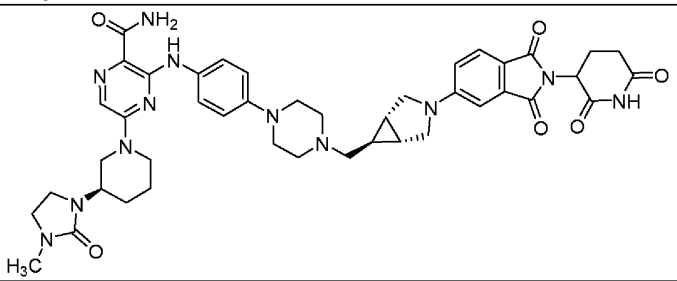
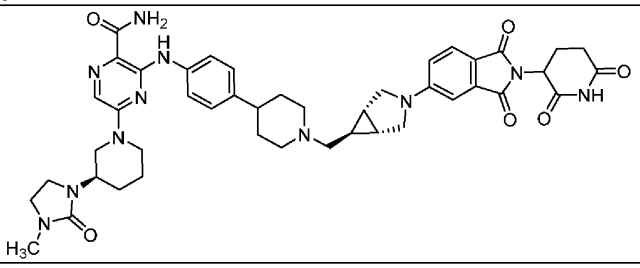
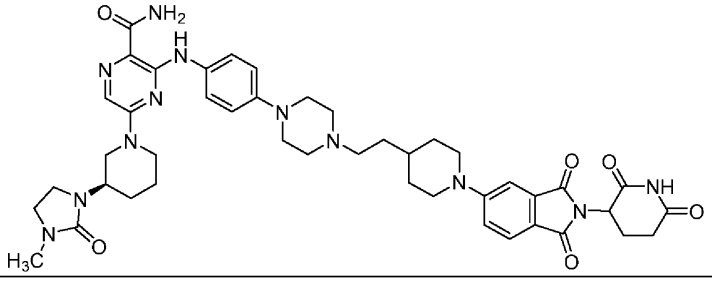
【０３３１】

【表８】

化合物番号	構造
31	
32	
33	
34	
35	

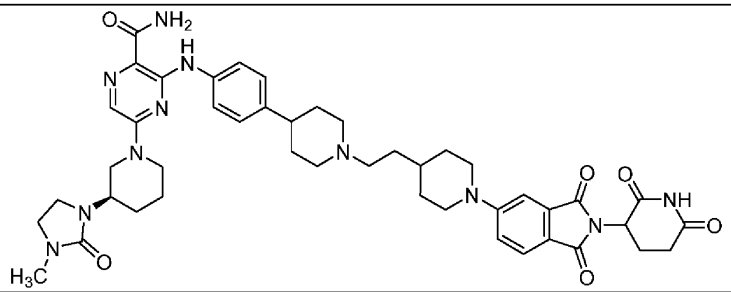
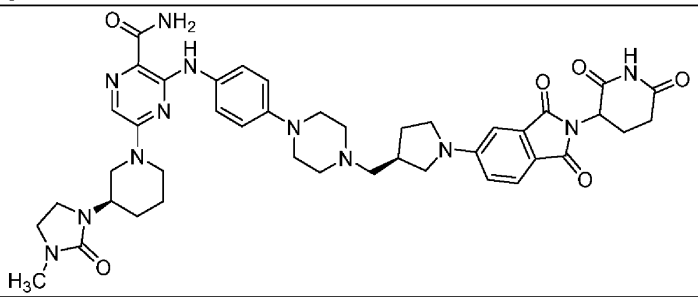
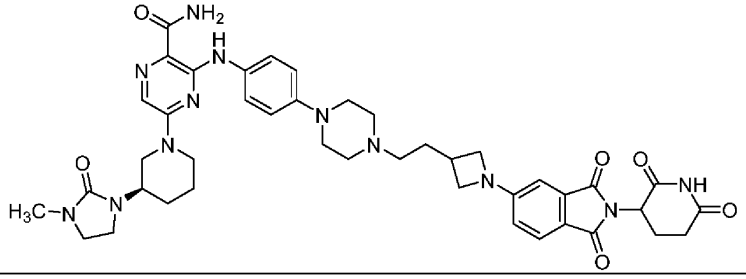
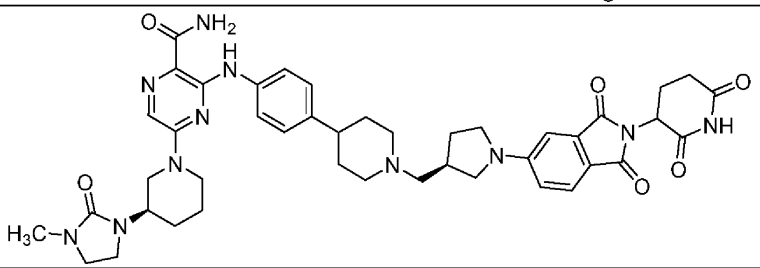
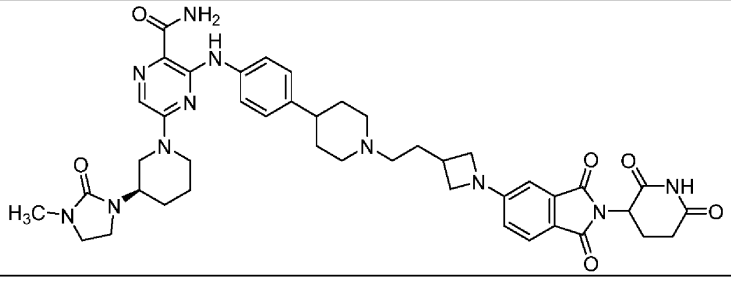
【０３３２】

【表９】

化合物番号	構造
36	
37	
38	
39	
40	

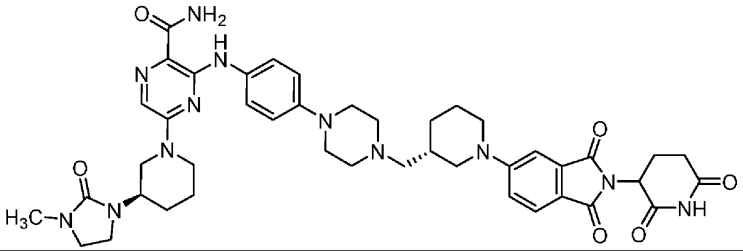
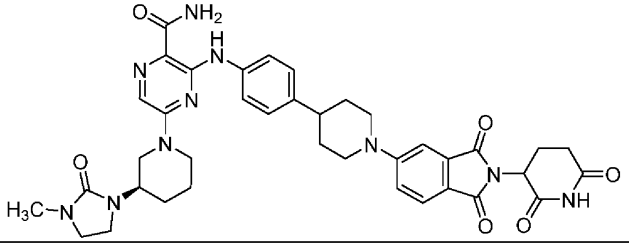
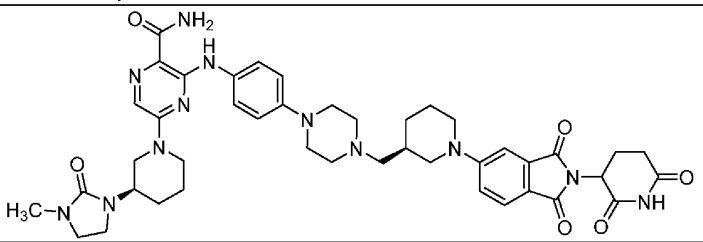
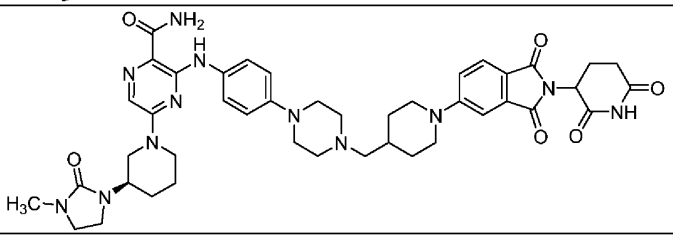
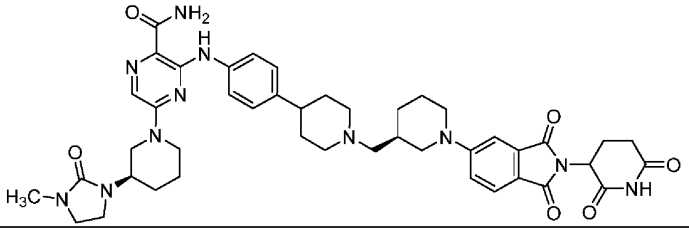
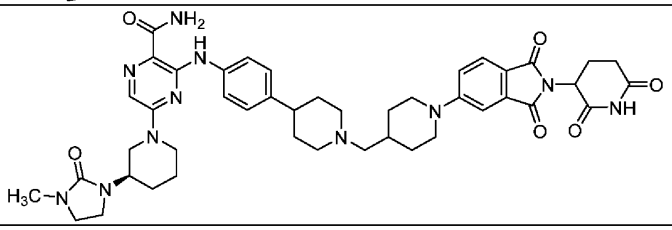
【０３３３】

【表１０】

化合物番号	構造
41	
42	
43	
44	
45	

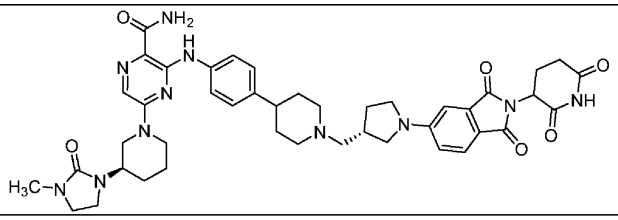
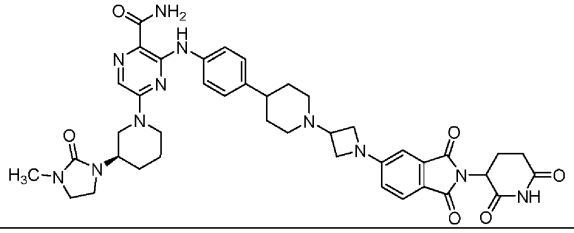
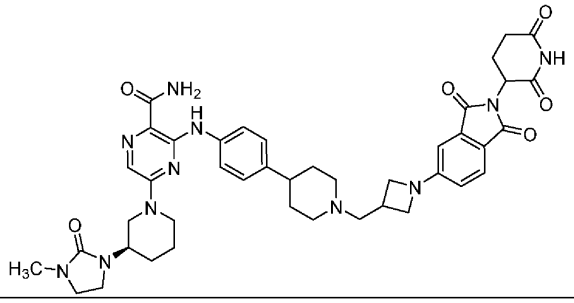
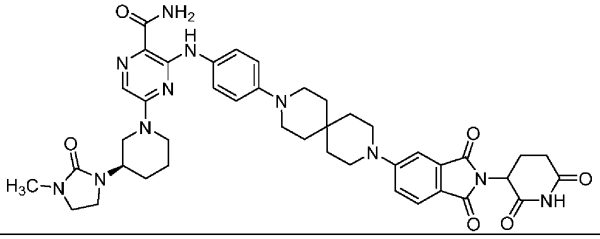
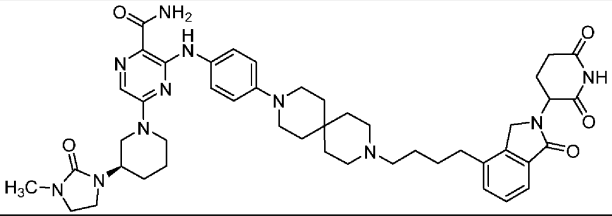
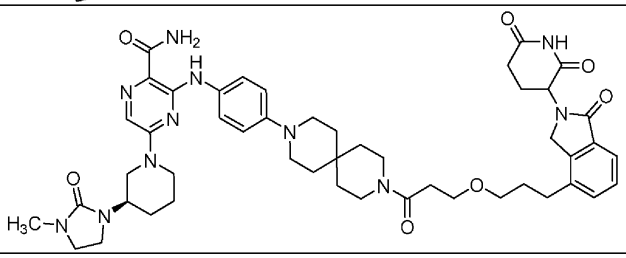
【０３３４】

【表１１】

化合物番号	構造
46	
47	
48	
49	
50	
51	

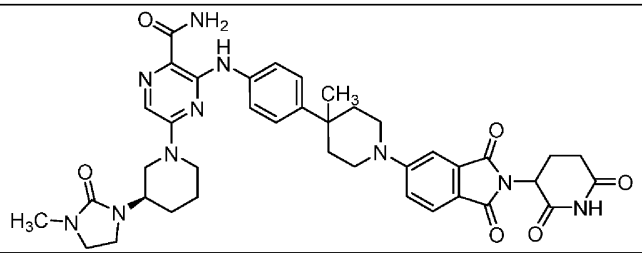
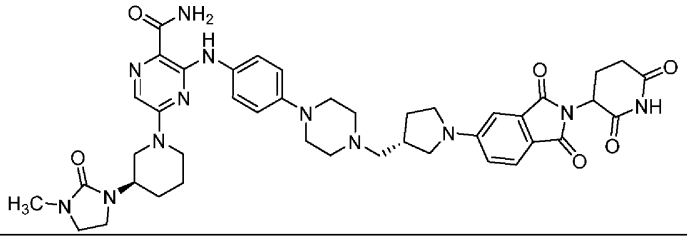
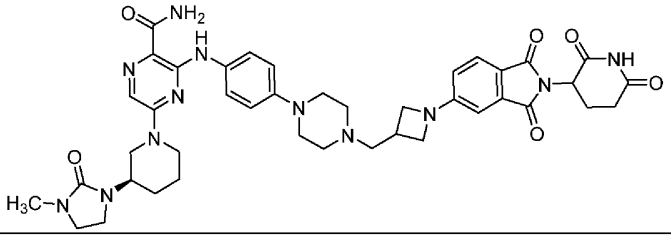
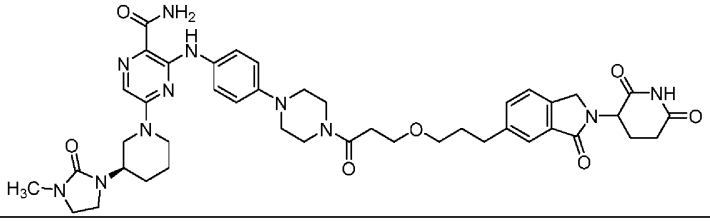
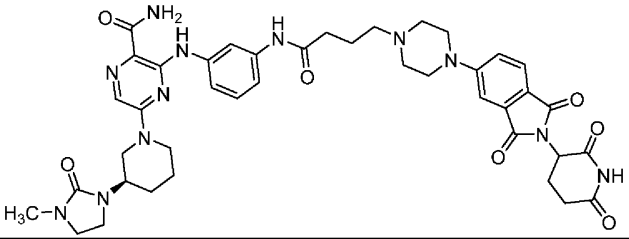
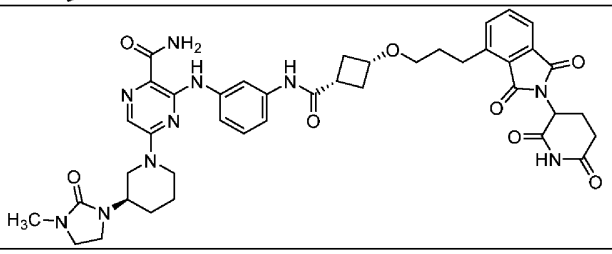
【０３３５】

【表１２】

化合物番号	構造
52	
53	
54	
55	
56	
57	

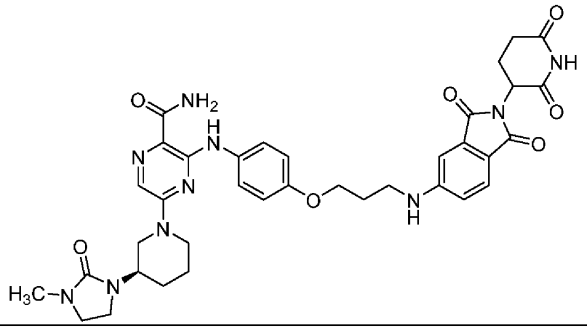
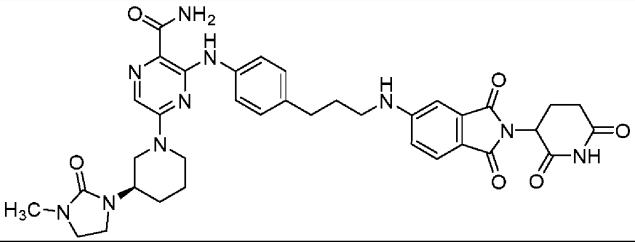
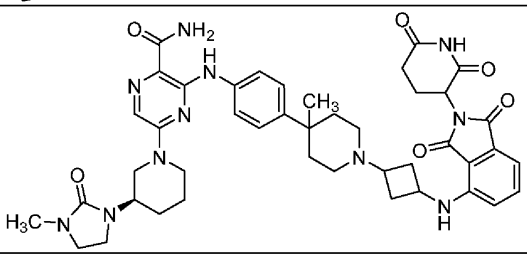
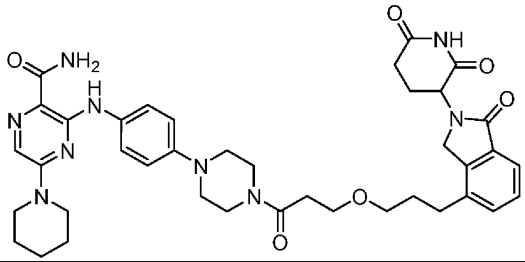
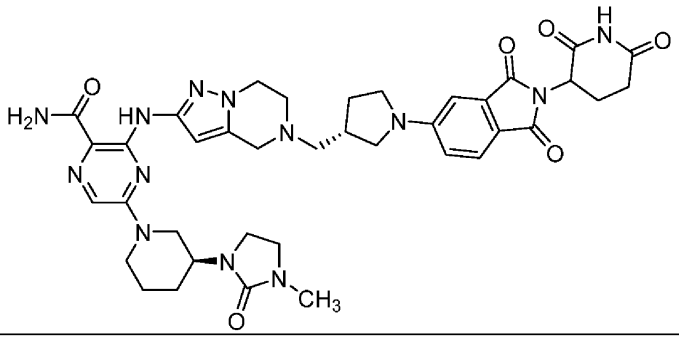
【０３３６】

【表１３】

化合物番号	構造
58	
59	
60	
61	
62	
63	

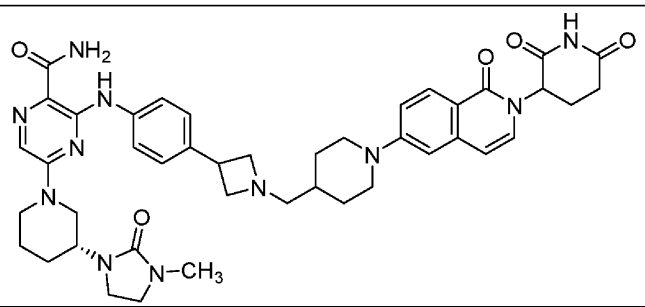
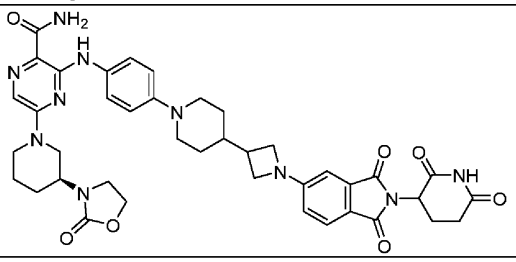
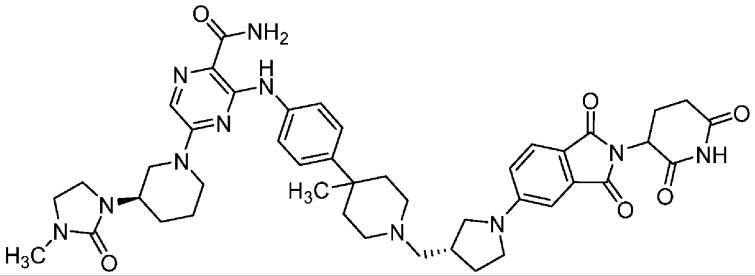
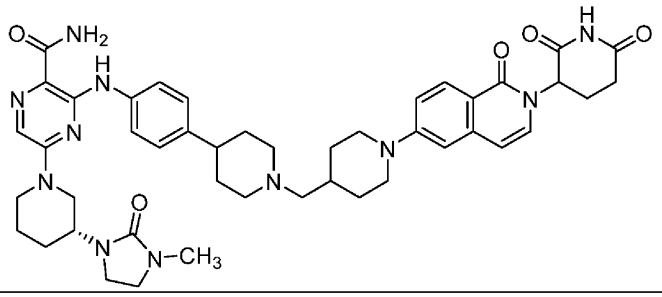
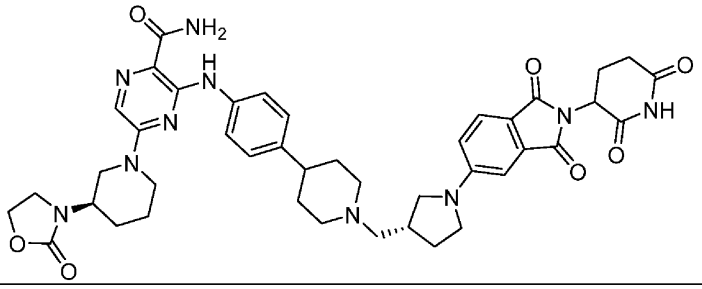
【０３３７】

【表１４】

化合物番号	構造
64	
65	
66	
67	
68	

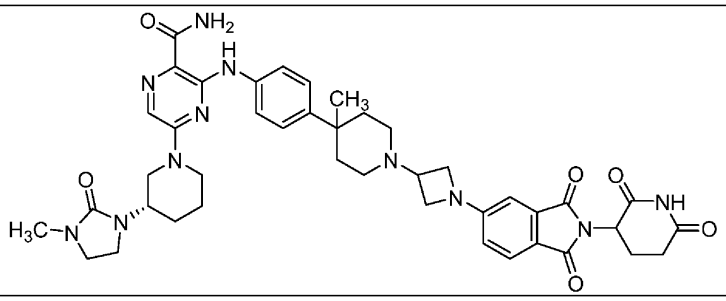
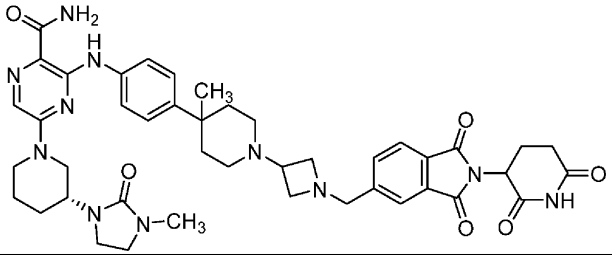
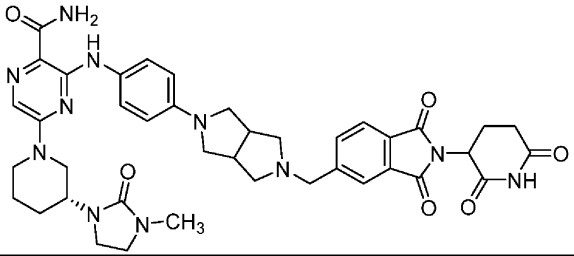
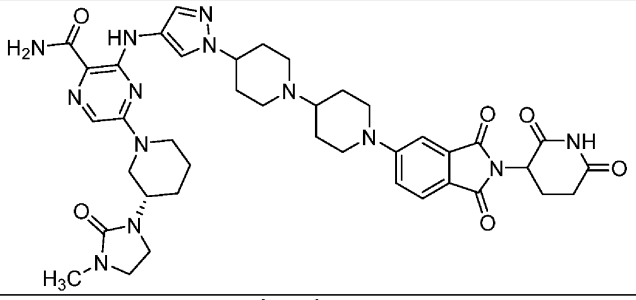
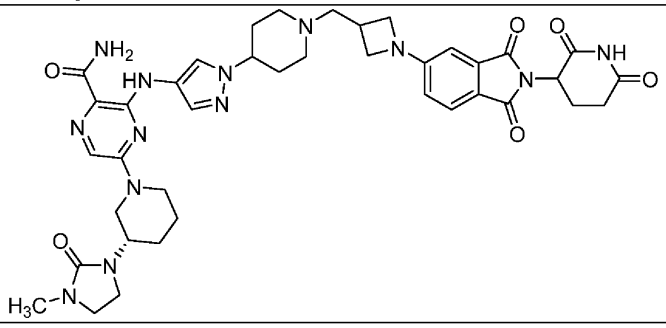
【０３３８】

【表１５】

化合物番号	構造
69	
70	
71	
72	
73	

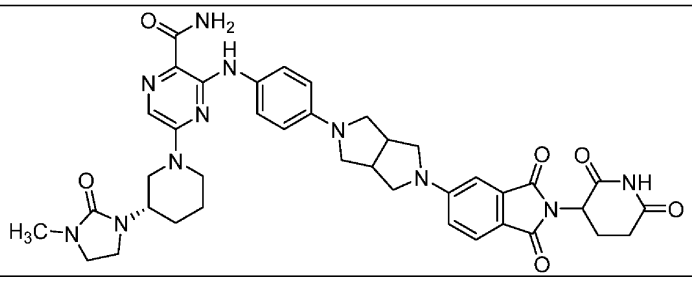
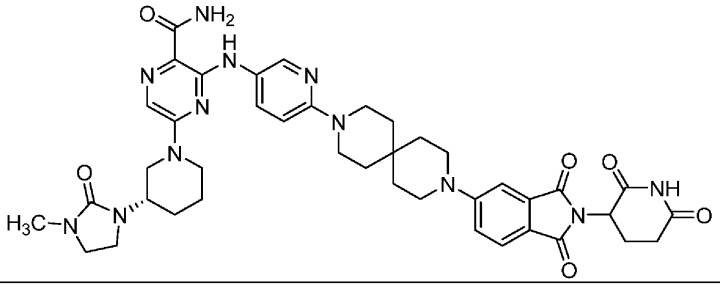
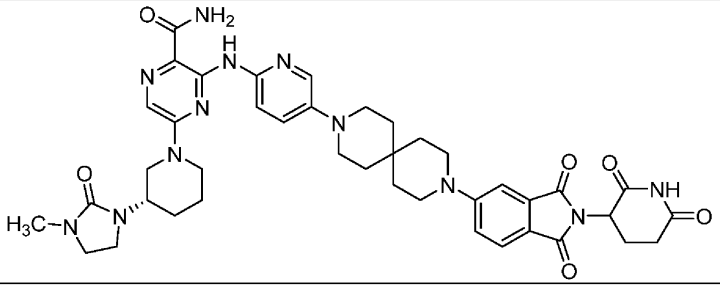
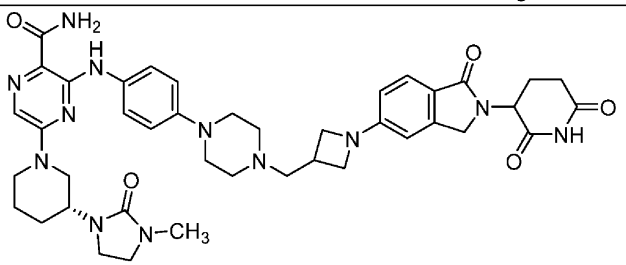
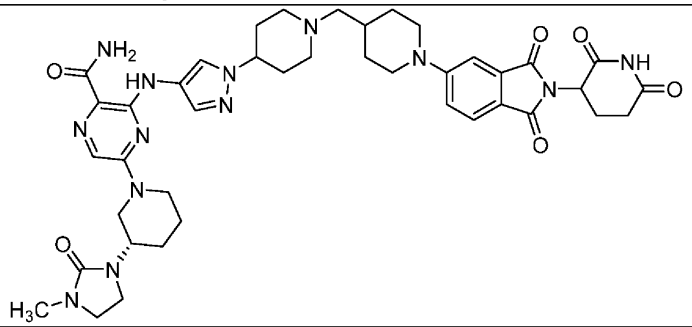
【０３３９】

【表１６】

化合物番号	構造
74	
75	
76	
77	
78	

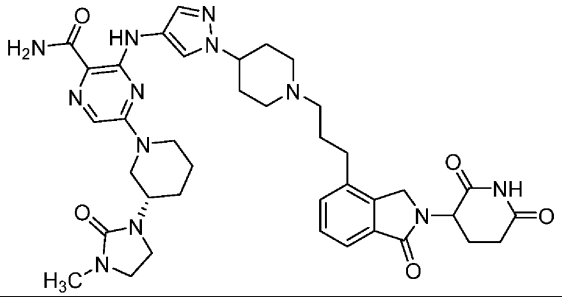
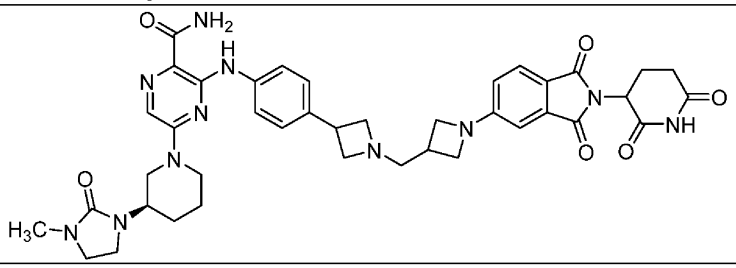
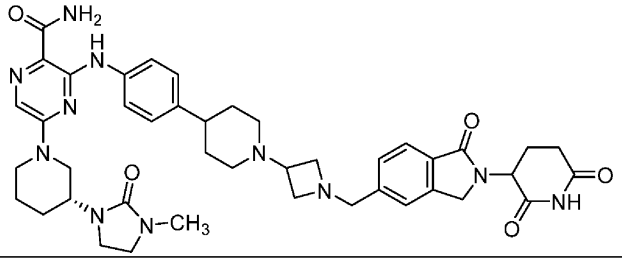
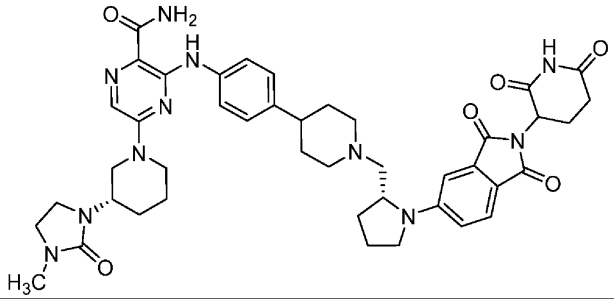
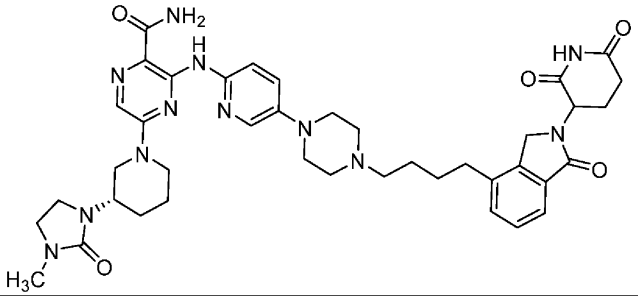
【０３４０】

【表１７】

化合物番号	構造
79	
80	
81	
82	
83	

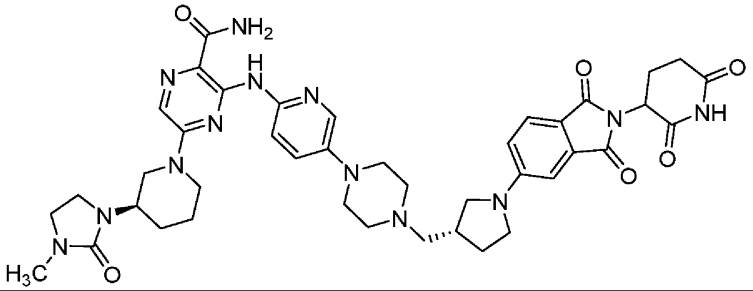
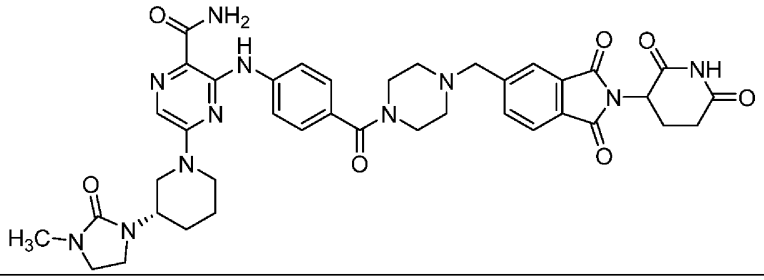
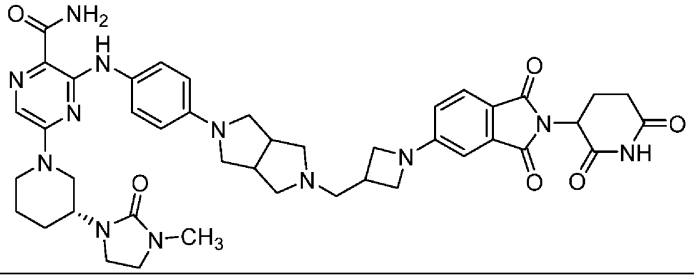
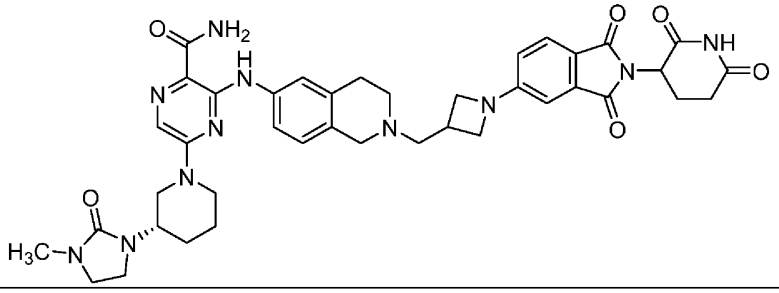
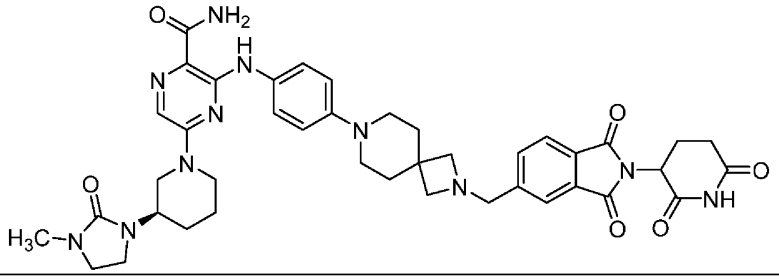
【０３４１】

【表１８】

化合物番号	構造
84	
85	
86	
87	
88	

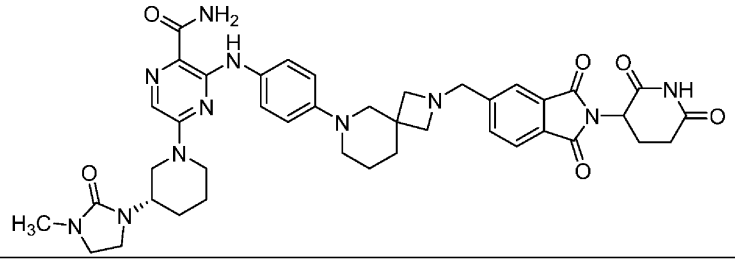
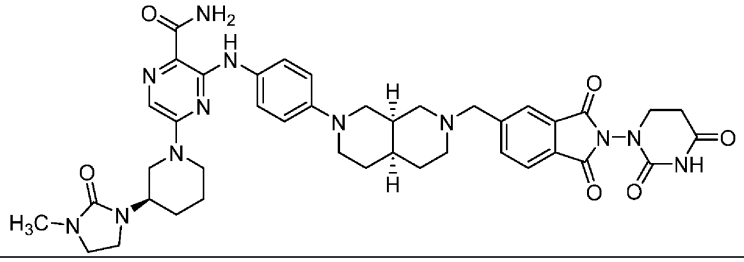
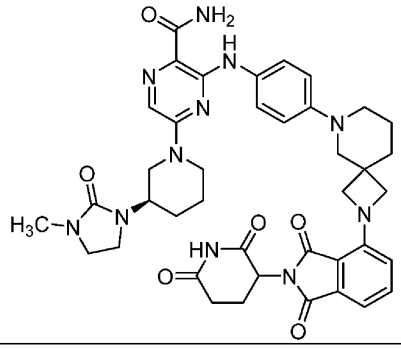
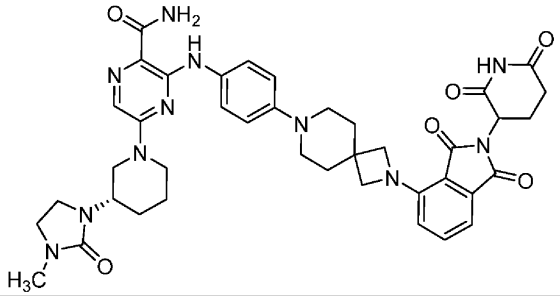
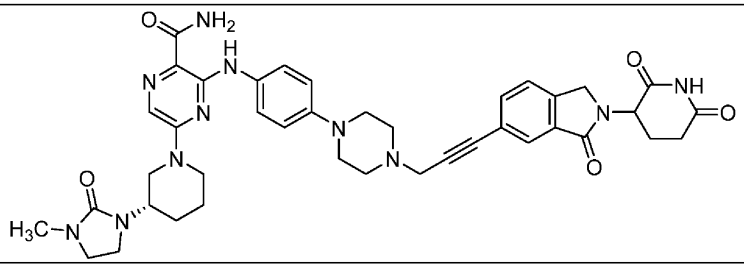
【０３４２】

【表１９】

化合物番号	構造
89	
90	
91	
92	
93	

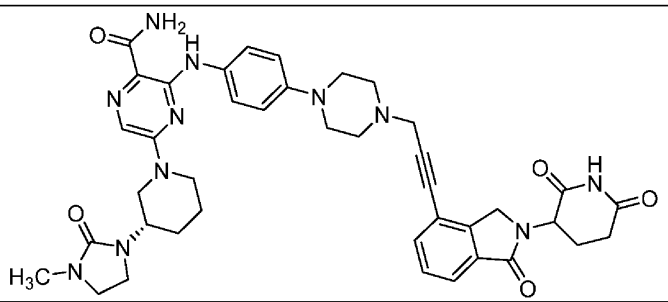
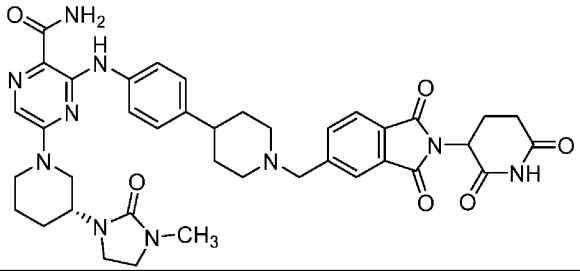
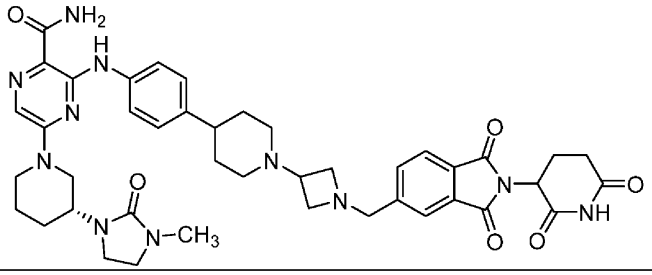
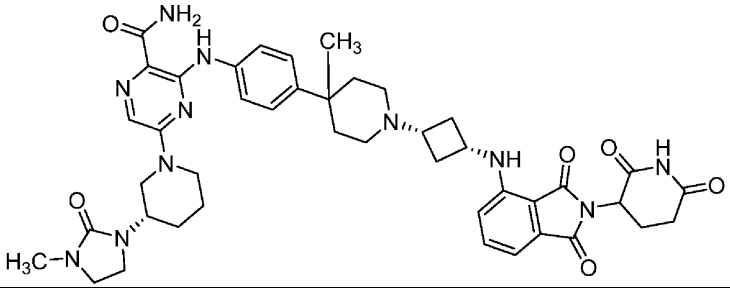
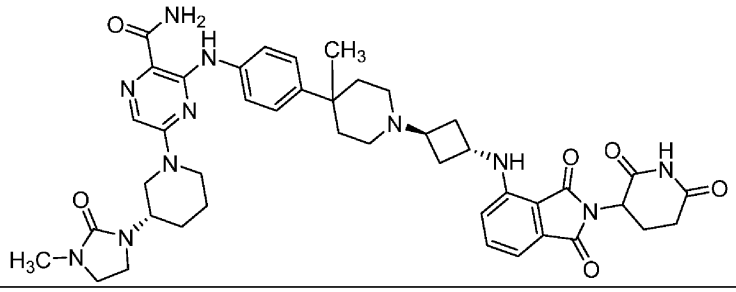
【０３４３】

【表２０】

化合物番号	構造
94	
95	
96	
97	
98	

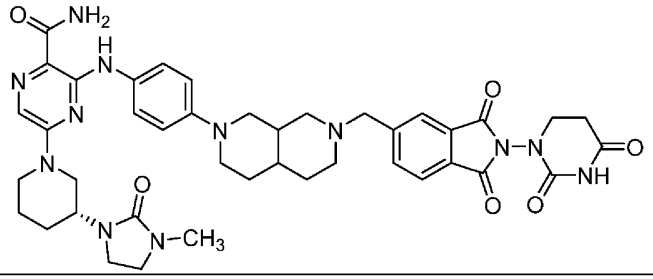
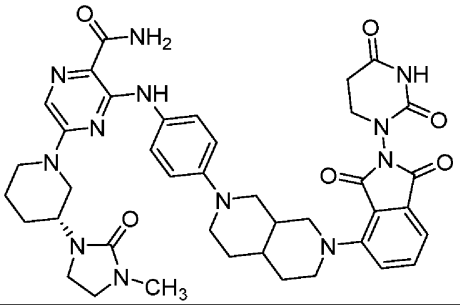
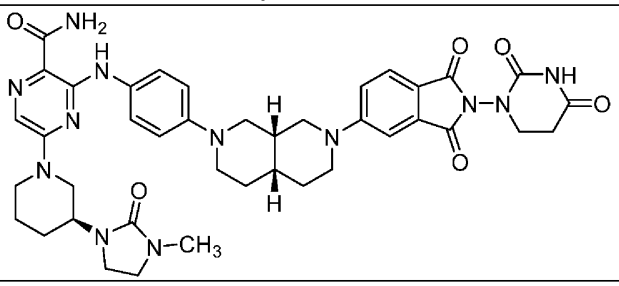
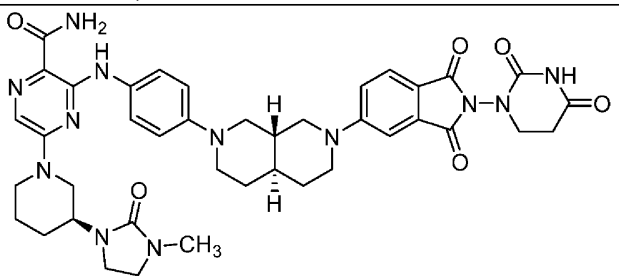
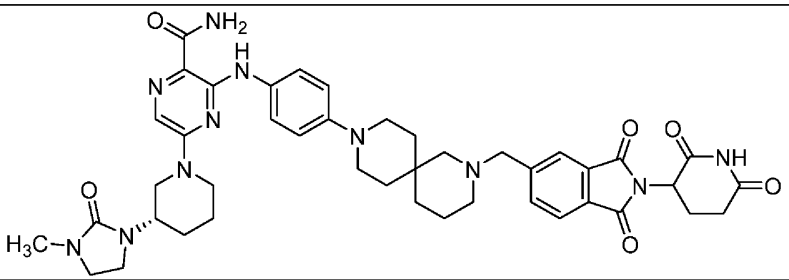
【０３４４】

【表２１】

化合物番号	構造
99	
100	
101	
102	
103	

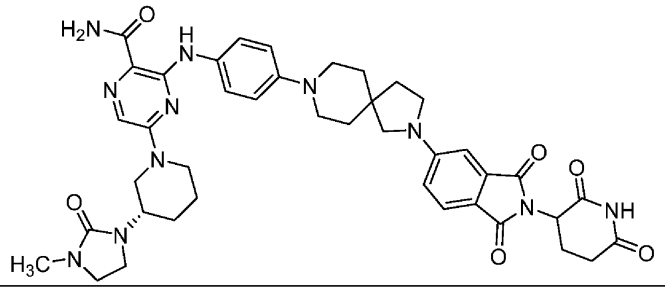
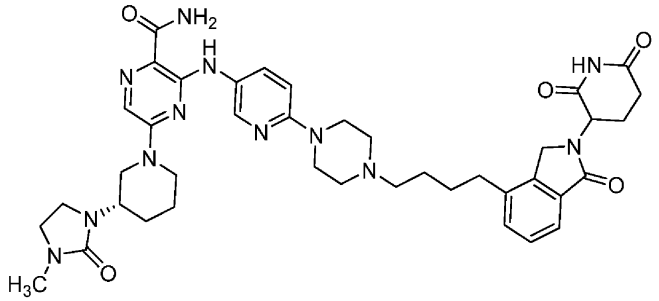
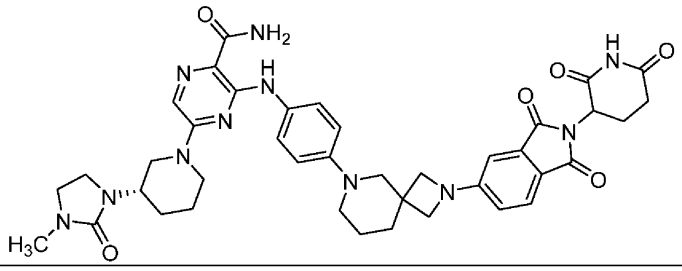
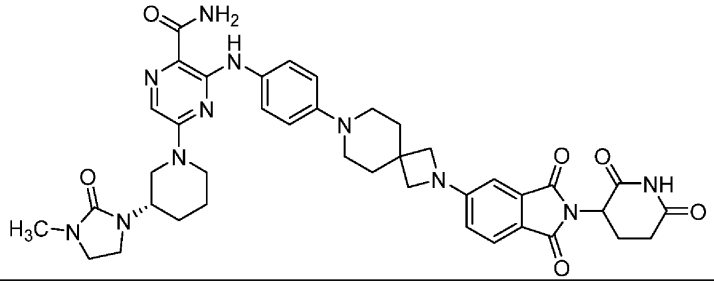
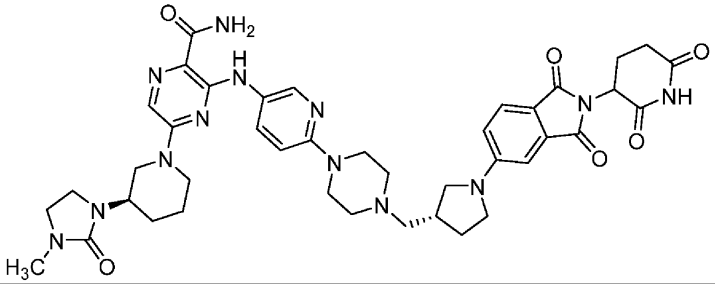
【０３４５】

【表２２】

化合物番号	構造
104	
105	
106	
107	
108	

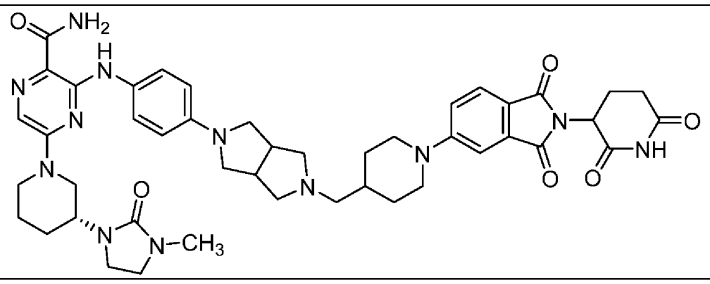
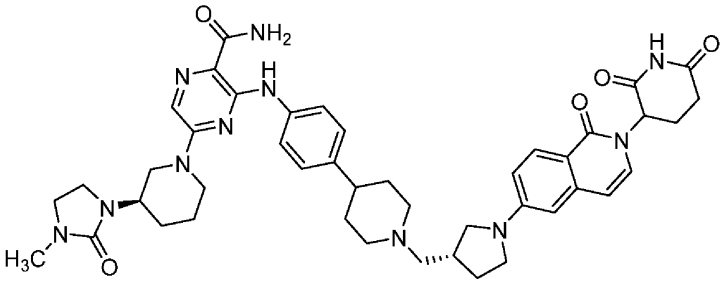
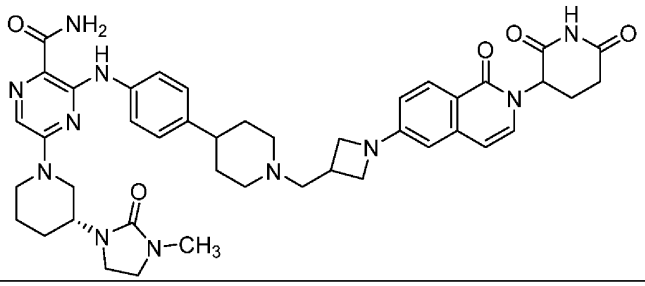
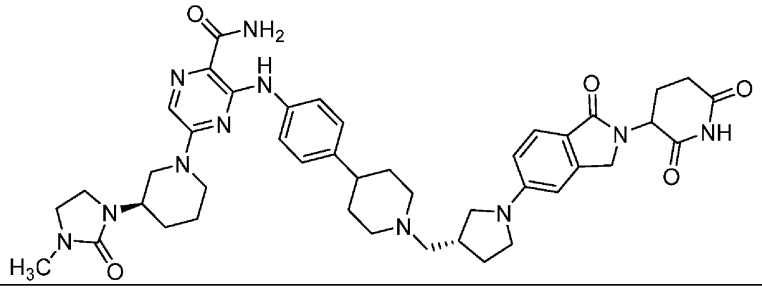
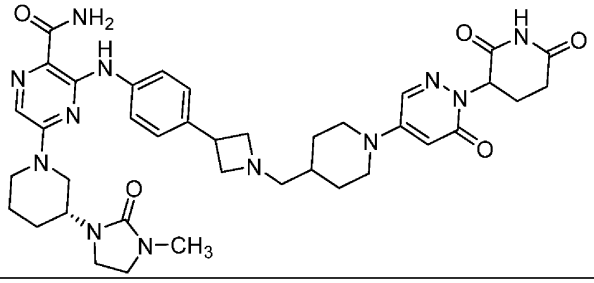
【０３４６】

【表２３】

化合物番号	構造
109	
110	
111	
112	
113	

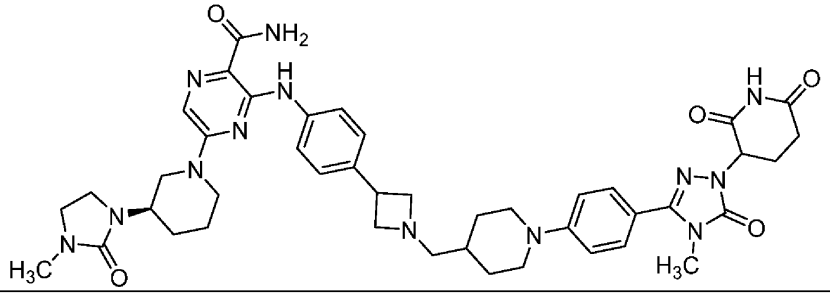
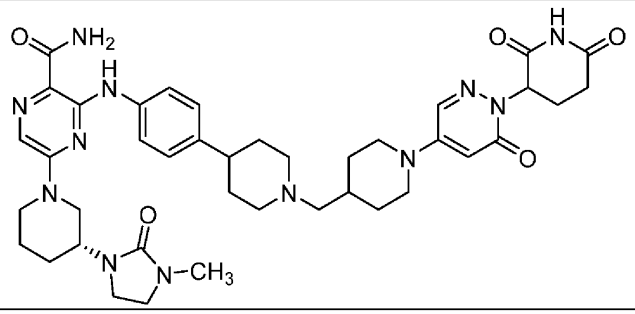
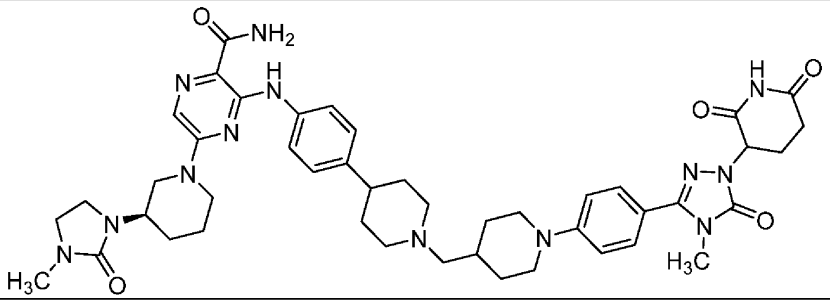
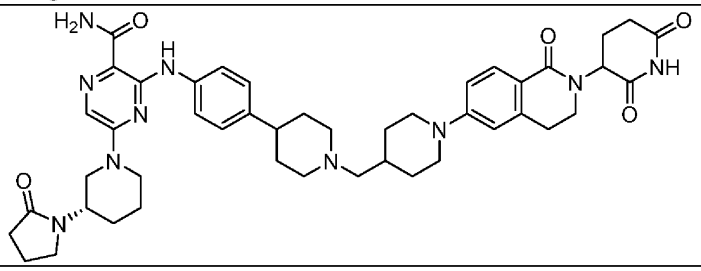
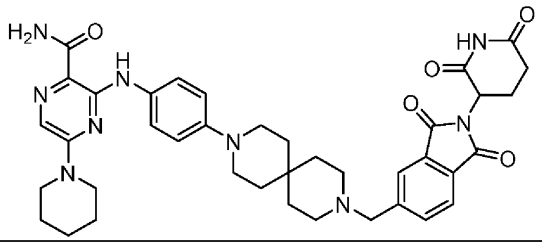
【０３４７】

【表２４】

化合物番号	構造
114	
115	
116	
117	
118	

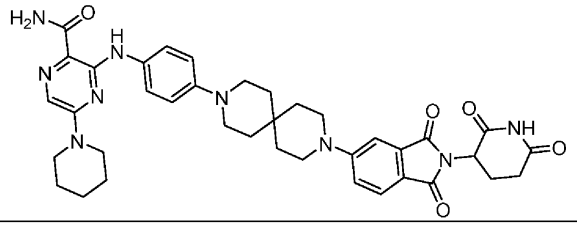
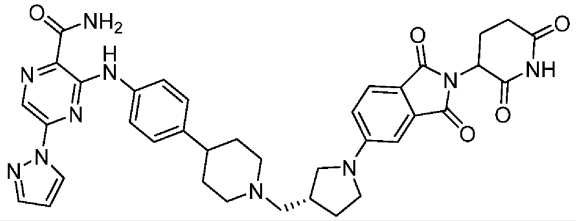
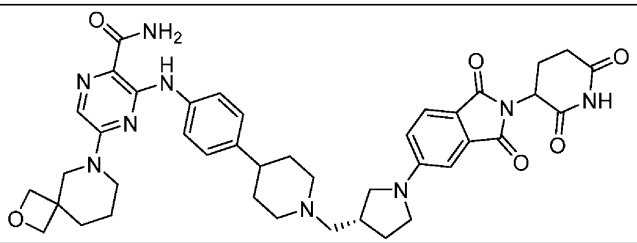
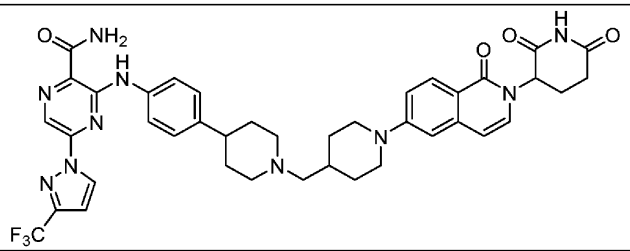
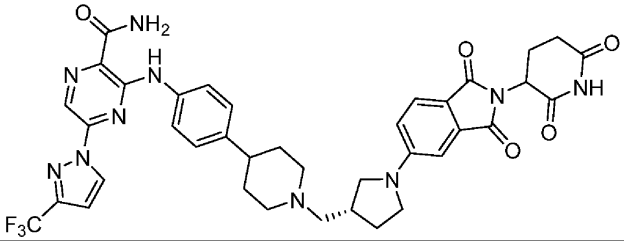
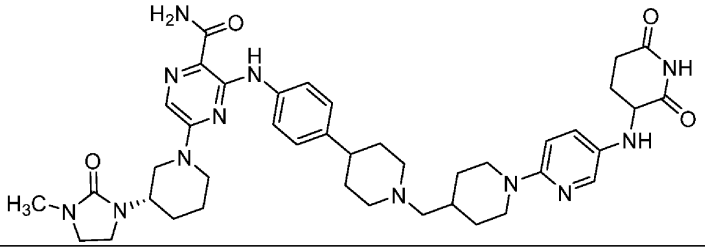
【０３４８】

【表２５】

化合物番号	構造
119	
120	
121	
122	
123	

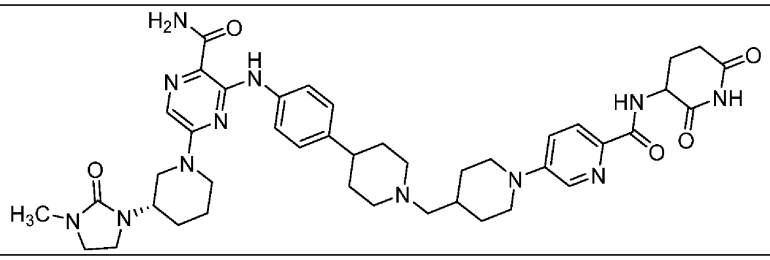
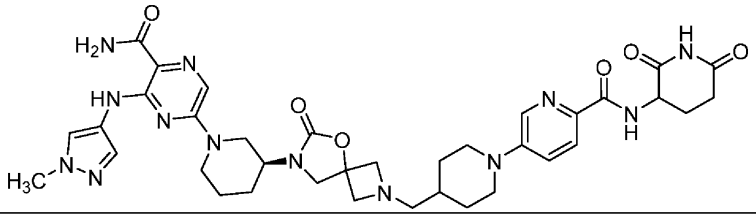
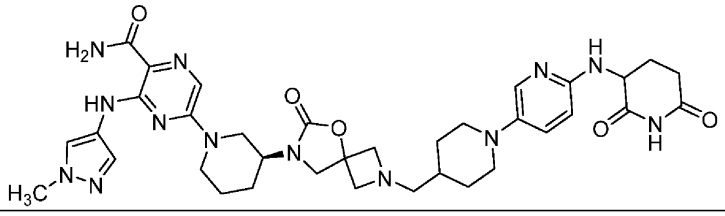
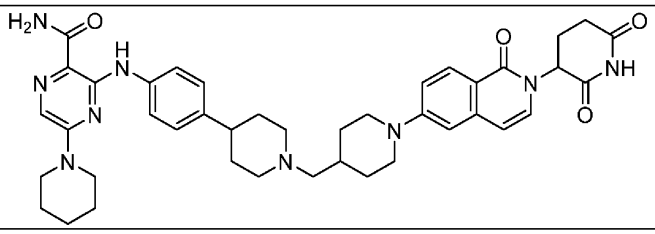
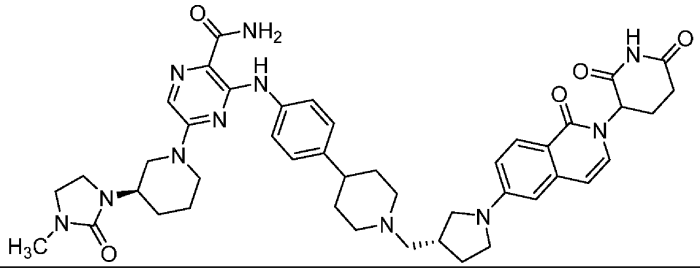
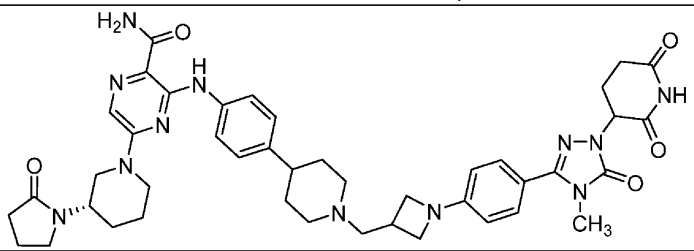
【０３４９】

【表２６】

化合物番号	構造
124	
125	
126	
127	
128	
129	

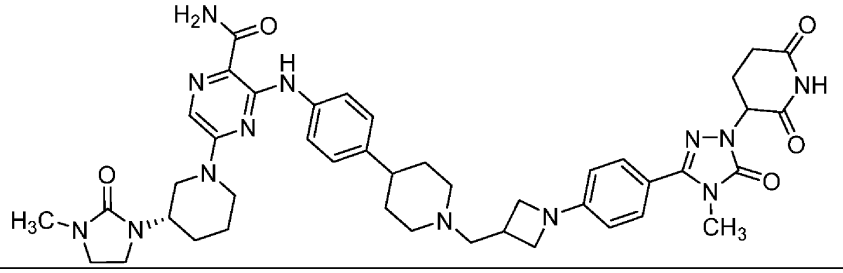
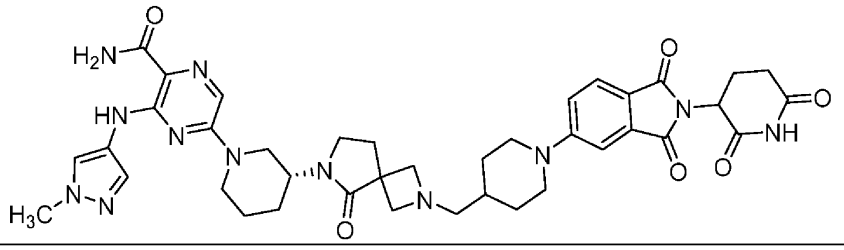
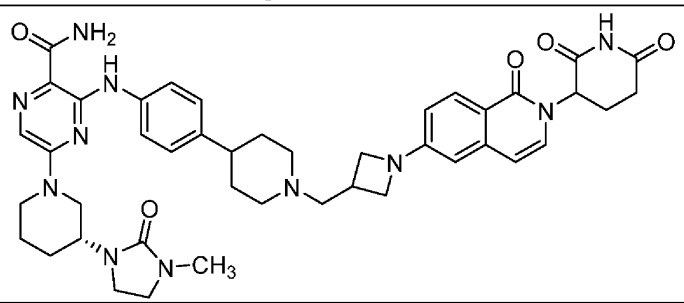
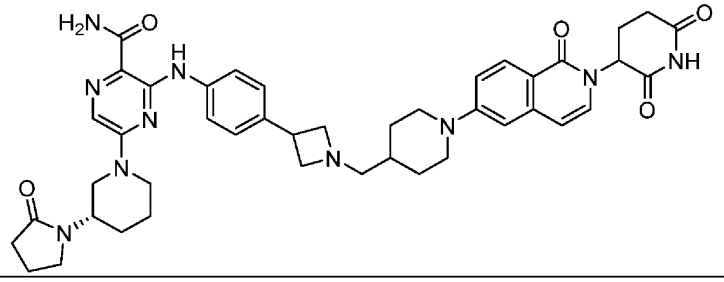
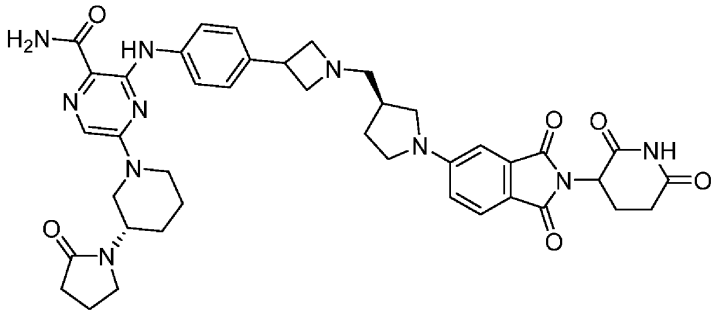
【０３５０】

【表２７】

化合物番号	構造
130	
131	
132	
133	
134	
135	

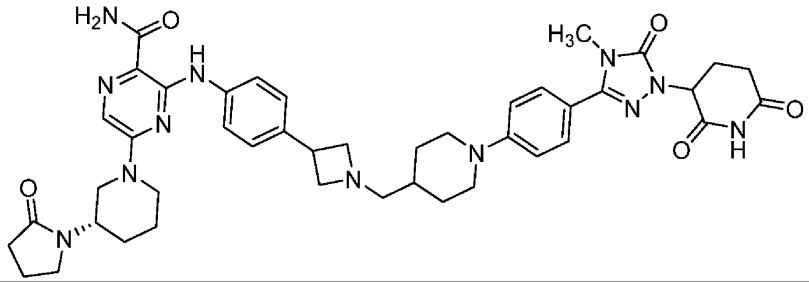
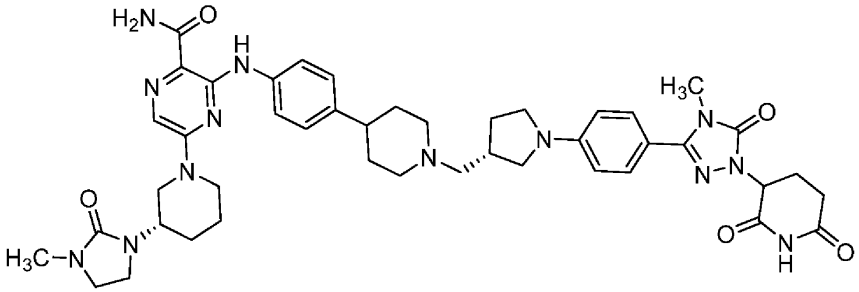
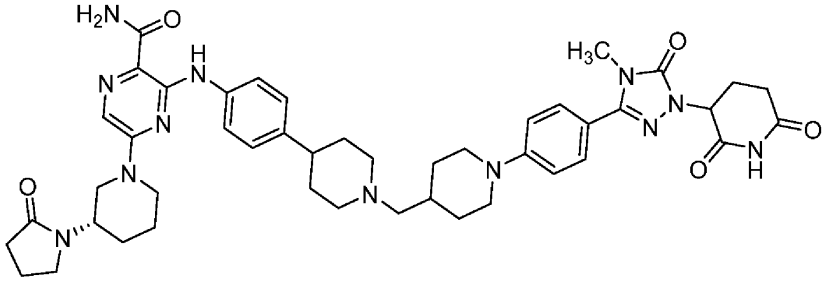
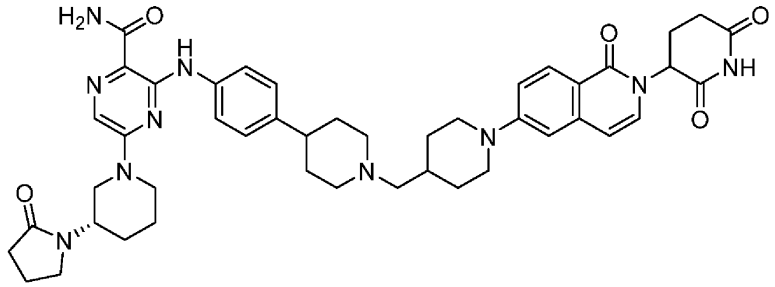
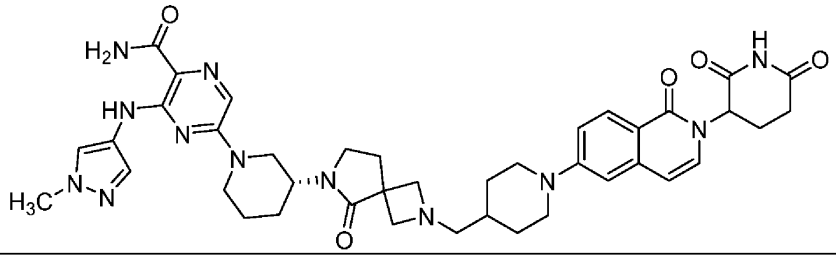
【０３５１】

【表２８】

化合物番号	構造
136	
137	
138	
139	
140	

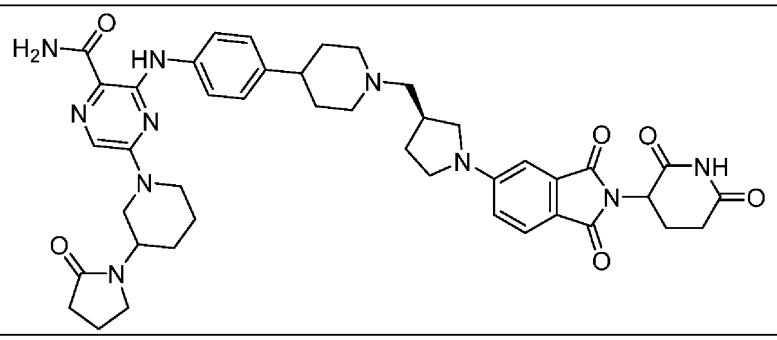
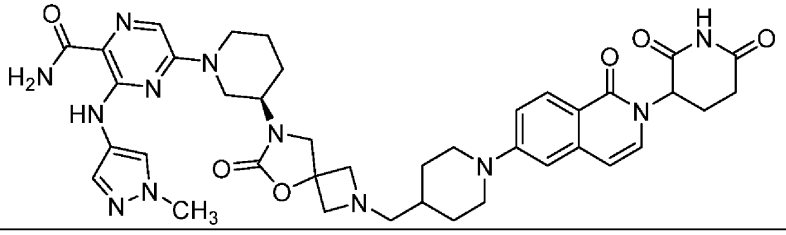
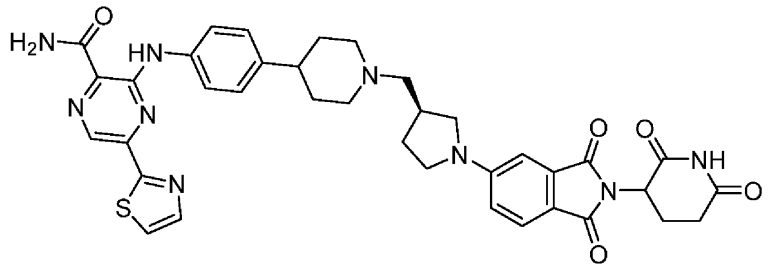
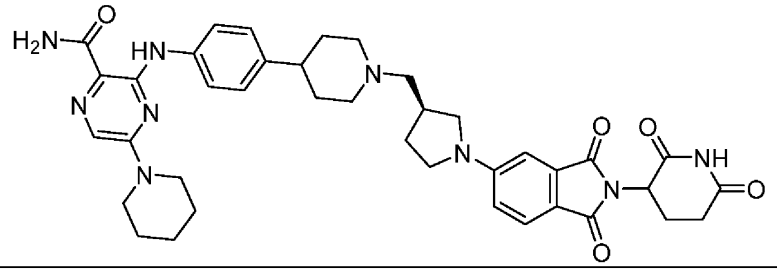
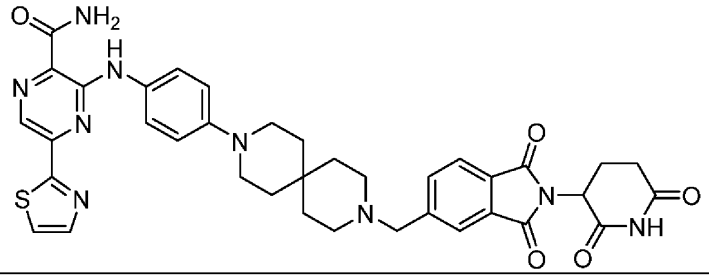
【０３５２】

【表２９】

化合物番号	構造
141	
142	
143	
144	
145	

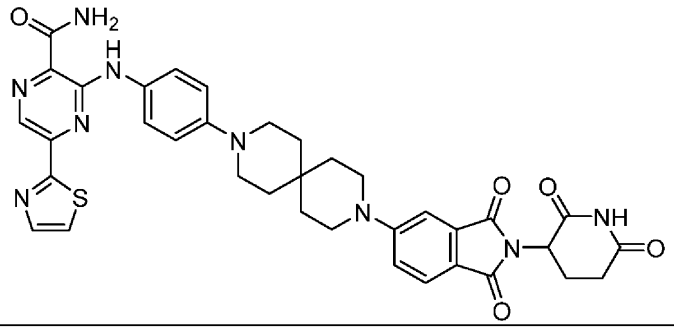
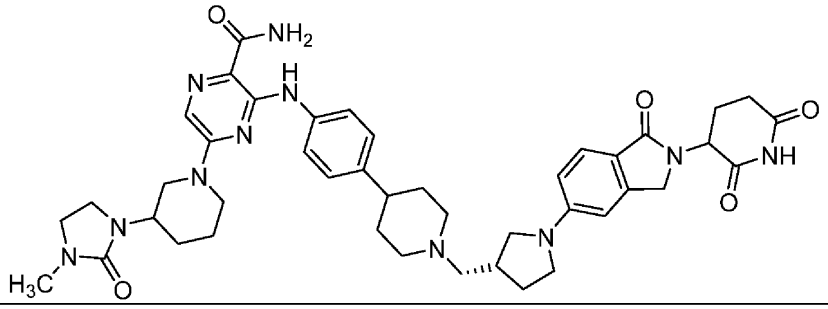
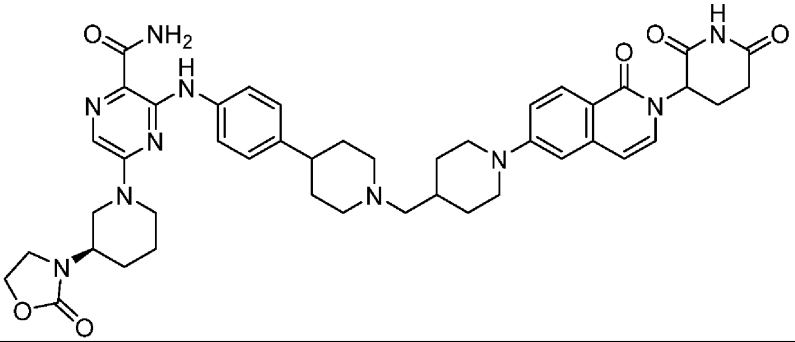
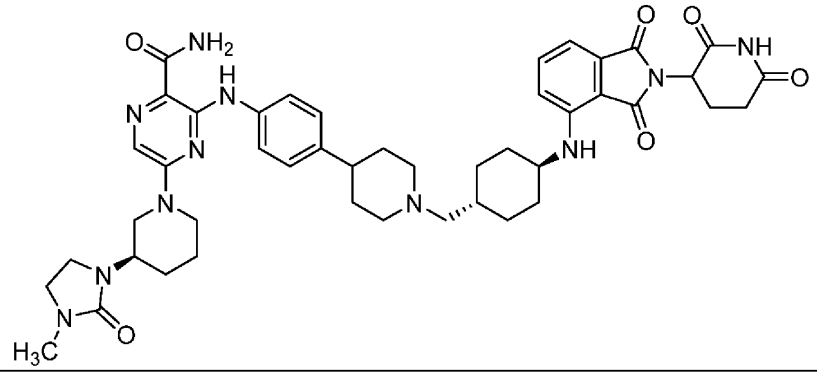
【０３５３】

【表３０】

化合物番号	構造
146	
147	
148	
149	
150	

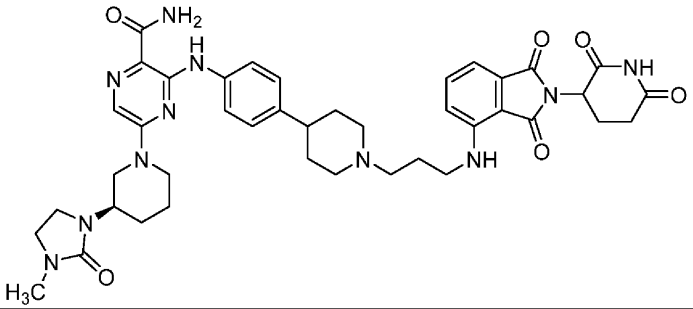
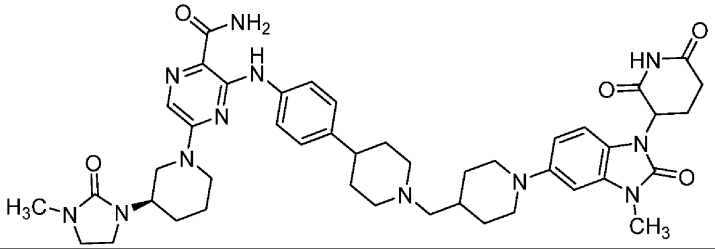
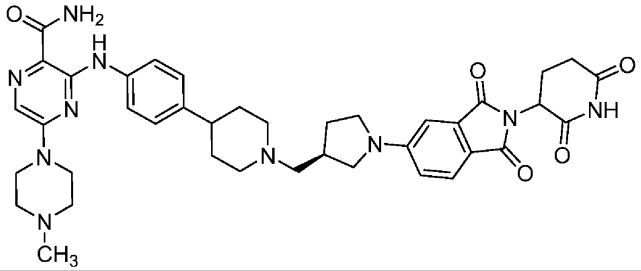
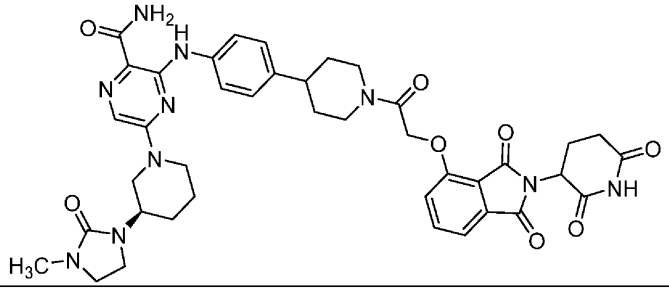
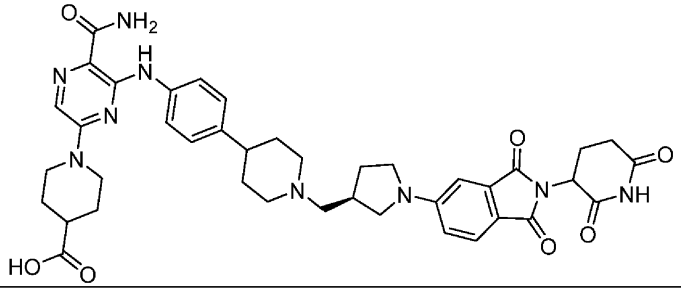
【０３５４】

【表３１】

化合物番号	構造
151	
152	
153	
154	

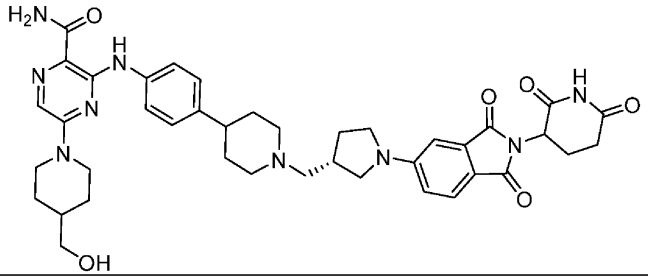
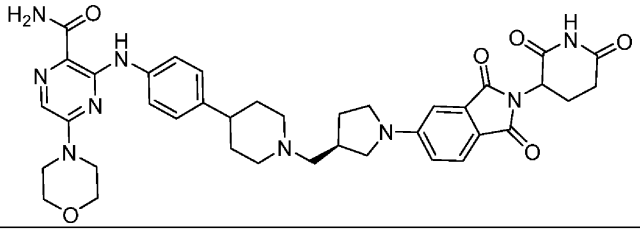
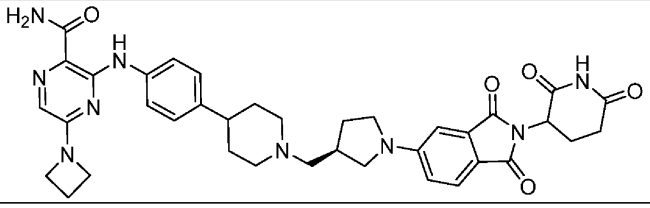
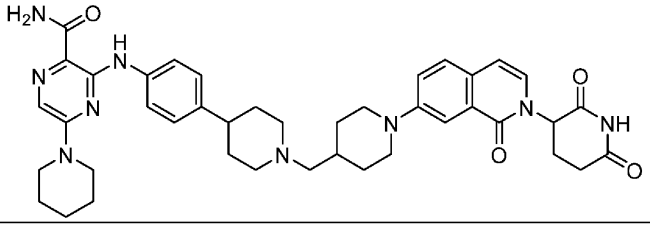
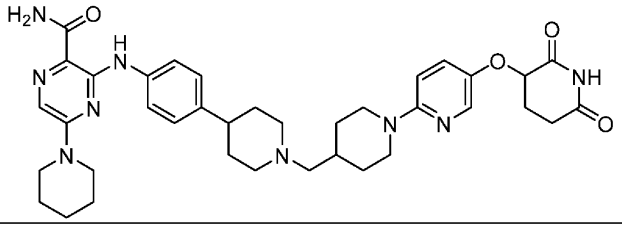
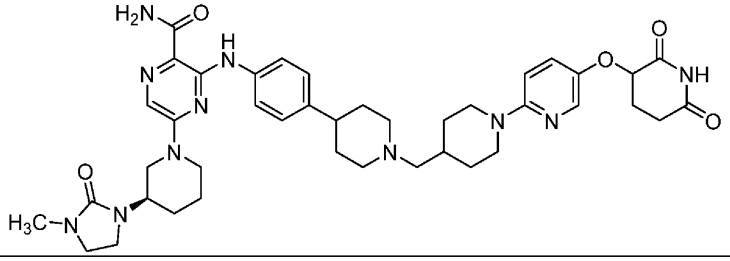
【０３５５】

【表３２】

化合物番号	構造
155	
156	
157	
158	
159	

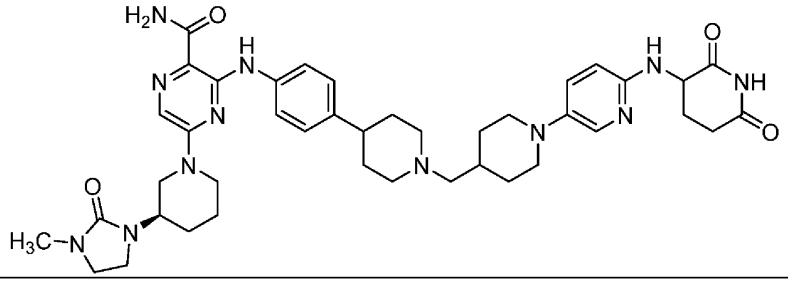
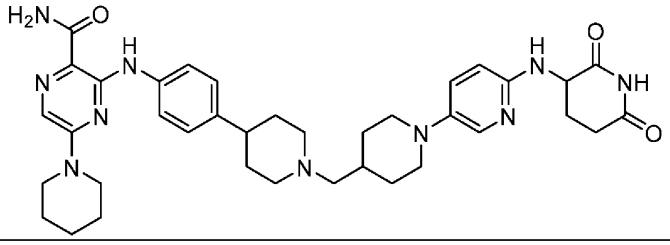
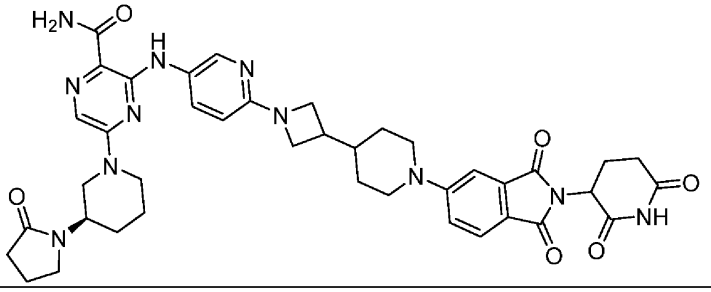
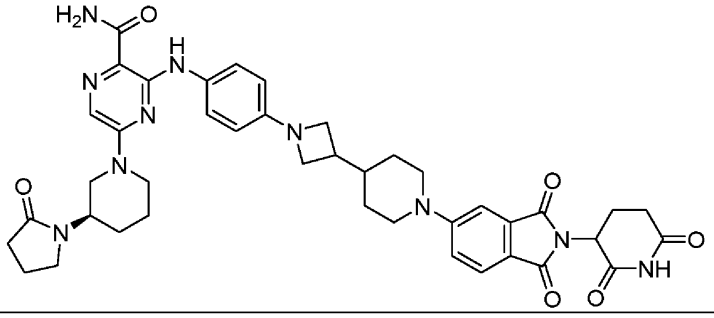
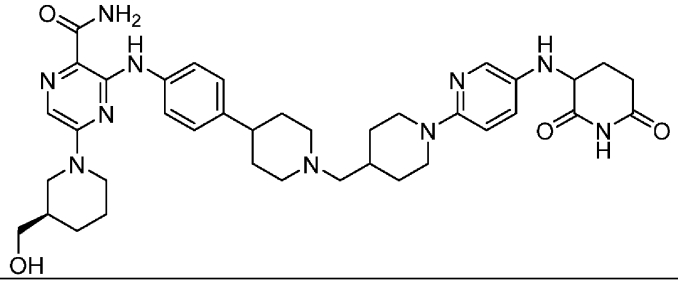
【０３５６】

【表３３】

化合物番号	構造
160	
161	
162	
163	
164	
165	

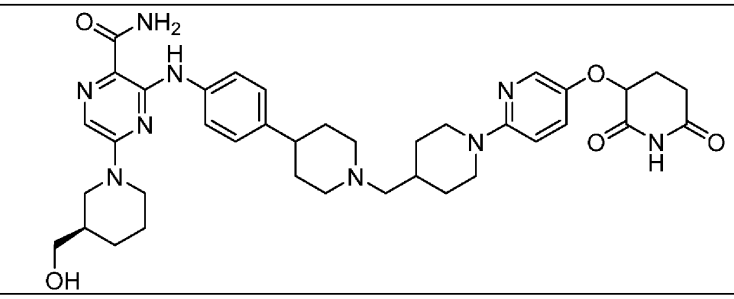
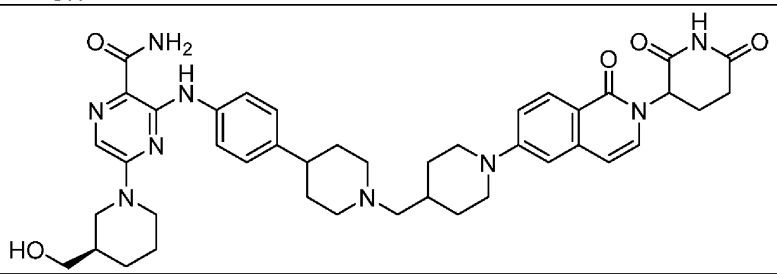
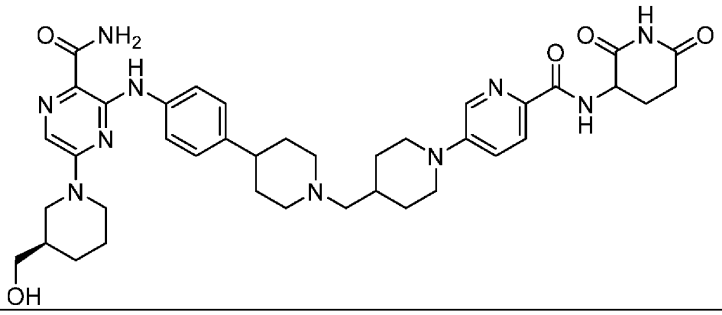
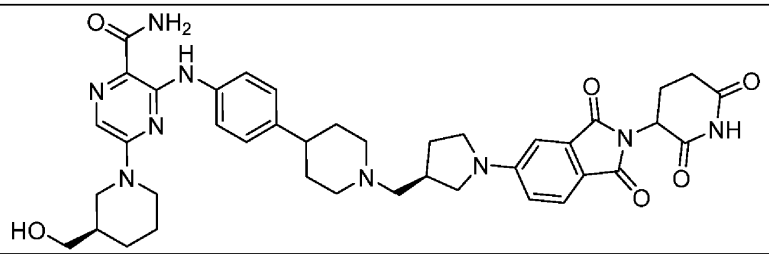
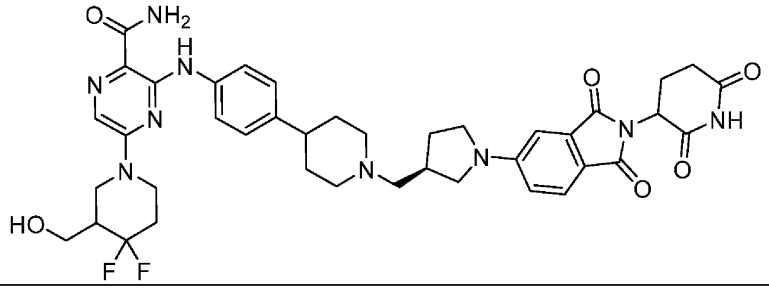
【０３５７】

【表３４】

化合物番号	構造
166	
167	
168	
169	
170	

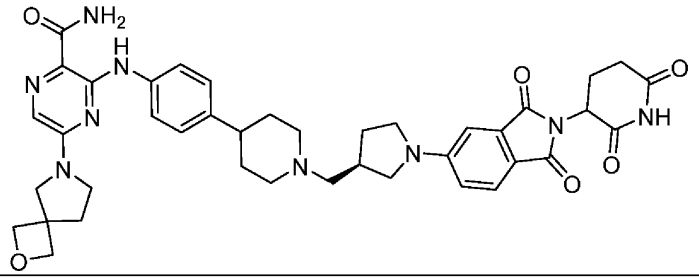
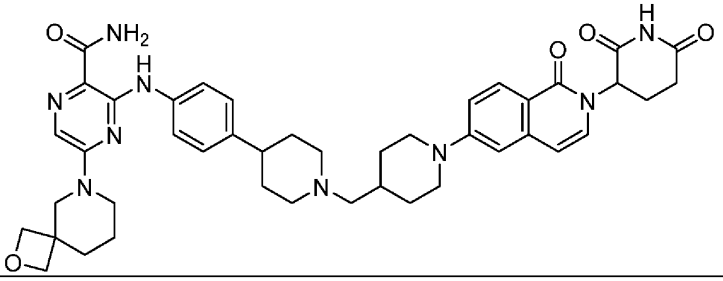
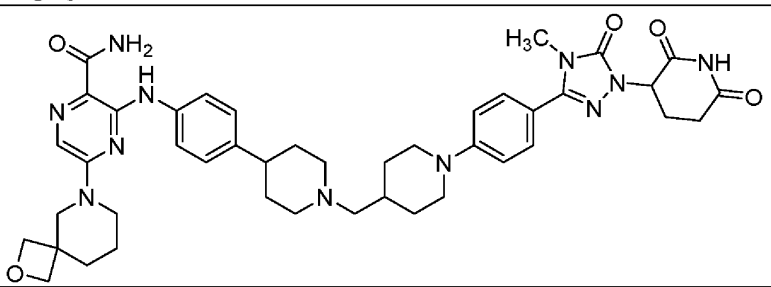
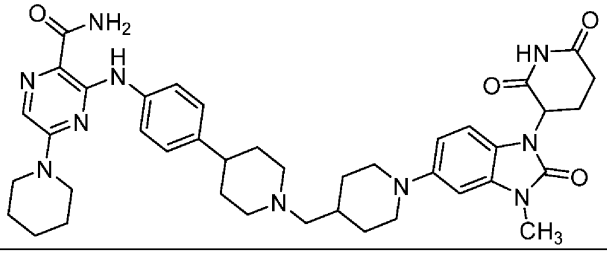
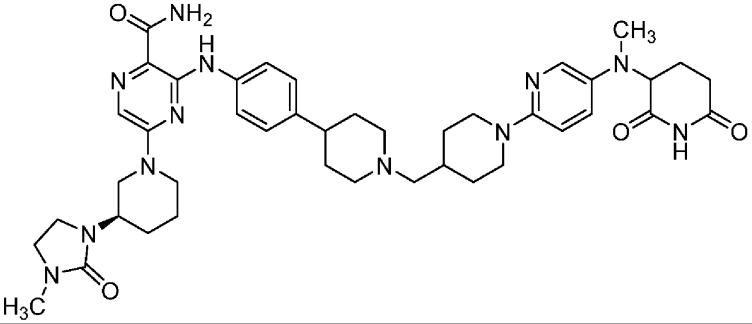
【０３５８】

【表３５】

化合物番号	構造
171	
172	
173	
174	
175	

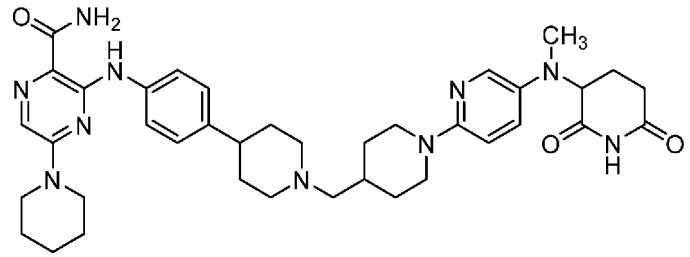
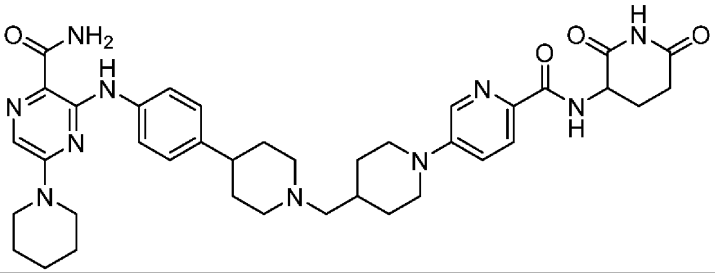
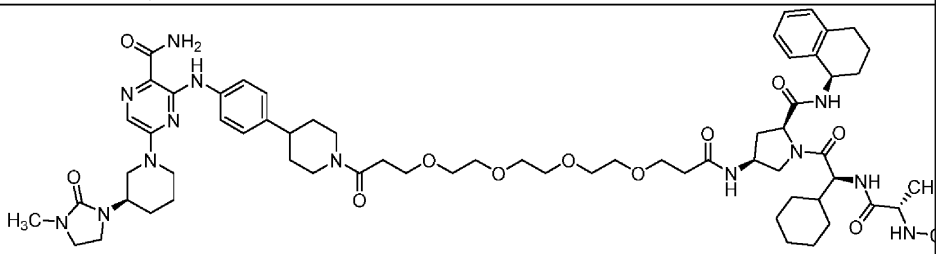
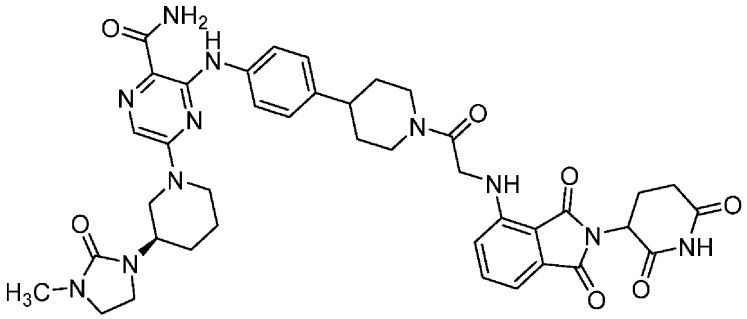
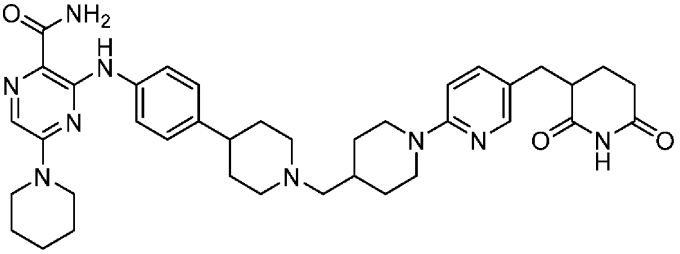
【０３５９】

【表３６】

化合物番号	構造
176	
177	
178	
179	
180	

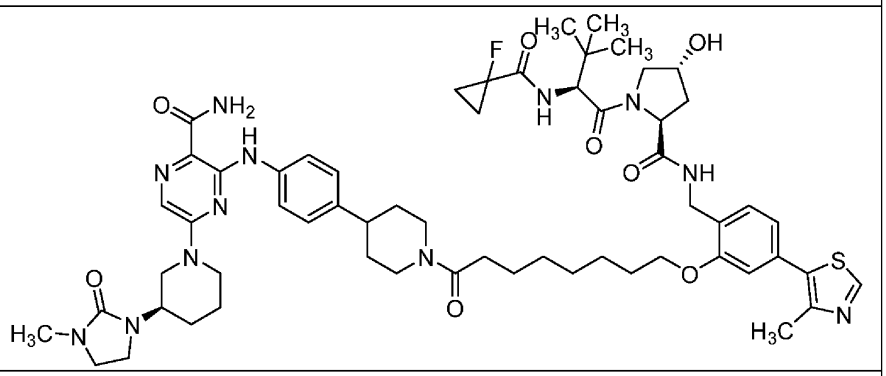
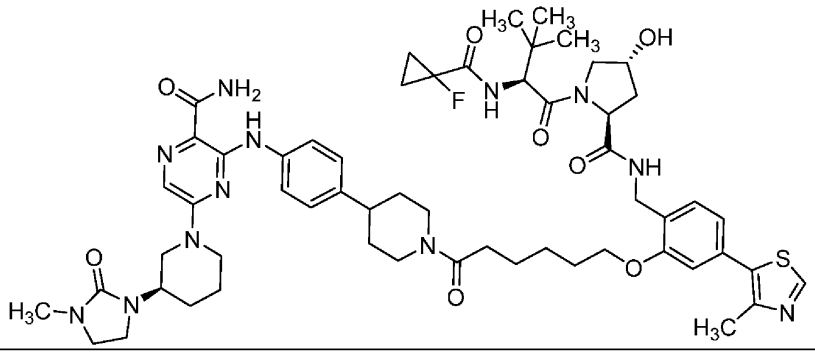
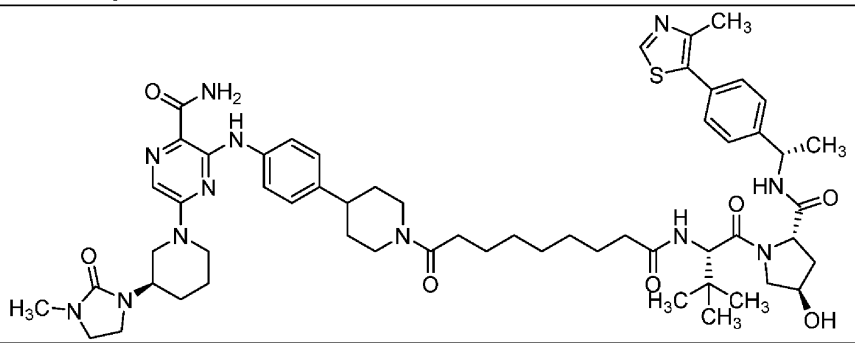
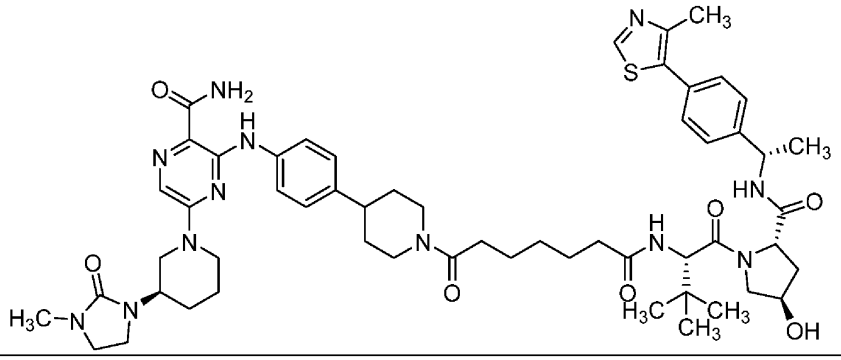
【０３６０】

【表３７】

化合物番号	構造
181	
182	
183	
184	
185	

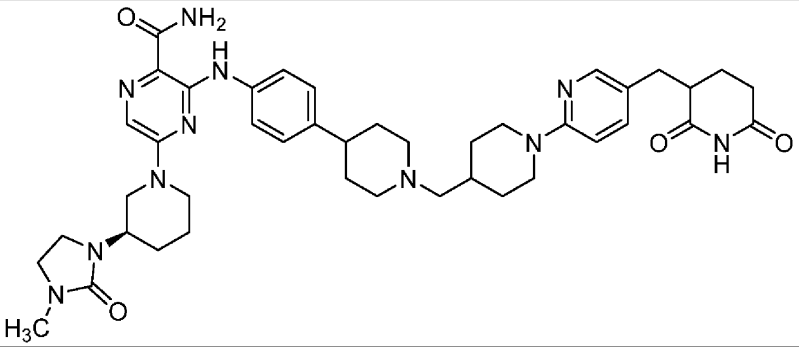
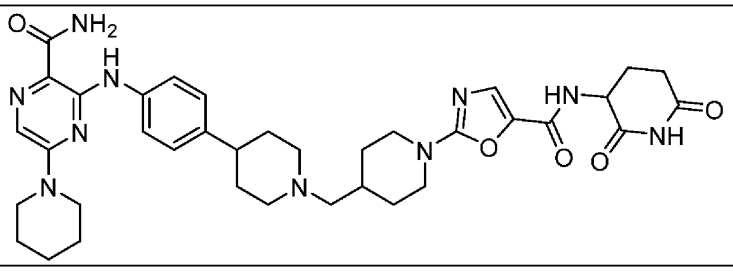
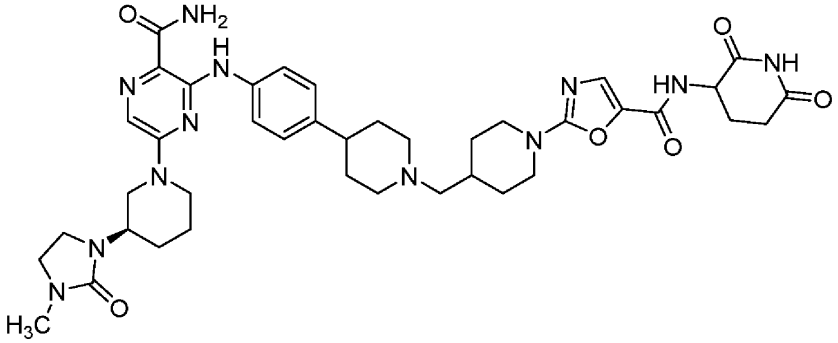
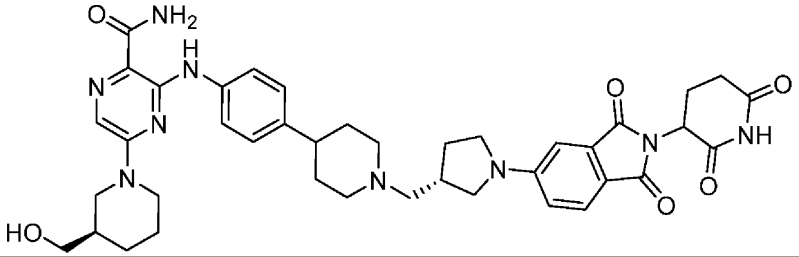
【０３６１】

【表３８】

化合物番号	構造
186	
187	
188	
189	

【０３６２】

【表３９】

化合物番号	構造
190	
191	
192	
193	

【０３６３】

ＩＩＩ．使用、処方、及び投与

Ａ．医薬組成物

［0337］本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント又はビヒクルをさらに含む医薬組成物に製剤化することができる。一実施形態において、本発明は、上記の本発明の化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント又はビヒクルとを含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバント又はビヒクルとを含む医薬組成物である。薬学的に許容される担体は、例えば、意図される投与形態に関して適切に選択され、そして従来の薬務と一致する医薬希釈剤、賦形剤又は担体を含む。

【０３６４】

［0338］別の実施形態によると、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルとを含む組成物を提供す

る。本発明の医薬組成物は、治療的に有効な量の式（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）、（Ｄ）、（Ｅ）、（Ｆ）、（Ｇ）、（Ｈ）、（Ｊ）、（Ｋ）、（Ｍ）、（Ｉ）（ＩＩ）（ＩＩＩ）及び／又は（Ｘ）の化合物を含み、ここで、「治療的に有効な量」は、（ａ）生体サンプル又は患者においてＢＴＫを測定可能に分解する（又はＢＴＫの量を低減する）のに有効であるか、或いは（ｂ）ＢＴＫにより媒介される疾患又は障害を処置及び／又は改善するのに有効である量である。

【０３６５】

［0339］本明細書で使用される「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを意味する。

【０３６６】

［0340］本発明の化合物のいくつかは処置のための遊離形態で存在することもできるし、或いは適切な場合には、その薬学的に許容される誘導体（例えば、塩）としても存在できることも認識されるであろう。本発明によると、薬学的に許容される誘導体には、薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、このようなエステルの塩、又は必要としている患者に投与されたときに、直接又は間接的に、本明細書に他に記載される化合物又はその代謝産物若しくは残基を提供することができる任意の他の付加生成物又は誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

【０３６７】

［0341］本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずにヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適している塩を指す。

【０３６８】

［0342］薬学的に許容される塩は、当該技術分野においてよく知られている。例えば、S. M. Bergeらは、参照によって本明細書中に援用されるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、適切な無機及び有機の酸及び塩基から誘導されるものが含まれる。薬学的に許容される無毒性酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸などの有機酸を用いるか、或いはイオン交換などの当該技術分野で使用される他の方法を用いることによって形成されるアミノ基の塩が挙げられる。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩（hemisulfate）、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及びN^+（$C_{1\sim4}$アルキル）$_4$塩が含まれる。また本発明は、本明細書に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の４級化も想定する。このような４級化によって、水溶性若しくは油溶性又は分散性の生成物を得ることができる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合には、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン、及びアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを用いて形成される無毒性アンモニウム、第４級アンモニウム、及びアミン

カチオンが含まれる。

【０３６９】

[0343] 薬学的に許容される担体は、化合物の生物活性をあまり阻害しない不活性成分を含有し得る。薬学的に許容される担体は、生体適合性、例えば、無毒性、非炎症性、非免疫原性でなければならず、或いは対象に投与したときに他の望ましくない反応又は副作用があってはならない。標準的な医薬製剤技術を用いることができる。

【０３７０】

[0344] 本明細書で使用される薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルには、所望される特定の剤形に適している任意の全ての溶媒、希釈剤、又は他の液体ビヒクル、分散若しくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘若しくは乳化剤、防腐剤、固体結合剤、潤滑剤などが含まれる。Remington’s Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)には、薬学的に許容される組成物の製剤化で使用される種々の担体及びその調製のための既知の技術が開示されている。例えば、任意の望ましくない生物学的効果を生じることにより、或いは他に、薬学的に許容される組成物の任意の他の成分と有害な形で相互作用することにより任意の従来の担体媒体が本明細書に記載される化合物と不適合であることがない限りは、このような従来の担体媒体の使用は、本発明の範囲内に含まれると考えられる。本明細書で使用される場合、「副作用」という語句は、治療（例えば、予防薬又は治療薬）の望ましくない且つ不利な作用を包含する。副作用は常に望ましくないが、望ましくない作用は必ずしも不利ではない。治療（例えば、予防薬又は治療薬）の不利な作用は、有害、不快、又は危険であり得る。副作用には、発熱、悪寒、嗜眠、胃腸毒性（胃及び腸の潰瘍及びびらんを含む）、悪心、嘔吐症状、神経毒性、腎毒性、腎臓毒性（乳頭壊死及び慢性間質性腎炎などの状態を含む）、肝毒性（血清肝酵素レベルの上昇を含む）、骨髄毒性（白血球減少、骨髄抑制、血小板減少及び貧血を含む）、口渇、金属味、妊娠の長期化、脱力、傾眠、痛み（筋痛、骨痛及び頭痛を含む）、脱毛、無力症、眩暈、錐体外路症状、アカシジア、心血管障害及び性機能不全が含まれるが、これらに限定されない。

【０３７１】

[0345] 薬学的に許容される担体の機能を果たすことができる材料のいくつかの例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えばtwin 80、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、又はソルビン酸カリウム）、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩又は電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、又は亜鉛塩）、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、羊毛脂、糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース；デンプン、例えば、コーンスターチ及びジャガイモデンプン；セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びセルロースアセテート；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、ココアバター及び坐薬ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油；サフラワー油；ゴマ油；オリーブ油；コーン油及び大豆油；グリコール、例えば、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張性生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール、及びリン酸緩衝溶液、並びに他の無毒性の適合性潤滑剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色剤、放出剤（releasing agent）、コーティング剤、甘味料、調味料及び香料が挙げられるが、これらに限定されない。また防腐剤及び酸化防止剤も、製剤化する者の判断に従って組成物中に存在させることができる。

【０３７２】

[0346] 本明細書で使用される場合、「測定可能に分解する」という用語は、（ａ）本

発明の化合物及びＢＴＫを含むサンプルと、前記化合物を含まずにＢＴＫを含む同等のサンプルとの間のＢＴＫ活性、又はｂ）経時的なサンプルのＢＴＫの濃度における測定可能な低下を意味する。

【０３７３】

［0347］本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入噴霧により、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、経頬的に、経膣的に、又は埋込みリザーバーを介して投与され得る。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、眼内、肝内、病巣内及び頭蓋内注射又は注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口的、腹腔内又は静脈内に投与される。本発明の組成物の無菌注射剤形は、水性又は油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、適切な分散又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて、当該技術分野において既知の技術に従って製剤化され得る。また無菌注射用調製物は、非経口的に許容される無毒性の希釈剤又は溶媒中の無菌注射用溶液又は懸濁液、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用することができる許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル溶液及び等張性塩化ナトリウム溶液が含まれる。加えて、無菌固定油も溶媒又は懸濁化媒体として従来通りに使用される。

【０３７４】

［0348］このために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む、刺激の強くない任意の固定油が使用され得る。オレイン酸などの脂肪酸及びそのグリセリド誘導体は、オリーブ油又はヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油のように、特にそのポリオキシエチル化型において、注射剤の調製に有用である。またこれらの油の溶液又は懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤又は分散剤、例えば、エマルション及び懸濁液を含む薬学的に許容される剤形の製剤において一般的に使用されるカルボキシメチルセルロース又は同様の分散剤も含有し得る。他の一般的に使用される界面活性剤、例えば、Tweens、Spans、及び薬学的に許容される固体、液体、又は他の剤形の製造において一般的に使用される他の乳化剤又はバイオアベイラビリティエンハンサーも製剤のために使用され得る。

【０３７５】

［0349］本発明の薬学的に許容される組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含むがこれらに限定されない、任意の経口的に許容される剤形において経口的に投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体には、ラクトース及びコーンスターチが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も通常添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤は、ラクトース及び乾燥コーンスターチを含む。経口使用のために水性懸濁液が必要とされる場合、活性成分は、乳化剤及び懸濁化剤と混ぜ合わせられる。所望により、特定の甘味料、調味料又は着色料も添加され得る。

【０３７６】

［0350］或いは、本発明の薬学的に許容される組成物は、直腸又は膣内投与のために坐薬の形態で投与されてもよい。これらは、薬剤を、室温では固体であるが直腸温度で液体であり、したがって直腸又は膣腔内で溶融して薬物を放出し得る適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。このような材料には、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって、直腸又は膣腔内で溶融して活性化合物を放出し得るココアバター、ポリエチレングリコール又は坐薬ワックスが含まれる。

【０３７７】

［0351］また本発明の薬学的に許容される組成物は、特に、処置の標的が、目、皮膚、又は下部腸管の疾患を含む局所適用により容易にアクセスできる領域又は臓器を含む場合は、局所的に投与されてもよい。適切な局所製剤は、これらの領域又は臓器のそれぞれに対して容易に調製される。

【０３７８】

［0352］下部腸管の局所適用は、肛門坐薬製剤（上記を参照）、又は適切な浣腸製剤においてもたらすことができる。局所経皮パッチも使用され得る。

【０３７９】

[0353] 局所適用のために、薬学的に許容される組成物は、１つ又は複数の担体中に懸濁又は溶解された活性成分を含有する適切な軟膏において製剤化され得る。本発明の化合物の局所投与のための担体には、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水が含まれるが、これらに限定されない。或いは、薬学的に許容される組成物は、１つ又は複数の薬学的に許容される担体中に懸濁又は溶解された活性成分を含有する適切なローション又はクリームにおいて製剤化することができる。適切な担体には、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が含まれるが、これらに限定されない。

【０３８０】

[0354] 眼科使用のために、薬学的に許容される組成物は、例えば、塩化ベンジルアルコニウム（benzylalkonium chloride）などの防腐剤を含んで又は含まずに、等張性のｐＨ調整無菌生理食塩水若しくは他の水溶液中の微粉化懸濁液として、又は好ましくは、等張性のｐＨ調整無菌生理食塩水若しくは他の水溶液中の溶液として製剤化され得る。或いは、眼科使用のために、薬学的に許容される組成物は、ワセリンなどの軟膏において製剤化され得る。また本発明の薬学的に許容される組成物は、経鼻エアロゾル又は吸入によって投与されてもよい。このような組成物は、医薬製剤分野において周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコール若しくは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／又は他の従来の可溶化剤若しくは分散剤を用いて生理食塩水中の溶液として調製され得る。

【０３８１】

[0355] 経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤が含まれるが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、液体剤形は、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒など、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにこれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化及び懸濁化剤、甘味料、調味料、並びに香料も含むことができる。

【０３８２】

[0356] 注射用調製物、例えば、無菌注射用水性又は油性懸濁液は、適切な分散又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて、既知の技術に従って製剤化され得る。また無菌注射用調製物は、非経口的に許容される無毒性の希釈剤又は溶媒中の無菌注射用溶液、懸濁液又はエマルション、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用することができる許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル溶液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．及び等張性塩化ナトリウム溶液が含まれる。加えて、無菌固定油も溶媒又は懸濁化媒体として従来通りに使用される。このために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む、刺激の強くない任意の固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製において使用され得る。

【０３８３】

[0357] 注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルタによるろ過によって、或いは使用前に滅菌水又は他の無菌注射用媒体中に溶解又は分散され得る無菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【０３８４】

[0358] 本発明の化合物の効果を延長するために、多くの場合、皮下又は筋肉内注射からの化合物の吸収を遅くすることが望ましい。これは、難水溶性の結晶材料又は非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。化合物の吸収速度は次にその溶解速度に依

存し、さらに結晶サイズ及び結晶形態に依存する。或いは、非経口投与される化合物形態の吸収の遅延は、化合物を油ビヒクル中に溶解又は懸濁させることによって達成される。注射用デポー形態は、ポリ乳酸－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作られる。化合物のポリマーに対する比率及び使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。またデポー注射用製剤は、体内組織と適合性であるリポソーム又はマイクロエマルション中に化合物を封入することによっても調製される。

【０３８５】

［0359］経口投与のための固体剤形には、カプセル、錠剤、丸薬、粉末、及び顆粒が含まれる。このような固体剤形において、活性化合物は、少なくとも１つの不活性な薬学的に許容される賦形剤又は担体（例えば、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウム）、及び／又はａ）充填剤又は増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸）、ｂ）結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシア）、ｃ）湿潤剤（例えば、グリセロール）、ｄ）崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、及び炭酸ナトリウム）、ｅ）溶解遅延剤（例えば、パラフィン）、ｆ）吸収促進剤（例えば、第４級アンモニウム化合物）、ｇ）湿潤剤（例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール、ｈ）吸収剤（例えば、カオリン及びベントナイトクレイ、及びｉ）潤滑剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物）と混合される。カプセル、錠剤及び丸薬の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

【０３８６】

［0360］同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖などの賦形剤及び高分子量ポリエチレングリコールなどを用いる軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルにおける充填剤としても使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング及び医薬製剤分野において周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルと共に調製することができる。固体剤形は、任意選択的に、乳白剤を含有し得る。これらの固体剤形は、任意選択的に遅延させて、腸管の特定の部分において活性成分のみを放出する、又は優先的に放出するように組成物を有することもできる。使用可能な包埋組成物の例としては、高分子物質及びワックスが挙げられる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖などの賦形剤及び高分子量ポリエチレングリコールなどを用いる軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルにおける充填剤としても使用され得る。

【０３８７】

［0361］活性化合物は、上記の１つ又は複数の賦形剤を含むマイクロカプセル化形態であることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング及び医薬製剤分野において周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルと共に調製することができる。このような固体剤形において、活性化合物は、スクロース、ラクトース又はデンプンなどの少なくとも１つの不活性希釈剤と混合され得る。このような剤形は、通常の実施のように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースなどの錠剤化潤滑剤及び他の錠剤化助剤も含み得る。カプセル、錠剤及び丸薬の場合、剤形は、緩衝剤も含み得る。これらは、任意選択的に、乳白剤を含有してもよく、任意選択的に遅延させて、腸管の特定の部分において活性成分のみを放出する、又は優先的に放出するように組成物を有することもできる。使用可能な包埋組成物の例としては、高分子物質及びワックスが挙げられる。

【０３８８】

［0362］本発明の化合物の局所又は経皮的投与のための剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤又はパッチが含まれる。活性

成分は、要求され得るように、薬学的に許容される担体及び必要とされる任意の防腐剤又は緩衝剤と無菌条件下で混合される。眼科製剤、点耳薬、及び点眼薬も、本発明の範囲内にあると考えられる。さらに、本発明は経皮パッチの使用も企図し、これは、化合物の体内への制御された送達を提供するという追加の利点を有する。このような剤形は、化合物を適切な媒体中に溶解又は分散させることによって作ることができる。皮膚を通る化合物の流れを増大させるために吸収促進剤を使用することもできる。速度制御膜を提供するか、又は化合物をポリマーマトリックス又はゲル中に分散させることによって速度を制御することができる。

【０３８９】

[0363] 本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易さ及び投薬量の均一性のために単位剤形で製剤化される。本明細書で使用される場合、「単位剤形」という語句は、処置される患者に適切である物理的に別個の薬剤の単位を指す。しかしながら、本発明の化合物及び組成物の１日の総使用量は、正しい医学的判断の範囲内で、担当医により決定され得ることが理解されるであろう。任意の特定の患者又は生物に特有の有効用量レベルは、処置されている障害及び障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別及び食習慣；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路、及び排泄速度；処置の持続期間；使用される特定の化合物と組み合わせて、又は同時に使用される薬物、医療分野において周知である同様の因子を含む様々な因子に依存するであろう。

【０３９０】

[0364] 組成物を単一の剤形で製造するために担体材料と混ぜ合わせることができる本発明の化合物の量は、処置される宿主、特定の投与モード、及び他の因子に応じて異なるであろう。好ましくは、組成物は、これらの組成物を受ける患者に対して、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の間の投薬量の阻害薬が投与され得るように製剤化されなければならない。

【０３９１】

[0365] 処置又は予防される特定の状態又は疾患に応じて、その状態を処置又は予防するために通常投与される追加の治療薬も本発明の組成物中に存在し得る。本明細書で使用される場合、特定の疾患又は状態を処置又は予防するために通常投与される追加の治療薬は、「処置される疾患又は状態に適している」として知られている。

【０３９２】

[0366] 例えば、化学療法剤又は他の抗増殖剤は、増殖性疾患及び癌を処置するために本発明の化合物と混ぜ合わせることができる。既知の化学療法剤の例としては、ＰＩ３Ｋ阻害薬（例えば、イデラリシブ及びコパンリシブ）、ＢＣＬ－２阻害薬（例えば、ベネトクラクス）、ＢＴＫ阻害薬（例えば、イブルチニブ及びアカラブルチニブ）、エトポシド、ＣＤ２０抗体（例えば、リツキシマブ、オクレリズマブ、オビヌツズマブ、オファツムマブ、イブリツモマブチウキセタン、トシツモマブ、及びウブリツキシマブ）、アレツズマブ（aletuzumab）、ベンダムスチン、クラドリビン、ドキソルビシン、クロラムブシル、プレドニゾン、ミドスタウリン、レナリドミド、ポマリドミド、チェックポイント阻害薬（例えば、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムボリズマブ（pembolizumab）、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ）、改変細胞療法（例えば、ＣＡＲ－Ｔ療法－Kymriah（登録商標）、Yescarta（登録商標））、Gleevec™、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロン、及び白金誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３９３】

[0367] そして、ある例では、本発明の化合物（又はその薬学的に許容される塩）がそれを必要としている患者に投与される処置の過程において、放射線療法が施される。

【０３９４】

[0368] 本発明の阻害薬が併用できる薬剤の他の例としては、限定することなく以下のものが挙げられる：Aricept（登録商標）及びExcelon（登録商標）などのアルツハイマ

ー病の処置薬；Ｌ－ＤＯＰＡ／カルビドパ、エンタカポン、ロピンロール（ropinrole）、プラミペキソール、ブロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキセフェンジル（trihexephendyl）、及びアマンタジンなどのパーキンソン病の処置薬；βインターフェロン（例えば、Avonex（登録商標）及びRebif（登録商標））、Copaxone（登録商標）、及びミトキサントロンなどの多発性硬化症（ＭＳ）の処置薬；アルブテロール及びSingulair（登録商標）などの喘息の処置薬；ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、及びハロペリドールなどの統合失調症の処置薬；副腎皮質ステロイド、ＴＮＦブロッカー、ＩＬ－１ＲＡ、アザチオプリン、シクロホスファミド、及びスルファサラジンなどの抗炎症薬；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド、シクロホファミド（cyclophophamide）、アザチオプリン、及びスルファサラジンなどの免疫調節性薬及び免疫抑制薬；アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ＭＡＯ阻害薬、インターフェロン、抗けいれん薬、イオンチャネルブロッカー、リルゾール、及び抗パーキンソン病薬などの神経栄養因子；βブロッカー、ＡＣＥ阻害薬、利尿薬、硝酸薬、カルシウムチャネルブロッカー、及びスタチンなどの心血管疾患の処置薬；副腎皮質ステロイド、コレスチラミン、インターフェロン、及び抗ウイルス薬などの肝疾患の処置薬；副腎皮質ステロイド、抗白血病薬、及び成長因子などの血液障害の処置薬；並びにガンマグロブリンなどの免疫不全障害の処置薬。

【０３９５】

［0369］本発明の組成物中に存在する追加の治療薬の量は、その治療薬を唯一の活性剤として含む組成物において通常投与され得る量を超えないであろう。好ましくは、本明細書で開示される組成物中の追加の治療薬の量は、その薬剤を唯一の治療的活性剤として含む組成物中に通常存在する量の約５０％～１００％の範囲であろう。

【０３９６】

Ｂ．化合物及び組成物の使用

［0371］本発明の二官能性化合物は、ユビキチンタンパク質分解経路を介して生体サンプル又は患者においてＢＴＫを分解するために有用である。したがって、本発明の実施形態は、ＢＴＫ媒介性の疾患又は障害を処置する方法を提供する。本明細書で使用される場合、「ＢＴＫ媒介性の疾患又は障害」という用語は、ＢＴＫが役割を果たすことが知られている任意の疾患、障害、又は他の有害な状態を意味する。ある例では、ＢＴＫ媒介性の疾患又は障害は、増殖性障害又は自己免疫障害である。増殖性障害の例としては癌が挙げられる。

【０３９７】

［0372］「癌」という用語には、以下の癌が含まれるが、これらに限定されない：類表皮口腔：頬側口腔、唇、舌、口、咽頭；心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形腫；肺：気管支原性肺癌（扁平細胞又は類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮癌、喉頭、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（small bowel or small intestines）（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（large bowel or large intestines）（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸－直腸、結腸直腸、直腸；泌尿生殖器：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胚性癌腫、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆汁道；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫　脊索腫、骨軟骨腫（osteochronfroma）（骨軟骨性外骨腫症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫及び巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変

形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形神経膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科系：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、腫瘍前子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌）、顆粒膜－包膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、メラノーマ）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌腫）、乳房；血液系：血液（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）ヘアリーセル；リンパ系障害（例えば、マントル細胞リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、辺縁帯リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫）；皮膚：悪性（malilymphgnant）メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、角化棘細胞腫、異形成母斑（moles dysplastic nevi）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、甲状腺：甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌腫；甲状腺髄様癌、未分化甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍症２Ａ型、多発性内分泌腫瘍症２Ｂ型、家族性甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、傍神経節腫；及び副腎：神経芽細胞腫。

【０３９８】

［0373］自己免疫障害の例としては、じんま疹（uticaria）、移植片対宿主病、尋常性天疱瘡、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイド症、強直性脊椎炎、抗ＧＢＭ／抗ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管浮腫、自己免疫性自律神経障、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患（ＡＩＥＤ）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、軸索及びニューロン神経障害（ＡＭＡＮ）、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病（ＣＤ）、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発神経障害（ＣＩＤＰ）、慢性再発性多巣性骨髄炎（ＣＲＭＯ）、チャーグ・ストラウス症候群（ＣＳＳ）又は好酸球性肉芽腫症（ＥＧＰＡ）、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎（ＥｏＥ）、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エヴァンス症候群、線維筋痛症、線維性肺胞炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）、妊娠性疱疹又は妊娠性類天疱瘡（ＰＧ）、化膿性汗腺炎（ＨＳ）（反対型ざ瘡）、低ガンマグロブリン血症（hypogammalglobulinemia）、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、封入体筋炎（ＩＢＭ）、間質性膀胱炎（ＩＣ）、若年性関節炎、若年性糖尿病（１型糖尿病）、若年性筋炎（ＪＭ）、川崎病、ランバート・イートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状ＩｇＡ病（ＬＡＤ）、ループス、慢性のライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎（ＭＰＡ）、混合性結合組織疾患（ＭＣＴＤ）、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）又はＭＭＮＣＢ、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ（ＰＲ）、ＰＡＮＤＡＳ、傍腫瘍性小脳変性症（ＰＣＤ）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、パリーロンバーグ症候群、毛様体扁平部炎（周辺部ぶどう膜炎）、パーソネージ・ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血（ＰＡ）、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、ＩＩ型、ＩＩＩ型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆（ＰＲＣＡ）、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発軟骨炎、下肢静止不能症候群（ＲＬＳ）、後腹

膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子及び精巣自己免疫、スティッフパーソン症候群（ＳＰＳ）、亜急性細菌性心内膜炎（ＳＢＥ）、スザック症候群、交感性眼炎（ＳＯ）、高安動脈炎、側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）、血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）、トロサ・ハント症候群（ＴＨＳ）、横断性脊髄炎、１型糖尿病、潰瘍性大腸炎（ＵＣ）、未分化結合組織病（ＵＣＴＤ）、ぶどう膜炎、血管炎、白斑、フォークト・小柳・原田病、並びにウェゲナー肉芽腫症（又は多発血管炎性肉芽腫症（ＧＰＡ））が挙げられる。

【実施例】

【０３９９】

ＩＶ．実施例

［0375］追加の実施形態は、以下の実施例においてさらに詳細に開示されており、これらは、特許請求の範囲を限定することは決して意図されない。

【０４００】

予備的な合成

ステップ１：２－（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－ジオンの合成

［0378］ＨＯＡｃ（５０ｍＬ）中の５－フルオロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１，３－ジオン（５．０ｇ、３０．１０ｍｍｏｌ）、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（６．９ｇ、４２．１４ｍｍｏｌ）及びＮａＯＡｃ（４．２ｇ、５１．１７ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃で５時間攪拌した後、真空下で濃縮した。残渣を水で洗浄し、ろ過により固体を集めた。粗生成物を水で２回及び酢酸エチルで２回洗浄し、乾燥させて、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（７．７ｇ、９２％）を薄茶色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．１６（ｓ，１Ｈ），８．０３－８．００（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．７０（ｍ，１Ｈ），５．１９－５．１５（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０６（ｍ，１Ｈ）．Ｆ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－１０２．０７８。

【０４０１】

ステップ２：フッ化アリールのアミン置換

［0380］Ｎ－メチルピロリドン（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１．０ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、アミン（３．６０ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１．４ｇ、１０．８３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を８０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、対応する最終生成物を得た。

【０４０２】

ステップ３：アルコールのアルデヒドへの酸化

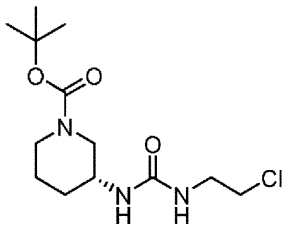
［0382］ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１０ｍＬ）中のアルコール（１．０６ｍｍｏｌ）の混合物に、デス－マーチンペルヨージナン（２．１２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間攪拌した。混合物をカラムクロマトグラフィにより精製して、所望のアルデヒドを得た。

【０４０３】

実施例１：５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［４－（ピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミドの合成

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－｛［（２－クロロエチル）カルバモイル］アミノ｝ピペリジン－１－カルボキシラート

【化２６９】

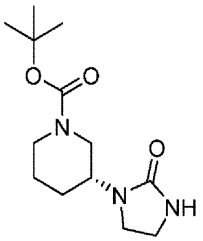


[0385] ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－カルボキシラート（２５．０ｇ、１２５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（３４．８ｍＬ、２５．３ｇ、２５０ｍｍｏｌ）の混合物に、１－クロロ－２－イソシアナトエタン（１２．８ｍＬ、１５．８ｇ、１５０ｍｍｏｌ）を２５分かけて添加した。穏やかな発熱が観察された。４時間後に、１００ｍＬの水を添加した。層を分離した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。混合物を酢酸エチル中に溶解させ、酢酸エチルで溶出される２０００ｍＬのブフナー漏斗内の１０００ｃｃのシリカゲルによってろ過した。得られた溶液を真空内で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－｛［（２－クロロエチル）カルバモイル］アミノ｝ピペリジン－１－カルボキシラート（４０．６ｇ、定量的）が得られ、これをさらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ：$C_{13}H_{24}ClN_3O_3$ 理論値３０５、測定値：ｍ／ｚ＝３０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０４】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化２７０】

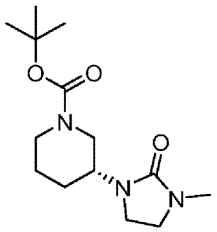


[0387] ＴＨＦ（４００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－｛［（２－クロロエチル）カルバモイル］アミノ｝ピペリジン－１－カルボキシラート（４０．３ｇ、１３２ｍｍｏｌ）の氷冷した混合物に、６０％の水素化ナトリウム（１０．６ｇ、２６４ｍｍｏｌ）を数回に分けて添加した。冷却浴を融解させ、反応を室温で一晩撹拌した。もう１回分の６０％の水素化ナトリウム（５．６５ｇ、１４１ｍｍｏｌ）を添加し、ガスの発生が起こった。１０分間に、穏やかな発熱が観察された。２時間後に、７５ｍＬの水の添加により反応をクエンチした。層を分離した。水層を５０ｍＬのＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空内で濃縮した。得られた材料をアセトニトリルとヘキサンの間で分配させた。アセトニトリル層を真空内で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３３．９ｇ、９５．４％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{13}H_{23}N_3O_3$ 理論値２６９、測定値：ｍ／ｚ＝２７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０５】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化２７１】

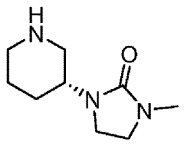


[0389] ＴＨＦ（３００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３３．８ｇ、１２６ｍｍｏｌ）の氷冷した混合物に、６０％の水素化ナトリウム（１０．１ｇ、２５１ｍｍｏｌ）を数回に分けて添加した。５分後に、冷却浴を除去し、ガスの発生が１時間観察された。混合物を氷浴中で冷却した。ヨウ化メチル（１１．７ｍＬ、２６．７ｇ、１８８ｍｍｏｌ）を５分間かけて添加した。冷却浴を失効させた。室温で１６時間撹拌した後、反応を７５ｍＬの水でクエンチした。層を分離した。有機層を塩水で洗浄した。合わせた水層をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。得られた材料をアセトニトリルとヘキサンの間で分配させた。アセトニトリル層をろ過し、真空内で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３８．４ｇ、定量的）が得られ、これをさらに精製することなくそのまま使用した。ＬＣＭＳ：$C_{14}H_{25}N_3O_3$ 理論値２８３、測定値：ｍ／ｚ＝３０６［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０４０６】

ステップ４：１－メチル－３－［（３Ｒ）－ピペリジン－３－イル］イミダゾリジン－２－オン塩酸塩

【化２７２】

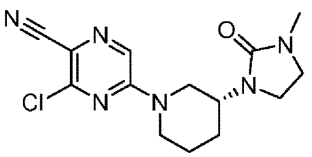


[0391] ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３５．１ｇ、１２４ｍｍｏｌ）を、ジオキサン中４Ｍの塩化水素溶液（３１０ｍＬ、１．２４ｍｏｌ）中で２時間撹拌した。混合物を真空内で濃縮して、１－メチル－３－［（３Ｒ）－ピペリジン－３－イル］イミダゾリジン－２－オン塩酸塩（３５．０ｇ、定量的）が得られ、これをさらに精製することなくそのまま使用した。ＬＣＭＳ：$C_9H_{17}N_3O$ 理論値１８３、測定値：ｍ／ｚ＝１８４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０７】

ステップ５：３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル

【化２７３】



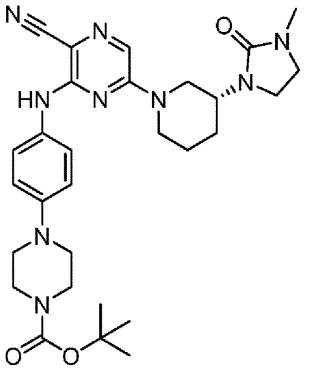
[0393] ３，５－ジクロロピラジン－２－カルボニトリル（２１．６ｇ、１２４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３００ｍＬ）中の１－メチル－３－［（３Ｒ）－ピペリジン－３－イル

］イミダゾリジン－２－オン塩酸塩（２７．２ｇ、１２４ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８６．３ｍＬ、４９５ｍｍｏｌ）の氷冷した混合物に添加した。１５分後に、冷却浴を除去した。１６時間攪拌した後、混合物を８００ｍＬの水で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で２回洗浄し、塩水で１回洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空内で濃縮した。０～３％のＭｅＯＨ／ＤＣＭグラジエントで溶出される３３０ｇのシリカゲルカラムにおけるフラッシュクロマトグラフィーにより粗残渣を精製して、３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル（２２．１ｇ、５５．６％）を提供した。ＬＣＭＳ：Ｃ１４Ｈ１７ＣｌＮ６Ｏ　理論値３２０、測定値：ｍ／ｚ＝３２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０８】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペラジン－１－カルボキシラート

【化２７４】

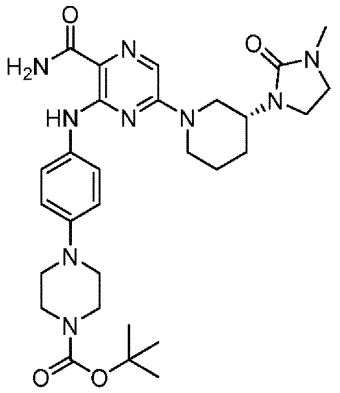


［0395］３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル（９．５７ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）ピペラジン－１－カルボキシラート（８．２７ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（２９．２ｇ、８９．５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（７５ｍＬ）を含む２００ｍＬの丸底フラスコ内に入れた。混合物が泡立つまでフラスコを真空に引き、ヘッドスペースをアルゴンにより５サイクルにわたってバックフィルした。ＢＩＮＡＰ（１．８６ｇ、２．９８ｍｍｏｌ）及び酢酸パラジウム（ＩＩ）（６７０ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコを真空に引き、ヘッドスペースをアルゴンにより５サイクルにわたってバックフィルした。混合物を１００℃で３時間加熱した。混合物をろ過した。固体をＤＣＭで洗浄した。得られた溶液を真空内で濃縮した。０～５％のＭｅＯＨ／ＤＣＭグラジエントで溶出される３３０ｇのシリカゲルカラムにおけるフラッシュクロマトグラフィーにより粗残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペラジン－１－カルボキシラート（８．８１ｇ、５２．６％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{29}H_{39}N_9O_3$　理論値５６１、測定値：ｍ／ｚ＝５８４［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０４０９】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペラジン－１－カルボキシラート

【化２７５】

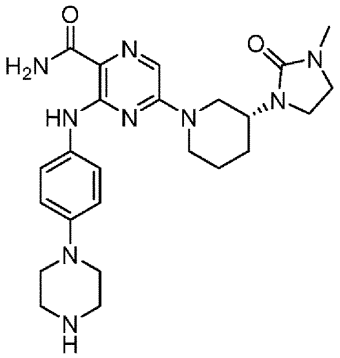


[0397] ＤＭＳＯ（８０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペラジン－１－カルボキシラート（８．２３ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）の均一な溶液に、炭酸セシウム（４．７７ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を氷浴中で冷却した。過酸化水素３０％溶液（２２．０ｍＬ、２１３ｍｍｏｌ）を２回に分けて添加した。５分後に、氷浴を除去した。室温で２時間後、混合物を氷浴中で冷却した。７０ｍＬのアセトニトリルを添加した。氷浴を除去した。１５分後に、揮発性物質を真空内で除去し、混合物を１Ｌの酢酸エチルで希釈した。混合物を３回分の水で洗浄してから、塩水で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空内で濃縮した。０～１０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃグラジエントで溶出される２２０ｇのシリカゲルカラムにおけるフラッシュクロマトグラフィーにより粗残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペラジン－１－カルボキシラート（７．２３ｇ、８５．１％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{29}H_{41}N_9O_4$ 理論値５７９、測定値ｍ／ｚ＝５８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１０】

ステップ８：５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［４－（ピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミドトリフルオロアセタート

【化２７６】



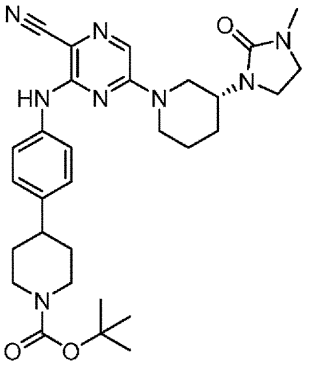
[0399] ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペラジン－１－カルボキシラート（２．６５ｇ、４．５７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５ｍＬ）及びＴＦＡ（１５ｍＬ）中で撹拌した。３０分後に、混合物を濃縮して、５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１

－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［４－（ピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミドトリフルオロアセタート（２．７１ｇ、１００％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{24}H_{33}N_9O_2$ 理論値４７９、測定値ｍ／ｚ＝４８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１１】

ステップ９：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート

【化２７７】

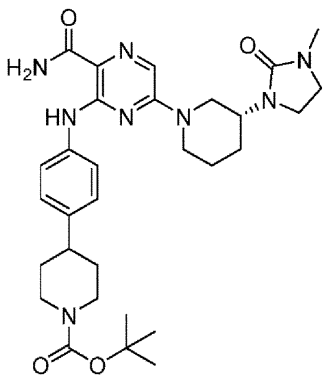


［0401］３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル（２４４ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２１１ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（５６．４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１５６．３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７４３４ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2により５回バックフィルした。混合物を１００℃で９０分間撹拌した。混合物をセライトによりろ過してＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃで洗浄し、濃縮し、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（２５９ｍｇ、６０．７％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{30}H_{40}N_8O_3$ 理論値５６０、測定値ｍ／ｚ＝５６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１２】

ステップ１０：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート

【化２７８】



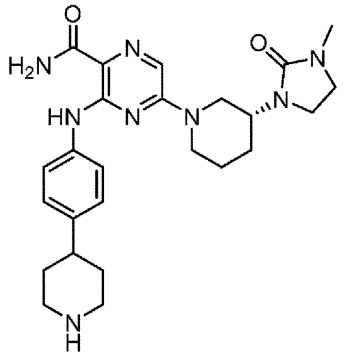
［0403］H_2O_2（水中３０％、２．５０ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブ

チル４－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（２５９ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１５０．５ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）の混合物に添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃを添加し、有機相をH_2O及び塩水で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（２５２ｍｇ、９４％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{30}H_{42}N_8O_4$ 理論値５７８、測定値ｍ／ｚ＝５７９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１３】

ステップ１１：５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［４－（ピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミド

【化２７９】



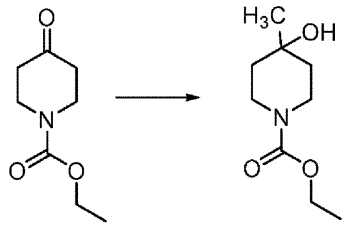
［0405］ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（２５２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、塩化水素（ジオキサン中４Ｍ、２．７２ｍＬ、１０．８９ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を除去して、５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［４－（ピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミド（２０９ｍｇ、定量的）を得た。

【０４１４】

実施例２：５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［４－（４－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミド

ステップ１：エチル４－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート

【化２８０】



［0408］ジエチルエーテル（１００．００ｍＬ）中のエチル４－オキソピペリジン－１

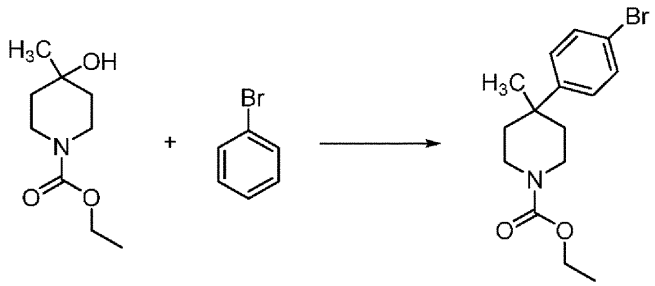
－カルボキシラート（１０．００ｇ、５８．４１ｍｍｏｌ）の溶液を－３０℃に冷却し、クロロ（メチル）マグネシウム（２３．４０ｍＬ、５．２４ｇ、７０．１０ｍｍｏｌ）（ＴＨＦ中の３Ｍ溶液）を添加した。得られた混合物を０℃で２時間撹拌し、ＴＬＣは出発材料を示さなかった。反応を５０ｍＬの塩化アンモニウム溶液でクエンチし、白色固体が沈殿した。固体をろ過し、ＤＣＭで洗浄した。合わせた溶液の水層を分離し、ＤＣＭで２回洗浄した。合わせた有機溶液をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンを用いて、粗生成物をＩＳＣＯシリカゲルカラム（４０ｇ）により精製した。エチル４－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（８．７ｇ、収率７９．５％）を単離した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ），３．２８（ｄｔ，Ｊ＝１４．２，７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），１．２９－１．２２（ｍ，６Ｈ）。

【０４１５】

ステップ２：エチル４－（４－ブロモフェニル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート

【化２８１】



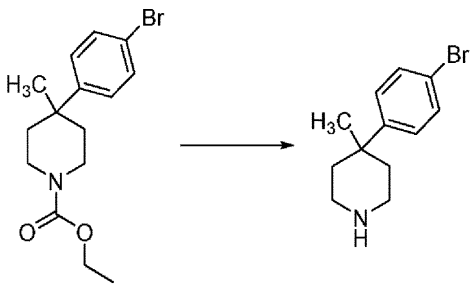
[0410] ブロモベンゼン（２５．８３ｇ、１６４．５０ｍｍｏｌ）中のエチル４－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（３．０８ｇ、１６．４５ｍｍｏｌ）を０℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸（２４．６９ｇ、１６４．５０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。溶液を氷中に注ぎ、１Ｎの$NaOH$溶液で塩基性にし、ＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。ＥｔＯＡｃ／ヘキサン（０～５０％）を用いて、粗製油をＩＳＣＯシリカゲルカラム（４０ｇ）により精製し、エチル４－（４－ブロモフェニル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（４．３ｇ、収率８０．１％）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４８－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，２Ｈ），４．１２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５６－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．３８（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｂｒ，２Ｈ），１．６８（ｂｒ，２Ｈ），１．２８－１．２１（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ：$C_{15}H_{20}BrNO_2$　理論値：３２５、測定値：ｍ／ｚ＝３２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１６】

ステップ３：４－（４－ブロモフェニル）－４－メチルピペリジン

【化２８２】

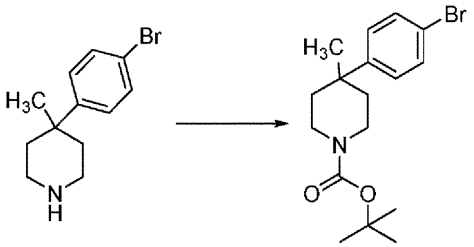


[0412] ＥｔＯＨ（７５ｍＬ）中のエチル４－（４－ブロモフェニル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（７．００ｇ、２１．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化カリウム（２４．０８ｇ、４２９．１４ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を８０℃で一晩加熱した。ＬＣＭＳは、出発材料が残存しないことを示した。溶媒を減圧により蒸発させ、残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）中に溶解させ、水（２０ｍＬ）で洗浄した。水層をＤＣＭ（２０ｍＬｘ５）で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、５．４５ｇの４－（４－ブロモフェニル）－４－メチルピペリジンが粗生成物として定量的収率で得られ、これをさらに精製することなく直接次のステップに使用した。ＬＣＭＳ：$C_{12}H_{16}BrN$ 理論値：２５３、測定値：ｍ／ｚ＝２５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１７】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモフェニル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート

【化２８３】



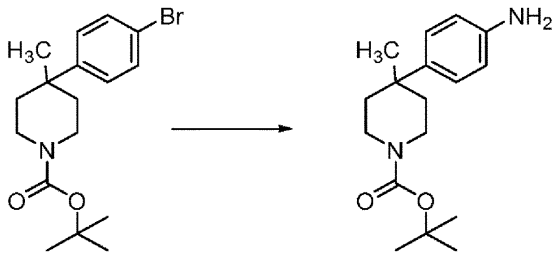
[0414] ４－（４－ブロモフェニル）－４－メチルピペリジン（５．４０ｇ、２１．２５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（７５．００ｍＬ）中に溶解させ、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（７．４２ｇ、３３．９９ｍｍｏｌ）をゆっくり添加し、反応を室温で１時間撹拌した。反応溶液を水で洗浄した後、塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。ＩＳＣＯシリカゲルカラム精製により、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモフェニル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（７．４ｇ、収率９８．３％）が得られた。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４８－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．１６（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．８，７．８，３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．００（ｂｒ，２Ｈ），１．７１－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ）ＬＣＭＳ：$C_{12}H_{16}BrN$ 理論値：２５３、測定値：ｍ／ｚ＝２５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１８】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート

【化２８４】



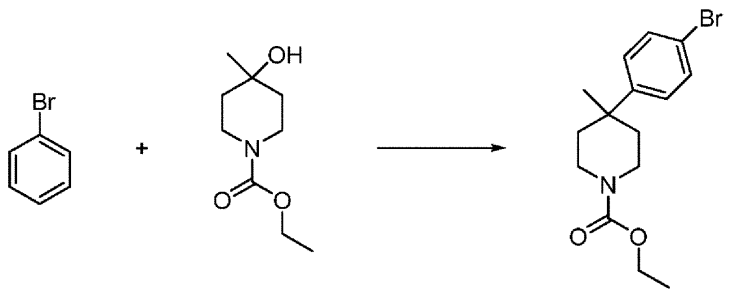
[0416] １５ｍＬの無水ＴＨＦ中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモフェニル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（２．６０ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）、｛［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝ジシクロヘキシルホスファン（６５．００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（６８．００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びＬｉＨＭＤＳ（１４．７０ｍＬ、２．４６ｇ、１４．６８ｍｍｏｌ）、この溶液に窒素ガスをバブ

リングし、N_2保護下において６５℃で一晩撹拌した。ＴＬＣは、出発材料が残存しないことを示した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水及び塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。０～６０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンを用いて粗生成物をＩＳＣＯシリカゲルカラムにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１．４２ｇ、収率６６．６％）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．１４－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．７０－６．６４（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｓ，２Ｈ），３．４９－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．００（ｂｒ，２Ｈ），１．６４－１．５８（ｍ，２Ｈ）１．４５（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｓ，３Ｈ）ＬＣＭＳ：$C_{17}H_{26}N_2O_2$ 理論値：２９０、測定値：ｍ／ｚ＝２９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１９】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート

【化２８５】

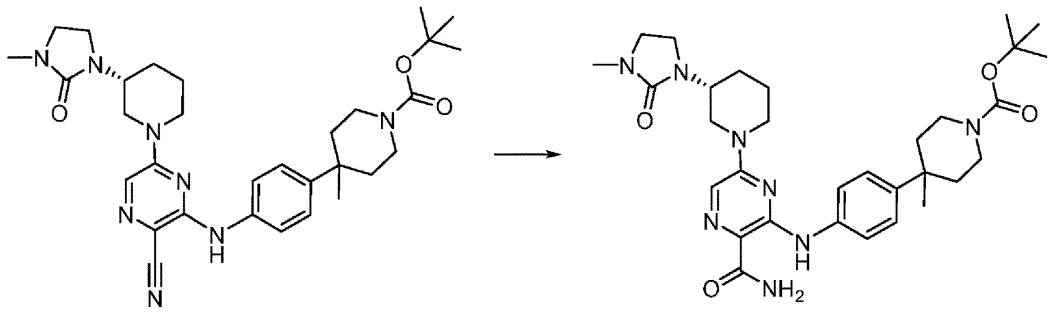


［0418］３０ｍＬのジオキサン中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（０．６４ｇ、２．１９ｍｍｏｌ）、３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル（０．６１ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．８６ｇ、５．７０ｍｍｏｌ）、パラジウムアセタート（１４０．８９ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、及び［２’－（ジフェニルホスファニル）－［１，１’－ビナフタレン］－２－イル］ジフェニルホスファンＢＩＮＡＰ（３９０．７６ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、この溶液に窒素ガスをバブリングし、窒素保護下において１１５℃で２時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、２５０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、ろ過した。ろ液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ（０～１００％）を用いてＩＳＣＯシリカゲルカラムにより精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１．０９ｇ、収率１００％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{31}H_{42}N_8O_3$ 理論値：５７４、測定値：ｍ／ｚ＝５７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２０】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート

【化２８６】



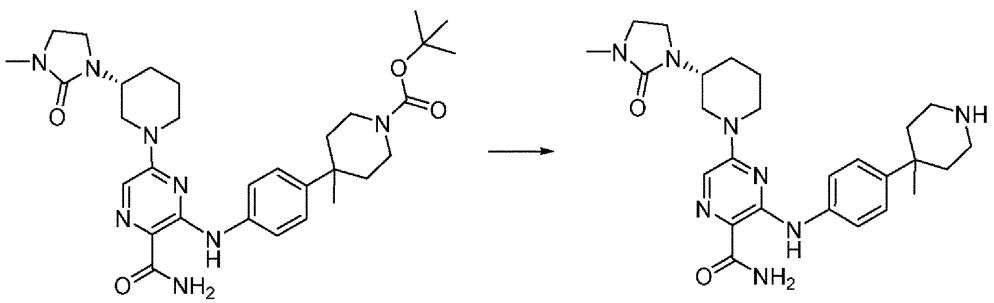
[0420] ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１．０９ｇ、１．９ｍｍｏｌ）をメタノール（２５．００ｍＬ）及びＤＭＳＯ（５．００ｍＬ）中に溶解させ、炭酸セシウム（３２５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を添加してから、３０％のH_2O_2溶液（２．３１ｇ、３ｍＬ、２０．３６ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間攪拌した。ＬＣＭＳは、出発材料が残存しないことを示した。１０ｍＬのアセトニトリルを添加し、５分間攪拌し、溶媒を全て蒸発させた。残渣を２００ｍＬのＥｔＯＡｃ中に溶解させ、水で３回洗浄し、Na_2SO_4、上で乾燥させ、濃縮した。３０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン、次に０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭを用いるＩＳＣＯシリカゲルカラム（２４ｇ）精製。ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１．００ｇ、収率８２．９％）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１０．８４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．１８（ｓ，１Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８１（ｍ，１Ｈ），３．４９（ｂｒ，２Ｈ），３．４３－３．２６（ｍ，５Ｈ），３．０８（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），２．０２－ １．９７（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｔｄ，Ｊ＝１１．７，３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．６５（ｍ，３Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ：$C_{31}H_{44}N_8O_4$ 理論値：５９２、測定値：ｍ／ｚ＝５９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２１】

ステップ８：５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［４－（４－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミド

【化２８７】



[0422] ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（

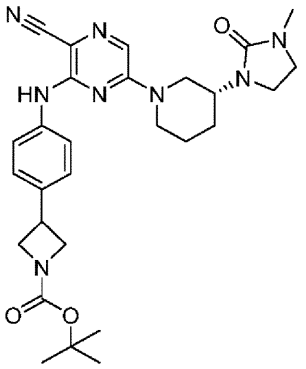
３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（２００．００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）をジオキサン中４ＮのＨＣｌ（２ｍＬ）中に溶解させ、室温で３０分間撹拌し、溶媒を蒸発させて、５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［４－（４－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミドを粗生成物として定量的収率で得られ、これをさらに精製することなく直接次のステップに使用した。ＬＣＭＳ：$C_{26}H_{36}N_8O_2$ 理論値：４９２、測定値：ｍ／ｚ＝４９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２２】

実施例３：３－｛［４－（アゼチジン－３－イル）フェニル］アミノ｝－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミドの合成

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アゼチジン－１－カルボキシラート

【化２８８】

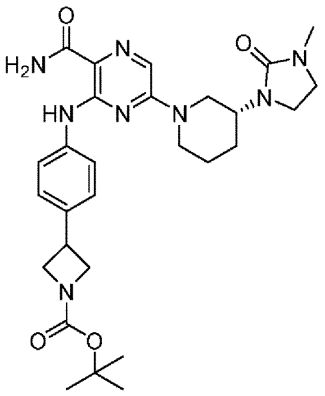


［0425］３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル（２０７ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－アミノフェニル）アゼチジン－１－カルボキシラート（１６０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（８４７ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（５ｍＬ）を含むバイアルに入れた。混合物が泡立つまでバイアルを真空に引いてから、ヘッドスペースをアルゴンにより５サイクルにわたってバックフィルした。ＢＩＮＡＰ（８０．４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及び酢酸パラジウム（ＩＩ）（２９．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルを真空に引き、ヘッドスペースをアルゴンにより５サイクルにわたってバックフィルした。混合物を９０℃で一晩加熱した。混合物を水で希釈し、ＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空内で濃縮した。０～１０％のＭｅＯＨ／酢酸エチルグラジエントで溶出される２４ｇのシリカゲルカラムにおけるフラッシュクロマトグラフィーにより粗残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アゼチジン－１－カルボキシラート（２５７ｍｇ、７４．８％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{28}H_{36}N_8O_3$ 理論値５３２、測定値：ｍ／ｚ＝５３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２３】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アゼチジン－１－カルボキシラート

【化２８９】

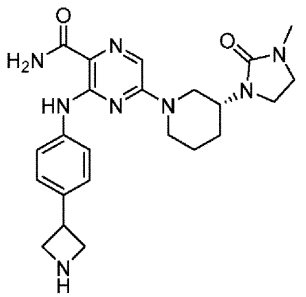


[0427] ｔｅｒｔ－ブチル３－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アゼチジン－１－カルボキシラート（２５７ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（６ｍＬ）及びＤＭＳＯ（３ｍＬ）中に溶解させた。炭酸セシウム（１５７ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を添加した後、１．５ｍＬの３５％のH_2O_2を溶解した。３時間後に、４ｍＬのＡＣＮを添加した。２０分後に、混合物を酢酸エチルで希釈し、水で３回洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空内で濃縮した。０～１０％のＭｅＯＨ／酢酸エチルグラジエントで溶出される２４ｇのシリカゲルカラムにおけるフラッシュクロマトグラフィーにより粗残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アゼチジン－１－カルボキシラート（２６１ｍｇ、９８．２％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{28}H_{38}N_8O_4$ 理論値５５０、測定値ｍ／ｚ＝５５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２４】

ステップ３：３－｛［４－（アゼチジン－３－イル）フェニル］アミノ｝－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミド

【化２９０】



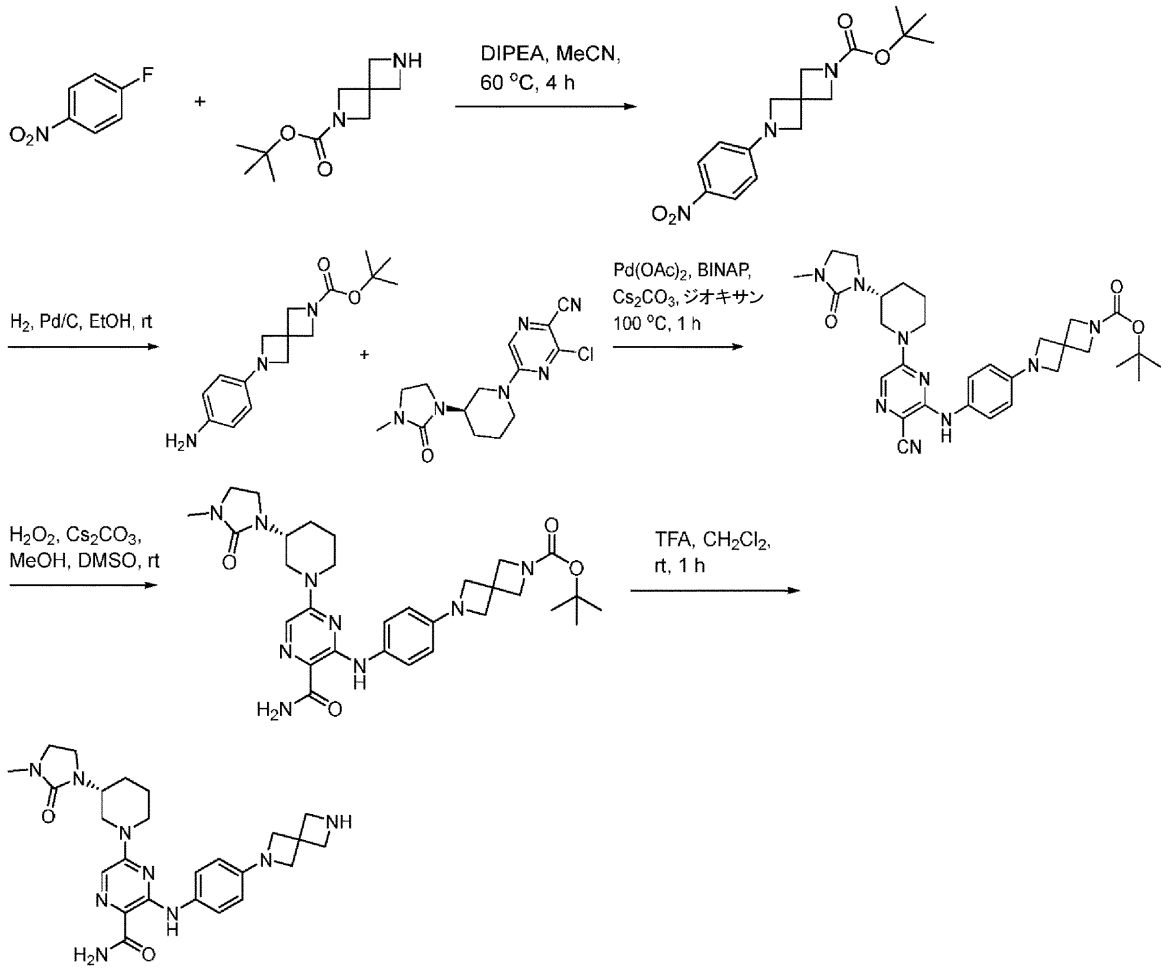
[0429] ｔｅｒｔ－ブチル３－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］アゼチジン－１－カルボキシラート（２６１．００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）中で１５分間撹拌し、真空内で濃縮してから凍結乾燥して、３－｛［４－（アゼチジン－３－イル）フェニル］アミノ｝－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミド（２６５ｍｇ、１００％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{23}H_{30}N_8O_2$ 理論値４５１、測定値：ｍ／ｚ＝４５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２５】

実施例４：（Ｒ）－３－（（４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル

）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化２９１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－ニトロフェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

［0432］ｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（５１５ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（１．８１ｍＬ、１０．４ｍｍｏｌ）及び４－フルオロニトロベンゼン（３６７ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で４時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ及びH_2Oを添加した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、ＭＰＬＣ（ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－ニトロフェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（４９１ｍｇ、５９．２％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{16}H_{21}N_3O_4$ 理論値３１９、測定値：ｍ／ｚ＝３２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－アミノフェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

［0434］Ｐｄ／Ｃ（１６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－ニトロフェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（４９１ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の混合物を排気し、H_2により５回バックフィルした。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物をセライトによりろ過し、ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨで洗浄し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－アミノフェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（４３９ｍｇ、９８

．７％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{16}H_{23}N_3O_2$ 理論値２８９、測定値：ｍ／ｚ＝２９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２７】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（４－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

［0436］ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－アミノフェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（２４５ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル（２７２ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（６２．８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、［２’－（ジフェニルホスファニル）－［１，１’－ビナフタレン］－２－イル］ジフェニルホスファン（１７４ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（８２９ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2により５回バックフィルした。ジオキサン（４ｍＬ）を添加した。混合物を１００℃で９０分間攪拌した。混合物をセライトによりろ過し、ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃで洗浄し、濃縮し、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（２７２ｍｇ、５５．９％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{30}H_{39}N_9O_3$ 理論値５７３、測定値：ｍ／ｚ＝５７４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２８】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

［0438］H_2O_2（H_2O中３０％、０．８０ｍＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル６－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（２７２ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１５４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）の混合物に添加した。混合物を室温で３０分間攪拌した。混合物を濃縮した。ＥｔＯＡｃを添加し、有機相をH_2O及び塩水で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（１４２ｍｇ、５０．６％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{30}H_{41}N_9O_4$ 理論値５９１、測定値：ｍ／ｚ＝５９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２９】

ステップ５：（Ｒ）－３－（（４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド

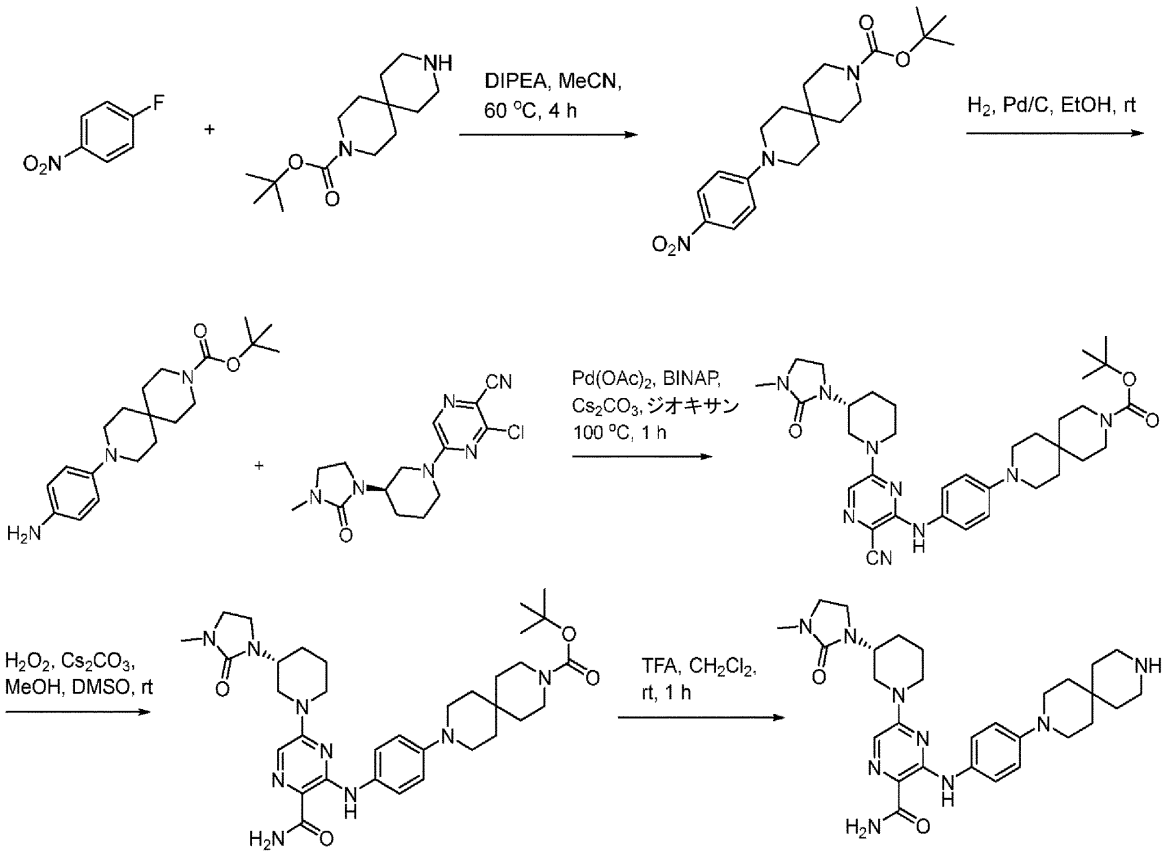
［0440］ｔｅｒｔ－ブチル６－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（１４２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、CH_2Cl_2（２ｍＬ）及びＴＦＡ（０．４ｍＬ）の混合物を室温で１時間攪拌した。揮発性物質を除去して、３－［（４－｛２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル｝フェニル）アミノ］－５－［（３Ｒ

）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミド（１１７ｍｇ、９９．２％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{25}H_{33}N_9O_2$ 理論値４９１、測定値：ｍ／ｚ＝４９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３０】

実施例５：（Ｒ）－３－（（４－（３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化２９２】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル９－（４－ニトロフェニル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート

［0443］４－フルオロニトロベンゼン（５５４．７ｍｇ、３．９３ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（２０ｍＬ）、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（２．７４ｍＬ、１５．７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（１０００ｍｇ、３．９３ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で一晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ及びH_2Oを添加した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、ＭＰＬＣ（ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル９－（４－ニトロフェニル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（１２８７．００ｍｇ、８７．２％）を得た。$C_{20}H_{29}N_3O_4$ 理論値３７５、測定値：ｍ／ｚ＝３７６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３１】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル９－（４－アミノフェニル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート

［0445］ｔｅｒｔ－ブチル９－（４－ニトロフェニル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（１．２９ｇ、３．４３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ（３６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）の混合物を排気し、H_2により５回バックフィルした。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物をセライトによりろ過し、

ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨで洗浄し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル９－（４－アミノフェニル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（８７１ｍｇ、７３．５％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{20}H_{31}N_3O_2$ 理論値３４５、測定値：ｍ／ｚ＝３４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３２】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－９－（４－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート

［0447］ｔｅｒｔ－ブチル９－（４－アミノフェニル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（１６２．６ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル（１５１ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（３４．９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、［２’－（ジフェニルホスファニル）－［１，１’－ビナフタレン］－２－イル］ジフェニルホスファン（９６．７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（４６０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2により５回バックフィルした。混合物を１００℃で９０分間撹拌した。混合物をセライトによりろ過し、ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃで洗浄し、濃縮し、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル９－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（２０４ｍｇ、６８．８％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{34}H_{47}N_9O_3$ 理論値６２９、測定値：ｍ／ｚ＝６３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３３】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－９－（４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート

［0449］H_2O_2（H_2O中３０％、０．５５ｍＬ、０．００ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル９－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（２０４ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１０６ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（６ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．３ｍＬ）の混合物に添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を濃縮した。ＥｔＯＡｃを添加し、有機相をH_2O及び塩水で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル９－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（９５．００ｍｇ、４５％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{34}H_{49}N_9O_4$ 理論値６４７、測定値：ｍ／ｚ＝６４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３４】

ステップ５：（Ｒ）－３－（（４－（３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド

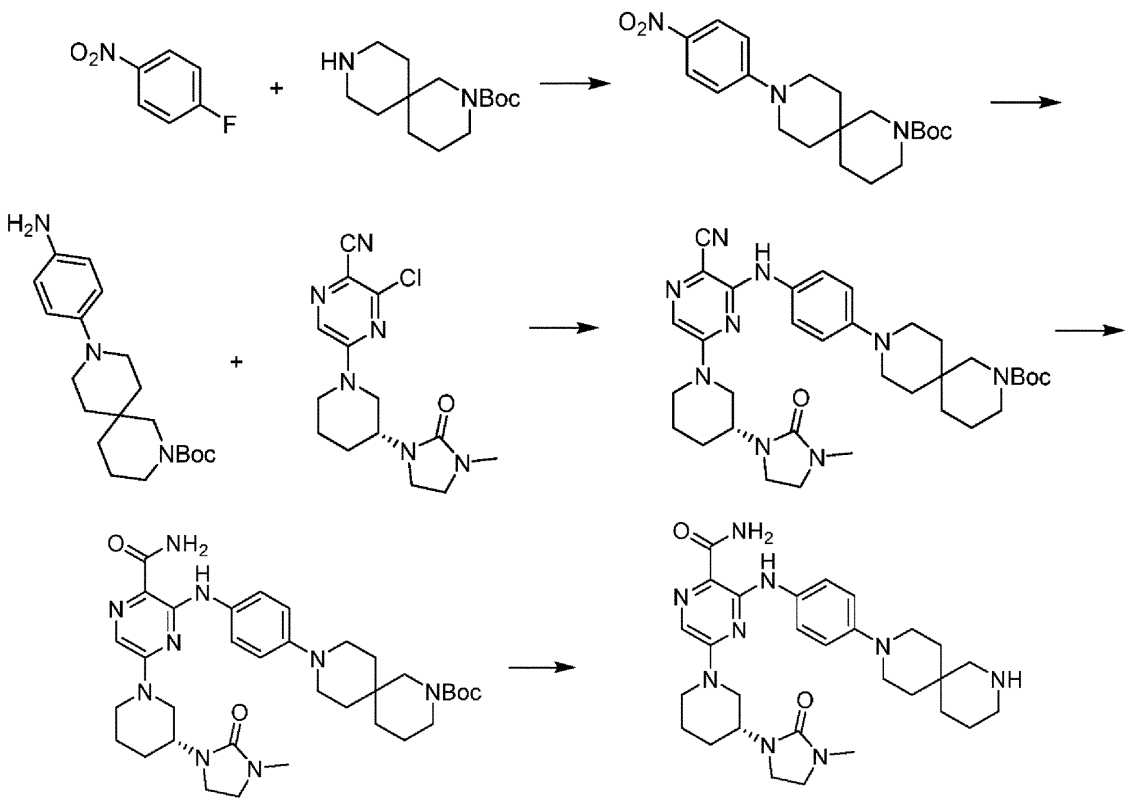
［0451］ｔｅｒｔ－ブチル９－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（２５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、CH_2Cl_2（１ｍＬ）及びＴＦＡ（０．２ｍＬ）の混合物を室温で１時間撹拌した。揮発性物質を除去して、３－［（４－｛３

，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル｝フェニル）アミノ］－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミド（２１．００ｍｇ、９９．４％）を得た。ＬＣＭＳ：Ｃ$_{29}$Ｈ$_{41}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{2}$　理論値５４７、測定値：ｍ／ｚ＝５４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３５】

実施例６：（Ｒ）－３－（（４－（２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化２９３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル９－（４－ニトロフェニル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－カルボキシラート

［0454］パラ－フルオロニトロベンゼン（１当量）及びスピロ環式アミン（１当量）をＤＭＦ中で混ぜ合わせた後、炭酸カリウム（２当量）を添加した。反応混合物を６５℃で５時間攪拌してから、室温まで冷却した。次に、反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配させ、有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過した。この溶液を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル９－（４－ニトロフェニル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－カルボキシラートを得た。ＬＣＭＳ　Ｃ$_{20}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{4}$　理論値：３７５．５、測定値：ｍ／ｚ＝３７６．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル９－（４－アミノフェニル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－カルボキシラート

［0456］この実施例６のステップ１からの粗材料をエタノール及び水（１０：１）中に溶解させた。塩化アンモニウム（３．５当量）及び鉄（３当量）を添加した後、激しく攪拌し、９０℃で４時間加熱した。次に、反応をまだ熱いうちにセライトによりろ過し、セライトをさらに酢酸エチルで洗浄した。得られた溶液を酢酸エチルと水の間で分配させた。水層を分離し、酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィにより、ｔｅｒｔ－ブチル９－（４－アミノフェニル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－カルボ

キシラート（２ステップで５２％）を提供した。ＬＣＭＳ　$C_{20}H_{31}N_3O_2$　理論値：３４５．５９、測定値：ｍ／ｚ＝３４６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３７】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－９－（４－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－カルボキシラート

［0458］クロロピリミジン中間体（Ｒ）－３－クロロ－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル、ｔｅｒｔ－ブチル９－（４－アミノフェニル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－カルボキシラート、$Pd(OAc)_2$（０．１５当量）、ＢＩＮＡＰ（０．１５当量）、及び炭酸セシウム（２当量）をマイクロ波管中で混ぜ合わせた後、ジオキサン（０．２５Ｍ）を添加した。窒素を３０秒間十分にバブリングした後、フタをした。９０℃に加熱した後、その温度で３時間維持して暗色の反応混合物が得られ、これをＬＣＭＳでモニターした。次に、反応を冷却し、セライトによりろ過し、酢酸エチル／メタノールで洗浄した。粗材料をシリカに負荷し、クロマトグラフ（シリカ、ＤＣＭ中の０～１０％のメタノール）を行い、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－９－（４－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－カルボキシラート（４０％）を提供した。ＬＣＭＳ　$C_{34}H_{47}N_9O_3$　理論値：６２９．８１、測定値：ｍ／ｚ＝６３０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３８】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－９－（４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－カルボキシラート

［0460］次に、この材料をメタノール／ＤＭＳＯ（１０：１）中に溶解させ、ＮａＯＨのペレットを添加した。反応を５分間撹拌した後、３５％の過酸化物溶液（反応物１ｍｍｏｌ当たり２ｍＬの溶液）を添加した。この反応混合物を３時間撹拌してから、酢酸エチルと水の間で分配させた。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。クロマトグラフィ（ＤＣＭ中０～１０％のメタノール）により、（Ｒ）－３－（（４－（２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド（収率９０％）を提供した。ＬＣＭＳ　$C_{34}H_{49}N_9O_4$　理論値：６４７．８、測定値：ｍ／ｚ＝６４８．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４３９】

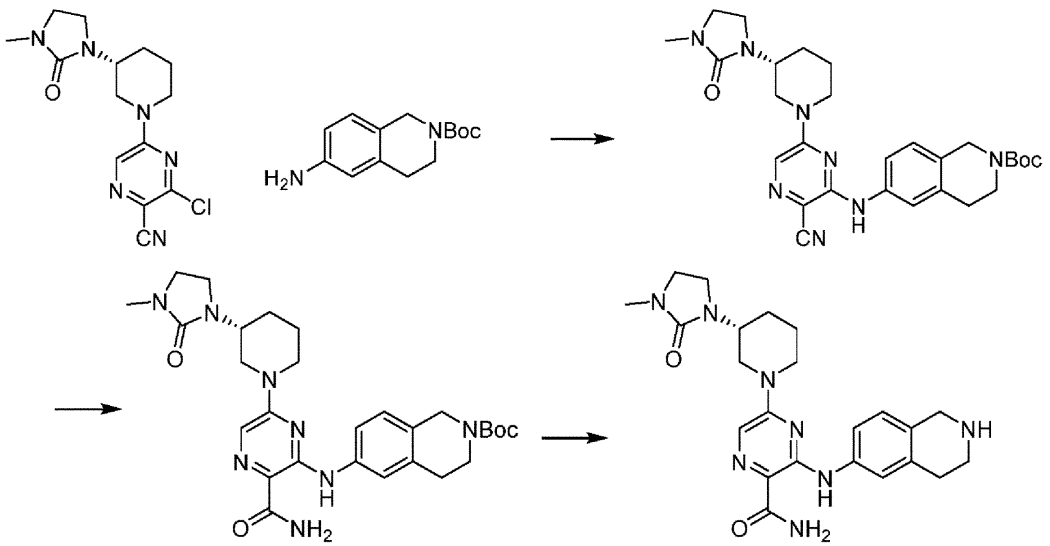
ステップ５：（Ｒ）－３－（（４－（２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド

［0462］（Ｒ）－３－（（４－（２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドをＤＣＭ：ＴＦＡ（５：１比、０．２Ｍ）中に溶解させ、反応を４時間撹拌した。反応混合物をロータリーエバポレータにより濃縮した後、ジエチルエーテル中に懸濁させた。この懸濁液を超音波処理した後、ロータリーエバポレータにより濃縮し、さらに１６時間乾燥させて、（Ｒ）－３－（（４－（２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドを得た。ＬＣＭＳ　$C_{29}H_{41}N_9O_2$　理論値：５４７．７、測定値：ｍ／ｚ＝５４８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４０】

実施例７：（Ｒ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）－３－（（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化２９４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート

[0465] （Ｒ）－３－クロロ－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル、アニリン、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（０．１５当量）、ＢＩＮＡＰ（０．１５当量）、及び炭酸セシウム（２当量）をマイクロ波管中で混ぜ合わせた後、ジオキサン（０．２５Ｍ）を添加した。窒素を３０秒間十分にバブリングした後、フタをした。９０℃に加熱した後、その温度で３時間維持して暗色の反応混合物が得られ、これをＬＣＭＳでモニターした。次に、反応を冷却し、セライトによりろ過し、酢酸エチル／メタノールで洗浄した。粗材料をシリカに負荷し、クロマトグラフ（シリカ、ＤＣＭ中０～１０％のメタノール）を行い、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラートを提供した。ＬＣＭＳ　$C_{28}H_{36}N_8O_3$ 理論値：５３２．７、測定値：ｍ／ｚ＝５３３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４１】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート

[0467] ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラートをメタノール／ＤＭＳＯ（１０：１）中に溶解させ、ＮａＯＨのペレットを添加した。反応を５分間攪拌した後、３５％の過酸化物溶液（反応物１ｍｍｏｌ当たり２ｍＬの溶液）を添加した。この反応混合物を３時間攪拌してから、酢酸エチルと水の間で分配させた。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。クロマトグラフィ（ＤＣＭ中０～１０％のメタノール）により、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（２ステップで１８％）を提供した。ＬＣＭＳ　$C_{28}H_{38}N_8O_4$ 理論値：５５０．７、測定値

：ｍ／ｚ＝５５１．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４２】

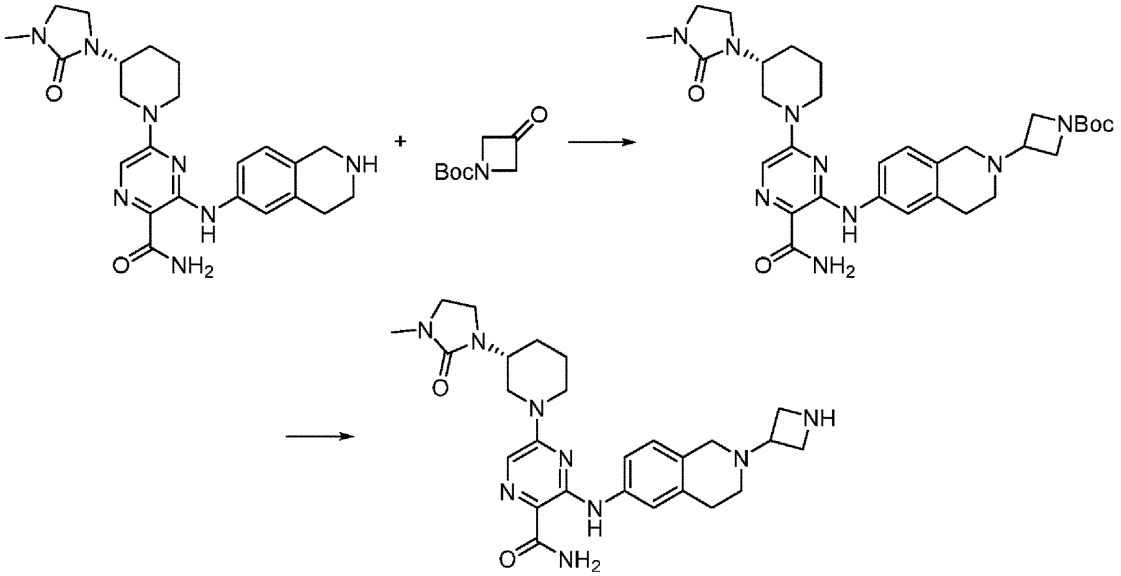
ステップ３：（Ｒ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）－３－（（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミド

［0469］ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラートをＤＣＭ：ＴＦＡ（５：１比、０．２Ｍ）中に溶解させ、反応を４時間撹拌した。反応混合物をロータリーエバポレータにより濃縮した後、ジエチルエーテル中に懸濁させた。この懸濁液を超音波処理した後、ロータリーエバポレータにより濃縮し、さらに１６時間乾燥させてから、次のステップで使用した。ＬＣＭＳ　$C_{23}H_{30}N_8O_2$　理論値：４５０．５、測定値：ｍ／ｚ＝４５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４３】

実施例８：（Ｒ）－３－（（２－（アゼチジン－３－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

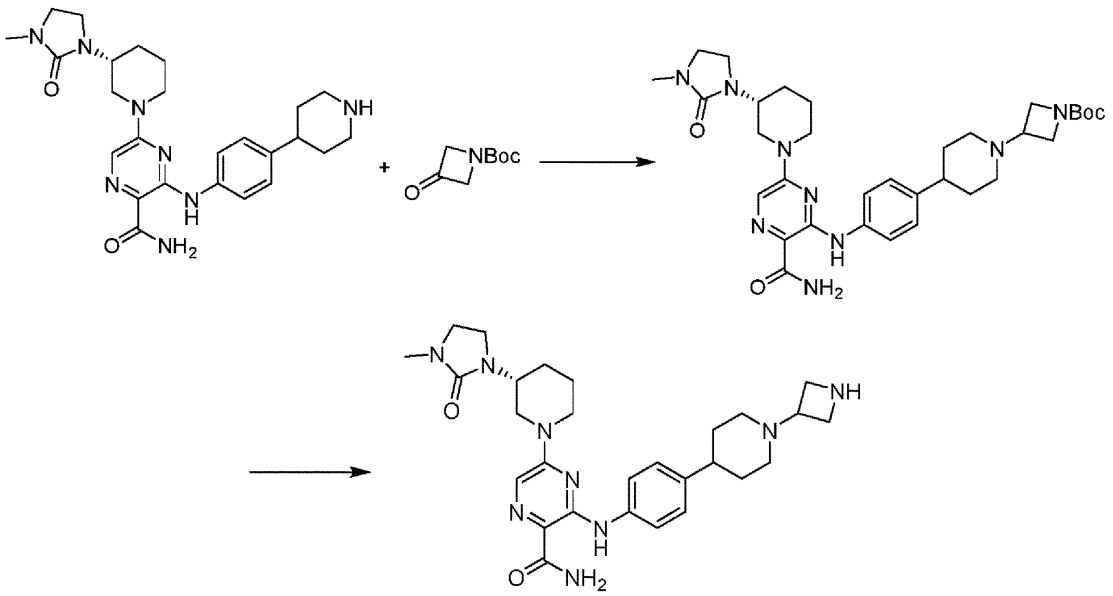
【化２９５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（６－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート

［0472］（Ｒ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）－３－（（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミドをｔｅｒｔ－ブチル３－オキソアゼチジン－１－カルボキシラート（１当量）と混ぜ合わせ、ＤＣＥ及びＴＥＡ（１０：１、０．１Ｍ）の溶液中で５分間撹拌した。次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５当量）を添加し、反応を室温で５時間撹拌した。次に、反応を酢酸エチルと水の間で分配させた。有機層を分離し、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（６－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート（収率９０％）を得た。ＬＣＭＳ　$C_{31}H_{43}N_9O_4$　理論値：６０５、測定値：ｍ／ｚ＝６０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

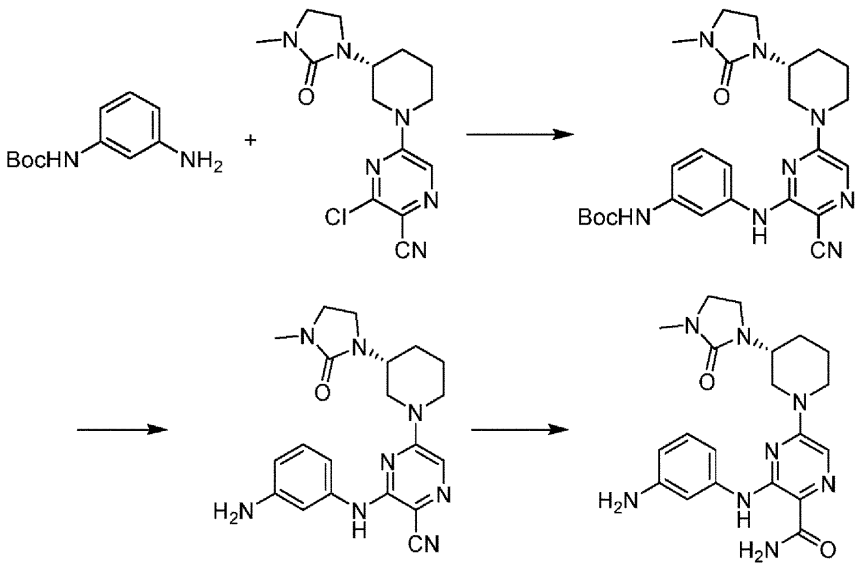
【０４４４】
ステップ２：（Ｒ）－３－（（２－（アゼチジン－３－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド
［0474］ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（６－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）アゼチジン－１－カルボキシラートをＤＣＭ：ＴＦＡ（５：１比、０．２Ｍ）中に溶解させ、反応を４時間撹拌した。反応混合物を濃縮した後、ジエチルエーテル中に懸濁させた。この懸濁液を超音波処理した後、濃縮し、１６時間乾燥させて、（Ｒ）－３－（（２－（アゼチジン－３－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド（収率９５％）を得た。ＬＣＭＳ　$C_{26}H_{35}N_9O_2$　理論値：５０５、測定値：ｍ／ｚ＝５０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４４５】
実施例９：（Ｒ）－３－（（４－（１－（アゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成
【化２９６】



［0476］アミン中間体をｔｅｒｔ－ブチル３－オキソアゼチジン－１－カルボキシラート（１当量）と混ぜ合わせ、ＤＣＥ及びＴＥＡ（１０：１、０．１Ｍ）の溶液中で５分間撹拌した。次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５当量）を添加し、反応を室温で５時間撹拌した。次に、反応を酢酸エチルと水の間で分配させた。有機層を分離し、塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過した。次に、粗中間体をＤＣＭ：ＴＦＡ（５：１比、０．２Ｍ）中に溶解させ、反応を４時間撹拌した。反応混合物をロータリーエバポレータにより濃縮した後、ジエチルエーテル中に懸濁させた。この懸濁液を超音波処理した後、ロータリーエバポレータにより濃縮し、さらに１６時間乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル３－オキソアゼチジン－１－カルボキシラート（２ステップで９５％）を得た。ＬＣＭＳ　$C_{41}H_{47}N_{11}O_6$　理論値：７８９．９、測定値：ｍ／ｚ＝７９０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４４６】
実施例１０：（Ｒ）－３－（（３－アミノフェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボ

キサミドの合成

【化２９７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（３－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）カルバマート

[0479] （Ｒ）－３－クロロ－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル、ｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノフェニル）カルバマート（１当量）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（０．１５当量）、ＢＩＮＡＰ（０．１５当量）、及び炭酸セシウム（２当量）をマイクロ波管中で混ぜ合わせた後、ジオキサン（０．２５Ｍ）を添加した。窒素を３０秒間十分にバブリングした後、フタをした。混合物を９０℃で３時間撹拌した。次に、反応を冷却し、セライトによりろ過し、酢酸エチル／メタノールで洗浄した。粗材料をＭＰＬＣ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（３－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）カルバマート（収率４５％）を得た。ＬＣＭＳ　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{32}$Ｎ$_8$Ｏ$_3$　理論値：４９２．６、測定値：ｍ／ｚ＝４９３．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４７】

ステップ２：（Ｒ）－３－（（３－アミノフェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル

[0481] ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（３－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）カルバマートをＤＣＭ：ＴＦＡ（５：１比、０．２Ｍ）中に溶解させ、反応を４時間撹拌した。反応混合物をロータリーエバポレータにより濃縮した後、ジエチルエーテル中に懸濁させた。この懸濁液を超音波処理した後、ロータリーエバポレータにより濃縮し、さらに１６時間乾燥させて、（Ｒ）－３－（（３－アミノフェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル（粗収率１００％）を得た。ＬＣＭＳ　Ｃ$_{20}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_8$Ｏ　理論値：３９２．５、測定値：ｍ／ｚ＝３９３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４８】

ステップ３：（Ｒ）－３－（（３－アミノフェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド

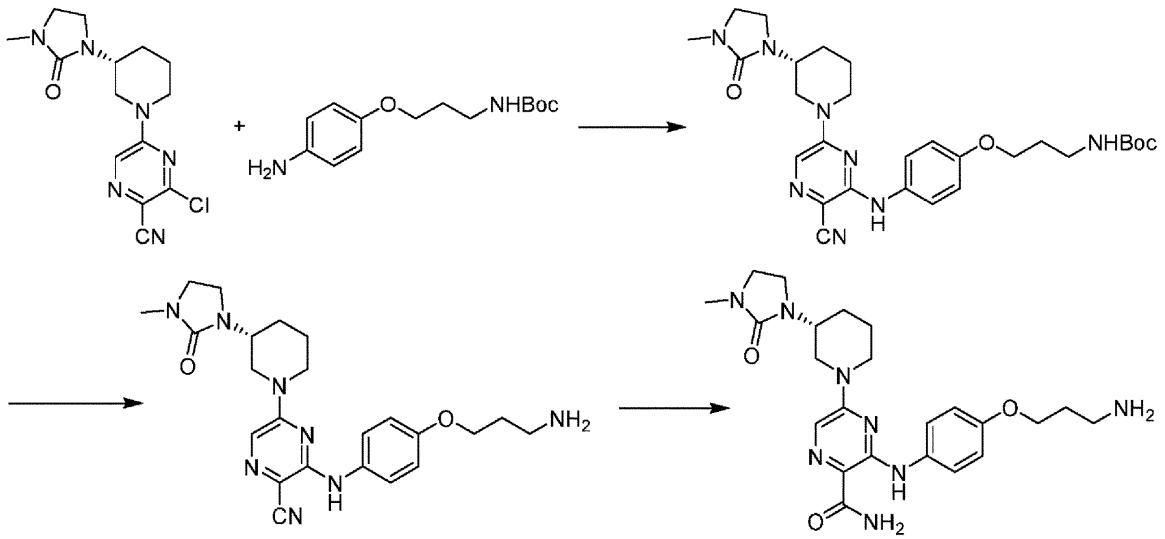
[0483] （Ｒ）－３－（（３－アミノフェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－

２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリルをメタノール／ＤＭＳＯ（１０：１）中に溶解させ、ＮａＯＨのペレットを添加した。反応を５分間攪拌した後、３５％の過酸化物溶液（反応物１ｍｍｏｌ当たり２ｍＬの溶液）を添加した。この反応混合物を３時間攪拌してから、酢酸エチルと水の間で分配させた。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、ＭＰＬＣ（ＤＣＭ中０～１０％のメタノール）により精製して、（Ｒ）－３－（（３－アミノフェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドを提供した。ＬＣＭＳ　$C_{20}H_{26}N_8O_2$　理論値：４１０．５、測定値：ｍ／ｚ＝４１１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４９】

実施例１１：（Ｒ）－３－（（４－（３－アミノプロポキシ）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化２９８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（３－（４－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）プロピル）カルバマート

［0486］（Ｒ）－３－クロロ－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（４－アミノフェノキシ）プロピル）カルバマート（１当量）、$Pd(OAc)_2$（０．１５当量）、ＢＩＮＡＰ（０．１５当量）、及び炭酸セシウム（２当量）をマイクロ波管中で混ぜ合わせた後、ジオキサン（０．２５Ｍ）を添加した。窒素を３０秒間十分にバブリングした後、フタをした。混合物を９０℃で３時間攪拌した。次に、反応を冷却し、セライトによりろ過し、酢酸エチル／メタノールで洗浄した。粗材料をＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（３－（４－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）プロピル）カルバマート（収率５２％）を得た。ＬＣＭＳ　$C_{28}H_{38}N_8O_4$　理論値：５５０、測定値：ｍ／ｚ＝５５１．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５０】

ステップ２：（Ｒ）－３－（（４－（３－アミノプロポキシ）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル

［0488］ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（３－（４－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イ

ル）アミノ）フェノキシ）プロピル）カルバマートをＤＣＭ：ＴＦＡ（５：１比、０．２Ｍ）中に溶解させ、反応を４時間撹拌した。反応混合物をロータリーエバポレータにより濃縮した後、ジエチルエーテル中に懸濁させた。この懸濁液を超音波処理した後、ロータリーエバポレータにより濃縮し、さらに１６時間乾燥させて、（Ｒ）－３－（（４－（３－アミノプロポキシ）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル（粗収率１００％）を得た。ＬＣＭＳ　$C_{23}H_{30}N_8O_2$　理論値：４５０．６、測定値：ｍ／ｚ＝４５１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５１】

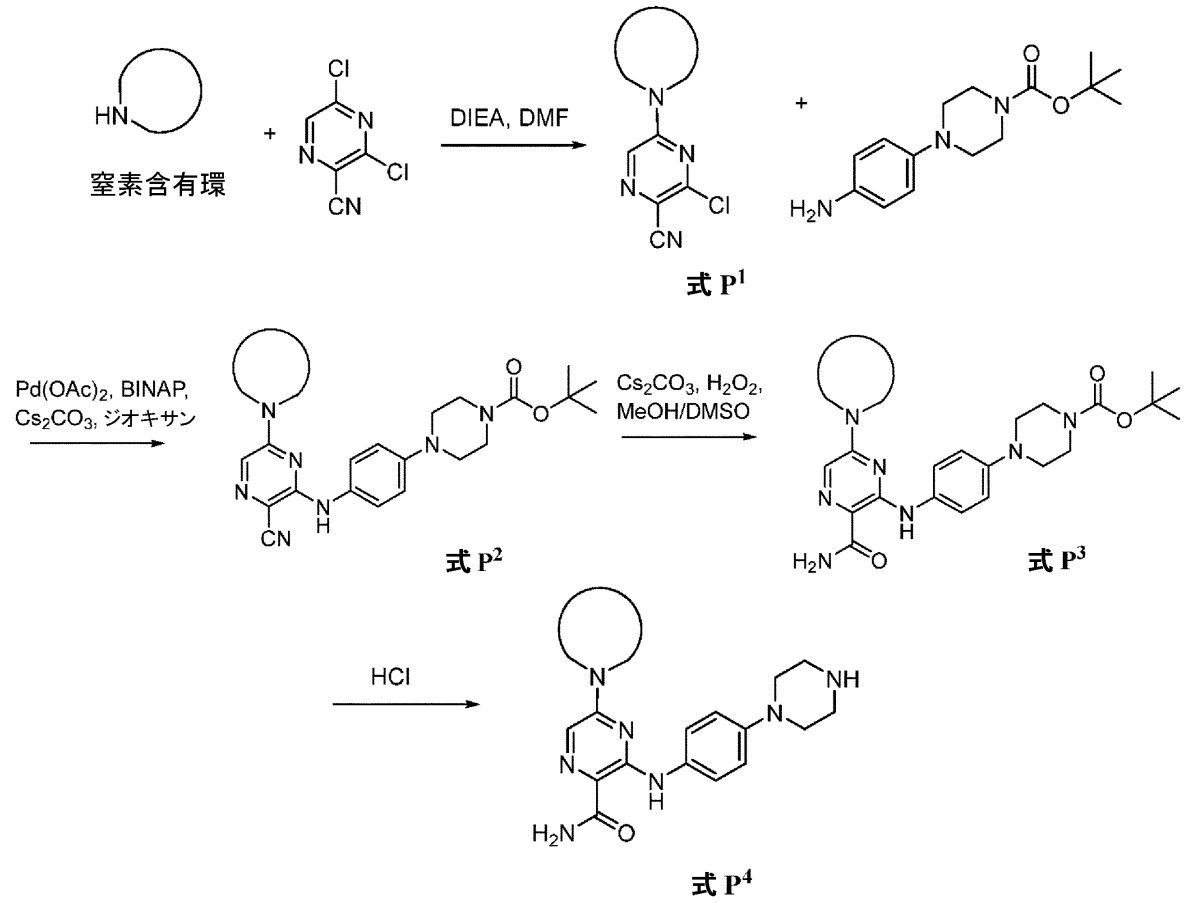
ステップ３：（Ｒ）－３－（（４－（３－アミノプロポキシ）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド

［0490］　（Ｒ）－３－（（４－（３－アミノプロポキシ）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリルをメタノール／ＤＭＳＯ（１０：１）中に溶解させ、ＮａＯＨのペレットを添加した。反応を５分間撹拌した後、３５％の過酸化物溶液（反応物１ｍｍｏｌ当たり２ｍＬの溶液）を添加した。この反応混合物を３時間撹拌してから、酢酸エチルと水の間で分配させた。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮し、ＭＰＬＣ（ＤＣＭ中０～１０％のメタノール）により精製して、（Ｒ）－３－（（４－（３－アミノプロポキシ）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド（収率７７％）を提供した。ＬＣＭＳ　$C_{23}H_{32}N_8O_3$　理論値：４６８．６、測定値：ｍ／ｚ＝４６９．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５２】

実施例１２：実施例１２Ａ～１２Ｇの一般的な合成スキーム

【化２９９】



ステップ１：式Ｐ[1]の化合物を提供するための窒素含有環のカップリング

［0493］典型的な合成において、３，５－ジクロロピラジン－２－カルボニトリル（約１当量）、環窒素を含有する環式化合物（約１当量）、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（約２当量）、及びＤＭＦなどの極性非プロトン性溶媒の混合物を室温で２時間撹拌した。次に、ＥｔＯＡｃなどの有機溶媒を反応混合物に添加してから、水で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、結晶化又はＭＰＬＣ（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）などの手順により精製して、精製生成物を得た。

【０４５３】

ステップ２：式Ｐ[2]の化合物を提供するためのアニリン誘導体のカップリング

［0495］典型的な合成において、式Ｐ[1]の化合物（約１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）ピペラジン－１－カルボキシラート（約１当量）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（約０．３当量）、ＢＩＮＡＰ（約０．３当量）及びCs_2CO_3（約３当量）の混合物を脱気し、N_2により５回バックフィルした。混合物を約１００℃で約９０分間撹拌した。混合物をろ過、例えば、セライトによりろ過し、ケーキをＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃなどの溶媒系で洗浄した。次に、粗生成物を濃縮し、結晶化又はＭＰＬＣなどの技術を用いて精製した。

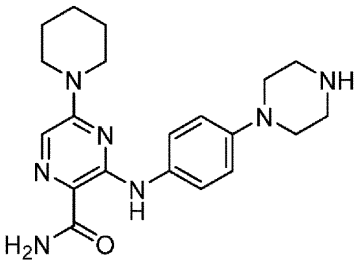
【０４５４】

ステップ３：式Ｐ[3]の化合物を生成させるためのシアノ基のアセトアミドへの転化

［0497］H_2O_2（水中３０％；約．１７当量）を、式Ｐ[2]の化合物（約１当量）、Cs_2CO_3（約１当量）、及び溶媒としての３６：１のＭｅＯＨ：ＤＭＳＯ混合物の混合物に添加した。混合物を室温で約３０分間撹拌した。混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃなどの有機溶媒で希釈し、有機相を水で洗浄してから、塩水で洗浄した。有機層をさらに$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、結晶化又はＭＰＬＣなどの技術を用いて精製した。

【０４５５】

ステップ４：式Ｐ^{4}の化合物を提供するためのＢＯＣ基の除去
［0499］典型的な合成において、式Ｐ^{3}の化合物の混合物を２．５：１のジオキサン中４Ｍの塩化水素対ＴＨＦの混合物中に溶解させ、室温で２時間攪拌した。揮発性物質を除去して、生成物を得た。
【０４５６】
実施例１２Ａ：３－（（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）－５－（ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成
【化３００】



ステップ１：３－クロロ－５－（ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル
［0502］３，５－ジクロロピラジン－２－カルボニトリル（８５０ｍｇ、４．８９ｍｍｏｌ）、ピペリジン（０．４８ｍＬ、４．８９ｍｍｏｌ）、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（１．７０ｍＬ、９．７７ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２０ｍＬ）の混合物を室温で２時間攪拌した。ＥｔＯＡｃ及びH_2Oを添加した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、ＭＰＬＣ（ヘキサン中０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、３－クロロ－５－（ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル（１０７９．６ｍｇ、９９．２％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{10}H_{11}ClN_4$ 理論値：２２２、測定値：ｍ／ｚ＝２２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４５７】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－｛［３－シアノ－６－（ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル］アミノ｝フェニル）ピペラジン－１－カルボキシラート
［0504］３－クロロ－５－（ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル（５３４ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）ピペラジン－１－カルボキシラート（６６５ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１７７ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（４９３ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２３４５ｍｇ、７．２０ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2により５回バックフィルした。混合物を１００℃で９０分間攪拌した。混合物をセライトによりろ過し、ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃで洗浄し、濃縮し、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－｛［３－シアノ－６－（ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル］アミノ｝フェニル）ピペラジン－１－カルボキシラート（８３３ｍｇ、７４．９％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{25}H_{33}N_7O_2$ 理論値：４６３、測定値：ｍ／ｚ＝４６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４５８】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（３－カルバモイル－６－（ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシラート
［0506］H_2O_2（水中３０％、３．０３ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－｛［３－シアノ－６－（ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル］アミノ｝フェニル）ピペラジン－１－カルボキシラート（８３３ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５８６ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（３５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（１ｍＬ）の混合物に添加した。混合物を室温で３０分間攪拌した。混合物を濃縮した。ＥｔＯＡｃを添加し、有機相をH_2O及び塩水で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（３－カルバモイル－６－（ピペリジン－１－イル）ピ

ラジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシラート（８０９ｍｇ、９３．５％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{25}H_{35}N_7O_3$ 理論値：４８１、測定値：ｍ／ｚ＝４８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５９】

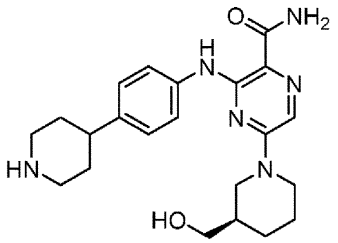
ステップ４：３－｛［４－（ピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５－（ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド

［0508］ ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－｛［３－カルバモイル－６－（ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル］アミノ｝フェニル）ピペラジン－１－カルボキシラート（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、塩化水素（ジオキサン中４Ｍ、０．２６ｍＬ、１．０４ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（０．１ｍＬ）の混合物を室温で２時間攪拌した。揮発性物質を除去して、３－｛［４－（ピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝－５－（ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド（１５ｍｇ、９５％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{20}H_{27}N_7O$ 理論値：３８１、測定値：ｍ／ｚ＝３８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６０】

実施例１２Ｂ：（Ｒ）－５－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３０１】



［0510］ ステップ１：（Ｒ）－ピペリジン－３－イルメタノールをアミンとして用いる、（Ｒ）－３－クロロ－５－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル。ＬＣＭＳ $C_{11}H_{13}ClN_4O$ 理論値：２５２ 測定値：ｍ／ｚ＝２５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６１】

［0511］ ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（４－（（３－シアノ－６－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート。ＬＣＭＳ：$C_{27}H_{36}N_6O_3$ 理論値：４９２ 測定値：ｍ／ｚ＝４９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６２】

［0512］ ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（４－（（３－カルバモイル－６－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート。ＬＣＭＳ $C_{27}H_{38}N_6O_4$ 理論値：５１０ 測定値：ｍ／ｚ＝５１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

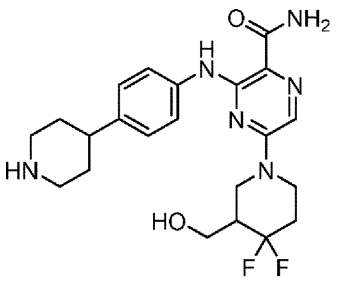
【０４６３】

［0513］ ステップ４：（Ｒ）－５－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミド。ＬＣＭＳ $C_{22}H_{30}N_6O_2$ 理論値：４１０ 測定値：ｍ／ｚ＝４１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６４】

実施例１２Ｃ：５－（４，４－ジフルオロ－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３０２】



[0515] ステップ１：（４，４－ジフルオロピペリジン－３－イル）メタノールをアミンとして用いる、３－クロロ－５－（４，４－ジフルオロ－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル。ＬＣＭＳ　$C_{11}H_{11}ClF_2N_4O$　理論値：２８８　測定値：ｍ／ｚ＝２８９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６５】

[0516] ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（３－シアノ－６－（４，４－ジフルオロ－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート。ＬＣＭＳ　$C_{27}H_{34}F_2N_6O_3$　理論値：５２８　測定値：ｍ／ｚ＝５２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６６】

[0517] ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（３－カルバモイル－６－（４，４－ジフルオロ－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート。ＬＣＭＳ　$C_{27}H_{36}F_2N_6O_4$　理論値：５４６　測定値：ｍ／ｚ＝５４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

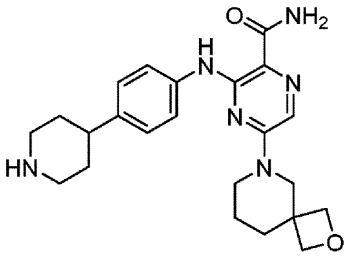
【０４６７】

[0518] ステップ４：５－（４，４－ジフルオロ－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミド。ＬＣＭＳ　$C_{22}H_{28}F_2N_6O_2$　理論値：４４６　測定値：ｍ／ｚ＝４４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６８】

実施例１２Ｄ：３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３０３】



[0520] ステップ１：２－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナンをアミンとして用いる、３－クロロ－５－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピラジン－２－カルボニトリル。ＬＣＭＳ　$C_{12}H_{13}ClN_4O$　理論値：２６４　測定値：ｍ／ｚ＝２６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６９】

[0521] ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（３－シアノ－６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート。ＬＣＭＳ　$C_{28}H_{36}N_6O_3$　理論値：５０４

測定値：ｍ／ｚ＝５０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７０】

［0522］ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（３－カルバモイル－６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート。ＬＣＭＳ　$C_{28}H_{38}N_6O_4$　理論値：５２２　測定値：ｍ／ｚ＝５２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

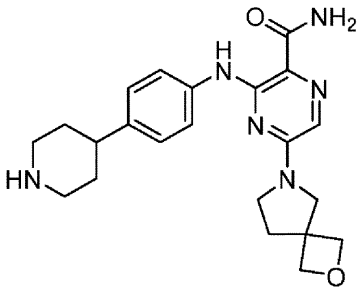
【０４７１】

［0523］ステップ４：３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナン－６－イル）ピラジン－２－カルボキサミド。ＬＣＭＳ　$C_{23}H_{30}N_6O_2$　理論値：４２２　測定値：ｍ／ｚ＝４２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７２】

実施例１２Ｅ：３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３０４】



［0525］ステップ１：２－オキサ－６－アザスピロ［３．４］オクタンをアミンとして用いる、３－クロロ－５－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラジン－２－カルボニトリル。ＬＣＭＳ　$C_{11}H_{11}ClN_4O$　理論値：２５０　測定値：ｍ／ｚ＝２５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７３】

［0526］ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（３－シアノ－６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート。ＬＣＭＳ　$C_{27}H_{34}N_6O_3$　理論値：４９０　測定値：ｍ／ｚ＝４９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７４】

［0527］ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（３－カルバモイル－６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート。ＬＣＭＳ　$C_{27}H_{36}N_6O_4$　理論値：５０８　測定値：ｍ／ｚ＝５０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

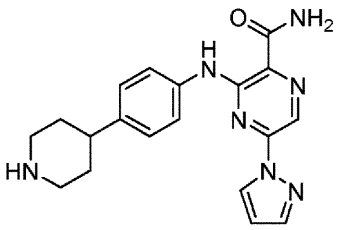
【０４７５】

［0528］ステップ４：３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピラジン－２－カルボキサミド。ＬＣＭＳ　$C_{22}H_{28}N_6O_2$　理論値：４０８　測定値：ｍ／ｚ＝４０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７６】

実施例１２Ｆ：３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３０５】



［0530］ステップ１：ピラゾールをアミンとして用いる、３－クロロ－５－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル。ＬＣＭＳ　$C_8H_4ClN_5$　理論値：２０５　測定値：ｍ／ｚ＝２０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４７７】

［0531］ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（３－シアノ－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート。ＬＣＭＳ　$C_{24}H_{27}N_7O_2$　理論値：４４５　測定値：ｍ／ｚ＝４４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４７８】

［0532］ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（３－カルバモイル－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート。ＬＣＭＳ　$C_{24}H_{29}N_7O_3$　理論値：４６３　測定値：ｍ／ｚ＝４６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

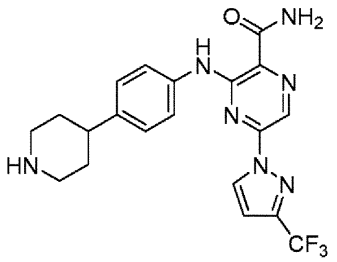
【０４７９】

［0533］ステップ４：３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド。ＬＣＭＳ　$C_{19}H_{21}N_7O$　理論値：３６３　測定値：ｍ／ｚ＝３６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８０】

実施例１２Ｇ：３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３０６】



［0535］ステップ１：３－トリフルオロメチルピラゾールをアミンとして用いる、３－クロロ－５－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル。ＬＣＭＳ　$C_9H_3ClF_3N_5$　理論値：２７３　測定値：ｍ／ｚ＝２７４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８１】

［0536］ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（３－シアノ－６－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート。ＬＣＭＳ　$C_{25}H_{26}F_3N_7O_2$　理論値：５１３　測定値：ｍ／ｚ＝５１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８２】

［0537］ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（３－カルバモイル－６－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）

フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート。ＬＣＭＳ　$C_{25}H_{28}F_3N_7O_3$　理論値：５３１　測定値：ｍ／ｚ＝５３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

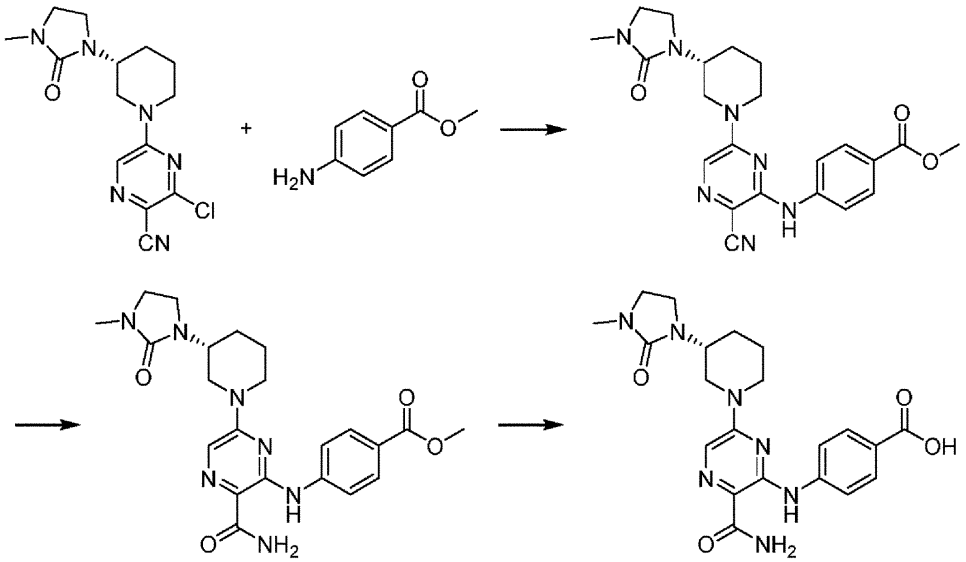
【０４８３】

［0538］ステップ４：３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド。ＬＣＭＳ　$C_{20}H_{20}F_3N_7O$　理論値：４３１　測定値：ｍ／ｚ＝４３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８４】

実施例１３：（Ｒ）－４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）安息香酸の合成

【化３０７】



ステップ１：メチル（Ｒ）－４－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ベンゾアート

［0541］（Ｒ）－３－クロロ－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル、４－アミノ安息香酸メチル（１当量）、$Pd(OAc)_2$（０．１５当量）、ＢＩＮＡＰ（０．１５当量）、及び炭酸セシウム（２当量）をマイクロ波管中で混ぜ合わせた後、ジオキサン（０．２５Ｍ）を添加した。窒素を３０秒間十分にバブリングした後、フタをした。混合物を９０℃で３時間撹拌した。次に、反応を冷却し、セライトによりろ過し、酢酸エチル／メタノールで洗浄した。粗材料をCH_2Cl_2中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製して、メチル（Ｒ）－４－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ベンゾアート（収率７４％）を得た。ＬＣＭＳ　$C_{22}H_{25}N_7O_3$　理論値：４３５．５、測定値：ｍ／ｚ＝４３６．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８５】

ステップ２：メチル（Ｒ）－４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ベンゾアート

［0543］メチル（Ｒ）－４－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ベンゾアートをメタノール／ＤＭＳＯ（１０：１）中に溶解させ、ＮａＯＨのペレットを添加し

た。反応を５分間攪拌した後、３５％の過酸化物溶液（反応物１ｍｍｏｌ当たり２ｍＬの溶液）を添加した。この反応混合物を３時間攪拌してから、酢酸エチルと水の間で分配させた。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。クロマトグラフィ（ＤＣＭ中０～１０％のメタノール）により、メチル（Ｒ）－４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ベンゾアートを４８％の収率で提供した。ＬＣＭＳ　$C_{22}H_{27}N_7O_4$　理論値：４５３．５、測定値：ｍ／ｚ＝４５４．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８６】

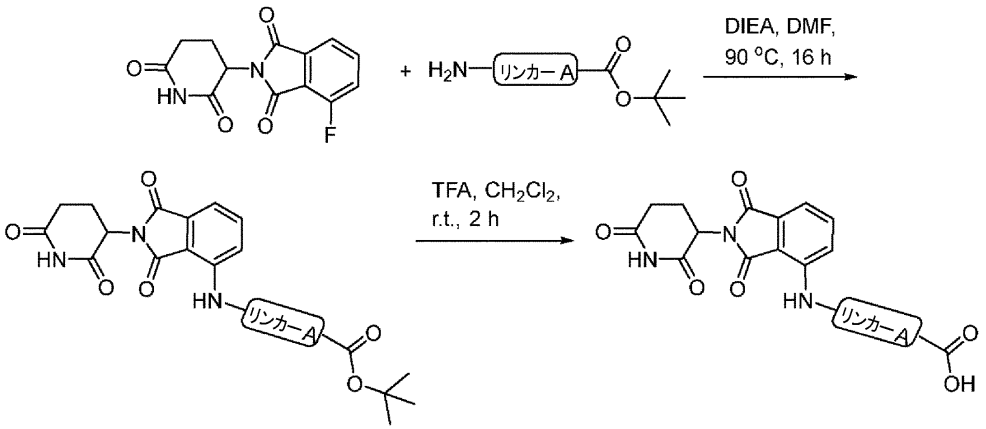
ステップ３：（Ｒ）－４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）安息香酸

［0545］出発材料をＴＨＦ（０．１Ｍ）中に溶解させた後、２ＮのＬｉＯＨ（水溶液、ＴＨＦの２５体積％）を添加した。反応を８０℃で４時間攪拌した。次に、反応を分液漏斗内の酢酸エチル／２ＮのＨＣｌ中に注いだ。有機層を分離し、水層をさらに塩化メチレン／メタノール（１０％）で抽出した。両方の有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、さらに精製することなく（Ｒ）－４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）安息香酸（収率８８％）を提供した。ＬＣＭＳ　$C_{21}H_{25}N_7O_4$　理論値：４３９．５、測定値：ｍ／ｚ＝４４０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８７】

実施例１４：一般的手順Ａ

【化３０８】



［0547］一般的手順Ａにおいて使用される場合、「リンカーＡ」は－X^2－X^3－X^4－X^5－であり、ここで、X^2、X^3、X^4、及びX^5のそれぞれは、式（Ａ）の化合物について上記で定義される。

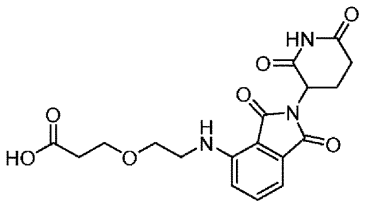
【０４８８】

［0548］ステップ１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（０．２６ｍｍｏｌ）、アミノエステル（０．２６ｍｍｏｌ）、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（０．５２ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）の混合物を９０℃で一晩攪拌した。混合物を冷却し、ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含むH_2O中５～９５％のＭｅＣＮ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルエステル中間体を得た。

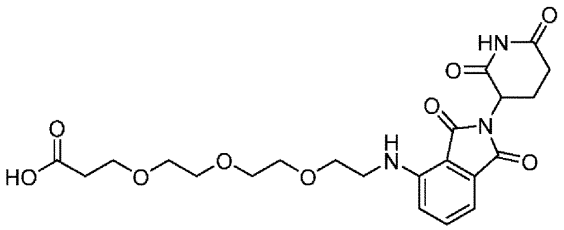
【０４８９】

［0549］ステップ２：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－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アミノ｝ブタノアート（０．１０ｍｍｏｌ）、CH_2Cl_2（１ｍＬ）、及びＴＦＡ（１ｍＬ）の混合物を室温で２時間攪拌した。混合物を濃縮して、カルボン酸生成物を得た。

【０４９０】
実施例１４Ａ：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）アミノ）エトキシ）プロパン酸の合成
【化３０９】

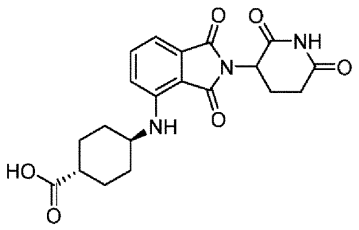


[0551] ステップ１の生成物：ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［［２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，３－ジオキソ－イソインドリン－４－イル］アミノ］エトキシ］プロパノアート（１．８ｇ、５１．９％）。ＬＣＭＳ；$C_{22}H_{27}N_3O_7$ 理論値：４４５、測定値：ｍ／ｚ＝４６８［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。
【０４９１】
[0552] ステップ２の生成物：３－［２－［［２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，３－ジオキソ－イソインドリン－４－イル］アミノ］エトキシ］プロパン酸（５２６．８ｍｇ、３２％）。ＬＣＭＳ；$C_{18}H_{19}N_3O_7$ 理論値：３８９、測定値：ｍ／ｚ＝３９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４９２】
実施例１４Ｂ：３－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸の合成
【化３１０】



[0554] ステップ１の生成物：ｔｅｒｔ－ブチル３－［２－［２－［２－［［２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパノアート（１．６ｇ、４１％）。ＬＣＭＳ；$C_{26}H_{35}N_3O_9$ 理論値：５３３、測定値：ｍ／ｚ＝５３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４９３】
[0555] ステップ２の生成物：３－［２－［２－［２－［［２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，３－ジオキソ－イソインドリン－４－イル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパン酸（１．２ｇ、７３．６２％）。ＬＣＭＳ；$C_{22}H_{27}N_3O_9$ 理論値：４７７、測定値：ｍ／ｚ＝４７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４９４】
実施例１４Ｃ：トランス－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）シクロヘキサン－１－カルボン酸の合成

【化３１１】



[0557] ステップ１の生成物：トランス－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）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボキシラート（４３．４０ｍｇ、４７．０％）。

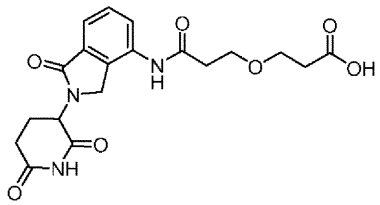
【０４９５】

[0558] ステップ２の生成物：トランス－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）シクロヘキサン－１－カルボン酸（３８ｍｇ、９９％）。

【０４９６】

実施例１４Ｄ：３－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）プロパン酸の合成

【化３１２】



[0560] ステップ１：レナリドミド（２７０ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、３－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－３－オキソプロポキシ］プロパン酸（２５０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５１５ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（０．７３ｍＬ、４．１７ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）の混合物を室温で６時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ及びH_2Oを添加した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、ＭＰＬＣ（ヘキサン中２０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－３Ｈ－イソインドール－４－イル］カルバモイル｝エトキシ）プロパノアート（３０７ｍｇ、６４％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{23}H_{29}N_3O_7$ 理論値：４５９、測定値：ｍ／ｚ＝４６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

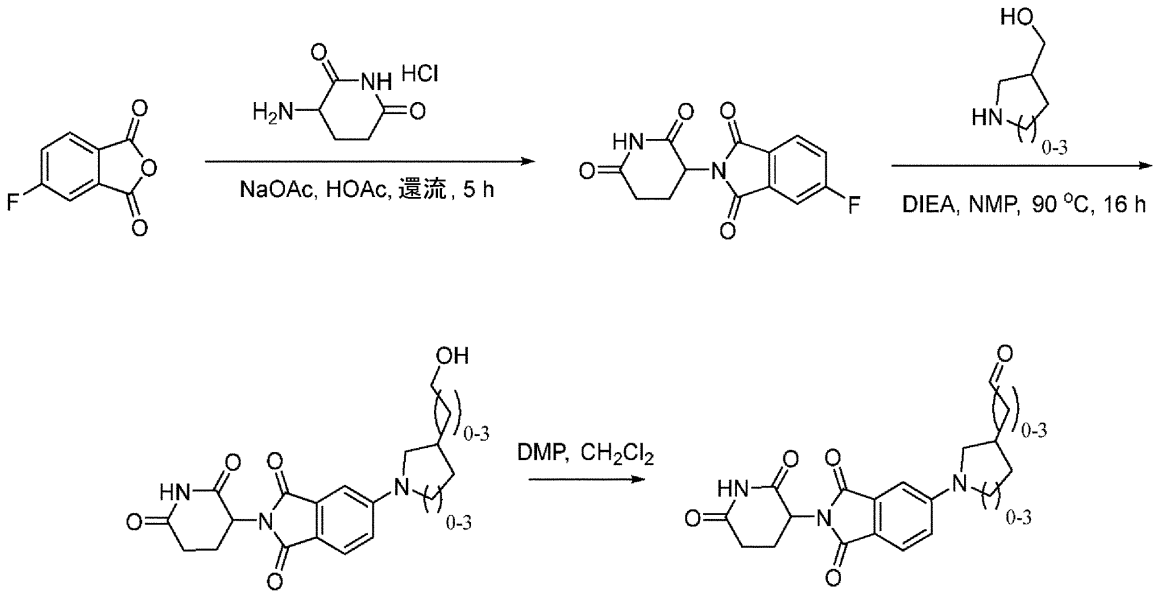
【０４９７】

[0561] ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－｛［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－３Ｈ－イソインドール－４－イル］カルバモイル｝エトキシ）プロパノアート（３０７ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、CH_2Cl_2（５ｍＬ）、及びＴＦＡ（１ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮して、３－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）プロパン酸（２６９ｍｇ、９９％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{19}H_{21}N_3O_7$ 理論値：４０３、測定値：ｍ／ｚ＝４０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９８】

実施例１５：一般的手順Ｂ

【化３１３】



ステップ１：２－（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

［0564］ＨＯＡｃ（５０ｍＬ）中の５－フルオロ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１，３－ジオン（５．０ｇ、３０．１０ｍｍｏｌ）、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（６．９ｇ、４２．１４ｍｍｏｌ）及びＮａＯＡｃ（４．２ｇ、５１．１７ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃で５時間撹拌した後、真空下で濃縮した。残渣を水で洗浄し、ろ過により固体を集めた。粗生成物を水で２回及び酢酸エチルで２回洗浄し、オーブンで乾燥させて、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（７．７ｇ、９２％）を薄茶色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．１６（ｓ，１Ｈ），８．０３－８．００（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．７０（ｍ，１Ｈ），５．１９－５．１５（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０６（ｍ，１Ｈ）．Ｆ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ －１０２．０７８。

【０４９９】

ステップ２：フッ化アリールのアミン置換

［0566］Ｎ－メチルピロリドン（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１．０ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、アミン（３．６０ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１．４ｇ、１０．８３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、対応する最終生成物を得た。

【０５００】

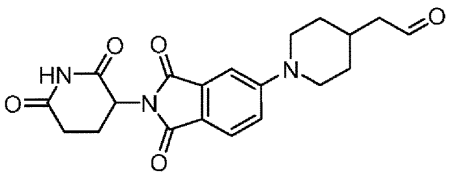
ステップ３：アルコールのアルデヒドへの酸化

［0568］CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中のアルコール（１．０６ｍｍｏｌ）の混合物に、デス－マーチンペルヨージナン（２．１２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をカラムクロマトグラフィにより精製して、所望のアルデヒドを得た。

【０５０１】

実施例１５Ａ：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）アセトアルデヒドの合成

【化３１４】



ステップ２：２－（ピペリジン－４－イル）エタン－１－オールを用いて一般的手順Ｂに従って、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（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（８２２．８ｍｇ、５９％）を黄色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６４－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．０９－２．７９（ｍ，３Ｈ），２．７０－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，３Ｈ），１．４１－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．１２（ｍ，２Ｈ）．（Ｃ$_{20}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{5}$）［Ｍ＋Ｈ］＋に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３８６．２；測定値３８６．１。

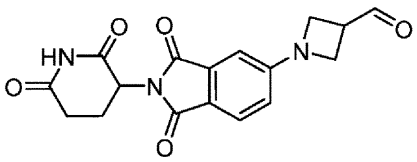
【０５０２】

［0571］ステップ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）アセトアルデヒド　ＬＣＭＳ　Ｃ$_{20}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{5}$　理論値：３８３、測定値：ｍ／ｚ＝３８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０３】

実施例１５Ｂ：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－カルバルデヒドの合成

【化３１５】



ステップ２：アゼチジン－３－イルメタノール塩酸塩を用いて一般的手順Ｂに従って、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．８５ｇ、６８％）を黄色の固体として得た。

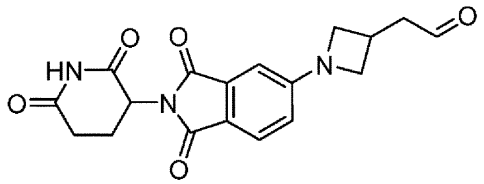
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．００－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，１Ｈ）．（Ｃ$_{17}$Ｈ$_{17}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{5}$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３４４．１；測定値３４４．４。

【０５０４】

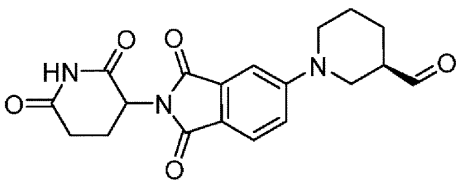
［0574］ステップ３：１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－カルバルデヒド　ＬＣＭＳ　Ｃ$_{17}$Ｈ$_{15}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{5}$　理論値：３４１、測定値：ｍ／ｚ＝３４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０５】

実施例１５Ｃ：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）アセトアルデヒドの合成
【化３１６】

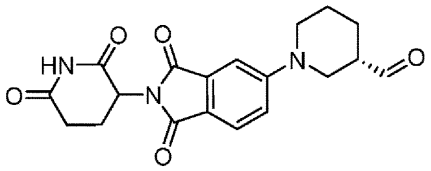


[0576] ステップ２：２－（アゼチジン－３－イル）エタン－１－オール塩酸塩を用いて一般的手順Ｂに従って、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（２－ヒドロキシエチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５８４．５ｍｇ、３０％）を黄色の固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７６（ｍ，２Ｈ）．（Ｃ$_{18}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{5}$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３５８．１；測定値３５８．４。
【０５０６】
[0577] ステップ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）アゼチジン－３－イル）アセトアルデヒド
ＬＣＭＳ Ｃ$_{18}$Ｈ$_{17}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{5}$ 理論値：３５５、測定値：ｍ／ｚ＝３５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０５０７】
実施例１５Ｄ：（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）ピペリジン－３－カルバルデヒドの合成
【化３１７】

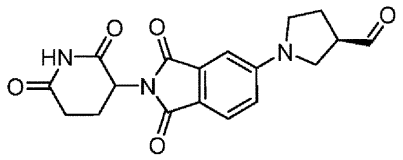


[0579] ステップ２：（Ｒ）－ピペリジン－３－イルメタノール塩酸塩を用いて一般的手順Ｂに従って、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９１６．３ｍｇ、４５％）を黄色の固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$／Ｄ$_{2}$Ｏ）δ７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．４９－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．１８（ｍ，１Ｈ）．（Ｃ$_{19}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{5}$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３７２．１；測定値３７２．４。
【０５０８】
[0580] ステップ３：（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）ピペリジン－３－カルバルデヒド Ｌ

ＣＭＳ　$C_{19}H_{19}N_3O_5$　理論値：３６９、測定値：ｍ／ｚ＝３７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５０９】
実施例１５Ｅ：（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）ピペリジン－３－カルバルデヒドの合成
【化３１８】



[0582] ステップ２：（Ｓ）－ピペリジン－３－イルメタノール塩酸塩を用いて一般的手順Ｂに従って、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（Ｓ）－３－（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（４９３．１ｍｇ、７３％）を黄色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6／D_2O）δ７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．１３－２．７１（ｍ，３Ｈ），２．６７－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．５７－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．１０（ｍ，１Ｈ）．（$C_{19}H_{21}N_3O_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３７２．１；測定値３７２．１。
【０５１０】
[0583] ステップ３：（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）ピペリジン－３－カルバルデヒド　ＬＣＭＳ　$C_{19}H_{19}N_3O_5$　理論値：３６９、測定値：ｍ／ｚ＝３７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５１１】
実施例１５Ｆ：（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－カルバルデヒドの合成
【化３１９】



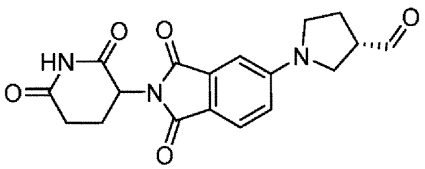
[0585] ステップ２：（Ｒ）－ピロリジン－３－イルメタノールを用いて一般的手順Ｂに従って、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４８０．６ｍｇ、７４％）を黄色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｓ，１Ｈ），３．６５－３．３６（ｍ，５Ｈ），３．２２－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．４４（ｍ，３Ｈ），２．１１－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７８（ｍ，１Ｈ）．（$C_{18}H_{19}N_3O_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３５８．１；測定値３５８．１。
【０５１２】
[0586] ステップ３：（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－カルバルデヒド　ＬＣＭＳ　$C_{18}H_{17}N_3O_5$　理論値：３５５、測定値：ｍ／ｚ＝３５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１３】

実施例１５Ｇ：（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－カルバルデヒドの合成

【化３２０】



[0588] ステップ２：（Ｓ）－ピロリジン－３－イルメタノールを用いて一般的手順Ｂに従って、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６４３．１ｍｇ、３３％）を黄色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５９－３．４１（ｍ，５Ｈ），３．２２－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．４４（ｍ，３Ｈ），２．１２－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，１Ｈ）．（$C_{18}H_{19}N_3O_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３５８．１；測定値３５８．１。

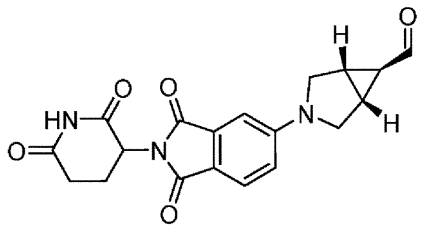
【０５１４】

[0589] ステップ３：（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－カルバルデヒド　ＬＣＭＳ　$C_{18}H_{17}N_3O_5$　理論値：３５５、測定値：ｍ／ｚ＝３５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１５】

実施例１５Ｈ：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成

【化３２１】



[0591] ステップ２：（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）メタノールを用いて一般的手順Ｂに従って、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３１５．８ｍｇ、２１％）を黄色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．００－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．４４（ｍ，

２Ｈ），２．０７－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｓ，２Ｈ），０．８６－０．７９（ｍ，１Ｈ）．（$C_{19}H_{19}N_3O_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３７０．１；測定値３７０．１。

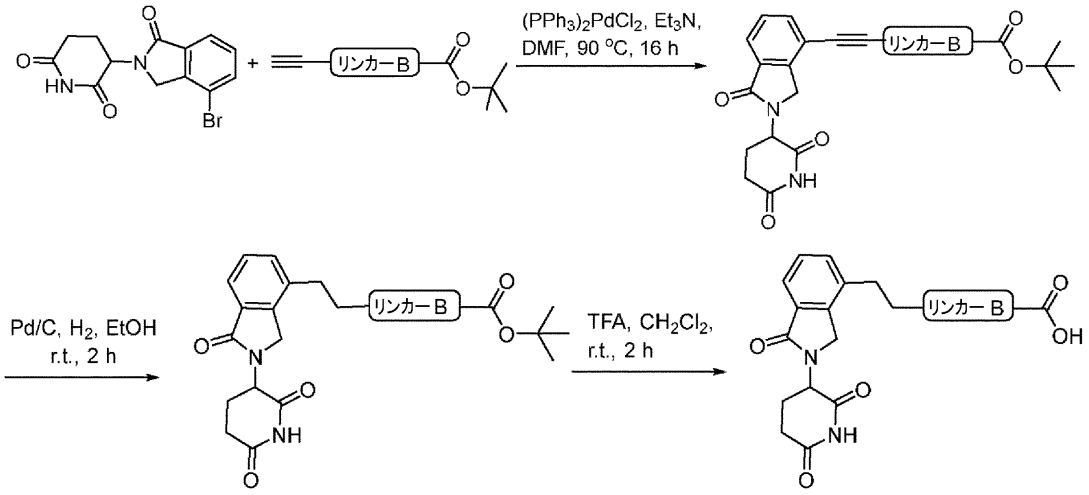
【０５１６】

［0592］ステップ３：（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－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）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルバルデヒド　ＬＣＭＳ　$C_{19}H_{17}N_3O_5$　理論値：３６７、測定値：ｍ／ｚ＝３６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１７】

実施例１６：一般的手順Ｃ

【化３２２】



［0594］一般的手順Ｂにおいて使用される場合、「リンカーＢ」は－（CH_2－CH_2－Ｏ）$_x$－であり、ここで、ｘは１～３の整数である。

【０５１８】

［0595］ステップ１：３－（４－ブロモ－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２．５２ｍｍｏｌ）、（PPh_3）$_2$$PdCl_2$（０．１５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．２５ｍｍｏｌ）、アルキンエステル（５．０４ｍｍｏｌ）の混合物をバイアルに添加した。バイアルを排気し、N_2により５回バックフィルした。ＤＭＦ及びトリエチルアミン（３０．３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を９０℃で一晩撹拌した。混合物をセライトによりろ過し、ＭｅＯＨ及びＥｔＯＡｃで洗浄した。ＥｔＯＡｃ及び飽和ＮａＣｌ水を添加した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、逆相ＭＰＬＣ（Ｃ１８カラムにおいH_2O中５～１００％のＭｅＣＮ）により精製して、生成物を得た。

【０５１９】

［0596］ステップ２：二置換アルキン（０．８１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ　１０ｗｔ％（０．０８ｍｍｏｌ）及びＥｔＯＨの混合物をフラスコ内で混合した。フラスコを排気し、H_2により５回バックフィルし、室温で２時間撹拌した。混合物をセライトによりろ過し、ＭｅＯＨ及びＥｔＯＡｃで洗浄し、濃縮し、次のステップに供給した。

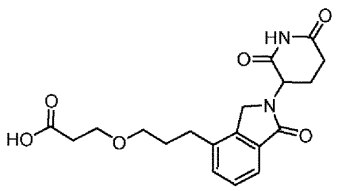
【０５２０】

［0597］ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．８１ｍｍｏｌ）、CH_2Cl_2（２ｍＬ）、及びＴＦＡ（２ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮して、カルボン酸生成物を得た。

【０５２１】

実施例１６Ａ：３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロポキシ）プロパン酸の合成

【化３２３】



[0599] ステップ１の生成物：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）プロパノアート（３４７ｍｇ、３２．３％）。ＬＣＭＳ：$C_{23}H_{26}N_2O_6$ 理論値：４２６、測定値：ｍ／ｚ＝４２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２２】

[0600] ステップ２の生成物：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロポキシ）プロパノアート（３５０ｍｇ、９９％）。ＬＣＭＳ：$C_{23}H_{30}N_2O_6$ 理論値：４３０、測定値：ｍ／ｚ＝４３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

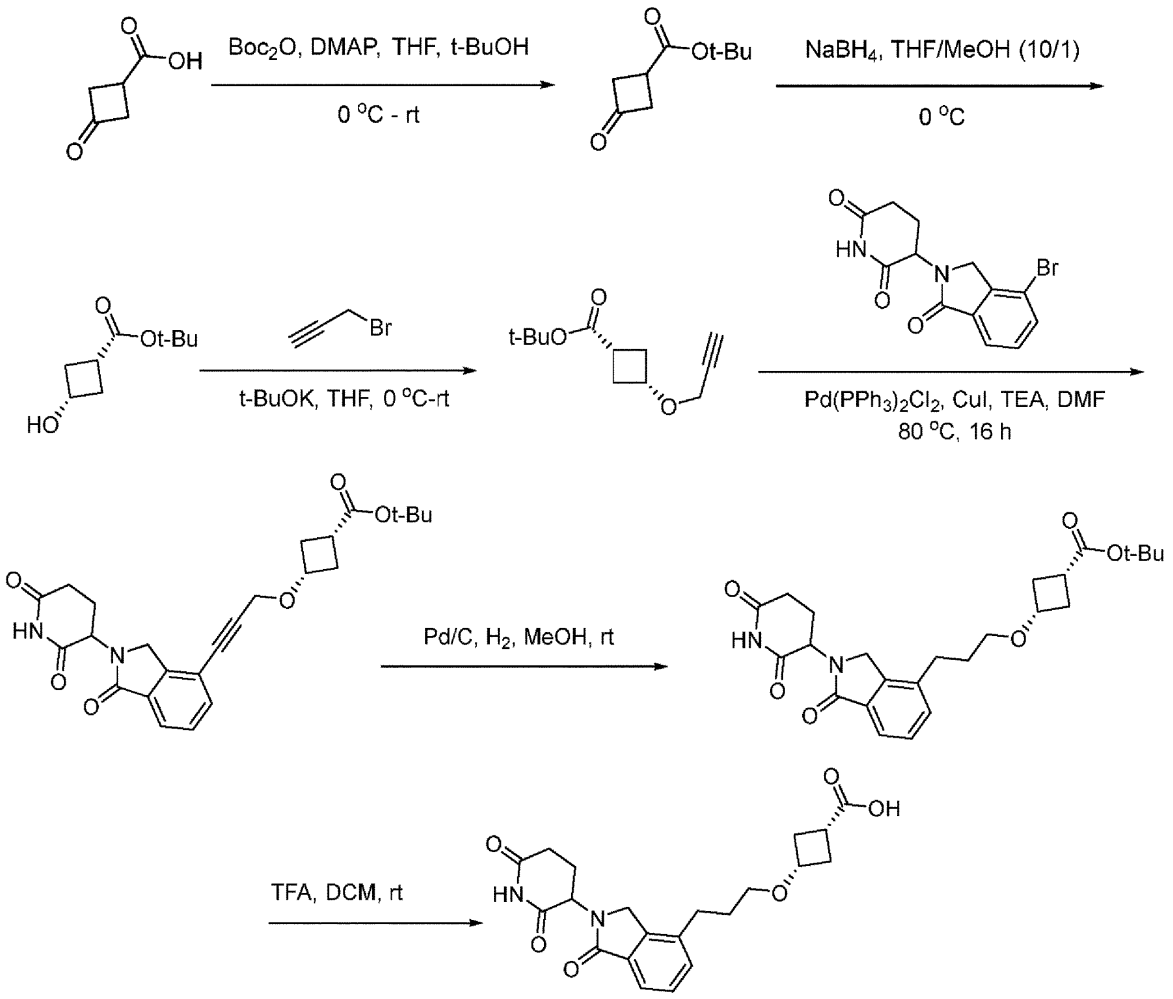
【０５２３】

[0601] ステップ３の生成物：３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロポキシ）プロパン酸（３０４ｍｇ、９９％）。ＬＣＭＳ：$C_{19}H_{22}N_2O_6$ 理論値：３７４、測定値：ｍ／ｚ＝３７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２４】

実施例１７：（１ｓ，３ｓ）－３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロポキシ）シクロブタン－１－カルボン酸の合成

【化３２４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－オキソシクロブタン－１－カルボキシラート

［0604］ｔ－ＢｕＯＨ（２０ｍＬ）及びＴＨＦ（２０ｍＬ）中の３－オキソシクロブタン－１－カルボン酸（５．０ｇ、４３．８２ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（２．７ｇ、２１．９１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＢｏｃ$_2$Ｏ（１４．３ｇ、６５．７３ｍｍｏｌ）の溶液を窒素雰囲気下において０℃で滴下した。混合物を室温で１６時間撹拌した。水の添加により反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空下で濃縮した。石油エーテル中０～１５％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－オキソシクロブタン－１－カルボキシラート（６．２ｇ、８３％）を無色の油として得た。

（Ｃ$_9$Ｈ$_{14}$Ｏ$_3$）［Ｍ＋１］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、１７１．１；測定値、１７１．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ ３．３９－２．９８（ｍ，５Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）。

【０５２５】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボキシラート

［0606］ＴＨＦ（５０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－オキソシクロブタン－１－カルボキシラート（５．１ｇ、２９．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下において０℃で、ＮａＢＨ$_4$（５６６．８ｍｇ、１４．９８ｍｍｏｌ）を数回に分けて添加した。得られた混合物を０℃で３０分間撹拌した。次に、反応を氷水の添加によりクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキ

シシクロブタン－１－カルボキシラート（４．８ｇ、９３％）が薄黄色の油として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。
（$C_9H_{16}O_3$）［Ｍ＋１］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、１７３．１；測定値、１７３．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．２０－４．０７（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．４３（ｍ，３Ｈ），２．３０（ｓ，１Ｈ），２．１７－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）。

【０５２６】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（１ｓ，３ｓ）－３－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）シクロブタン－１－カルボキシラート

［0608］ ｔｅｒｔ－ブチル（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボキシラート（５．０ｇ、２９．０３ｍｍｏｌ）及び３－ブロモプロパ－１－イン（３．８ｇ、３１．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（３２ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ、３２．０ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下において０℃で滴下した。混合物を室温で１６時間攪拌した。次に、反応を氷水の添加によりクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。石油エーテル中０～２０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（１ｓ，３ｓ）－３－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）シクロブタン－１－カルボキシラート（３．２ｇ、５２％）を薄黄色の油として得た。
（$C_{12}H_{18}O_3$）［Ｍ＋１］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２１１．１；測定値、２１１．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１７－３．９９（ｍ，３Ｈ），２．６３－２．４３（ｍ，３Ｈ），２．２９－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｓ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）。

【０５２７】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（１ｓ，３ｓ）－３－（（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）シクロブタン－１－カルボキシラート

［0610］ トリエチルアミン（３０ｍＬ）及びＤＭＦ（３０ｍＬ）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（３．３ｇ、１０．２１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（１ｓ，３ｓ）－３－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）シクロブタン－１－カルボキシラート（３．２ｇ、１５．３２ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１．１ｇ、１．５３ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（４８６．２ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下において８０℃で１６時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応を飽和NH_4Cl水溶液で希釈してから、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。メタノール中０～１０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（１ｓ，３ｓ）－３－（（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）シクロブタン－１－カルボキシラート（１．５ｇ、２７％）を薄黄色の固体として得た。（$C_{25}H_{28}N_2O_6$）［Ｍ＋１］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４５３．２；測定値、４５３．３。

【０５２８】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（１ｓ，３ｓ）－３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロポキシ）シクロブタン－１－カルボキシラート

［0612］ ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１ｓ，３ｓ）－３－（（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）シクロブタン－１－カルボキシラート（１．５ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下でＰｄ／Ｃ（１０％、２００ｍｇ）添加した。混合物を水素雰囲気（２ａｔｍ）において室温で１６時間攪拌した。固体をセライトパッドを通してろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。水中１０～７０％のアセトニトリル

を用いる逆相フラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（１ｓ，３ｓ）－３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロポキシ）シクロブタン－１－カルボキシラート（６５０ｍｇ、４３％）を薄黄色の固体として得た。（$C_{25}H_{32}N_2O_6$）［Ｍ＋１］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４５７．２；測定値、４５７．３。

【０５２９】

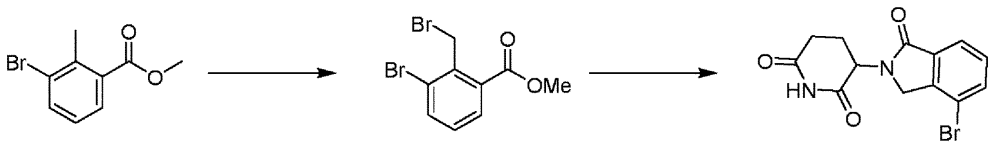
ステップ６：（１ｓ，３ｓ）－３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロポキシ）シクロブタン－１－カルボン酸

［0614］ＴＦＡ（４ｍＬ）及びＤＣＭ（１２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１ｓ，３ｓ）－３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロポキシ）シクロブタン－１－カルボキシラート（１．２ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した後、真空下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、（１ｓ，３ｓ）－３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロポキシ）シクロブタン－１－カルボン酸（９６８．７ｍｇ、９２％）を得た。（$C_{21}H_{24}N_2O_6$）［Ｍ＋１］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４０１．２；測定値、４００．８。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．１２（ｓ，１Ｈ），１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，２Ｈ），５．１５－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．５１（ｍ，４Ｈ），２．４６－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．１４－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，２Ｈ）。

【０５３０】

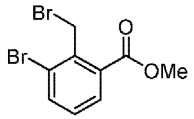
実施例１８：３－（４－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化３２５】



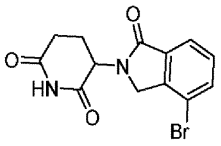
ステップ１：メチル３－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾアート

【化３２６】

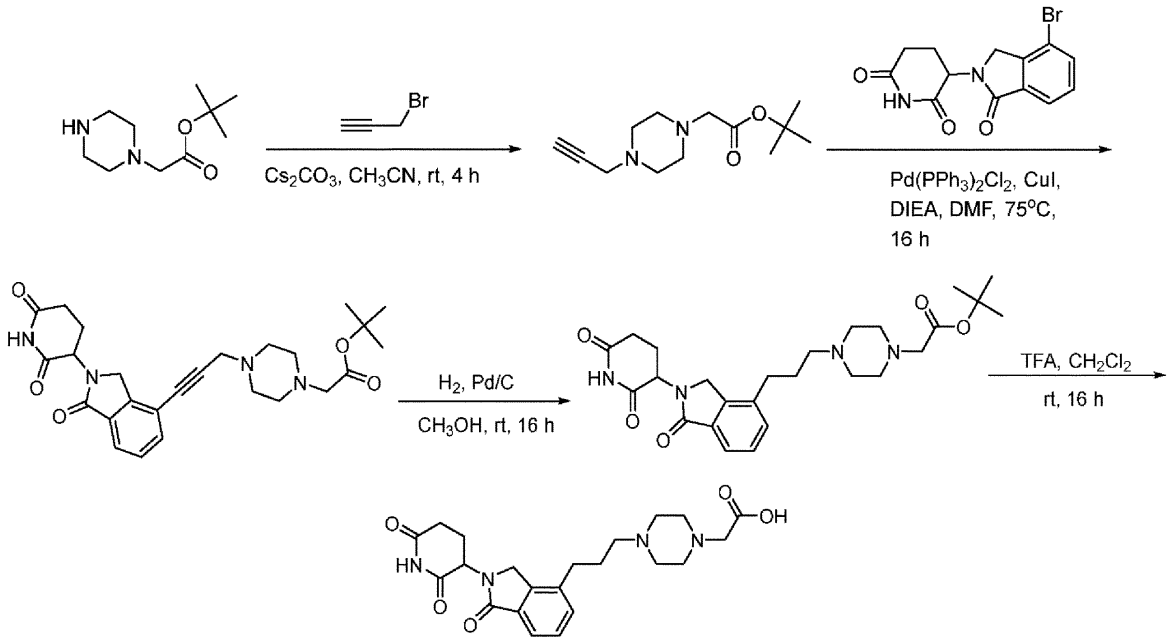


［0617］ＣＨＣｌ$_3$（４００ｍＬ）中のメチル３－ブロモ－２－メチル－ベンゾアート（５０ｇ、２１８．２７ｍｍｏｌ、１当量）、ＮＢＳ（４６．６２ｇ、２６１．９３ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＡＩＢＮ（３．５８ｇ、２１．８３ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を７０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＤＣＭ（４００ｍＬ）で希釈し、H_2O（１００ｍＬ）及び塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出し、塩水（５０ｍＬ）で再度洗浄した。有機相を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１）により精製して、３－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾアート（６３ｇ、２０４．５７ｍｍｏｌ、収率９３．７２％）を薄黄色の固体として得た。

【０５３１】
ステップ２：３－（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
【化３２７】



[0619] ＡＣＮ（６００ｍＬ）中のメチル３－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾアート（８８．２ｇ、２８６．３９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（４９．２３ｇ、３８０．９１ｍｍｏｌ、６６．３５ｍＬ、１．３３当量）及び３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（５１．０１ｇ、３０９．９４ｍｍｏｌ、１．０８当量）を添加した。混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をろ過した。ろ過ケークを混合物溶液（ＥｔＯＡｃ：H_2O＝１００ｍＬ：２００ｍＬ）によりトリチュレート（triturate）して、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（５６．５ｇ、１７４．８５ｍｍｏｌ、収率６１．０５％）を紫色の粉末として得た。
【０５３２】
実施例１９：２－（４－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸の合成
【化３２８】



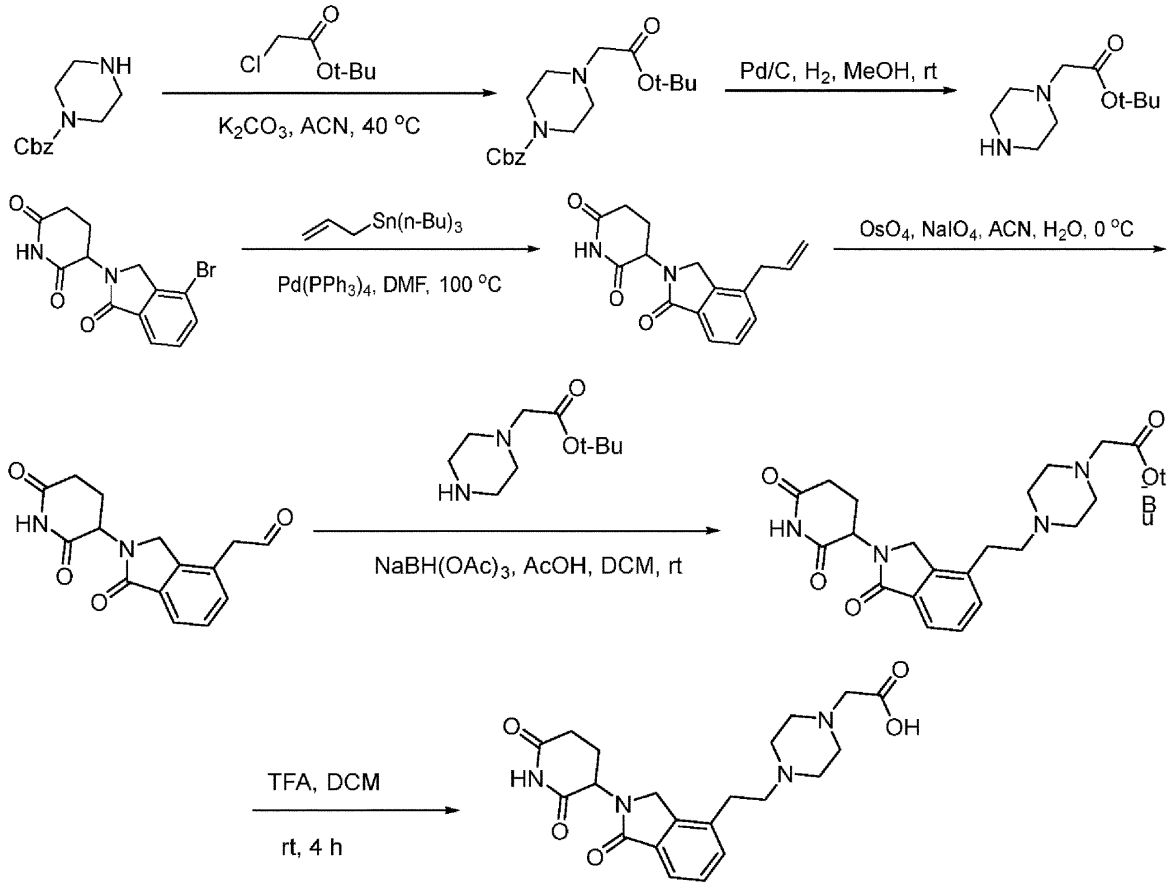
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（プロパ－２－イニル）ピペラジン－１－イル）アセタート
[0622] アセトニトリル（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペラジン－１－イル）アセタート（１．５ｇ、７．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、３－ブロモプロパ－１－イン（８９２．５ｍｇ、７．５０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２．４ｇ、７．５０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を室温で４時間撹拌した。固体をろ過し、ろ液を真空下で蒸発させた。石油エーテル中０～３０％の酢酸エチルを用いる相フラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（プロパ－２－イニル）ピペラジン－１－イル）アセタート（１．１ｇ、６２％）を黄色の油として得た。（$C_{13}H_{22}N_2O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２３９．２；測定値、２３９

．１。
【０５３３】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロパ－２－イニル）ピペラジン－１－イル）アセタート
［0624］Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）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（１．５ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）の脱気した溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（プロパ－２－イニル）ピペラジン－１－イル）アセタート（１．５ｇ、６．２９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（４８９．０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２０ｍＬ）及びＣｕＩ（２２１．７ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を窒素下において７５℃で１６時間攪拌した。水の添加により反応をクエンチしてから、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させた。ジクロロメタン中０～１０％のメタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロパ－２－イニル）ピペラジン－１－イル）アセタート（１．５ｇ、６８％）を黄色の固体として得た。（Ｃ$_{26}$Ｈ$_{32}$Ｎ$_4$Ｏ$_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４８１．２；測定値、４８１．１。
【０５３４】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセタート
［0626］メタノール（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロパ－２－イニル）ピペラジン－１－イル）アセタート（２．２ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（乾燥、０．４４ｇ）を添加した。得られた溶液を水素（２ａｔｍ）下において室温で１６時間攪拌した。固体をろ過した。ろ液を真空下で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセタート（１．４ｇ、粗製）が黄色の油として得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。（Ｃ$_{26}$Ｈ$_{36}$Ｎ$_4$Ｏ$_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４８５．３；測定値、４８５．２。
【０５３５】
ステップ４：２－（４－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸ＴＦＡ塩
［0628］ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセタート（１．４ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）を添加した。得られた溶液を室温で１６時間攪拌した後、真空下で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／ＴＦＡを含むＨ$_2$Ｏ）により精製して、２－（４－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸ＴＦＡ塩（４３４．３ｍｇ、３５％）を黄色の固体として得た。（Ｃ$_{22}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_4$Ｏ$_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４２９．２；測定値、４２９．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４７（ｍ，２Ｈ），５．２０－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），３．４７－２．８４（ｍ，９Ｈ），２．７２－２．５０（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，３Ｈ）。

【０５３６】

実施例２０：２－（４－（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）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸の合成

【化３２９】



ステップ１：ベンジル４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－カルボキシラート

［0631］アセトニトリル（１５０ｍＬ）中のベンジルピペラジン－１－カルボキシラート（１０．０ｇ、４５．４ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１２．６ｇ、９０．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロアセタート（７．５ｇ、４９．９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を窒素雰囲気下において４０℃で１６時間撹拌した。固体をろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。石油エーテル中０～５０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、ベンジル４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－カルボキシラート（９．６ｇ、６３％）を薄黄色の油として得た。（$C_{18}H_{26}N_2O_4$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３３５．２；測定値、３３５．３。

【０５３７】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペラジン－１－イル）アセタート

［0633］メタノール（１００ｍＬ）中のベンジル４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－カルボキシラート（９．６ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素雰囲気下でＰｄ／Ｃ（１０％、２．０ｇ）を添加した。混合物を水素雰囲気（２ａｔｍ）下において室温で１６時間撹拌した。固体をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペラジン－１－イル）アセタート（６．２ｇ、粗製）が薄黄色の油として得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。（$C_{10}H_{20}N_2O_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２０１．２；測定値、２０１．０。

【０５３８】
ステップ３：３－（４－アリル－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
［0635］ＤＭＦ（８０ｍＬ）中の３－（４－ブロモ－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０．０ｇ、３０．９ｍｍｏｌ）、アリルトリブチルスタンナン（１５．４ｇ、４６．４ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（３．６ｇ、３．１ｍｍｏｌ）の脱気した混合物を窒素雰囲気下において１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したら、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。ジクロロメタン中０～１０％のメタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、３－（４－アリル－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７．０ｇ、７９％）を白色固体として得た。（$C_{16}H_{16}N_2O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２８５．１；測定値、２８５．２。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．９９（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．２７（ｍ，２Ｈ），６．０２－５．９２（ｍ，１Ｈ），５．１６－５．０９（ｍ，３Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．４４（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５５（ｍ，１Ｈ）。
【０５３９】
ステップ４：２－（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）アセトアルデヒド
［0637］ＭｅＣＮ（６０ｍＬ）及びH_2O（２０ｍＬ）中の３－（４－アリル－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７．０ｇ、２４．６ｍｍｏｌ）、OsO_4（６２５ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）及び$NaIO_4$（１０．５ｇ、４９．２ｍｍｏｌ）の混合物を０℃で６時間撹拌した。反応が完了したら、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して、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）アセトアルデヒド（４．０ｇ、粗製）が茶色の固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。（$C_{15}H_{14}N_2O_4$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２８７．１；測定値、２８７．２。
【０５４０】
ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（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）エチル）ピペラジン－１－イル）アセタート
［0639］ジクロロメタン（５０ｍＬ）中の２－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－４－イル］アセトアルデヒド（４．０ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペラジン－１－イル）アセタート（３．４ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（１ｍＬ）及び$NaBH(OAc)_3$（５．９ｇ、２７．９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。水中１０～５０％のアセトニトリルを用いる逆相フラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（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）エチル）ピペラジン－１－イル）アセタート（２ステップで２．５ｇ、２２％）を薄茶色のシロップとして得た。（$C_{25}H_{34}N_4O_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４７１．２；測定値、４７１．０。
【０５４１】
ステップ６：２－（４－（２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－

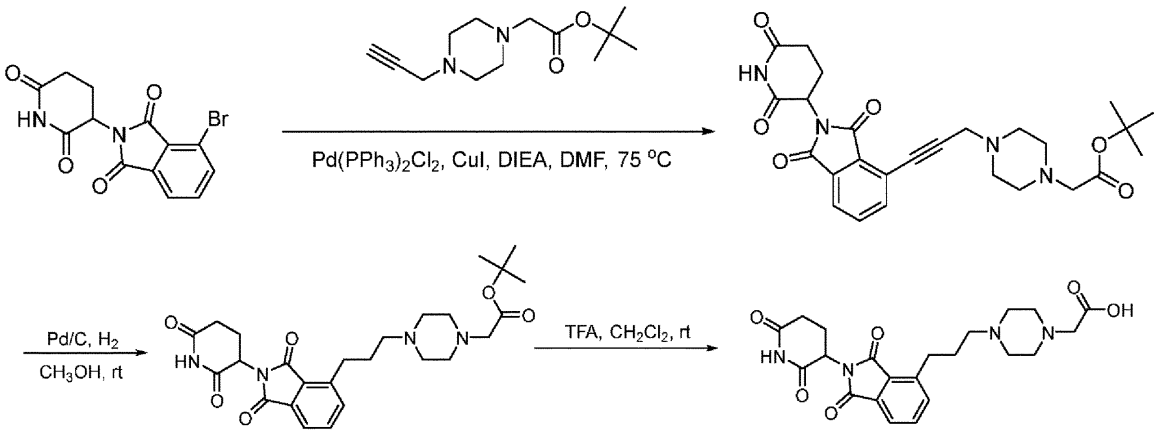
オキソイソインドリン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸ＴＦＡ塩

［0641］ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（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）エチル）ピペラジン－１－イル）アセタート（２．５ｇ、５．３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した後、真空下で濃縮した。水中５～３０％のアセトニトリルを用いる逆相フラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、２－（４－（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）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（１．７２１４ｇ、７８％）を薄茶色の固体として得た。（$C_{21}H_{26}N_4O_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４１５．２；測定値、４１５．４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，２Ｈ），５．１４－５．０８（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，２Ｈ），３．６０－３．１０（ｍ，１０Ｈ），３．１０－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．６８－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９４（ｍ，１Ｈ）。

【０５４２】

実施例２１：２－（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）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸の合成

【化３３０】

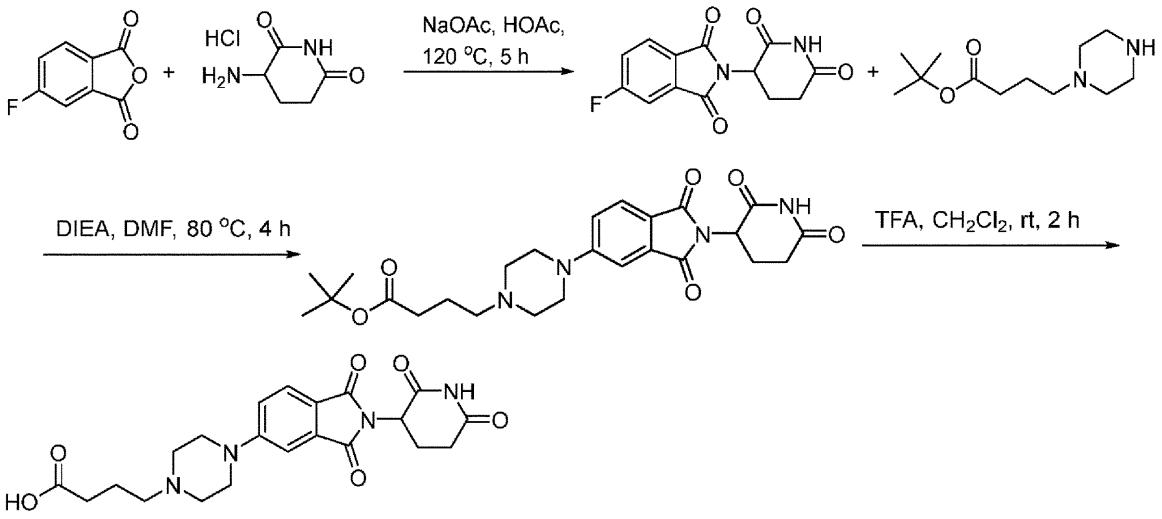


ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）プロパ－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル）アセタート

［0644］Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１８ｍＬ）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（１．３ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）の脱気した溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（プロパ－２－イニル）ピペラジン－１－イル）アセタート（１．４ｇ、５．５７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（４２３．３ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１２ｍＬ）及びＣｕＩ（２５１．１ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を窒素下において７５℃で４時間撹拌した。水の添加により反応をクエンチしてから、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空下で蒸発させた。ジクロロメタン中の０～１０％のメタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（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）プロパ－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル）アセタート（２．５ｇ、７０％）を黄色の固体として得た。（$C_{26}H_{30}N_4O_6$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４９５．２；測定値、４９５．１。

【０５４３】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（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）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセタート
［0646］メタノール（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（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）プロパ－２－イニル）ピペラジン－１－イル）アセタート（２．１ｇ、４．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（乾燥、０．４２ｇ）を添加した。得られた溶液を水素（２ａｔｍ）下において室温で１６時間攪拌した。固体をろ過し、ろ液を真空下で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル２－（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）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセタート（１．６ｇ、粗製）が黄色の固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。（$C_{26}H_{34}N_4O_6$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４９９．２；測定値、４９９．０。
【０５４４】
ステップ３：２－（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）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸ＴＦＡ塩
［0648］ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（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）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセタート（２．１ｇ、４．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）を添加した。得られた溶液を室温で４時間攪拌した後、真空下で濃縮した。以下の条件：［カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５ｕｍ、１９＊１５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；グラジエント：７分で５％のＢから２０％のＢ；２５４／２２０ｎｍ］を用いてＰｒｅ－ＨＰＬＣにより残渣を精製して、２－（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）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸ＴＦＡ塩（３９８．０ｍｇ、２１％）を黄色の固体として得た。（$C_{22}H_{26}N_4O_6$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４４３．２；測定値、４４２．９。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．１５（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．７３（ｍ，３Ｈ），５．１７－５．１１（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．２９（ｍ，３Ｈ），３．２５－２．７３（ｍ，１１Ｈ），２．６４（ｓ，１Ｈ），２．６０－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９２（ｍ，３Ｈ）。
【０５４５】
実施例２２：一般的手順Ｄ

【化３３１】



[0650] ステップ１：ＨＯＡｃ（５０ｍＬ）中のフルオロ－ベンゾフラン－１，３－ジオン（２７．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸ナトリウム（４６．１７ｍｍｏｌ）及び３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（３８．０２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１２０℃で５時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。ろ過により固体を集め、乾燥させて、フルオロイミド中間体を得た。

【０５４６】

[0651] ステップ２：ＤＭＦ（３０ｍＬ）中のフルオロイミド（０．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（ピペラジン－１－イル）ブタノアート（０．６８ｍｍｏｌ）及びＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（１．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で４時間攪拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルエステル中間体（３．３ｇ、粗製）が得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

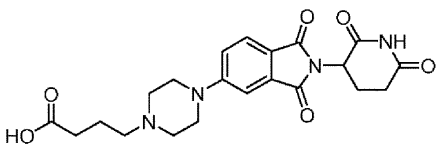
【０５４７】

[0652] ステップ３：ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルエステル中間体（６．５７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。逆相フラッシュカラムクロマトグラフィ（水中２０～８０％のアセトニトリル）により残渣を精製して、酸生成物（２ステップで３８％）を得た。

【０５４８】

実施例２２Ａ：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）ブタン酸の合成

【化３３２】



[0654] ステップ１の生成物：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（３．０ｇ、５０％）。ＬＣＭＳ：$C_{13}H_9FN_2O_4$ 理論値：２７６、測定値：ｍ／ｚ＝２７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５４９】

[0655] ステップ２の生成物：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）ブタノアート（４．４ｇ、８４％）。ＬＣＭＳ：$C_{25}H_{32}N_4O_6$ 理論値：４８４、測定値：ｍ／ｚ＝４８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

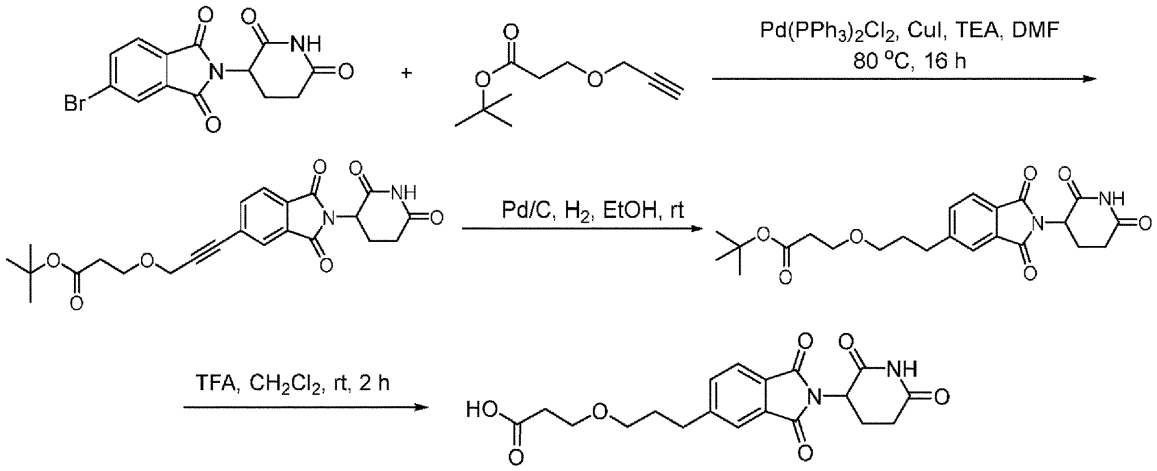
【０５５０】

［0656］ステップ３の生成物：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）ブタン酸ＴＦＡ塩（３．３５ｇ、５６％）。ＬＣＭＳ：$C_{21}H_{24}N_4O_6$ 理論値：４２８、測定値：ｍ／ｚ＝４２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５１】

実施例２３：一般的手順Ｅ

【化３３３】



［0658］ステップ１：５－ブロモ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン（３４７ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、$(PPh_3)_3PdCl_2$（４３．４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１９．６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をバイアルに添加した。バイアルを排気し、N_2により５回バックフィルした。ＤＭＦ（０．００ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）プロパノアート（１９０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１．７２ｍＬ、１２．４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を９０℃で一晩撹拌した。混合物をSiO_2によりろ過し、ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨで洗浄し、濃縮し、ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含むH_2O中５～９５％のＭｅＣＮ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（｛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ール－５－イル］プロパ－２－イン－１－イル｝オキシ）プロパノアート（１７３ｍｇ、３８．２％）を得た。

【０５５２】

［0659］ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（｛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ール－５－イル］プロパ－２－イン－１－イル｝オキシ）プロパノアート（１７３ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ　１０ｗｔ％（４．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びＥｔＯＨ（５ｍＬ）の混合物をフラスコ内で混合した。フラスコを排気し、H_2により５回バックフィルし、室温で２時間撹拌した。混合物をセライトによりろ過し、ＭｅＯＨ及びＥｔＯＡｃで洗浄し、濃縮し、次のステップに供給した。

【０５５３】

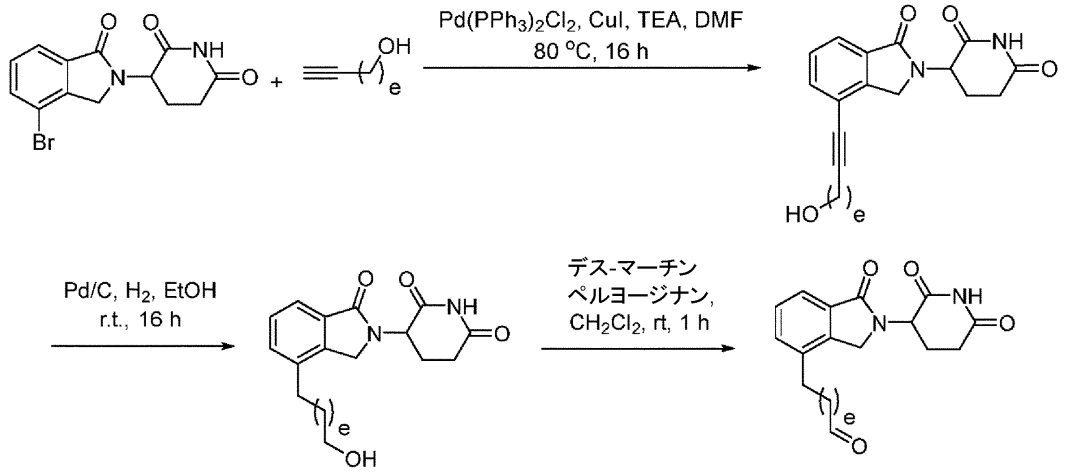
［0660］ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－｛３－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］プロポキシ｝プロパノアート（１７４ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、CH_2Cl_2（３ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を除去して、３－｛３－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イ

ル］プロポキシ｝プロパン酸（１５１ｍｇ、９９．３％）を得た。

【０５５４】

実施例番号２４：一般的手順Ｆ

【化３３４】



eは、$C_{1\sim6}$アルキリデン鎖である。

［0662］ステップ１：３－（４－ブロモ－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１．７９ｍｍｏｌ）、（ＰＰｈ$_3$）$_2$ＰｄＣｌ$_2$（０．１１ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．１５ｍｍｏｌ）をバイアルに添加した。バイアルを排気し、Ｎ$_2$により５回バックフィルした。ＤＭＦ（５ｍＬ）、アルキン（４．３７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１８．０５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を９０℃で一晩撹拌した。混合物をセライトによりろ過し、ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含むＨ$_2$Ｏ中５～９５％のＭｅＣＮ）により精製して、アリールアルキン（５８％）を得た。

【０５５５】

［0663］ステップ２：アリールアルキン（１．０４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ　１０ｗｔ％（０．１２ｍｍｏｌ）及びＥｔＯＨ（０１５ｍＬ）の混合物をフラスコ内で混合した。フラスコを排気し、Ｈ$_2$により５回バックフィルし、室温で１６時間撹拌した。混合物をセライトによりろ過し、ＭｅＯＨ及びＥｔＯＡｃで洗浄し、濃縮して、アルキルアルコール（７４％）を得た。

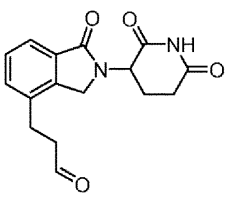
【０５５６】

［0664］ステップ３：デス－マーチンペルヨージナン（１．５４ｍｍｏｌ）を、アルキルアルコール（０．７７ｍｍｏｌ）及びＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）の混合物に添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$及びＮａ$_2$ＳＯ$_3$水を添加した。有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、ＭＰＬＣ（ヘキサン中２０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、アルデヒドを得た。

【０５５７】

実施例２４Ａ：３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロパナールの合成

【化３３５】



［0666］ステップ１の生成物：３－（４－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－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（１２７．６ｍｇ、２３．１％）。ＬＣＭＳ；$C_{16}H_{14}N_2O_4$ 理論値：２９８、測定値：ｍ／ｚ＝２９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５８】

［0667］ステップ２の生成物：３－（４－（３－ヒドロキシプロピル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２９ｍｇ、９９％）。ＬＣＭＳ；$C_{16}H_{18}N_2O_4$ 理論値：３０２、測定値：ｍ／ｚ＝３０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

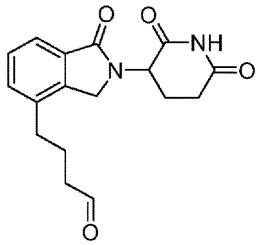
【０５５９】

［0668］ステップ３の生成物：３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）プロパナール（２９ｍｇ、９９％）。ＬＣＭＳ；$C_{16}H_{16}N_2O_4$ 理論値：３００、測定値：ｍ／ｚ＝３０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６０】

実施例２４Ｂ：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）ブタナールの合成

【化３３６】



［0670］ステップ１の生成物：３－（４－（４－ヒドロキシブタ－１－イン－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（３２５ｍｇ、５８．１％）。ＬＣＭＳ；$C_{17}H_{16}N_2O_4$ 理論値：３１２、測定値：ｍ／ｚ＝３１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６１】

［0671］ステップ２の生成物：３－（４－（４－ヒドロキシブチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２４４ｍｇ、７４．１％）。ＬＣＭＳ；$C_{17}H_{20}N_2O_4$ 理論値：３１６、測定値：ｍ／ｚ＝３１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

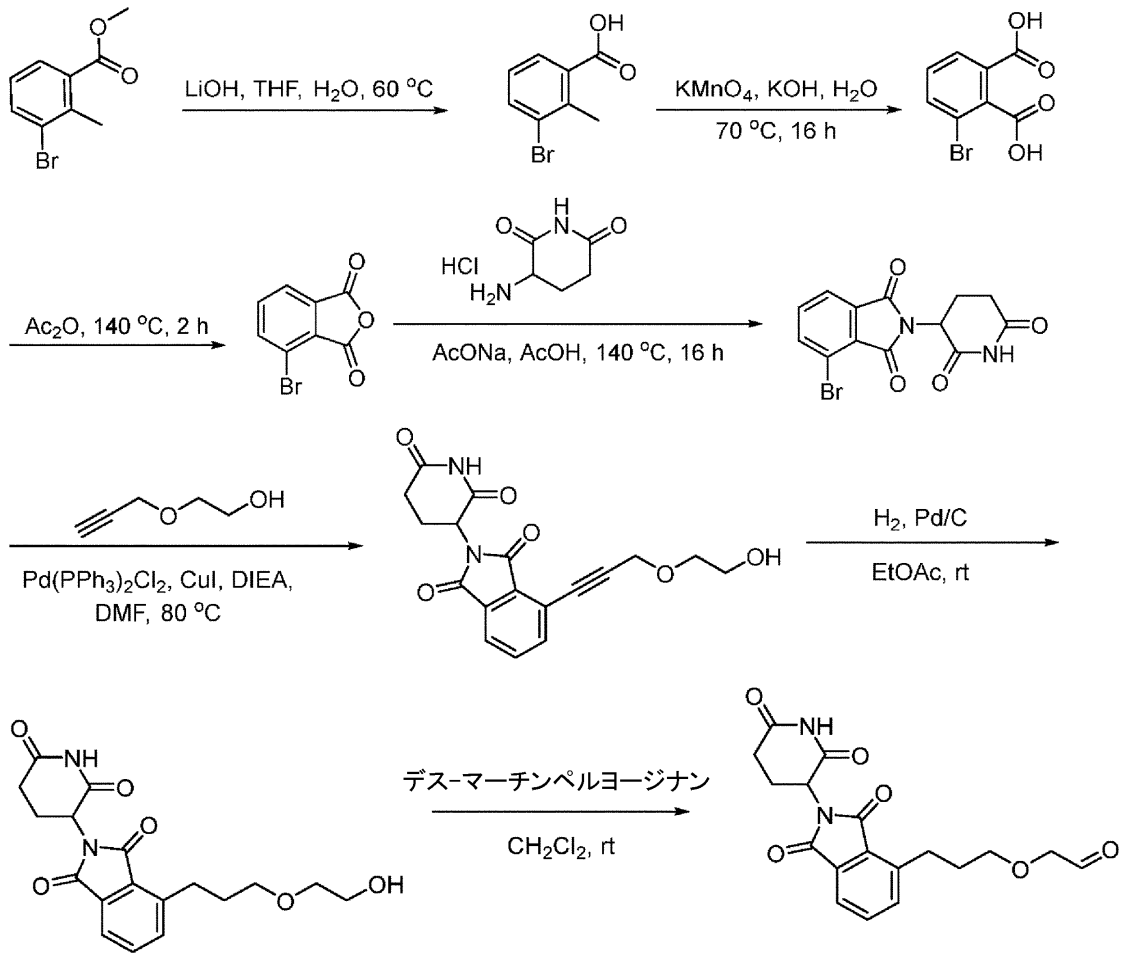
【０５６２】

［0672］ステップ３の生成物：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）ブタナール（１７８ｍｇ、７３．４％）。ＬＣＭＳ；$C_{17}H_{18}N_2O_4$ 理論値：３１４、測定値：ｍ／ｚ＝３１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６３】

実施例２５：２－（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）プロポキシ）アセトアルデヒドの合成

【化３３７】



ステップ１：３－ブロモ－２－メチル安息香酸

[0675] ＴＨＦ（３００ｍＬ）及びH_2O（５０ｍＬ）中のメチル３－ブロモ－２－メチルベンゾアート（３５．０ｇ、１５２．７９ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（１０．９ｇ、４５３．７９ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で１６時間撹拌してから、真空下で濃縮した。残渣を水（８０ｍＬ）で希釈してから、混合物を２ＮのＨＣｌによりｐＨ４まで酸性化した。沈殿した固体をろ過により集め、水で洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、３－ブロモ－２－メチル安息香酸（３０ｇ、９１％）を白色固体として得た。（$C_8H_7BrO_2$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２１４．９、２１６．９；測定値、２１５．０、２１７．０。

【０５６４】

ステップ２：３－ブロモフタル酸

[0677] H_2O（２．５Ｌ）中のＫＯＨ（７８．３ｇ、１３９５．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で３－ブロモ－２－メチル安息香酸（５０．０ｇ、２３２．５１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５分間撹拌してから、この混合物に$KMnO_4$（７３．５ｇ、４６５．０２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を７０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温まで冷却してから、エタノール（１．０Ｌ）で希釈した。得られた混合物をさらに３０分間撹拌した後、ろ過した。ろ液をＨＣｌ（３Ｎ）によりｐＨ４まで酸性化し、酢酸エチル（１Ｌｘ３）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して、３－ブロモフタル酸（５５ｇ、９６％）をオフホワイトの固体として得た。（$C_8H_5BrO_4$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値２４４．９、２４６．９；測定値、２４５．１、２４７．１。

【０５６５】

ステップ３：４－ブロモイソベンゾフラン－１，３－ジオン

［0679］ Ac_2O（５００ｍＬ）中の３－ブロモフタル酸（５５．０ｇ、粗製）の混合物を１４０℃で２時間撹拌した後、真空下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（１／５）によるトリチュレーション（trituration）によって残渣を精製して、４－ブロモイソベンゾフラン－１，３－ジオン（４５ｇ、粗製）を薄黄色の固体として得た。（$C_8H_3BrO_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２２６．９、２２８．９；測定値、２２７．１、２２９．１。

【０５６６】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－１－カルボキシラート

［0681］ ＡｃＯＨ（２００ｍＬ）中の４－ブロモイソベンゾフラン－１，３－ジオン（１５．０ｇ、６６．０８ｍｍｏｌ）、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（１５．２ｇ、９２．５０ｍｍｏｌ）及びＮａＯＡｃ（９．２ｇ、１１２．３３ｍｍｏｌ）の混合物を窒素雰囲気下において１４０℃で８時間撹拌した。混合物を室温まで冷却した。ろ過により固体を集めてから、水及び酢酸エチルで洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、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（２０ｇ、８９％）をオフホワイトの固体として得た。（$C_{13}H_9BrN_2O_4$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３３６．９、３３８．９。

【０５６７】

ステップ５：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－（２－ヒドロキシエトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

［0683］ 乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１６０ｍＬ）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（１０．０ｇ、２９．６６ｍｍｏｌ）の脱気した溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加生成物（３．１ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１．４ｇ、７．３６ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（１００ｍＬ）及び２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）エタン－１－オール（４．４ｇ、４４．３４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を窒素下において８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。石油エーテル中０～１００％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－（２－ヒドロキシエトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３．０ｇ、２８％）を灰色の固体として得た。（$C_{18}H_{16}N_2O_6$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３５７．１；測定値、３５７．０。

【０５６８】

ステップ６：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－（２－ヒドロキシエトキシ）プロピル）イソインドリン－１，３－ジオン

［0685］ 酢酸エチル（５０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－（２－ヒドロキシエトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２．８ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）及びパラジウム／Ｃ（０．７ｇ、１０％）の混合物をH_2下において室温で１６時間撹拌した。固体をろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、粗生成物を得た。水中５～５０％のアセトニトリルを用いる逆相フラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－（２－ヒドロキシエトキシ）プロピル）イソインドリン－１，３－ジオン（８８２．２ｍｇ、３１％）を白色固体として得た。（$C_{18}H_{20}N_2O_6$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３６１．１；測定値、３６１．１。

【０５６９】

ステップ７：２－（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）プロポキシ）アセトアルデヒド

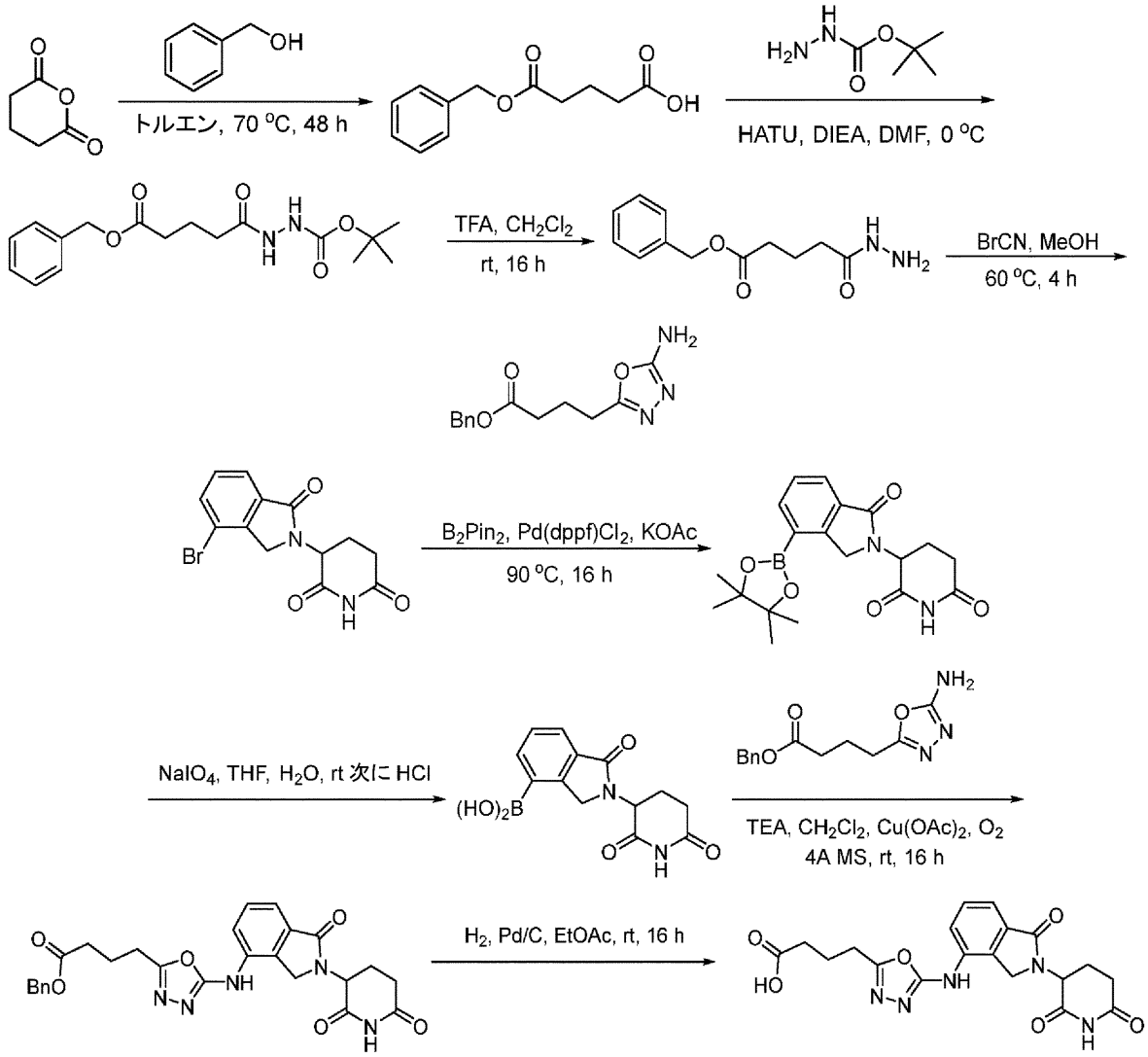
［0687］ １，１－ビス（アセチルオキシ）－３－オキソ－３Ｈ－１λ５，２－ベンゾヨ

ーダオキソール－１－イルアセタート（９０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を、３－［４－（３－ヒドロキシプロピル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（３２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びCH_2Cl_2（１ｍＬ）の混合物に添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＭＰＬＣ（ヘキサン中１０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、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）プロポキシ）アセトアルデヒド（３５ｍｇ、９７％）を得た。

【０５７０】

実施例２６：４－（５－（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）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ブタン酸の合成

【化３３８】



ステップ１：５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタン酸

［0690］トルエン（５００ｍＬ）中のジヒドロ－３Ｈ－ピラン－２，６－ジオン（５０．０ｇ、４３８．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、フェニルメタノール（５２．１ｇ、４８２．４０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を７０℃で４８時間撹拌した。反応が完了したら、得られた混合物を真空下で濃縮して、５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタン酸（９０ｇ、粗製）が無色の油として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。（$C_{12}H_{14}O_4$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２２３．１；測定値、２２３．０。

【０５７１】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタノイル）ヒドラジンカルボキシラート
[0692] ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタン酸（２０．０ｇ、８９．９９ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンカルボキシラート（１１．９ｇ、８９．９９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（５８．１ｇ、４４９．９６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（６８．４ｇ、１７９．９９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応が完了したら、得られた混合物を酢酸エチルで希釈した。有機相を水及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮した。石油エーテル中の０～５０％の酢酸エチルを用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタノイル）ヒドラジンカルボキシラート（２８．０ｇ、９２％）を黄色の油として得た。（$C_{17}H_{24}N_2O_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３３７．２；測定値［Ｍ＋Ｎａ］$^+$、３５９．２。
【０５７２】
ステップ３：ベンジル５－ヒドラジニル－５－オキソペンタノアート
[0694] CH_2Cl_2（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（５－（ベンジルオキシ）－５－オキソペンタノイル）ヒドラジンカルボキシラート（１８．０ｇ、５４．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（５０ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了したら、反応溶液を真空下で濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液中に溶解させ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を水及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、ベンジル５－ヒドラジニル－５－オキソペンタノアート（１２．０ｇ、粗製）が黄色の油として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。（$C_{12}H_{16}N_2O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２３７．１；測定値、２３７．１。
【０５７３】
ステップ４：ベンジル４－（５－アミノ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ブタノアート
[0696] ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中のベンジル５－ヒドラジニル－５－オキソペンタノアート（１３．５ｇ、５７．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、臭化シアン（carbononitridic bromide）（７．３ｇ、６８．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応が完了したら、混合物を真空下で濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液中に溶解させ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を水及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮した。石油エーテル中０～１００％の酢酸エチルを用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、ベンジル４－（５－アミノ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ブタノアート（８．０ｇ、５３％）を白色固体として得た。（$C_{13}H_{15}N_3O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２６２．１；測定値、２６２．１。
【０５７４】
ステップ５：３－（１－オキソ－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）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
[0698] ジオキサン（１０ｍＬ）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（１．０ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）の脱気した溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．５７ｇ、６．１９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２２６ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（６０７ｍｇ、６．１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下において９０℃で１６時間撹拌した。反応が完了したら、固体をろ過した。ろ液を真空下で濃縮した。石油エーテル中０～１００％の酢酸エチルを用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、３－（１－オキソ－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）－イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１．２ｇ、８３％）を黄色の固体として得た。（$C_{19}H_{23}BN_2O_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３７０．２；測定値、３７０．１。

【０５７５】

ステップ６：２－（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－イルボロン酸

［0700］ ＴＨＦ（４８ｍＬ）及びH_2O（１２ｍＬ）中の３－［１－オキソ－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）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１．０ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaIO_4$（２．１ｇ、１０．００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間攪拌した。次に、１ＮのＨＣｌ（１．９ｍＬ、１．９０ｍｍｏｌ）を上記混合物に添加し、室温でさらに４時間攪拌した。反応が完了したら、固体をろ過した。ろ液を真空下で濃縮した。H_2O中５～６０％のＭｅＣＮを用いる逆相ＦＣにより残渣を精製して、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－イルボロン酸（４１０ｍｇ、５１％）をオフホワイトの固体として得た。（$C_{13}H_{13}BN_2O_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２８９．１；測定値、２８９．１。

【０５７６】

ステップ７：ベンジル４－（５－（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）－１，３，４－オキサジ－アゾール－２－イル）ブタノアート

［0702］ CH_2Cl_2（６ｍＬ）中の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－イルボロン酸（３１０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、ベンジル４－（５－アミノ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ブタノアート（５２５ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）、$Cu(OAc)_2$（２２４ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１．５ｍＬ）及び４Ａ ＭＳ（１００ｍｇ）を添加した。混合物を酸素下において室温で１６時間攪拌した。反応が完了したら、固体をろ過した。ろ液を真空下で濃縮した。H_2O中５～６５％のＭｅＣＮを用いる逆相ＦＣにより残渣を精製して、ベンジル４－（５－（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）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ブタノアート（３７０ｍｇ、６８％）を黄色の固体として得た。（$C_{26}H_{25}N_5O_6$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、５０４．２；測定値、５０４．４。

【０５７７】

ステップ８：４－（５－（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）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－ブタン酸

［0704］ 酢酸エチル（５ｍＬ）中のベンジル４－（５－（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）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ブタノアート（３６０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（乾燥、５０ｍｇ）を添加した。混合物を水素下において室温で１６時間攪拌した。反応が完了したら、固体をろ過した。ろ液を真空下で濃縮した。H_2O中５～５５％のＭｅＣＮを用いる逆相ＦＣにより残渣を精製してから、以下の条件：［カラム：Sunfire prep C18カラム３０＊１５０、５ｕｍ；移動相Ａ：移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；グラジエント：７分で１０％のＢから２６％のＢ；２５４ｎｍ］を用いてｐｒｅｐ－ＨＰＬＣによりさらに精製して、４－（５－（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）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－ブタン酸（２５ｍｇ、８％）を白色固体として得た。

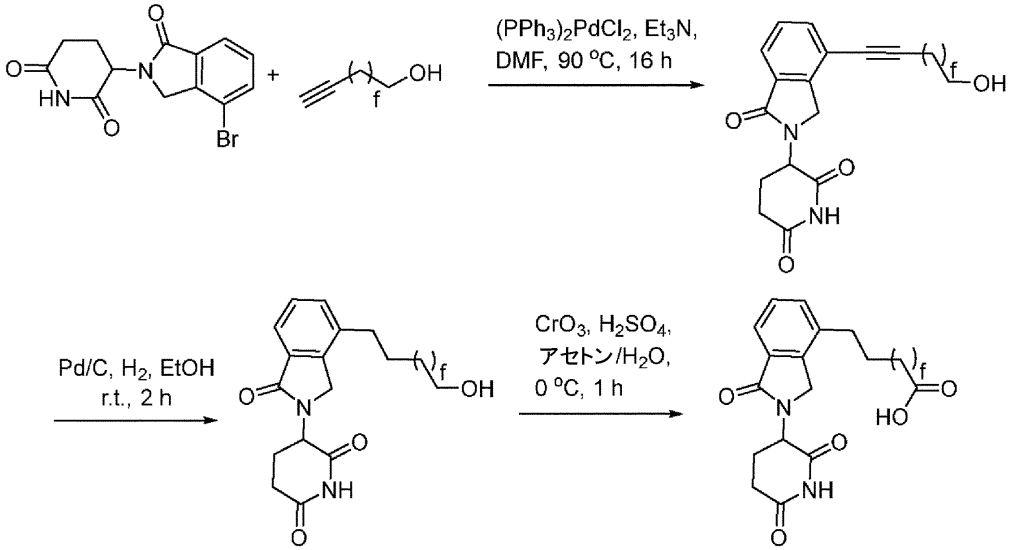
（$C_{19}H_{19}N_5O_6$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４１４．１；測定値、４１４．４。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．１７（ｓ，１Ｈ），１１．０４（ｓ，１Ｈ），１０．２３（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．１３（ｍ，１Ｈ

），７．５４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１７－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．２８（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．２４（ｍ，３Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，２Ｈ）。

【０５７８】

実施例２７：一般的手順Ｇ

【化３３９】



fは、$C_{1\sim5}$アルキリデン鎖である。

[0706] ステップ１：３－（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（４．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（１７７ｍｇ）及びビス－トリフェニルホスフィン－パラジウムジクロリド（３２６ｍｇ）を排気し、窒素で３回フラッシュした。ＤＭＦ（５ｍＬ）、トリエチルアミン（６．５ｍＬ）及びアルキン（２７．９ｍｍｏｌ）を添加し、バイアルを窒素でフラッシュし、密封し、８０℃に２０時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ＤＣＭ／酢酸エチル（１：１、２０ｍＬ）で希釈し、固体をセライトパッドによりろ過した。固体をアセトニトリルと共に１６時間撹拌した。固体をろ過し、濃縮して、二置換アルキン生成物を得た。

【０５７９】

[0707] ステップ２：二置換アルキン（２．２ｍｍｏｌ）をメタノール（４０ｍＬ）中に溶解させた。パラジウム炭素（palladium over charcoal）（１０％、２３５ｍｇ）を添加し、フラスコに水素を６５ｐｓｉで３時間充填した。混合物をセライトによりろ過し、メタノールで洗浄して、アルコール生成物を得た。

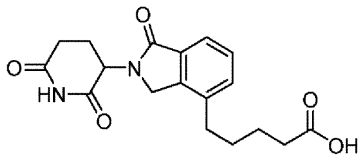
【０５８０】

[0708] ステップ３：クロム酸（３６０ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）を３Ｍの硫酸（３ｍＬ）に添加して、クロム酸化剤の溶液（ジョーンズ試薬）を作成した。アルコール（１．２ｍｍｏｌ）をアセトン（２．５ｍＬ）及び３Ｍの硫酸（０．５ｍＬ）中に懸濁させ、懸濁液を０℃に冷却した。ジョーンズ試薬をアルコール懸濁液にゆっくり添加し、１時間撹拌した。混合物を氷水（２０ｍＬ）中に注ぎ、固体をろ過し、水で洗浄した。水溶液を（２ｘ２０ｍＬ）ＥｔＯＡｃで抽出し、塩水で洗浄し、濃縮した。有機画分を固体と混ぜ合わせ、混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ＤＣＭ中０～２５％のメタノール）により精製して、酸生成物を得た。

【０５８１】

実施例２７Ａ：５－（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）ペンタン酸の合成

【化３４０】



[0710] ステップ１の生成物：３－（４－（５－ヒドロキシペンター１－イン－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（３２５ｍｇ、５８％）。ＬＣＭＳ；$C_{18}H_{18}N_2O_4$ 理論値：３２６、測定値：ｍ／ｚ＝３４９［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０５８２】

[0711] ステップ２の生成物：３－（４－（５－ヒドロキシペンチル）－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、９９％）。ＬＣＭＳ；$C_{18}H_{22}N_2O_4$ 理論値：３３０、測定値：ｍ／ｚ＝３５３［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

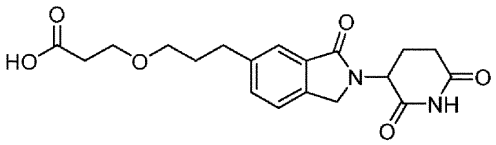
【０５８３】

[0712] ステップ３の生成物：５－（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）ペンタン酸（７４ｍｇ、６０％）。ＬＣＭＳ；$C_{18}H_{20}N_2O_5$ 理論値：３４４、測定値：ｍ／ｚ＝３６７［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０５８４】

実施例２８：３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）プロポキシ）プロパン酸の合成

【化３４１】



ステップ１：メチル５－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾアート

[0715] CCl_4（３００ｍＬ）中のメチル５－ブロモ－２－メチルベンゾアート（２４．５ｇ、１０７．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（１７．１ｇ、９６．７ｍｍｏｌ）及びＢＰＯ（４．８ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下において８０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却してから、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、石油エーテル中０～５％の酢酸エチルを用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、メチル５－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾアート（２３．５ｇ、７６％）を黄色の油として得た。１Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ）。

【０５８５】

ステップ２：３－（６－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

[0717] ＭｅＣＮ（２５０ｍＬ）中のメチル５－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾアート（２３．５ｇ、７６．８ｍｍｏｌ）の混合物に、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（１９．０ｇ、１１５．８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（３１．０ｇ、３０６．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却してから、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、メタノール及びアセトニトリルによるトリチュレーションにより粗残渣を精製して、３－（６－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（５．８ｇ、２３％）をダークブルーの固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．０１（ｓ，１Ｈ）

，７．９１－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，１Ｈ）．（$C_{13}H_{11}BrN_2O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３２３．０／３２５．０；測定値３２２．９／３２４．９。

【０５８６】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）プロパノアート

［0719］３－（６－ブロモ－１－オキソ－３Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５１１ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）、（$PPh_3)_2PdCl_2$（６６．６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３０．１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をバイアルに添加した。バイアルを排気し、N_2により５回バックフィルした。ＤＭＦ（５ｍＬ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）プロパノアート（４３７ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２．６４ｍＬ、１９．０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を９０℃で一晩撹拌した。混合物をセライトによりろ過し、ＭｅＯＨ及びＥｔＯＡｃで洗浄した。揮発性物質を真空下で除去した。ＥｔＯＡｃ及びH_2Oを添加した。有機層を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（｛３－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］プロパ－２－イン－１－イル｝オキシ）プロパノアート（１０７ｍｇ、１５．９％）を得た。ＬＣＭＳ；$C_{23}H_{26}N_2O_6$　理論値：４２６、測定値：ｍ／ｚ＝４２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８７】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）プロポキシ）プロパノアート

［0721］ｔｅｒｔ－ブチル３－（｛３－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］プロパ－２－イン－１－イル｝オキシ）プロパノアート（１０７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ　１０ｗｔ％（２．５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びＥｔＯＨ（４ｍＬ）の混合物をフラスコ内で混合した。フラスコを排気し、H_2により５回バックフィルし、室温で２時間撹拌した。混合物をセライトによりろ過し、ＭｅＯＨ及びＥｔＯＡｃで洗浄し、濃縮し、次のステップに供給した。ＬＣＭＳ；$C_{23}H_{30}N_2O_6$　理論値：４３０、測定値：ｍ／ｚ＝４３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８８】

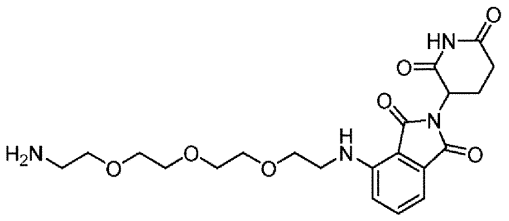
ステップ５：３－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）プロポキシ）プロパン酸

［0723］ｔｅｒｔ－ブチル３－｛３－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］プロポキシ｝プロパノアート（１０６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、CH_2Cl_2（２ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸（０．４ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を除去して、３－｛３－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－５－イル］プロポキシ｝プロパン酸（６０ｍｇ、２ステップで６５．１％）を得た。ＬＣＭＳ；$C_{19}H_{22}N_2O_6$　理論値：３７４、測定値：ｍ／ｚ＝３７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８９】

実施例２９：４－（（２－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成

【化３４２】



[0725] ステップ１：ＤＭＳＯ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ］エチル］カルバマート（３ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ、１当量）、ｉ－Ｐｒ$_2$ＮＥｔ（２．６５ｇ、２０．５２ｍｍｏｌ、３．５７ｍＬ、２当量）及び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（２．８９ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を９０℃で６時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をリバースＭＰＬＣカラム（Ｈ$_2$Ｏ中０．１％のＦＡ）により精製した。ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［２－［２－［［２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，３－ジオキソ－イソインドリン－４－イル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル］カルバマート（２．９ｇ、５．２９ｍｍｏｌ、５１．５％）を青色の油として得た。ＬＣＭＳ：Ｃ$_{26}$Ｈ$_{36}$Ｎ$_4$Ｏ$_9$ 理論値：５４８、測定値：ｍ／ｚ＝５４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

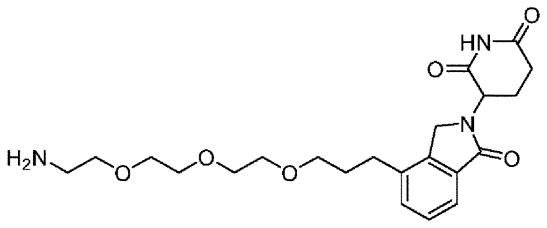
【０５９０】

[0726] ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［２－［２－［［２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，３－ジオキソ－イソインドリン－４－イル］アミノ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エチル］カルバマート（２．９ｇ、５．２９ｍｍｏｌ、１当量）及びＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、３０ｍＬ、２２．７当量）の溶液をＮ$_2$下において２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（０．０５％のＨＣｌを含むＨ$_2$Ｏ中１～３０％のＭｅＣＮ）により精製した。４－［２－［２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ］エチルアミノ］－２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．１ｇ、２．０７ｍｍｏｌ、３９．１％、２ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ：Ｃ$_{21}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_4$Ｏ$_7$ 理論値：４４８、測定値：ｍ／ｚ＝４４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９１】

実施例３０：３－［４－［３－［２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ］プロピル］－１－オキソ－イソインドリン－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化３４３】



[0728] ステップ１：３－（４－ブロモ－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２．５２ｍｍｏｌ）、（ＰＰｈ$_3$）$_2$ＰｄＣｌ$_2$（０．１５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．２５ｍｍｏｌ）、アルキン（５．０４ｍｍｏｌ）の混合物をバイアルに添加した。バイアルを排気し、Ｎ$_2$により５回バックフィルした。ＤＭＦ及びトリエチルアミン（３０．３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を９０℃で一晩撹拌した。混合物をセライトによりろ過し、ＭｅＯＨ及びＥｔＯＡｃで洗浄した

。ＥｔＯＡｃ及び飽和ＮａＣｌ水を添加した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、逆相ＭＰＬＣ（Ｃ１８カラムにおいてH_2O中５～１００％のＭｅＣＮ）により精製して、生成物を得た。

【０５９２】

[0729] ステップ２：二置換アルキン（０．８１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ／Ｃ　１０ｗｔ％（０．０８ｍｍｏｌ）及びＥｔＯＨの混合物をフラスコ内で混合した。フラスコを排気し、H_2により５回バックフィルし、室温で２時間撹拌した。混合物をセライトによりろ過し、ＭｅＯＨ及びＥｔＯＡｃで洗浄し、濃縮し、次のステップに供給した。

【０５９３】

[0730] ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルカルバメート（０．８１ｍｍｏｌ）、CH_2Cl_2（２ｍＬ）、及びＴＦＡ（２ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮して、アミン生成物を得た。

【０５９４】

[0731] ステップ１の生成物：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［２－［３－［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］プロパ－２－イノキシ］エトキシ］エトキシ］エチル］カルバマート（１．４５ｇ、５８．１％）。ＬＣＭＳ：$C_{27}H_{35}N_3O_8$　理論値：５２９、測定値：ｍ／ｚ＝５５２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０５９５】

[0732] ステップ２の生成物：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［２－［２－［３－［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］プロポキシ］エトキシ］エトキシ］エチル］カルバマート（９６０ｍｇ、９２．７５％）。ＬＣＭＳ：$C_{27}H_{39}N_3O_8$　理論値：５３３、測定値：ｍ／ｚ＝５５６［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０５９６】

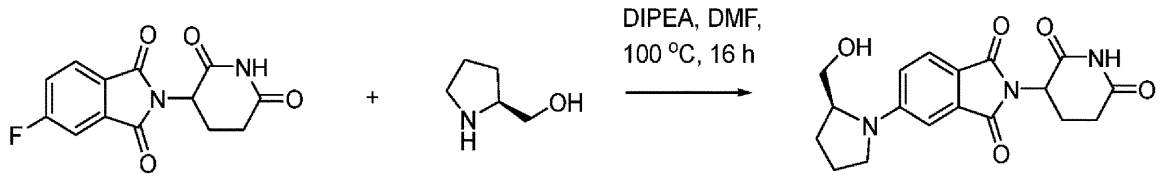
[0733] ステップ３の生成物：３－［４－［３－［２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ］プロピル］－１－オキソ－イソインドリン－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（５７６．８２ｍｇ、７４．１５％）。ＬＣＭＳ：$C_{22}H_{31}N_3O_6$　理論値：４３３、測定値：ｍ／ｚ＝４３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９７】

実施例３１：５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［４－（ピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミドの合成

ステップ１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン

【化３４４】

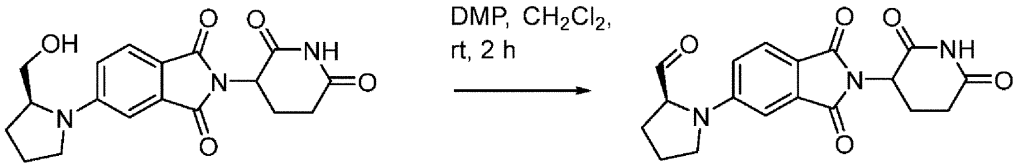


[0736] ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドール－１，３－ジオン（３７３ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（８ｍＬ）、エチルビス（プロパン－２－イル）アミン（０．９４ｍＬ、５．４０ｍｍｏｌ）及びプロリノール（１３７ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で１６時間撹拌した。CH_2Cl_2及びH_2Oを添加した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン（３８６．００ｍｇ、８０．０％）を得た。

【０５９８】

ステップ２：（２Ｓ）－１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－３Ｈ－イソインドール－５－イル］ピロリジン－２－カルバルデヒド

【化３４５】

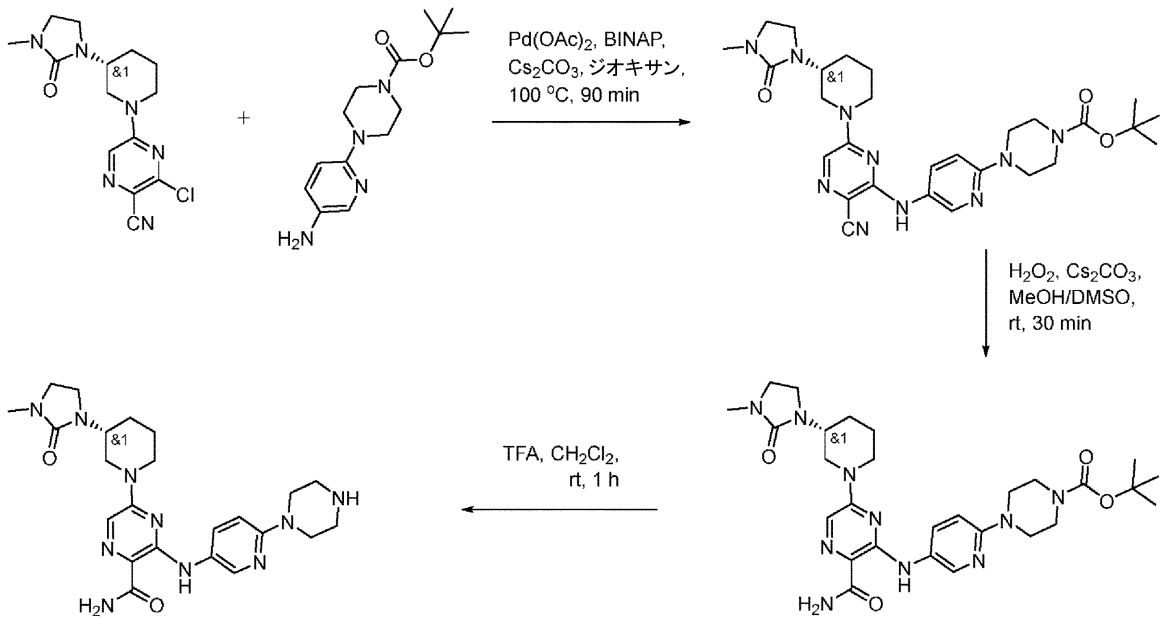


［0738］１，１－ビス（アセチルオキシ）－３－オキソ－１λ５，２－ベンゾヨーダオキソール－１－イルアセタート（５４８ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を、３－｛５－［（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］－１－オキソ－３Ｈ－イソインドール－２－イル｝ピペリジン－２，６－ジオン（２２２ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及びCH_2Cl_2（１０ｍＬ）の混合物に添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＭＰＬＣ（ヘキサン中１０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、（２Ｓ）－１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－３Ｈ－イソインドール－５－イル］ピロリジン－２－カルバルデヒド（６７ｍｇ、３０％）を得た。

【０５９９】

実施例３２：５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３４６】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボキシラート

［0741］３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル（３２２ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－アミノピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシラート（２９３ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）、（アセチルオキシ）パラジオアセタート（７４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、［２’－（ジフェニルホスファニル）－［１，１’－ビナフタレン］－２－イル］ジフェニルホスファン（２０６．２７ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（９８１ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、N_2により５回バックフィルした。混合物を１００℃で９０分間撹拌した。混合物をセライトに

よりろ過し、ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃで洗浄し、濃縮し、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボキシラート（０．２９２０ｇ、５１．７％）を得た。

【０６００】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボキシラート

［0743］ H_2O_2（水中３０％、０．８８ｍＬ、０．０９ｍｍｏｌ）を、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボキシラート（２９２ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１６９ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、ＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）の混合物に添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を濃縮した。ＥｔＯＡｃを添加し、有機相をH_2O及び塩水で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボキシラート（０．２７９ｇ、９２．６％）を得た。

【０６０１】

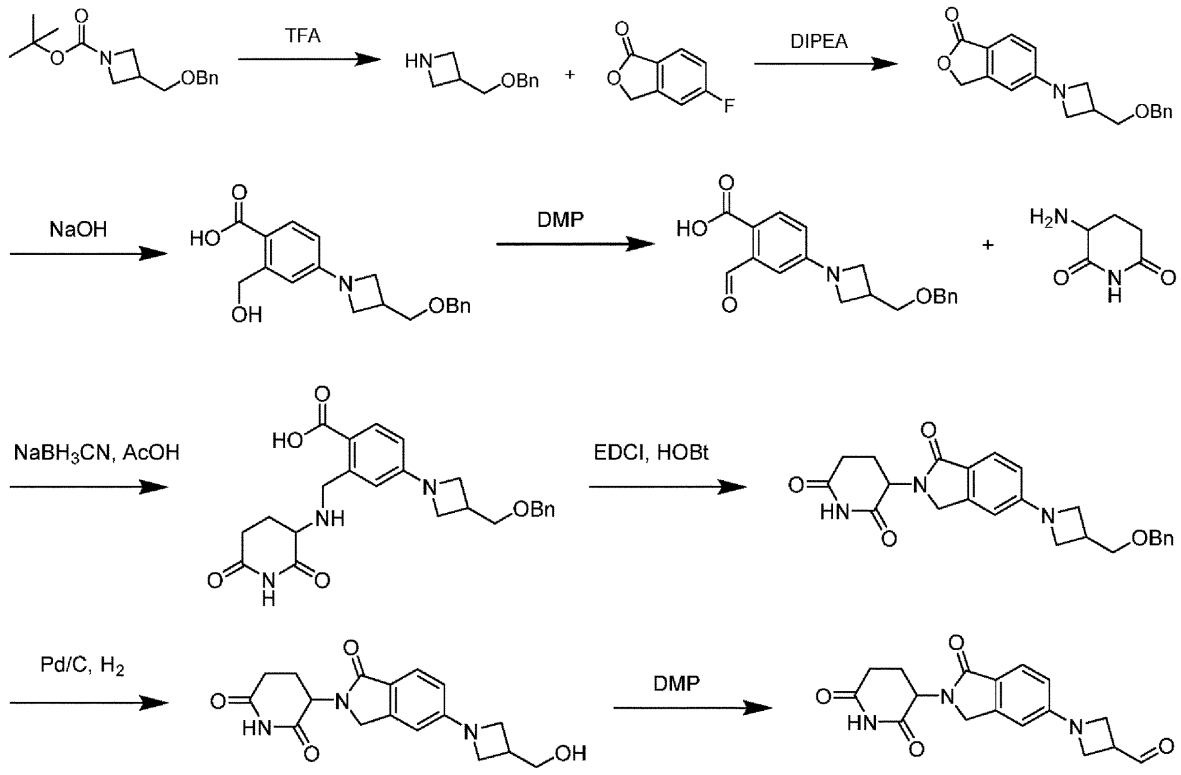
ステップ３：５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミド

［0745］ ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボキシラート（２７９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、CH_2Cl_2（５ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を除去した。混合物を$NaHCO_3$カートリッジによりろ過し、濃縮し、逆相ＭＰＬＣ（H_2O中５～９０％のＭｅＣＮ）により精製して、５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミド（０．０８５ｇ、３７％）を得た。

【０６０２】

実施例３３：１－（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）アゼチジン－３－カルバルデヒドの合成

【化３４７】



[0747] ステップ１：ＴＦＡ（１ｍＬ）を、CH_2Cl_2（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－［（ベンジルオキシ）メチル］アゼチジン－１－カルボキシラート（１ｇ、３．６２ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に添加した。３０分間撹拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、次のステップに供給した。

【０６０３】

[0748] ステップ２：５－フルオロ－３Ｈ－２－ベンゾフラン－１－オン（５００ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ、１当量）及びｉ－Pr_2NEt（２．８６ｍＬ、１６．４ｍｍｏｌ、５当量）を、ＮＭＰ（４ｍＬ）中の粗アミンの溶液に順次添加した。１００℃で１６時間撹拌した後、反応をH_2Oでクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。ＭＰＬＣ（ヘキサン中０～３０％のＥｔＯＡｃ）により、所望の生成物（８４８ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ、収率８３％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{19}H_{19}NO_3$ 理論値：３０９、測定値：ｍ／ｚ＝３１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０４】

[0749] ステップ３：H_2O（１．８ｍＬ）中のＮａＯＨ（４３９ｍｇ、１１ｍｍｏｌ、４当量）の溶液を、ＭｅＯＨ（３．４ｍＬ）及びＴＨＦ（３．４ｍＬ）中の５－｛３－［（ベンジルオキシ）メチル］アゼチジン－１－イル｝－３Ｈ－２－ベンゾフラン－１－オン（８４８ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に添加した。１時間撹拌した後、揮発性物質を除去した。得られた混合物をH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。水相を１．５ＮのＨＣｌ水によりｐＨ６に酸性化して、ＥｔＯＡｃで抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、次のステップに供給した。（６５９ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ、収率７３％）。ＬＣＭＳ：$C_{19}H_{21}NO_4$ 理論値：３２７、測定値：ｍ／ｚ＝３２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０５】

[0750] ステップ４：デス－マーチンペルヨージナン（７７４ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、１．１当量）を、CH_2Cl_2（８．３ｍＬ）中の４－｛３－［（ベンジルオキシ）メチル］アゼチジン－１－イル｝－２－（ヒドロキシメチル）安息香酸（５４３ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に添加した。１時間撹拌した後、飽和$NaHCO_3$水及び

１０ｗｔ．％のＮａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$の等量混合物で反応をクエンチした。３０分間撹拌した後、得られた混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。ＭＰＬＣ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０～５％のＭｅＯＨ）により、所望の生成物（４３５ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、収率８１％）を得た。ＬＣＭＳ：Ｃ$_{19}$Ｈ$_{19}$ＮＯ$_4$　理論値：３２５、測定値：ｍ／ｚ＝３２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０６】

［0751］ステップ５：ＮａＯＡｃ（２０３ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＮａＢＨ$_3$ＣＮ（３１１ｍｇ、４．９４ｍｍｏｌ、３当量）を、ＭｅＯＨ（８．２ｍＬ）中の３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（４０７ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、１．５当量）及び４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）アゼチジン－１－イル）－２－ホルミル安息香酸（５３６ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に順次添加した。３０分間撹拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。逆相ＭＰＬＣ（Ｈ$_2$Ｏ中０～７０％のＭｅＣＮ）により、所望の生成物（６００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、収率８３％）を得た。ＬＣＭＳ：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_3$Ｏ$_5$　理論値：４３７、測定値：ｍ／ｚ＝４３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０７】

［0752］ステップ６：４－（３－（（ベンジルオキシ）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）アミノ）メチル）安息香酸（３３１ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１当量）、ＥＤＣＩ（１７６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＨＯＢｔ（１７４ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１．５当量）Ｅｔ$_3$Ｎ（３１６μＬ、２．２７ｍｍｏｌ、３当量）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$水で洗浄し、減圧下で濃縮した。ＭＰＬＣ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中０～３％のＭｅＯＨ）により、所望の生成物（２５４ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、収率８０％）を得た。ＬＣＭＳ：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_3$Ｏ$_4$　理論値：４１９、測定値：ｍ／ｚ＝４２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０８】

［0753］ステップ７：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５ｍＬ）及びＥｔＯＨ（５ｍＬ）の等量混合物中の３－（５－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－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（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ、２０ｗｔ．％）と共にＨ$_2$のバルーン下で撹拌した。１６時間撹拌した後、反応混合物をセライトによりろ過し、減圧下で濃縮し、次のステップに供給した（７９ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、定量的）。ＬＣＭＳ：Ｃ$_{17}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_3$Ｏ$_4$　理論値：３２９、測定値：ｍ／ｚ＝３３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

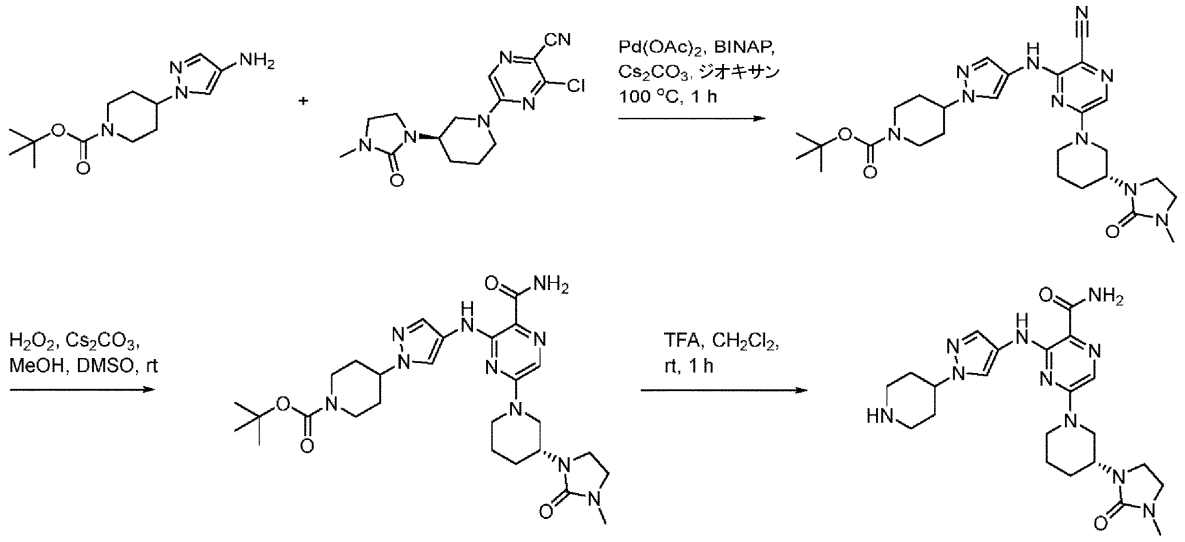
【０６０９】

［0754］ステップ８：３－（５－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－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（６０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）から出発して、一般的手順を用いて調製して、所望の生成物（２３．９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、４６％）を得た。ＬＣＭＳ：Ｃ$_{17}$Ｈ$_{17}$Ｎ$_3$Ｏ$_4$　理論値：３２７、測定値：ｍ／ｚ＝３２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１０】

実施例３４：（Ｒ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）－３－（（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３４８】



[0756] 実施例３２に記載される５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［４－（ピペラジン－１－イル）フェニル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミドと同様の方法で調製した。

【０６１１】

[0757] ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート（１．４５ｇ、２．６３ｍｍｏｌ、８５％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{27}H_{38}N_{10}O_3$ 理論値：５５０、測定値：ｍ／ｚ＝５５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１２】

[0758] ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．１９ｇ、２．０９ｍｍｏｌ、８０％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{27}H_{40}N_{10}O_4$ 理論値：５６９、測定値：ｍ／ｚ＝５７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

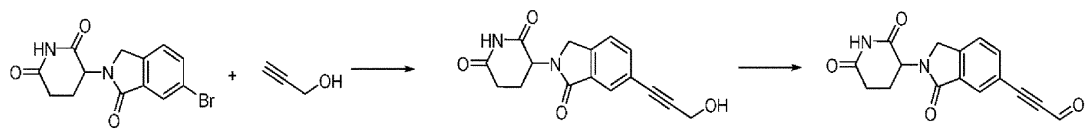
【０６１３】

[0759] ステップ３：（Ｒ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）－３－（（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミド（１０６ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、定量的）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{22}H_{32}N_{10}O_2$ 理論値：４６８、測定値：ｍ／ｚ＝４６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１４】

実施例３５：３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）プロピオルアルデヒドの合成

【化３４９】



[0761] ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（｛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ール－５－イル］プロパ－２－イン－１－イル｝オキシ）プロパノアートと同様の方法で調製して、３－（６－（３－ヒドロキシ

プロパ－１－イン－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（３０．７ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１１．１％）を得た。ＬＣＭＳ：$C_{16}H_{14}N_2O_4$ 理論値：２９８、測定値：ｍ／ｚ＝２９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１５】

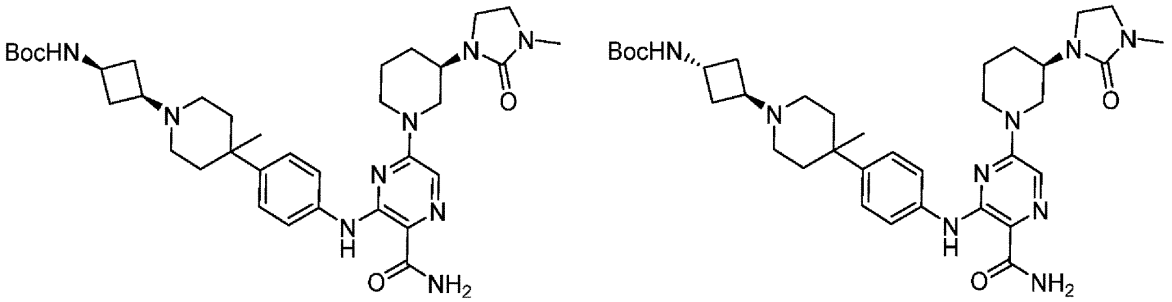
［0762］ステップ２：１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒドと同様の方法で調製して、３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）プロピオルアルデヒドを得た。ＬＣＭＳ：$C_{16}H_{12}N_2O_4$ 理論値：２９６、測定値：ｍ／ｚ＝２９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１６】

実施例３６：３－（（４－（１－（（１ｓ，３ｓ）－３－アミノシクロブチル）－４－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド及び３－（（４－（１－（（１ｒ，３ｒ）－３－アミノシクロブチル）－４－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）－４－メチルピペリジン－１－イル）シクロブチル）カルバマート及びｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェニル）－４－メチルピペリジン－１－イル）シクロブチル）カルバマート

【化３５０】



A　　B

［0765］ｉ－Ｐｒ$_2$ＮＥｔ（１１５μＬ、０．６６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－オキソシクロブチル）カルバマート（４４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＥ（２ｍＬ）中の５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［４－（４－メチルピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミドトリフルオロ酢酸（８０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の懸濁液に添加した。室温で３０分間攪拌した後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（３７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。室温で一晩攪拌した後、追加のＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。３～４時間攪拌した後、追加のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－オキソシクロブチル）カルバマート（１０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$を添加した。室温で一晩攪拌した後、黄色の反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗製の黄色の液体を得た。ＭＰＬＣ（ＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨ）により、２つの異性体を分離した。

【０６１７】

［0766］異性体Ａ（黄色のフィルムとして２６ｍｇ、３０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ１０．９２（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ

），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｓ，０Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．４０－５．１６（ｍ，２Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝２６．０，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９１－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｓ，１Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｓ，１０Ｈ），１．２７（ｓ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ：$C_{35}H_{50}N_9O_4$ 理論値：６６０、測定値：ｍ／ｚ＝６６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

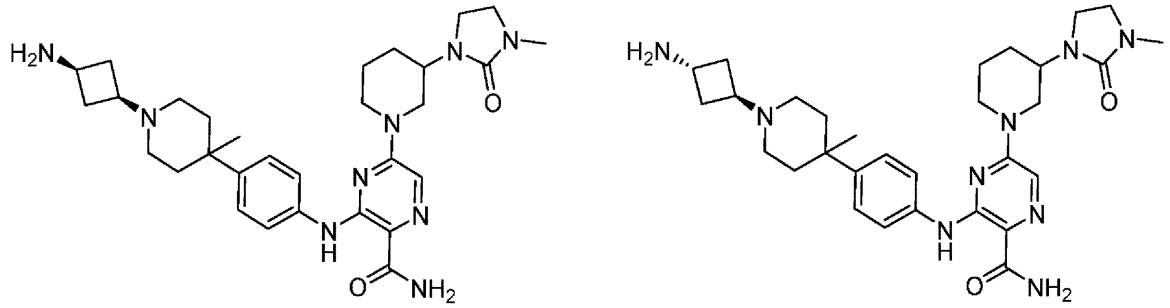
【０６１８】

［0767］異性体Ｂ（黄色のフィルムとして１７ｍｇ、２０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．８７（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝９．７，２．９Ｈｚ，２Ｈ），５．２９（ｓ，１Ｈ），４．８０（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｓ，１Ｈ），３．９３－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），３．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．２７（ｍ，３Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，１０．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝５２．０Ｈｚ，５Ｈ），２．２０（ｓ，２Ｈ），２．１２－１．９８（ｍ，０Ｈ），１．９７－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ：$C_{35}H_{50}N_9O_4$ 理論値：６６０、測定値：ｍ／ｚ＝６６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１９】

ステップ２：３－（（４－（１－（（１ｓ，３ｓ）－３－アミノシクロブチル）－４－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド及び３－（（４－（１－（（１ｒ，３ｒ）－３－アミノシクロブチル）－４－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド

【化３５１】



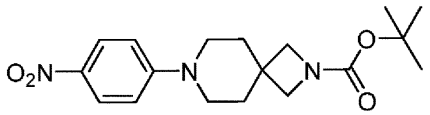
A B

［0769］ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｒ，３Ｒ）－３－｛４－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－４－メチルピペリジン－１－イル｝シクロブチル］カルバマート（１７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（６５．３８μＬ、０．１０ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、ＤＣＭ中に再溶解させ、再濃縮した。

【０６２０】

実施例３７：ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－ニトロフェニル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラートの合成

【化３５２】

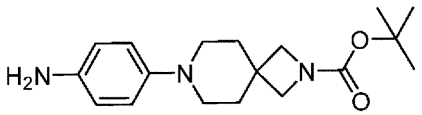


［0771］ｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート（４１９ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）、４－フルオロニトロベンゼン（２６１ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（５１１ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５．００ｍＬ）中、９０℃で一晩撹拌した。３０ｍＬの水を添加した。得られた固体をろ過し、水で洗浄してから、一晩空気乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－ニトロフェニル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート（６０６ｍｇ、９４．２％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{18}H_{25}N_3O_4$ 理論値３４７、測定値：ｍ／ｚ＝３４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２１】

実施例３８：ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－アミノフェニル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラートの合成

【化３５３】

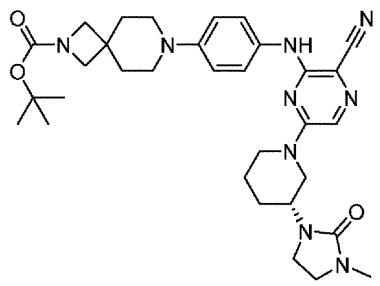


［0773］ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－ニトロフェニル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート（６０６ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ、ｍｍｏｌ）を、H_2のバルーン下において、ＥｔＯＨ（３．００ｍＬ）及び酢酸エチル（３．００ｍＬ）中で撹拌した。２時間後に、１０％のＰｄ／Ｃ（５０ｍｇ、ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をH_2のバルーン下で一晩撹拌してから、セライトプラグによりろ過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－アミノフェニル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート（５４５ｍｇ、９８．４％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{18}H_{27}N_3O_2$ 理論値３１７、測定値：ｍ／ｚ＝３１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２２】

実施例３９：ｔｅｒｔ－ブチル７－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラートの合成

【化３５４】



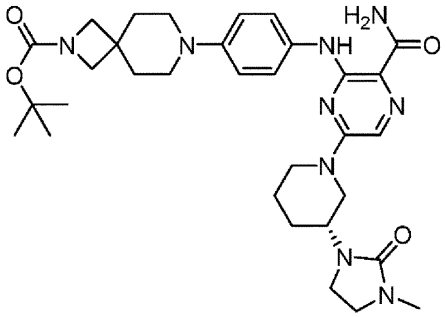
［0775］３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル（２０９ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－アミノフェニル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート（２０７ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、及び炭酸

セシウム（０．８５ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（６．００ｍＬ）を含むバイアルに入れた。混合物が泡立つまでバイアルを真空に引き、ヘッドスペースをアルゴンにより５回バックフィルした。酢酸パラジウム（ＩＩ）（２９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びＢＩＮＡＰ（８１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルを真空に引き、ヘッドスペースをアルゴンにより５サイクルにわたってバックフィルした。混合物を９０℃で一晩加熱した。水を添加し、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を濃縮してから、０～１０％のＭｅＯＨ／酢酸エチルで溶出される２４ｇのカラムにおけるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート（２５８ｍｇ、６５．８％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{32}H_{43}N_9O_3$ 理論値６０１、測定値：ｍ／ｚ＝６０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２３】

実施例４０：ｔｅｒｔ－ブチル７－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラートの合成

【化３５５】

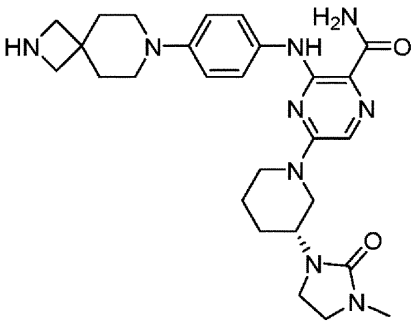


［0777］ｔｅｒｔ－ブチル７－［４－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート（２５８ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（６．００ｍＬ）及びＤＭＳＯ（３．００ｍＬ）中に溶解させた。炭酸セシウム（１４０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）及び１ｍＬの３５％のH_2O_2を添加した。１時間後に、３ｍＬのＡＣＮを添加した。５分後に、混合物は熱くなった。水及び酢酸エチルを添加した。有機層をさらに２回分の水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル７－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート（２６７ｍｇ、１００％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{32}H_{45}N_9O_4$ 理論値６１９、測定値：ｍ／ｚ＝６２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２４】

実施例４１：３－［（４－｛２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル｝フェニル）アミノ］－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３５６】

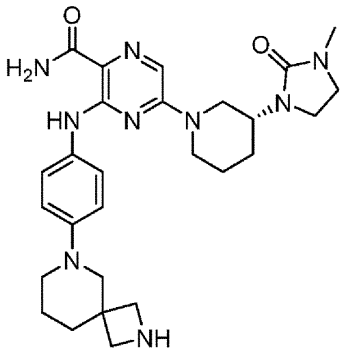


[0779] ｔｅｒｔ－ブチル７－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート（２６７ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２．００ｍＬ）及びＴＦＡ（２．００ｍＬ）中で１５分間攪拌した。混合物を濃縮して、３－［（４－｛２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル｝フェニル）アミノ］－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミド（２２３ｍｇ、１００％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{27}H_{37}N_9O_2$ 理論値５１９、測定値：ｍ／ｚ＝５２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２５】

実施例４２：３－［（４－｛２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル｝フェニル）アミノ］－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３５７】

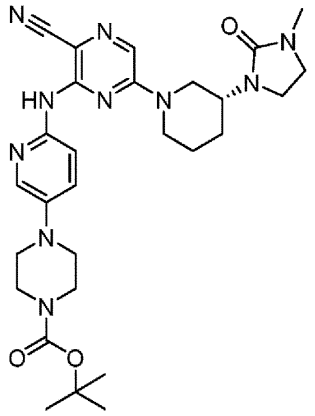


[0781] ｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート（４２８ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）から出発して、３－［（４－｛２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル｝フェニル）アミノ］－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミドと類似の方法で、３－［（４－｛２，６－ジアザスピロ［３．５］ノナン－６－イル｝フェニル）アミノ］－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミドを作った。ＬＣＭＳ：$C_{27}H_{37}N_9O_2$ 理論値５１９、測定値：ｍ／ｚ＝５２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２６】

実施例４３：ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］ピペラジン－１－カルボキシラートの合成

【化３５８】

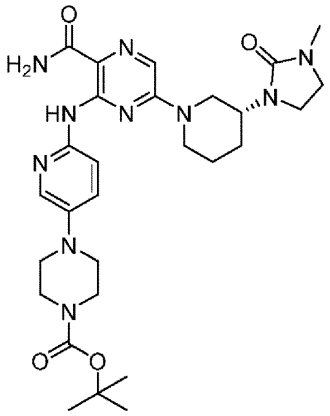


[0783] ３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル（２１８ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－アミノピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシラート（２８４ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（８８６ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（５．００ｍＬ）を含むバイアルに入れた。バイアルを真空に引き、ヘッドスペースをアルゴンにより５サイクルにわたってバックフィルした。酢酸パラジウム（ＩＩ）（３１ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＢＩＮＡＰ（８５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加した。真空に引き、ヘッドスペースをアルゴンにより５サイクルにわたってバックフィルした。次に、混合物を９０℃で一晩加熱した。混合物を冷却し、ＤＣＭで希釈し、ろ過し、濃縮した。０～１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出される２４ｇのカラムにおけるフラッシュクロマトグラフィーにより粗残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］ピペラジン－１－カルボキシラート（２８２ｍｇ、７３．７％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{28}H_{38}N_{10}O_3$ 理論値５６２、測定値：ｍ／ｚ＝５６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２７】

実施例４４：ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］ピペラジン－１－カルボキシラートの合成

【化３５９】



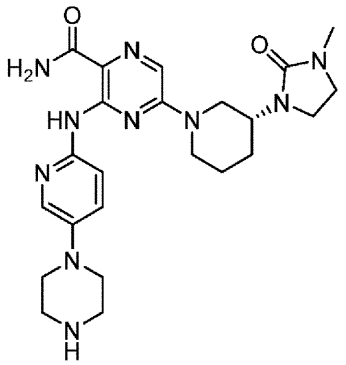
[0785] ＭｅＯＨ（６．００ｍＬ）及びＤＭＳＯ（３．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［６－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］ピペラジン－１－カルボキシラート（２８０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及び炭酸

セシウム（１６２ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の混合物に、１ｍＬの３５％の過酸化水素を添加した。５時間後に、３ｍＬのアセトニトリルを添加した。５分後に、混合物が熱くなった。混合物を酢酸エチルにより分液漏斗に移し、水で３回洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。０～２０％のＭｅＯＨ／酢酸エチルで溶出される２４ｇのフラッシュカラムにおいて粗残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］ピペラジン－１－カルボキシラート（１９１ｍｇ、６６．１％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{28}H_{40}N_{10}O_4$ 理論値５８０、測定値：ｍ／ｚ＝５８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２８】

実施例４５：５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミド

【化３６０】

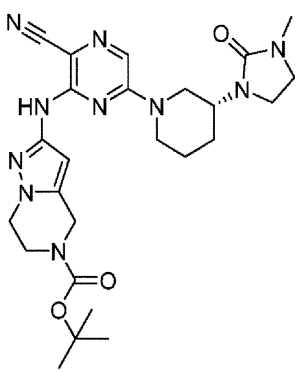


［0787］ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）ピリジン－３－イル］ピペラジン－１－カルボキシラート（４０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）に、ジオキサン中４Ｍの塩化水素溶液（１．００ｍＬ、０．１５ｇ、４．００ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１．００ｍＬ）を添加した。２０分後に、混合物を濃縮して、５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミド（３３ｍｇ、１００％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{23}H_{32}N_{10}O_2$ 理論値４８０、測定値：ｍ／ｚ＝４８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２９】

実施例４６：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラートの合成

【化３６１】

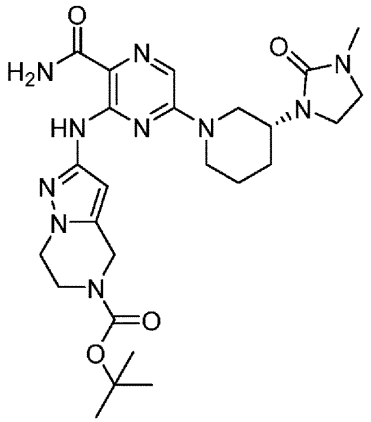


[0789] ３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル（２９９ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラート（２２２ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（１．２１ｇ、３．７３ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（６．００ｍＬ）を含むバイアルに入れた。混合物が泡立つまでバイアルを真空に引いてから、ヘッドスペースをアルゴンにより５サイクルにわたってバックフィルした。ＢＩＮＡＰ（１１６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及び酢酸パラジウム（ＩＩ）（４２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物が泡立つまでバイアルを真空に引いてから、ヘッドスペースをアルゴンにより５サイクルにわたってバックフィルした。混合物を９０℃で一晩加熱した。混合物をＤＣＭで希釈し、ろ過した。得られた溶液を濃縮し、０～１０％のＭｅＯＨ／酢酸エチルで溶出される４０ｇのカラムにおけるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラート（０．２８５ｇ、５８．５％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{25}H_{34}N_{10}O_3$ 理論値５２２ 測定値：ｍ／ｚ＝５２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３０】

実施例４７：ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラートの合成

【化３６２】



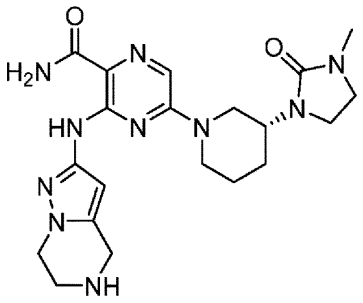
[0791] ＭｅＯＨ（６．００ｍＬ）及びＤＭＳＯ（３．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－シアノ－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラート（２８５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸セシウム（１７８ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を添加した後、３５％の過酸化水素（０．１０ｍＬ、０．０４ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を添加した。４０分後に、反応を３ｍＬのアセトニトリルでクエンチした。混合物を酢酸エチルにより分液漏斗に移し、水で２回洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラート（０．２９５ｇ、１００％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{25}H_{36}N_{10}O_4$ 理論値 ５４０、測定値：ｍ／ｚ＝５４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３１】

実施例４８：５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル

）ピペリジン－１－イル］－３－｛４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イルアミノ｝ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３６３】

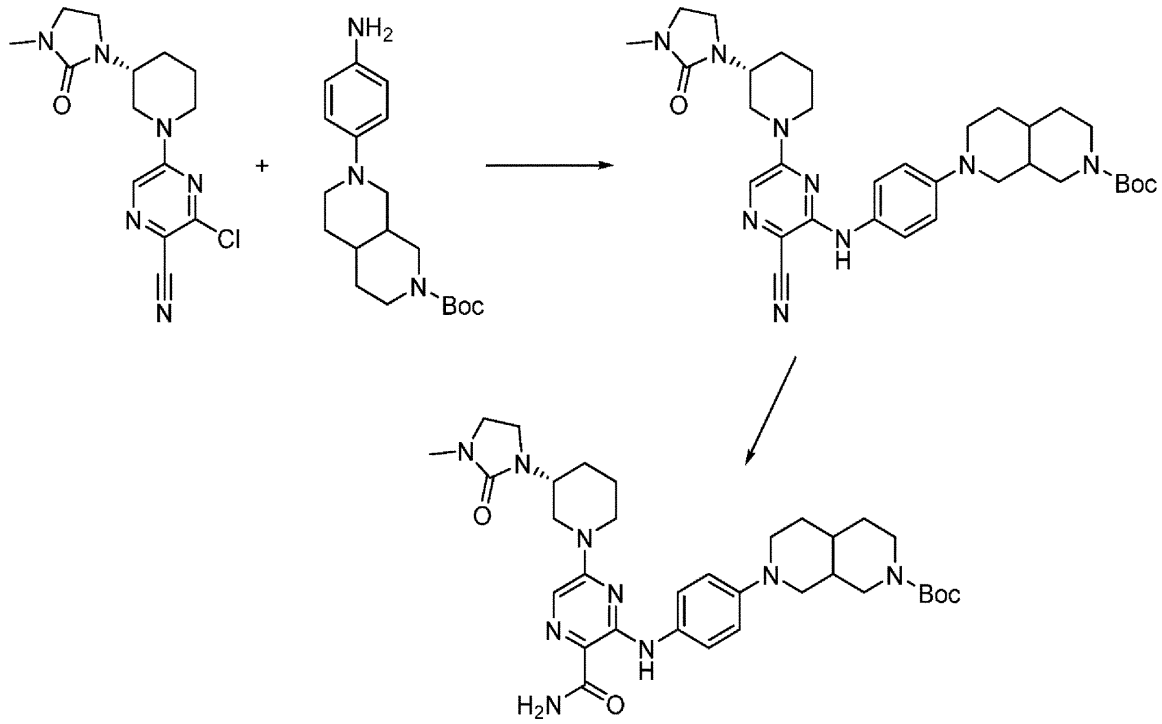


［0793］ｔｅｒｔ－ブチル２－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）－４Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシラート（２４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１．００ｍＬ）及びＴＦＡ（１．００ｍＬ）中で２０分間撹拌した。混合物を濃縮して、５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛４Ｈ，５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イルアミノ｝ピラジン－２－カルボキサミド（０．０２０ｇ、１００％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{20}H_{28}N_{10}O_2$ 理論値４４０、測定値：ｍ／ｚ＝４４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３２】

実施例４９：５－（（Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）－３－（（４－（オクタヒドロ－２，７－ナフチリジン－２（１Ｈ）－イル）フェニル）アミノ）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

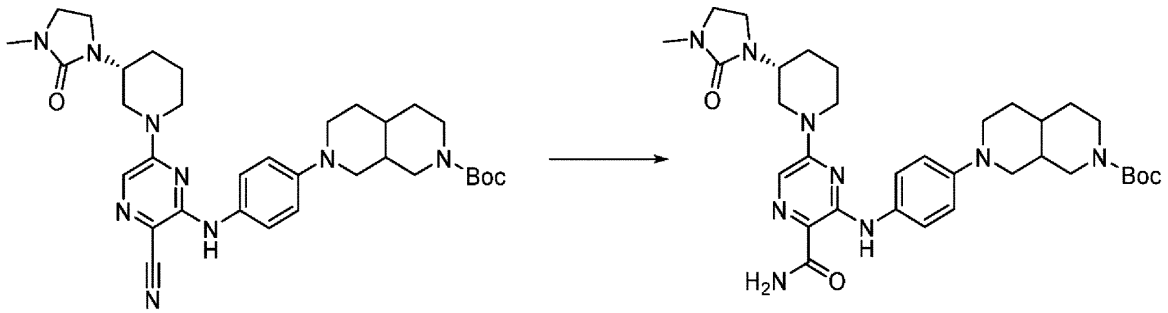
【化３６４】



［0795］ステップ１：アルゴン下において、炭酸セシウム（１５２３．５６ｍｇ、４．６８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－アミノフェニル）－オクタヒドロ－２，７－ナフチリジン－２－カルボキシラート（５１７ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（２９１ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、及び３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチ

ル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル（５００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を含有する脱気したジオキサン（１０．００ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１０５ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を添加した。次に、混合物を１００℃で１６時間撹拌した。次に、混合物を水及び酢酸エチルで分配させ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。次に、得られた残渣を、９分間にわたる１０～９５％グラジエントを用いて０．１％のＴＦＡを含む水中のアセトニトリルを含む溶媒で溶出する逆相分取ＨＰＬＣ（Waters 5 mM CSH C18カラム、５０ｘ５０ｍｍ）により精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、生成物を得た。この材料を、１つのＮａＯＨペレットを含むＭｅＯＨ／ＤＭＳＯ溶液（２ｍＬ）１０：１中に溶解させた。２分後に、３０％の過酸化水素水溶液（０．５ｍＬ）を添加し、室温で撹拌しながら１時間、反応を継続させた。ＡＣＮの添加により反応をクエンチした。濃縮した後、次に、９分間にわたる１０～９５％グラジエントを用いて０．１％のＴＦＡを含む水中のアセトニトリルを含む溶媒で溶出する逆相分取ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　５ｍＭ　ＣＳＨ　Ｃ１８カラム、５０ｘ５０ｍｍ）により粗反応混合物を精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、生成物を得た。ＬＣＭＳ　$C_{25}H_{34}N_6O_3$　理論値６３３、測定値：ｍ／ｚ＝６３４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【化３６５】



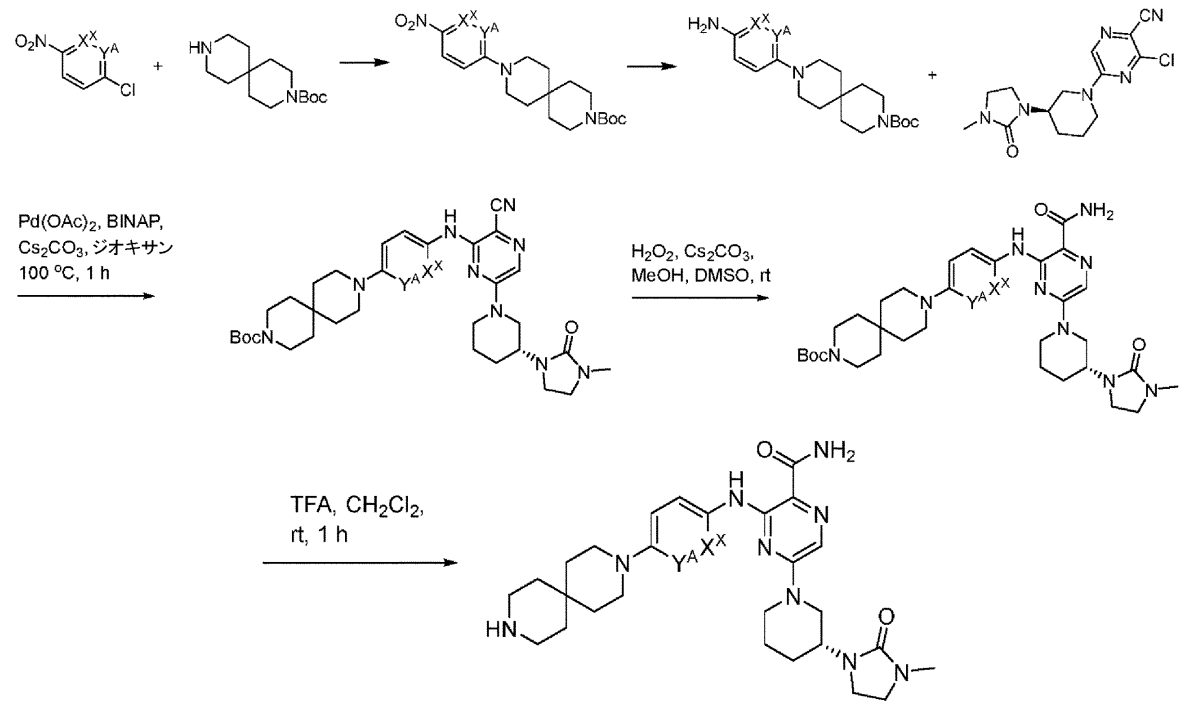
【０６３３】

［0796］ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル７－［４－（｛３－カルバモイル－６－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－イル｝アミノ）フェニル］－オクタヒドロ－２，７－ナフチリジン－２－カルボキシラート（２４０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を、１／１のＤＣＭ／ＴＦＡ溶液２ｍＬ中に溶解させ、室温で１時間撹拌した。次に、反応を濃縮した。この材料をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０６３４】

実施例５０Ａ：（Ｒ）－３－（（６－（３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３６６】



式中、X^X及びY^Aはそれぞれ独立して、ＣＨ又はＮである。

［0798］ステップ１：２－クロロ－５－ニトロピリジン（１当量；Y^AはＮであり、且つX^XはＣＨである）及びｔｅｒｔ－ブチル３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（１当量）をＤＭＦ：ＤＩＥＡ溶液（１０：１比、０．１Ｍ）中で混ぜ合わせた。反応混合物を７０℃で１６時間撹拌してから、室温まで冷却した。次に、反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配させ、有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過した。この溶液をシリカゲル上へ濃縮し、シリカ（ヘキサン中の０～１００％の酢酸エチル）によるクロマトグラフを行い、ｔｅｒｔ－ブチル９－（５－ニトロピリジン－２－イル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（９０％）を得た。ＬＣＭＳ　$C_{19}H_{28}N_4O_4$　理論値：３７６．５　測定値：ｍ／ｚ＝３７７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３５】

［0799］ステップ２：ステップ１からの精製材料をエタノール及び水（１０：１）中に溶解させた。塩化アンモニウム（３．５当量）及び鉄（３当量）を添加した後、激しく撹拌し、９０℃に９時間加熱した。次に、反応をまだ熱いうちにセライトによりろ過し、セライトをさらに酢酸エチルで洗浄した。得られた溶液を酢酸エチルと水の間で分配させた。水層を分離し、酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィにより、ｔｅｒｔ－ブチル９－（５－アミノピリジン－２－イル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（８５％）が提供された。ＬＣＭＳ　$C_{19}H_{30}N_4O_2$　理論値：３４６．５、測定値：ｍ／ｚ＝３４７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３６】

［0800］ステップ３：炭酸セシウム（１．７８ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル９－（５－アミノピリジン－２－イル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（１．１３４ｇ）、ＢＩＮＡＰ（２００ｍｇ）、及び３－クロロ－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル（７００ｍｇ）を含有する脱気したジオキサン（１０．００ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（７３ｍｇ）を添加した。次に、混合物を１００℃で４時間撹拌した。混合物をろ過し、ＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１０％のＭｅＯＨ）によ

り精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－９－（５－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（８００ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ　$C_{33}H_{46}N_{10}O_3$　理論値：６３０、測定値：ｍ／ｚ＝６３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３７】

［0801］ステップ４：出発材料をメタノール／ＤＭＳＯ中に溶解させた後、３ペレットのＮａＯＨ（固体）を添加した。反応を１分間撹拌した後、５ｍＬの３０％の過酸化水素水溶液を添加した。反応を１時間撹拌した。次に、反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配させた。有機層を分離し、水で洗浄してから、塩水で洗浄した。混合物をＭＰＬＣ（CH_2Cl_2中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－９－（５－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（７５０ｍｇ、９１％）を得た。ＬＣＭＳ　$C_{33}H_{48}N_{10}O_4$　理論値：６４８、測定値：ｍ／ｚ＝６４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３８】

［0802］ステップ５：ＴＦＡ（２ｍＬ）、CH_2Cl_2（１５ｍＬ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－９－（５－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ピリジン－２－イル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－カルボキシラート（７５０ｍｇ）の混合物を室温で１時間撹拌した。揮発性物質を除去し、材料を次のステップに供給した。ＬＣＭＳ　$C_{28}H_{40}N_{10}O_2$　理論値：５４８、測定値：ｍ／ｚ＝５４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３９】

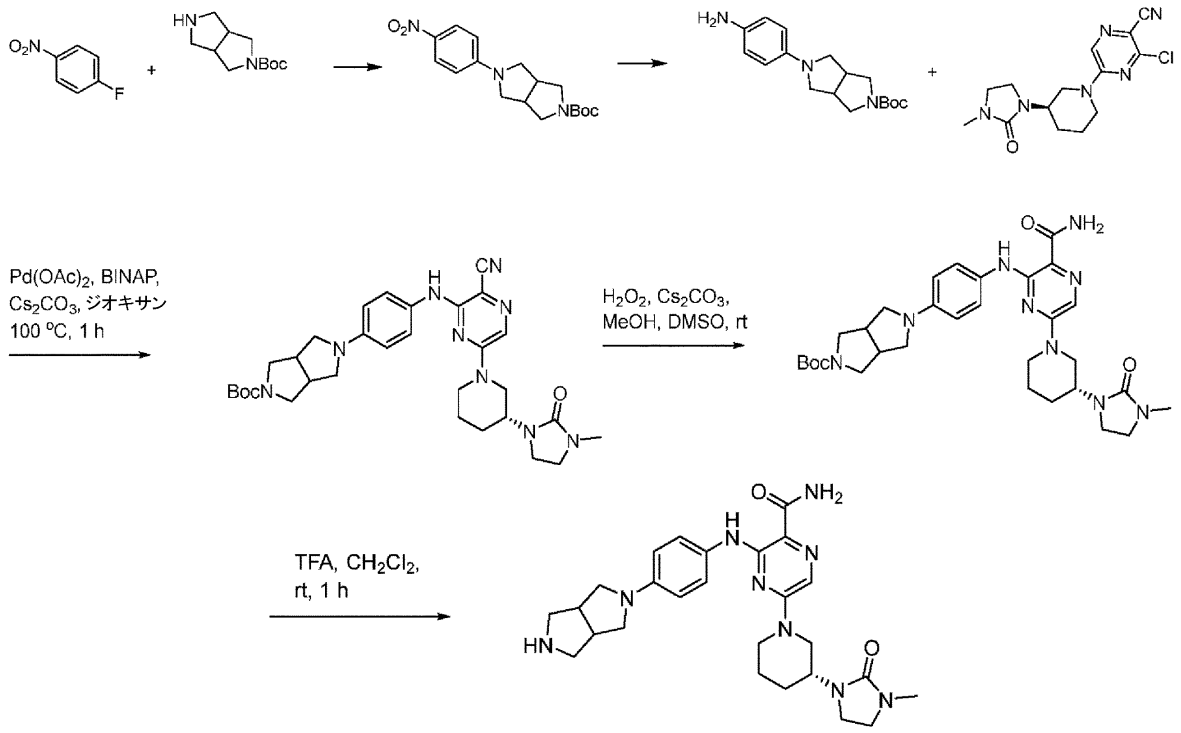
実施例５０Ｂ：（Ｒ）－３－（（５－（３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

［0804］実施例５０Ａの手順を用いて、しかし２－クロロ－５－ニトロピリジンの代わりに５－クロロ－２－ニトロピリジン（Y^AがＣＨであり、且つX^XがＮである）を用いて、表題化合物を合成した。ＬＣＭＳ　$C_{28}H_{40}N_{10}O_2$　理論値：５４８、測定値：ｍ／ｚ＝５４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４０】

実施例５１：３－（（４－（ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）フェニル）アミノ）－５－（（Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３６７】



[0806] ステップ１～５：パラ－フルオロニトロベンゼン（１当量）及びアミン（１当量）をＤＭＦ中で混ぜ合わせた後、炭酸カリウム（２当量）を添加した。反応混合物を９０℃で３時間撹拌してから、室温まで冷却した。次に、反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配させ、有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過した。粗材料をエタノール及び水（１０：１）中に溶解させた。塩化アンモニウム（３．５当量）及び鉄（３当量）を添加した後、激しく撹拌し、９０℃に５時間加熱した。次に、反応をセライトでろ過し、セライトをさらに酢酸エチルで洗浄した。得られた溶液を酢酸エチルと水の間で分配させた。水層を分離し、酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル５－（４－アミノフェニル）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２－カルボキシラート（２ステップで３７％）を提供した。ＬＣＭＳ　$C_{17}H_{25}N_3O_2$　理論値：３０３．４、測定値：ｍ／ｚ＝３０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［５－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミドと同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル５－（４－アミノフェニル）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２－カルボキシラートから３－（（４－（ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）フェニル）アミノ）－５－（（Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドを導いた。

【０６４１】

実施例５２：３－［（４－｛１－［（１－｛４－［１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－メチル－５－オキソ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］フェニル｝アゼチジン－３－イル）メチル］ピペリジン－４－イル｝フェニル）アミノ］－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミドの合成

[0808] ＤＣＥ（１．００ｍＬ）中の５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［４－（ピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミド（６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ

）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２７ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）、１－｛４－［１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－メチル－５－オキソ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］フェニル｝アゼチジン－３－カルバルデヒド（５５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加した。９０分後に、水を添加し、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を濃縮してから、１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出される分取ＴＬＣにより精製して、３－［（４－｛１－［（１－｛４－［１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－メチル－５－オキソ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］フェニル｝アゼチジン－３－イル）メチル］ピペリジン－４－イル｝フェニル）アミノ］－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミド（０．０３４ｇ、２９％）を提供した。

【０６４２】

実施例５３：３－［（４－｛１－［（１－｛４－［１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－メチル－５－オキソ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］フェニル｝アゼチジン－３－イル）メチル］ピペリジン－４－イル｝フェニル）アミノ］－５－［（３Ｒ）－３－（２－オキソピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミドの合成

［0810］ＤＣＥ（１．００ｍＬ）中の５－［（３Ｒ）－３－（２－オキソピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］－３－｛［４－（ピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝ピラジン－２－カルボキサミド（１６．２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ）を添加した。１－｛４－［１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－メチル－５－オキソ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］フェニル｝アゼチジン－３－カルバルデヒド（１２．９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を添加した。９０分後に、水を添加し、混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を、１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出される分取ＴＬＣにより精製して、３－［（４－｛１－［（１－｛４－［１－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－メチル－５－オキソ－１，２，４－トリアゾール－３－イル］フェニル｝アゼチジン－３－イル）メチル］ピペリジン－４－イル｝フェニル）アミノ］－５－［（３Ｒ）－３－（２－オキソピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミド（０．００９４ｇ、３１％）を提供した。

【０６４３】

実施例５４：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－｛［４－（４－｛［４－メチル－３－オキソ－６－（１，３－チアゾール－２－イル）ピラジン－２－イル］アミノ｝フェニル）ピペリジン－１－イル］メチル｝ピペリジン－１－イル）イソインドール－１，３－ジオンの合成

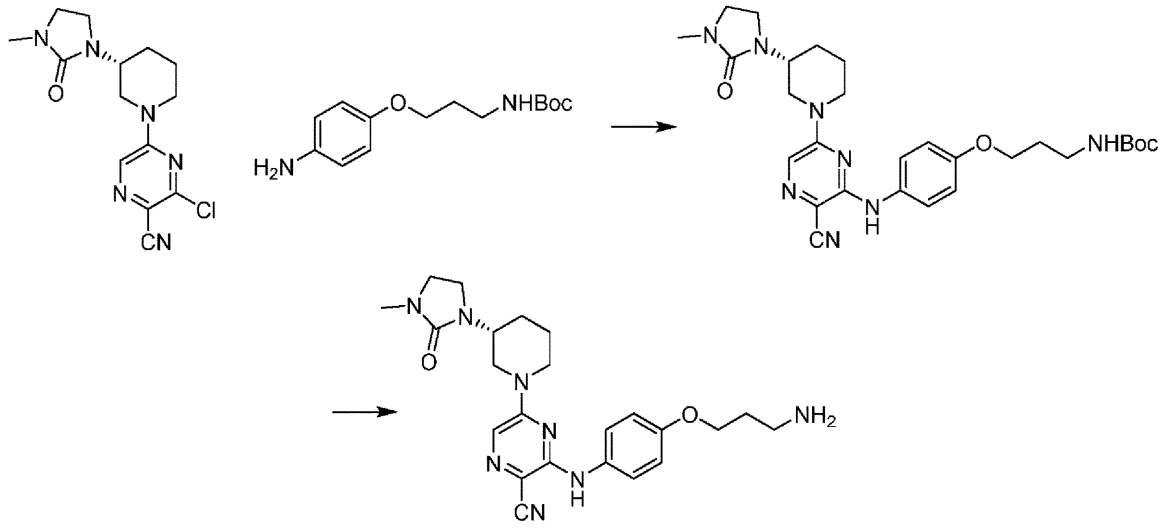
［0812］１，２－ジクロロエタン（１．０ｍＬ）中の１－メチル－３－｛［４－（ピペリジン－４－イル）フェニル］アミノ｝－５－（１，３－チアゾール－２－イル）ピラジン－２－オン（２４ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）及び１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（２４ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。３０分後に、追加分の１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（２４ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加した。さらに３０分後に、水を添加し、混合物をジクロロメタンで２回抽出した。合わせた有機層を濃縮してから、１０％のＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出される分取ＴＬＣにより精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－｛［４－（４－｛［４－メチル－３－オキソ－６－（１，３－チアゾール－２－イル）ピラジン－２－イル］アミノ｝フェニル）ピペリジン－１－イル］メチル｝ピペリジン－１－イル）イソインドール－１，３－

ジオン（０．０１７ｇ、３５％）を提供した。

【０６４４】

実施例５５：（Ｒ）－３－（（４－（３－アミノプロポキシ）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリルの合成

【化３６８】



[0814] ステップ１．（Ｒ）－３－クロロ－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル、アニリン化合物、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（０．１５当量）、ＢＩＮＡＰ（０．１５当量）、及び炭酸セシウム（２当量）を、マイクロ波管中で混ぜ合わせた後、ジオキサン（０．２５Ｍ）を添加した。窒素を３０秒間十分にバブリングした後、フタをした。９０℃に加熱した後、その温度で３時間維持して暗色の反応混合物が得られ、これをＬＣＭＳでモニターした。次に、反応を冷却し、セライトによりろ過し、酢酸エチル／メタノールで洗浄した。粗材料をシリカに負荷し、クロマトグラフ（シリカ、ＤＣＭ中０～１０％のメタノール）を行い、所望の中間体化合物を５２％の収率で提供した。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（３－（４－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）プロピル）カルバマートを得た。ＬＣＭＳ　$C_{28}H_{38}N_8O_4$　理論値：５５０、測定値：ｍ／ｚ＝５５１．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

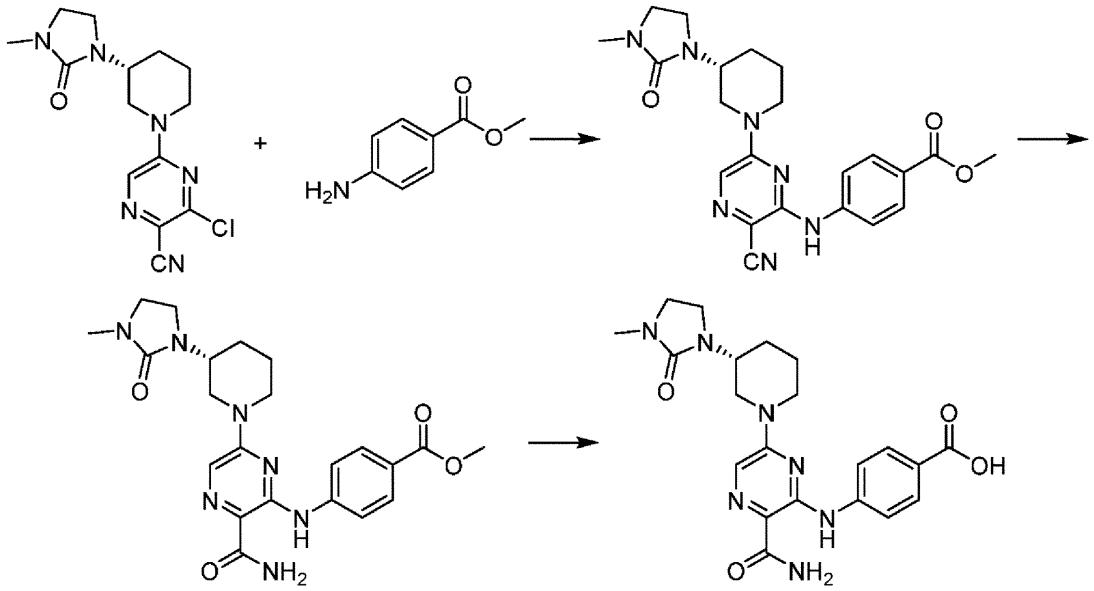
【０６４５】

[0815] ステップ２．ステップ１からの中間体をＤＣＭ：ＴＦＡ（５：１比、０．２Ｍ）中に溶解させ、反応を４時間撹拌した。反応混合物をロータリーエバポレータにより濃縮した後、クロマトグラフィ（ＤＣＭ中０～２０％のメタノール）を行い、所望のアミンを９２％の収率で提供した。（Ｒ）－３－（（４－（３－アミノプロポキシ）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリルが得られた。ＬＣＭＳ　$C_{23}H_{30}N_8O_2$　理論値：４５０．６、測定値：ｍ／ｚ＝４５１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４６】

実施例５６：（Ｒ）－４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）安息香酸の合成

【化３６９】



[0817] ステップ１．（Ｒ）－３－クロロ－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル、アニリン化合物、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（０．１５当量）、ＢＩＮＡＰ（０．１５当量）、及び炭酸セシウム（２当量）をマイクロ波管中で混ぜ合わせた後、ジオキサン（０．２５Ｍ）を添加した。窒素を３０秒間十分にバブリングした後、フタをした。９０℃に加熱した後、その温度で３時間維持して暗色の反応混合物が得られ、これをＬＣＭＳでモニターした。次に、反応を冷却し、セライトによりろ過し、酢酸エチル／メタノールで洗浄した。粗材料をシリカに負荷し、クロマトグラフ（シリカ、ＤＣＭ中０～１０％のメタノール）を行い、所望の中間体化合物を７４％の収率で提供した。メチル（Ｒ）－４－（（３－シアノ－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ベンゾアートが得られた。ＬＣＭＳ $C_{22}H_{25}N_7O_3$ 理論値：４３５．５、測定値：ｍ／ｚ＝４３６．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

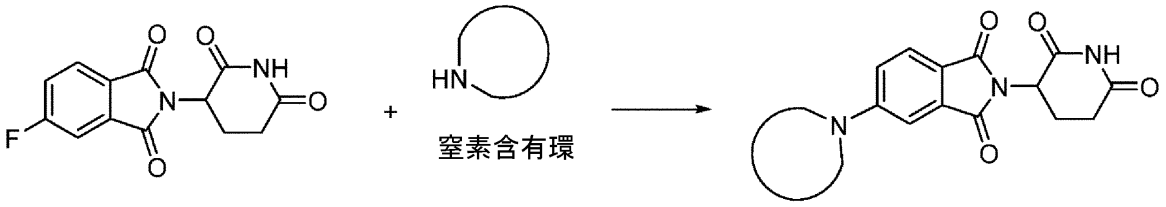
【０６４７】

[0818] ステップ２．次に、この材料をメタノール／ＤＭＳＯ（１０：１）中に溶解させ、ＮａＯＨのペレットを添加した。反応を５分間撹拌した後、３５％の過酸化物溶液（反応物１ｍｍｏｌ当たり２ｍＬの溶液）を添加した。この反応混合物を３時間撹拌してから、酢酸エチルと水の間で分配させた。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。クロマトグラフィ（ＤＣＭ中０～１０％のメタノール）により、所望の生成物を４８％の収率で提供した。メチル（Ｒ）－４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）ベンゾアートが得られた。ＬＣＭＳ $C_{22}H_{27}N_7O_4$ 理論値：４５３．５、測定値：ｍ／ｚ＝４５４．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４８】

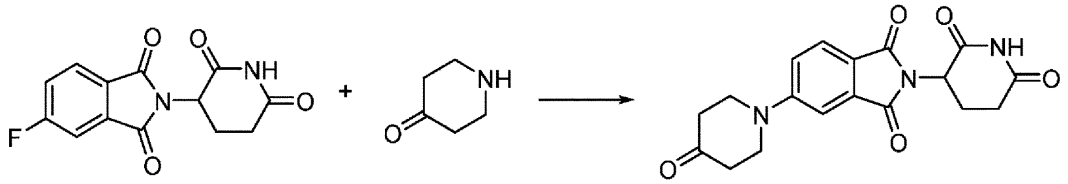
[0819] ステップ３．出発材料をＴＨＦ（０．１Ｍ）中に溶解させた後、２ＮのＬｉＯＨ（水溶液、ＴＨＦの２５体積％）を添加した。反応を８０℃で４時間撹拌した。次に、反応を分液漏斗内の酢酸エチル／２ＮのＨＣｌ中に注いだ。有機層を分離し、水層をさらに塩化メチレン／メタノール（１０％）で抽出した。両方の有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過した後、ロータリーエバポレータにより濃縮して、所望のカルボン酸をさらに精製することなく８８％で提供した。（Ｒ）－４－（（３－カルバモイル－６－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－イル）アミノ）安息香酸が得られた。ＬＣＭＳ $C_{21}H_{25}N_7O_4$ 理論値：４３９．５、測定値：ｍ／ｚ＝４４０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６４９】
実施例５７：環の結合のための一般的な戦略
【化３７０】



[0821] 典型的な手順において、Ｎ－メチル－２ピロリジノン（ＮＭＰ）、ＤＭＦ、又はＤＭＳＯなどの極性非プロトン性溶媒中の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ール－１，３－ジオン（約１当量）、及び環窒素を含有する環式化合物（約１当量）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基（約３当量）を添加した。得られた混合物を約５０～約１２０℃（例えば、９０℃）の範囲の温度で約２時間～約２４時間（例えば、１６時間）にわたって加熱した。混合物を酢酸エチルなどの有機溶媒で希釈し、水で洗浄した。有機層を、１）塩水で洗浄して無水Na_2SO_4上に注ぐなどの単純な手順を用いて乾燥させ、次に２）真空内で濃縮して粗生成物が得られ、これは、結晶化又はフラッシュクロマトグラフィーなどの方法を用いてさらに精製され得る。

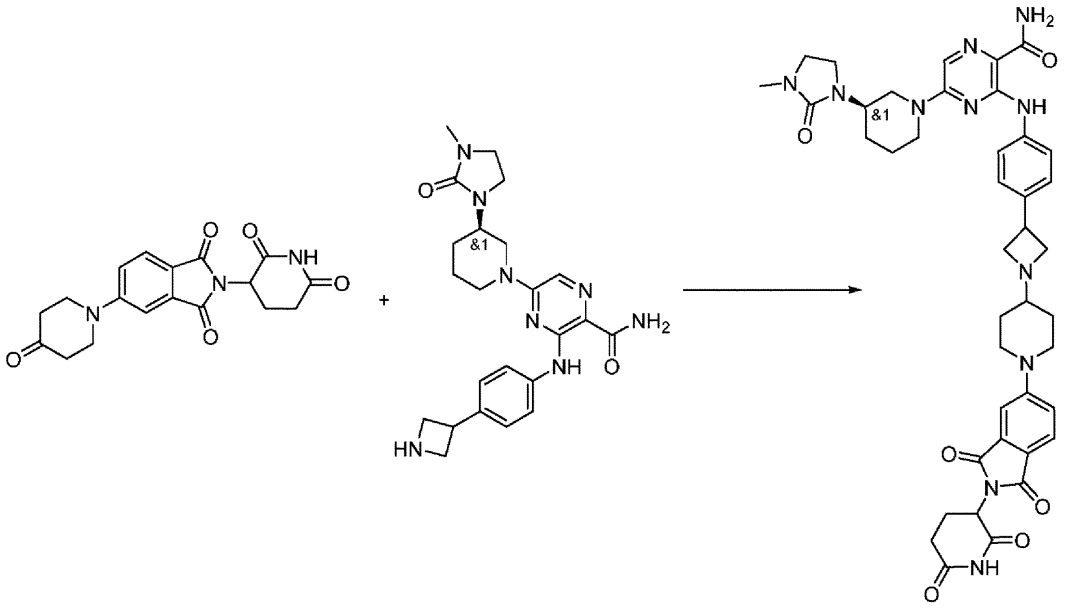
【０６５０】
実施例５７Ａ：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－オキソピペリジン－１－イル）イソインドール－１，３－ジオンの合成
【化３７１】



[0823] ３ｍＬのＮＭＰ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ール－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）及び４－ピペリジノン塩酸塩（２４５ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７０３ｍｇ、５．４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で１６時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、２回分の水で洗浄した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空内で濃縮した。１０～１００％の酢酸エチル／ヘキサンのグラジエントで溶出されるフラッシュクロマトグラフィーにより粗残渣を精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－オキソピペリジン－１－イル）イソインドール－１，３－ジオン（１３１ｍｇ、２０．４％）を提供した。ＬＣＭＳ：$C_{18}H_{17}N_3O_5$ 理論値３５５、測定値：ｍ／ｚ＝３５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６５１】
実施例５８：３－｛［４－（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ール－５－イル］ピペリジン－４－イル｝アゼチジン－３－イル）フェニル］アミノ｝－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３７２】

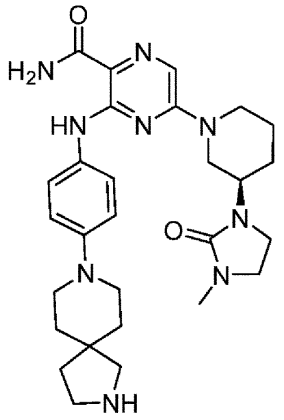


［0825］３－｛［４－（アゼチジン－３－イル）フェニル］アミノ｝－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミド（５５．０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－オキソピペリジン－１－イル）イソインドール－１，３－ジオン（４３．４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）から出発して、一般的手順２に従って、３－｛［４－（１－｛１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］ピペリジン－４－イル｝アゼチジン－３－イル）フェニル］アミノ｝－５－［（３Ｒ）－３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボキサミド（９．５０ｍｇ、９．９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．２６（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２３（ｍ，３Ｈ），５．０８（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，４．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６７－３．４９（ｍ，４Ｈ），３．４１－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．０，９．８，３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－２．８３（ｍ，５Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．６５－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７１（ｍ，６Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２２（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ：Ｃ$_{41}$Ｈ$_{47}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{6}$　理論値７８９、測定値：ｍ／ｚ＝７９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５２】

実施例５９：（Ｒ）－３－（（４－（２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－８－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３７３】

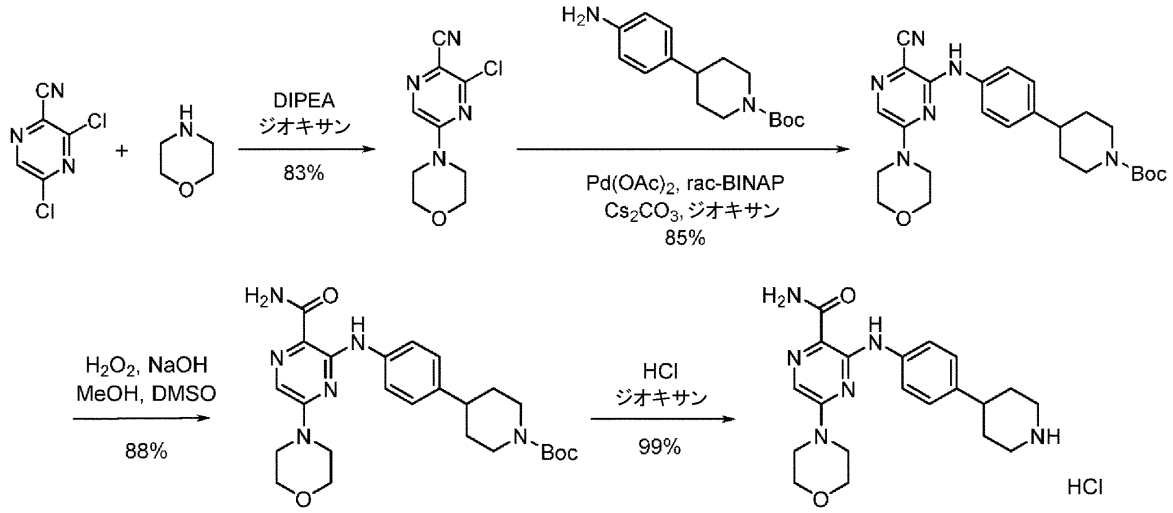


[0827] ｔｅｒｔ－ブチル２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－カルボキシラートから出発して、（Ｒ）－３－（（４－（２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドと類似の方法で、（Ｒ）－３－（（４－（２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－８－イル）フェニル）アミノ）－５－（３－（３－メチル－２－オキソイミダゾリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミドを作った（実施例６を参照）。ＬＣＭＳ：$C_{28}H_{39}N_9O_2$ 理論値５１９、測定値：ｍ／ｚ＝５２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６５３】

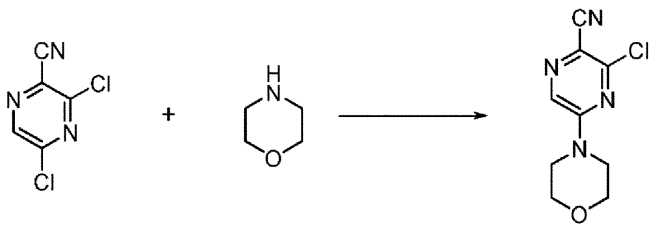
実施例６０：５－モルホリノ－３－［４－（４－ピペリジル）アニリノ］ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３７４】



ステップ１：３－クロロ－５－モルホリノ－ピラジン－２－カルボニトリル

【化３７５】



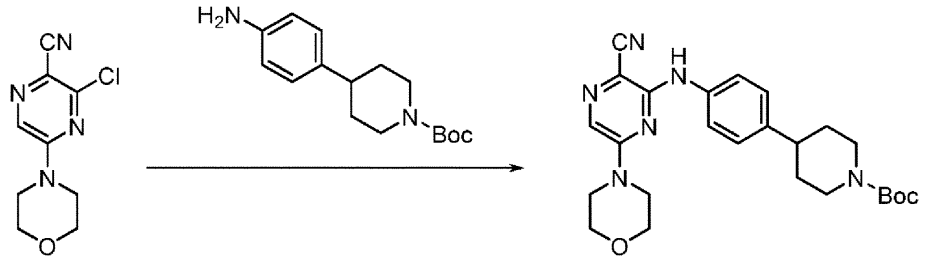
[0830] 無水ＤＭＦ（４０．０ｍＬ）中のモルホリン（２．６５ｍＬ、３０．４ｍｍｏ

ｌ）及び３，５－ジクロロピラジン－２－カルボニトリル１（６．２ｇ、３５．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（６．４ｍＬ、３６．５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応溶液を室温で４時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２ｘ２０ｍＬ）及び塩水（３ｘ２０ｍＬ）で洗浄してから、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（５．７ｇ、８３％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$　２２５．１。

【０６５４】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（３－シアノ－６－モルホリノ－ピラジン－２－イル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート

【化３７６】

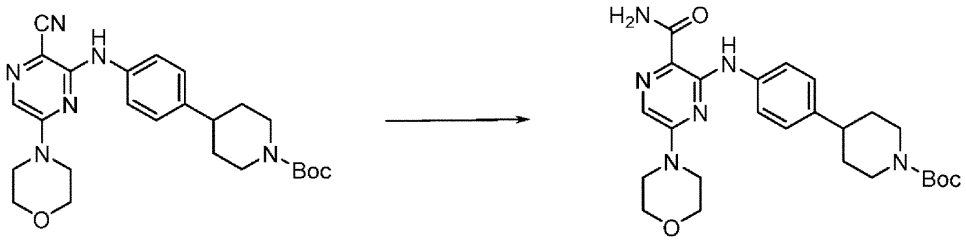


［0832］無水ジオキサン（６０．０ｍＬ）中の３－クロロ－５－モルホリノ－ピラジン－２－カルボニトリル（４．０６ｇ、１８．１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート（５．０ｇ、１８．１ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（１．１３ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１７．７ｇ、５４．３ｍｍｏｌ）の混合物をN_2で１０分間脱気した。次に、$Pd(OAc)_2$（４０６ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を８０℃で１６時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、懸濁液をセライトでろ過し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。材料をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中に懸濁させ、２分間超音波処理した。得られた固体をろ過し、乾燥させて、表題化合物（７．１ｇ、８５％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^+$３６５．３。

【０６５５】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（３－カルバモイル－６－モルホリノ－ピラジン－２－イル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート

【化３７７】



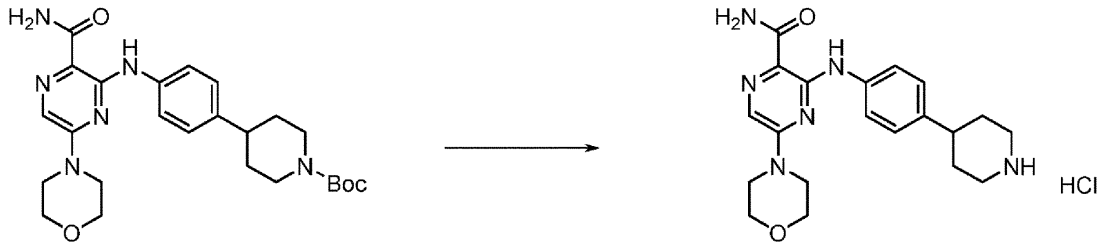
［0834］ＭｅＯＨ（１００．０ｍＬ）及びＤＭＳＯ（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（３－シアノ－６－モルホリノ－ピラジン－２－イル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（７．１ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で、ＮａＯＨ（水中４Ｍ、７．６４ｍＬ　３０．６ｍｍｏｌ）を添加した後、H_2O_2（水中３０％、６．９３ｍＬ、６１．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を３．５時間撹拌した。混合物をアセトニトリル（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（２ｘ３０ｍＬ）で洗浄してから、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を固体（６．５１ｇ、８８％）として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｈ］$^-$４８

１．４。

【０６５６】

ステップ４：５－モルホリノ－３－［４－（４－ピペリジル）アニリノ］ピラジン－２－カルボキサミド塩酸塩

【化３７８】

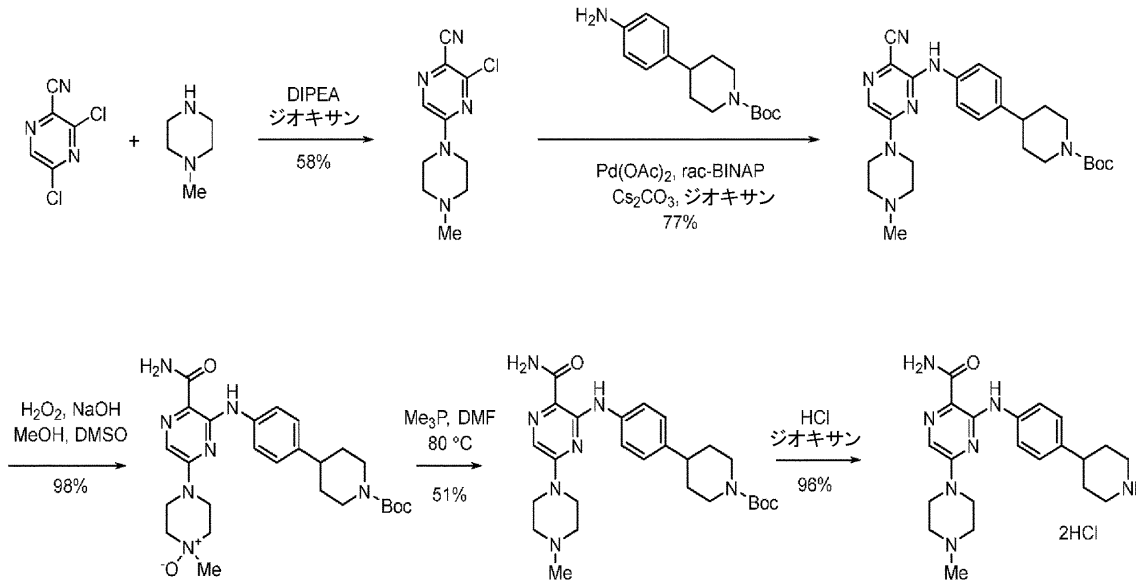


［0836］無水ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（３－カルバモイル－６－モルホリノ－ピラジン－２－イル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（６．５１ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において、ＨＣｌ（３５．０ｍＬ、１４０ｍｍｏｌ、ジオキサン中４Ｍ）を添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。得られた固体をろ過し、アセトニトリル（１００ｍＬ）及びＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄してから、減圧下で乾燥させて、表題化合物（５．６ｇ、９９％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．３５（ｓ，１Ｈ），９．１３－８．９３（ｍ，２Ｈ），７．９１－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７６－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．６７－３．６１（ｍ，４Ｈ），３．３３（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），３．０２－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．８４－２．７３（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８１（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８３．２。

【０６５７】

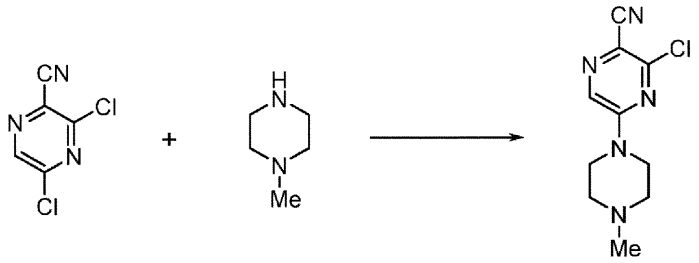
実施例６１：５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－［４－（４－ピペリジル）アニリノ］ピラジン－２－カルボキサミド

【化３７９】



ステップ１：３－クロロ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル

【化３８０】

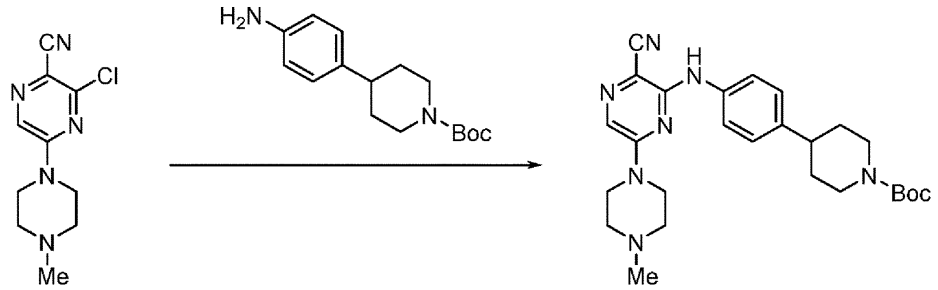


［0839］無水ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の１－メチルピペラジン（３．３ｍＬ、３０．０ｍｍｏｌ）及び３，５－ジクロロピラジン－２－カルボニトリル（６．１ｇ、３４．９ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において、ＤＩＰＥＡ（６．２６ｍＬ、３５．９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２ｘ２０ｍＬ）及び塩水（３ｘ２０ｍＬ）で洗浄してから、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（４．１ｇ、５８％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$２３８．１。

【０６５８】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［［３－シアノ－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル］アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート

【化３８１】

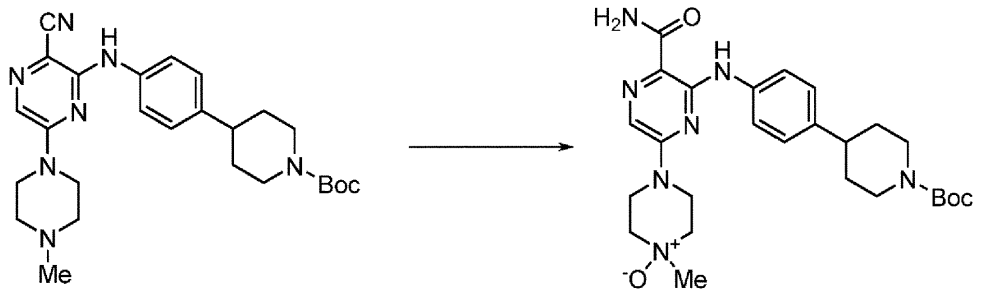


［0841］無水ジオキサン（６０．０ｍＬ）中の３－クロロ－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル（４．１ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル１－（４－アミノフェニル）ピペリジン－４－カルボキシラート（５．０ｇ、１８．１ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（１．１３ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１７．７ｇ、５４．３ｍｍｏｌ）の混合物をN_2で１０分間脱気した。次に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（４０６ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を８０℃で１６時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、懸濁液をセライトでろ過し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。材料をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中に懸濁させ、２分間超音波処理した。得られた固体をろ過し、減圧下で乾燥させて、表題化合物（６．６８ｇ、７７％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｂｏｃ＋２Ｈ］$^+$３７８．３。

【０６５９】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［［３－カルバモイル－６－（４－メチル－４－オキシド－ピペラジン－４－イウム－１－イル）ピラジン－２－イル］アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート

【化３８２】

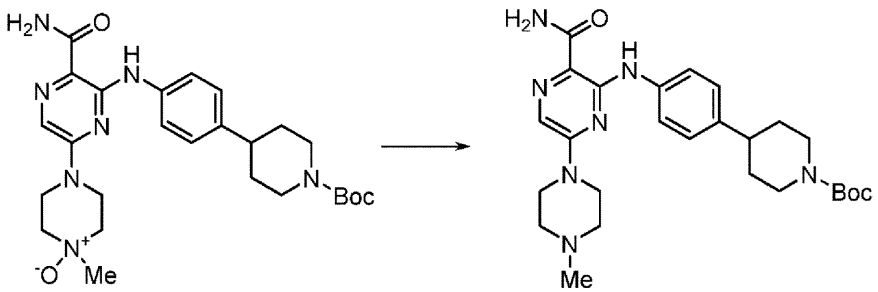


[0843] ＭｅＯＨ（１００．０ｍＬ）及びＤＭＳＯ（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［［３－シアノ－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル］アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（６．８０ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、室温において、ＮａＯＨ水（水中４Ｍ、７．１ｍＬ　２８．５ｍｍｏｌ）を添加した後、H_2O_2（水中３０％、６．５ｍＬ、５７．３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を３．５時間撹拌した。混合物を冷水（５０ｍＬ）で希釈した。得られた固体をろ過し、水（５０ｍＬ）及び冷ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）で洗浄して、表題化合物（７．１０ｇ、９８％）を固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．３０（ｓ，１Ｈ），７．８２－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．１３－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．５８（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３５（ｍ，４Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｈ］$^+$５１０．５。

【０６６０】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［［３－カルバモイル－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル］アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート

【化３８３】



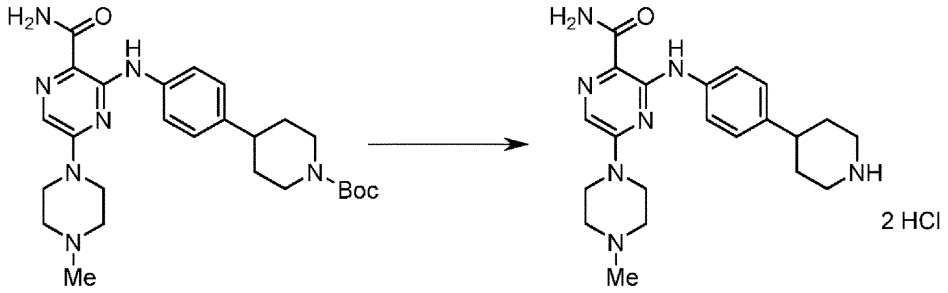
[0845] 無水ＤＭＦ（５０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［［３－カルバモイル－６－（４－メチル－４－オキシド－ピペラジン－４－イウム－１－イル）ピラジン－２－イル］アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（４．５０ｇ、８．８０ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において、トリメチルホスファン（４４．０ｍＬ、４４．０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）を添加し、得られた混合物を８０℃で４時間加熱した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及び水（２００ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（３ｘ５０ｍＬ）で洗浄してから、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（２．２０ｇ、５１％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｈ］$^-$４９４．５。

【０６６１】

ステップ５：５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－［４－（４－ピペリジル）

アニリノ］ピラジン－２－カルボキサミド二塩酸塩

【化３８４】

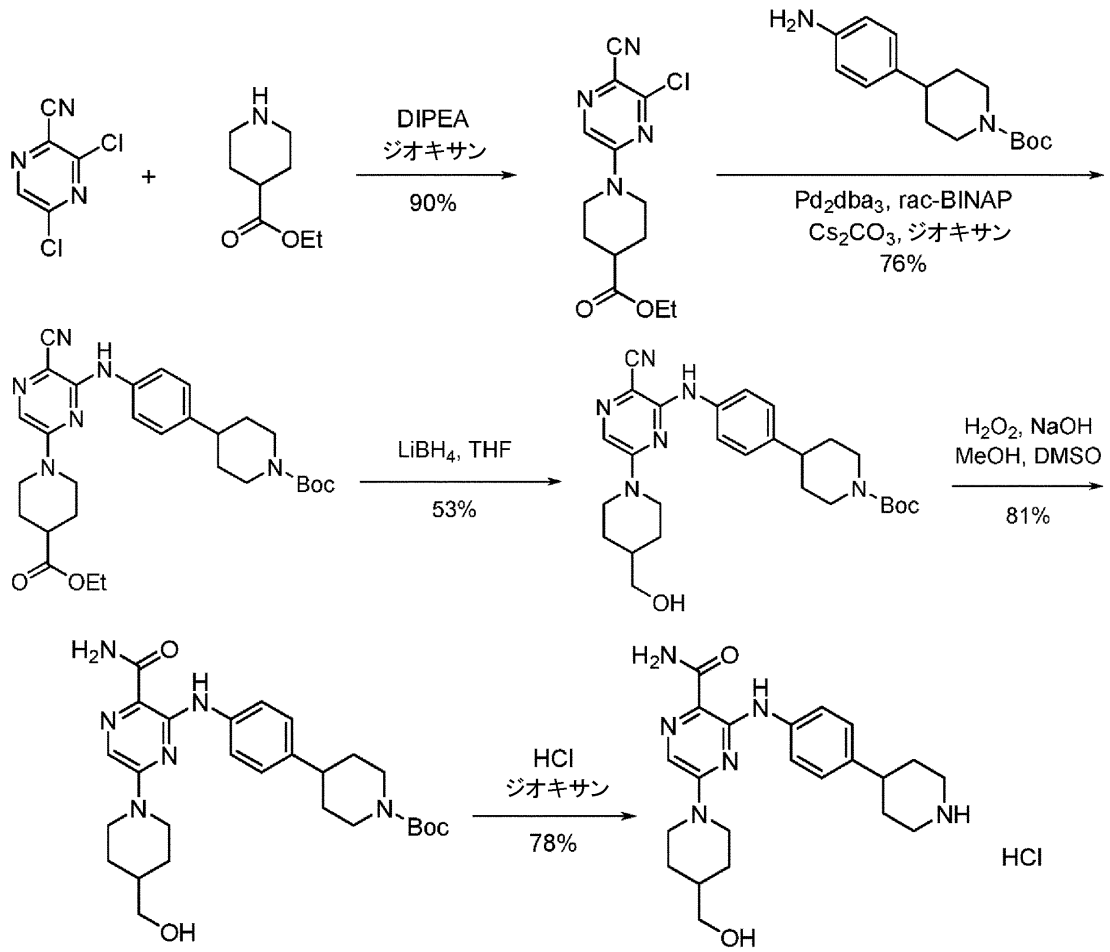


［0847］無水ＤＣＭ（４０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［［３－カルバモイル－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピラジン－２－イル］アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（２．６０ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において、ＨＣｌ（１５．０ｍＬ、６０．０ｍｍｏｌ、ジオキサン中４．０Ｍ）を添加し、得られた懸濁液を室温で１時間撹拌した。得られた固体をろ過し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物（２．３５ｇ、９６％）を黄色～オレンジ色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．５５－１１．４０（ｍ，１Ｈ），１１．３８（ｓ，１Ｈ），９．２１－８．９９（ｍ，２Ｈ），７．９６－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝１４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．５５－３．４４（ｍ，４Ｈ），３．３９－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０６（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．７２（ｍ，４Ｈ），１．９７－１．７９（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３９６．３。

【０６６２】

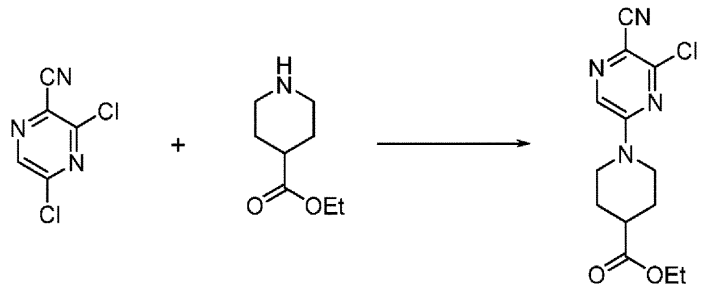
実施例６２：５－［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］－３－［４－（４－ピペリジル）アニリノ］ピラジン－２－カルボキサミドの合成

【化３８５】



ステップ１：エチル１－（６－クロロ－５－シアノ－ピラジン－２－イル）ピペリジン－４－カルボキシラート

【化３８６】

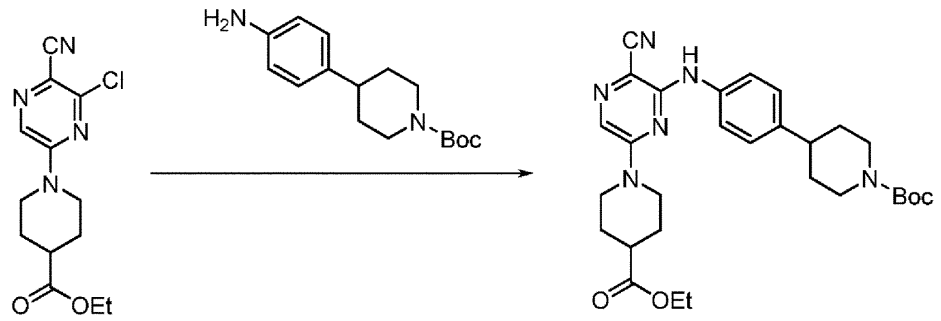


[0850] 無水１，４－ジオキサン（６０．０ｍＬ）中の３，５－ジクロロピラジン－２－カルボニトリル（６．９６ｇ、４０．０ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において、エチルピペリジン－４－カルボキシラート（６．８ｍＬ、４４ｍｍｏｌ）を添加した後、ＤＩＰＥＡ（１４．０ｍＬ、８０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させた。ヘキサン中０～４０％のＥｔＯＡｃのグラジエントを用いてシリカゲル（乾燥負荷、２２０ｇ）におけるカラムクロマトグラフィにより材料を精製して、表題化合物（１１．８ｇ、９０％）を油として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２９５．２。

【０６６３】

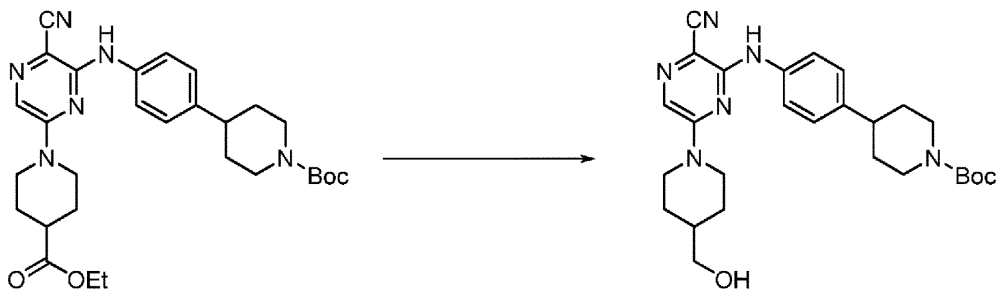
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［［３－シアノ－６－（４－エトキシカルボニル－１－ピペリジル）ピラジン－２－イル］アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボ

キシラート
【化３８７】



[0852] ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート（９．９５ｇ、３６．０ｍｍｏｌ）、Pd_2DBA_3（１．６５ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（２．２４ｇ、３．６０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２９．３ｇ、９０．０ｍｍｏｌ）の混合物に、室温において、無水１，４－ジオキサン（１２０．０ｍＬ）中のエチル１－（６－クロロ－５－シアノ－ピラジン－２－イル）ピペリジン－４－カルボキシラート（１１．８ｇ、３６．０ｍｍｏｌ）の脱気した溶液を添加した。得られた混合物にさらにN_2を１０分間散布してから、９０℃で１．５時間撹拌し、さらに６０℃で７２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、懸濁液をろ過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液をろ過し、集めた固体をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で洗浄して、表題化合物（９．１ｇ）を得た。ろ液を減圧下で濃縮してから、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液をろ過し、集めた固体をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で洗浄して、表題化合物（２．７ｇ）を得た。ろ液を減圧下で濃縮し、ヘキサン中０～５０％のＥｔＯＡｃのグラジエントを用いてシリカゲル（乾燥負荷、１２０ｇ）におけるカラムクロマトグラフィにより材料を精製して、粗表題化合物を得た。材料をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で希釈した。得られた懸濁液をろ過し、集めた固体をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で洗浄して、表題化合物（２．９ｇ、全部で１４．７ｇ、７６％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９４（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．２７－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．１２－４．０１（ｍ，４Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．５８（ｍ，４Ｈ），１．９５－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．３８（ｍ，１３Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｂｏｃ＋２Ｈ］$^+$４３５．４。

【０６６４】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［［３－シアノ－６－［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］ピラジン－２－イル］アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート
【化３８８】



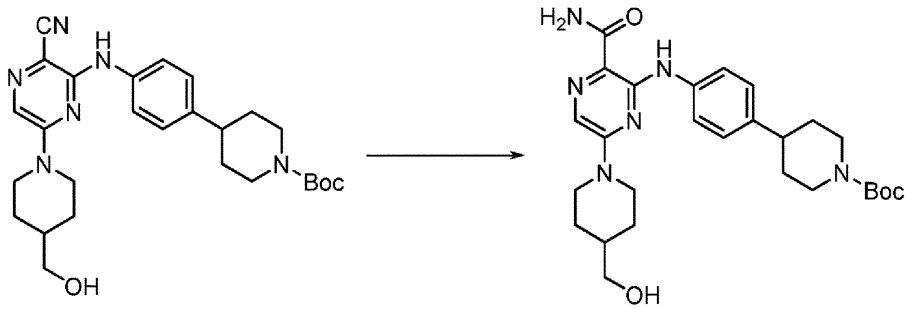
[0854] 無水ＴＨＦ（６５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［［３－シアノ－６

－（４－エトキシカルボニル－１－ピペリジル）ピラジン－２－イル］アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（６．９５ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、ＬｉＢＨ$_4$（ＴＨＦ中２．０Ｍ、１３．０ｍＬ、２６ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で６０時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（６５ｍＬ）及び飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（２０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）［注釈：注意：水素発生］で希釈した。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（５０ｍＬ）で洗浄してから、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、ろ過し、減圧下で濃縮した。ヘキサン中０～６５％のＥｔＯＡｃのグラジエントを用いてシリカゲル（乾燥負荷、１２０ｇ）におけるカラムクロマトグラフィにより材料を精製して、表題化合物（３．４ｇ、５３％）を固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９０（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．４８（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１２－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），２．６３（ｔｔ，Ｊ＝１２．３，３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，５Ｈ），１．５１－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．１１（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，１１．２，３．４Ｈｚ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｂｏｃ＋２Ｈ］$^+$３９３．３。

【０６６５】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［［３－カルバモイル－６－［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］ピラジン－２－イル］アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート

【化３８９】

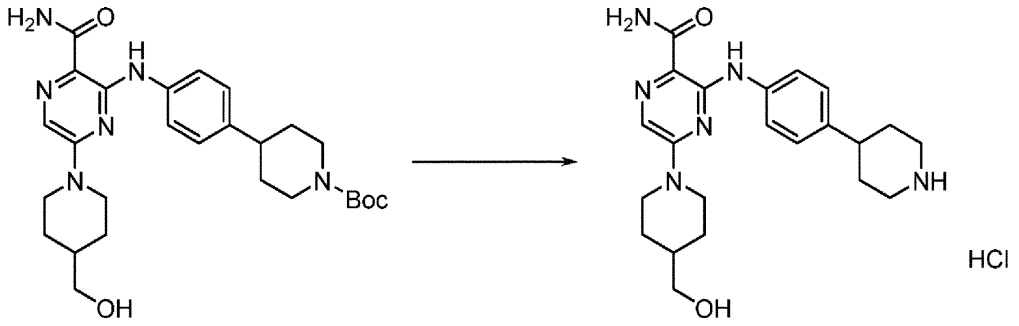


［0856］ＭｅＯＨ（５０．０ｍＬ）及びＤＭＳＯ（５．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［［３－シアノ－６－［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］ピラジン－２－イル］アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（３．４０ｇ、６．９０ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において、ＫＯＨ（４２６ｍｇ、７．５９ｍｍｏｌ）を添加した後、３０％のＨ$_2$Ｏ$_2$水（０．８５ｍＬ、８．３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で４時間撹拌してから、０℃に冷却した。ＭｅＣＮ（２．０ｍＬ）を滴下し、次に、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）及び塩水（５０ｍＬ）で洗浄してから、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（２．８４ｇ、８１％）を固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．２９（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１１－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｔｄ，Ｊ＝１３．０，２．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｔｔ，Ｊ＝１１．７，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８０－１．６６（ｍ，５Ｈ），１．５１－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．２０－１．１２（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｈ］$^-$５０９．５。

【０６６６】

ステップ５：５－［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］－３－［４－（４－ピペリジル）アニリノ］ピラジン－２－カルボキサミド；塩酸塩

【化３９０】

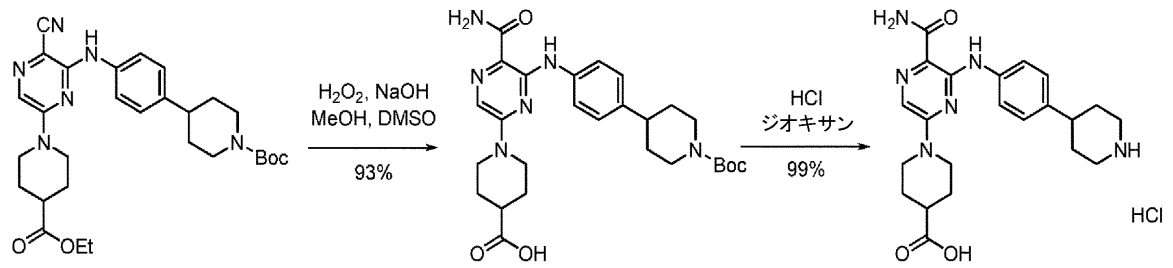


［0858］無水１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［［３－カルバモイル－６－［４－（ヒドロキシメチル）－１－ピペリジル］ピラジン－２－イル］アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（２．８４ｇ、５．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、１１ｍＬ、４４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で１時間攪拌した。追加のＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、１１ｍＬ、４４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で４時間攪拌した。得られた懸濁液をEt_2O（１００ｍＬ）で希釈した。得られた固体をろ過し、ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）、ＤＣＭ（２５ｍＬ）及びEt_2O（２５ｍＬ）で洗浄した。固体をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中に懸濁させ、３０分間攪拌してから、Et_2O（１００ｍＬ）を添加した。得られた懸濁液をろ過し、固体をEt_2O（２５ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物（２．１９ｇ、７８％）を鮮黄色の固体として得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．３１（ｓ，１Ｈ），９．２３－９．１３（ｍ，１Ｈ），９．１３－９．０２（ｍ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｓ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０３－２．９１（ｍ，４Ｈ），２．８４－２．７３（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８２（ｍ，４Ｈ），１．７９－１．６５（ｍ，３Ｈ），１．２３－１．１１（ｍ，２Ｈ）．＊－ＯＨシグナルは観察されなかった。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$４１１．３。

【０６６７】

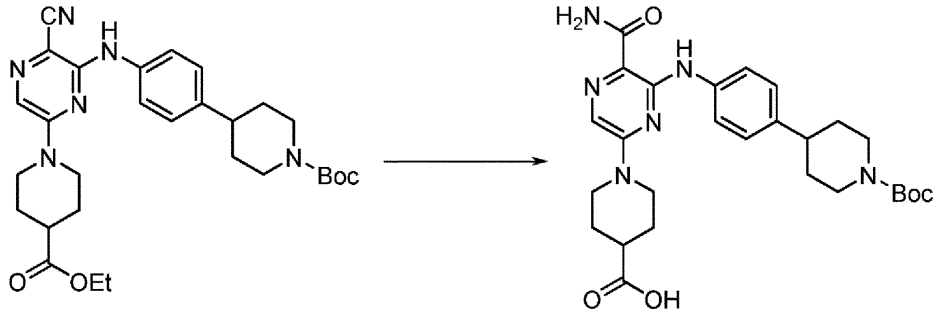
実施例６３：１－［５－カルバモイル－６－［４－（４－ピペリジル）アニリノ］ピラジン－２－イル］ピペリジン－４－カルボン酸の合成

【化３９１】



ステップ１：１－［６－［４－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）アニリノ］－５－カルバモイル－ピラジン－２－イル］ピペリジン－４－カルボン酸

【化３９２】

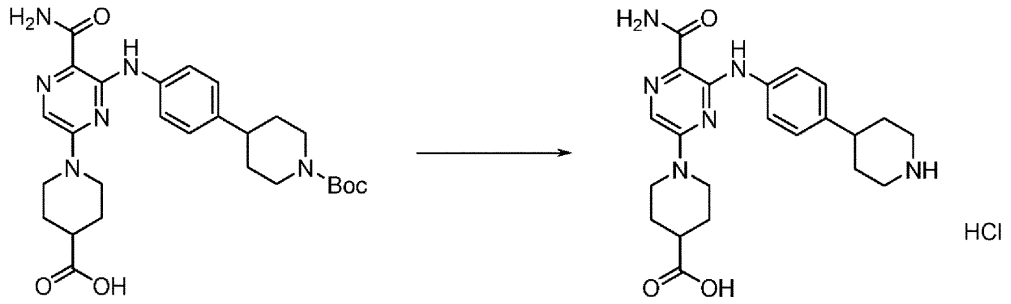


[0861] ＭｅＯＨ（７５．０ｍＬ）及びＤＭＳＯ（５．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［［３－シアノ－６－（４－エトキシカルボニル－１－ピペリジル）ピラジン－２－イル］アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラートの溶液に、室温において、ＫＯＨ（１．４１ｇ、２５．１ｍｍｏｌ）を添加した後、３０％のH_2O_2水（１．３ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌してから、追加のＫＯＨ（５１２ｍｇ、９．１３ｍｍｏｌ）及び３０％のH_2O_2水（０．７０ｍＬ、６．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、ＭｅＣＮ（２．０ｍＬ）を滴下した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した。次に、２Ｍの$NaHSO_4$水（５０ｍＬ）を添加し、得られた懸濁液をろ過した。集めた固体を水（３ｘ５０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物（５．５６ｇ、９３％）を固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．８５（ｓ，１Ｈ），１１．２９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，２Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．６８－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６２－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｈ］$^-$５２３．５。

【０６６８】

ステップ２：１－［５－カルバモイル－６－［４－（４－ピペリジル）アニリノ］ピラジン－２－イル］ピペリジン－４－カルボン酸塩酸塩

【化３９３】



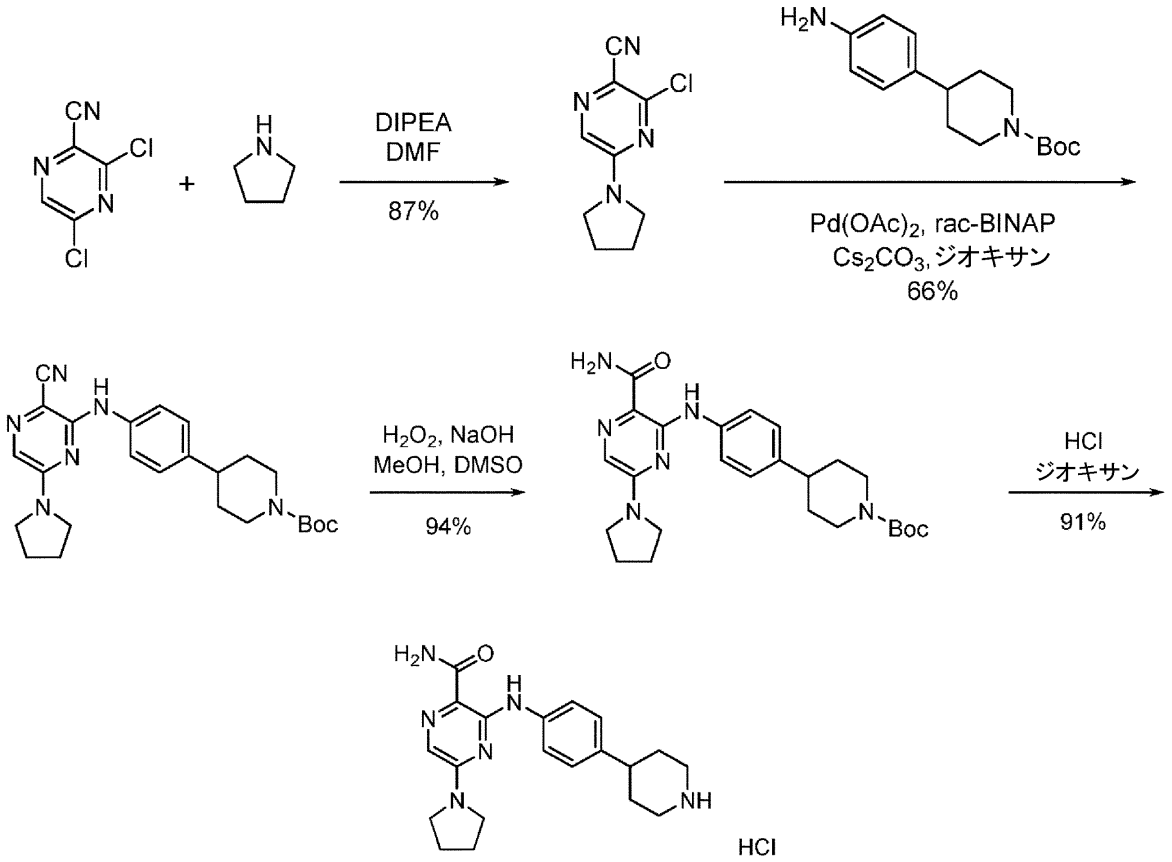
[0863] 無水１，４－ジオキサン（５０．０ｍＬ）中の１－［６－［４－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）アニリノ］－５－カルバモイル－ピラジン－２－イル］ピペリジン－４－カルボン酸（５．５６ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、２１ｍＬ、８４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。追加のＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、２１ｍＬ、８４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物をさらに室温で４時間撹拌した。得られた懸濁液をEt_2O（１００ｍＬ）で希釈した。得られた固体をろ過し、ＭｅＣＮ（５０ｍＬ）、ＤＣＭ

（５０ｍＬ）及びＥｔ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で洗浄した。固体をＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中に懸濁させ、３０分間攪拌してから、Ｅｔ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）を添加した。得られた懸濁液をろ過し、固体をＥｔ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で洗浄してから、減圧下で乾燥させて、表題化合物（５．１７ｇ、９９％）を鮮黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．３２（ｓ，１Ｈ），９．１９－９．０９（ｍ，１Ｈ），９．００（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．８４－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．７８（ｍ，６Ｈ），１．６４－１．５３（ｍ，２Ｈ）．＊－ＣＯＯＨシグナルは観察されなかった。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$４２５．３。

【０６６９】

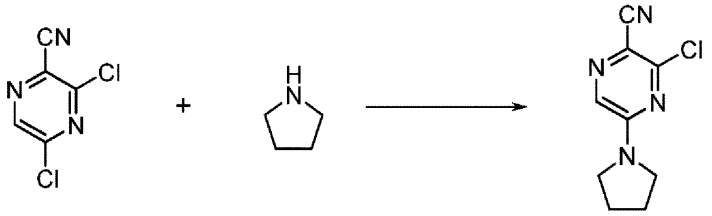
実施例６４：３－（（４－（ピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）－５－（ピロリジン－１－イル）ピラジン２－カルボキサミドの合成

【化３９４】



ステップ１：３－クロロ－５－ピロリジン－１－イル－ピラジン－２－カルボニトリル

【化３９５】



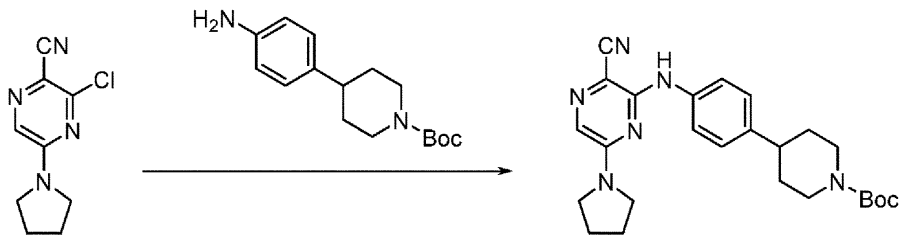
［0866］ 無水ＤＭＦ（２０．０ｍＬ）中のピロリジン（１．５２ｍＬ、１８．２ｍｍｏ

ｌ）及び３，５－ジクロロピラジン－２－カルボニトリル（３．１７ｇ、１８．２ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において、ＤＩＰＥＡ（３．８１ｍＬ、２１．９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を室温で１時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、得られた固体をろ過により集めてから、減圧下で乾燥させて、表題化合物（３．３ｇ、８７％）を固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２０９．１。

【０６７０】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（３－シアノ－６－ピロリジン－１－イル－ピラジン－２－イル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート

【化３９６】

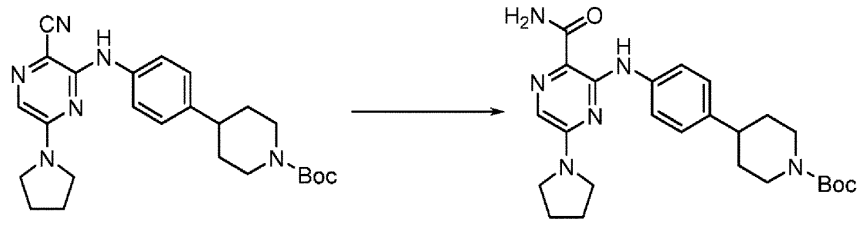


［0868］無水ジオキサン（６０．０ｍＬ）中の３－クロロ－５－ピロリジン－１－イル－ピラジン－２－カルボニトリル（３．４０ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノフェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート（４．５０ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（１．１３ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１５．９ｇ、４８．９ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2により１０分間脱気した。次に、$Pd(OAc)_2$（４０６ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を８０℃で１６時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、懸濁液をセライトでろ過し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧で濃縮した。材料をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中に懸濁させ、２分間超音波処理した。得られた固体をろ過し、減圧下で乾燥させて、表題化合物（４．８０ｇ、６６％）を固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．８３（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１３－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．４２（ｍ，４Ｈ），２．８８－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８４（ｍ，４Ｈ），１．７９－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｂｏｃ＋２Ｈ］$^{+}$３４９．３。

【０６７１】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（３－カルバモイル－６－ピロリジン－１－イル－ピラジン－２－イル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート

【化３９７】



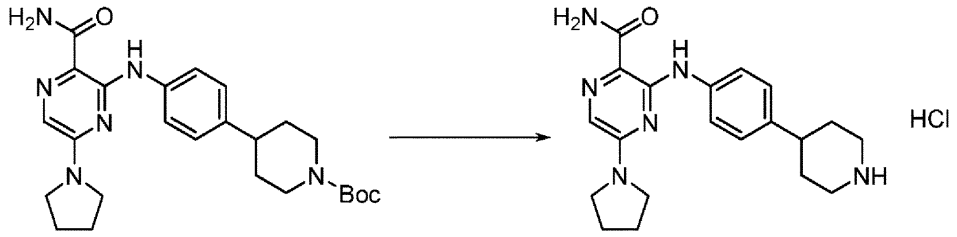
［0870］ＭｅＯＨ（１００．０ｍＬ）及びＤＭＳＯ（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（３－シアノ－６－ピロリジン－１－イル－ピラジン－２－イル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（４．８０ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において、ＮａＯＨ（水中４Ｍ、５．３５ｍＬ ２１．４ｍｍｏｌ）を添加した後、H_2O_2（水中３０％、４．８５ｍＬ、４２．８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１８時間撹拌してから、水（１００ｍＬ）を添加した。得られた固体をろ過

し、減圧下で乾燥させて、表題化合物（４．７０ｇ、９４％）を固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．４０（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１５－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．４９（ｍ，４Ｈ），２．９５－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．７９－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）。

【０６７２】

ステップ４：３－［４－（４－ピペリジル）アニリノ］－５－ピロリジン－１－イル－ピラジン－２－カルボキサミド塩酸塩

【化３９８】

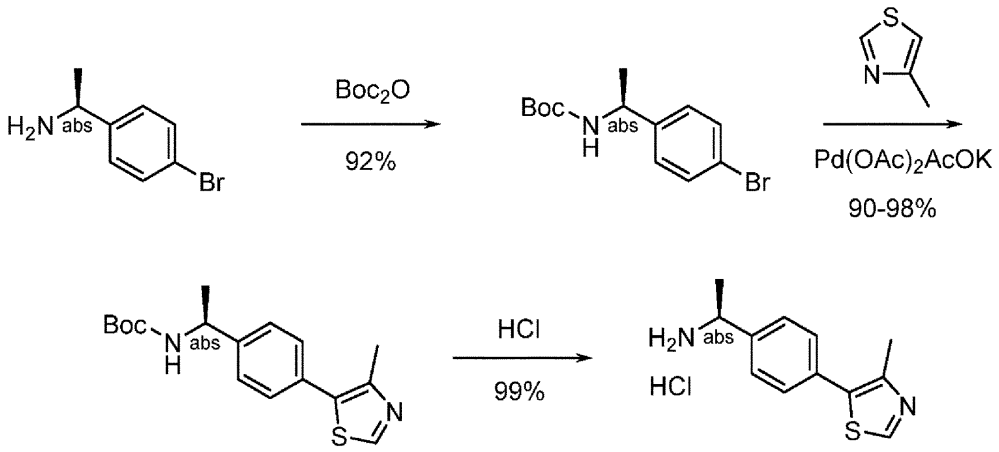


［0872］ＤＣＭ（７５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［（３－カルバモイル－６－ピロリジン－１－イル－ピラジン－２－イル）アミノ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシラート（４．８０ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において、ＨＣｌ（２０．０ｍＬ、８０．０ｍｍｏｌ、ジオキサン中４．０Ｍ）を添加し、得られた混合物を室温で２時間攪拌した。懸濁液をろ過し、ＤＣＭで洗浄してから、減圧下で乾燥させて、表題化合物（３．７８ｇ、９１％）を黄色～オレンジ色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．４２（ｓ，１Ｈ），８．９７－８．７６（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．３３－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．５６－３．４７（ｍ，４Ｈ），３．３８－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９６（ｍ，４Ｈ），１．９２－１．７７（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６７．２。

【０６７３】

実施例６５：（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１－アミン塩化水素［中間体１］の合成

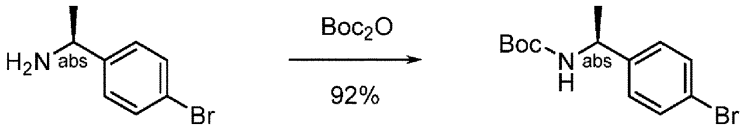
【化３９９】



(*S*)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エタン-1-アミン塩化水素[中間体1]

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］カルバマート

【化４００】

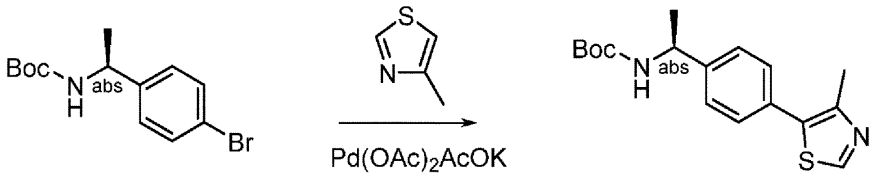


［0875］ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エタンアミン（２５．０ｇ、１２５ｍｍｏｌ）及びＢＯＣ無水物（３２．７ｇ、１５０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、ＴＥＡ（３４．８ｍＬ、２５０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１５分間撹拌してから、室温で１８時間撹拌した。混合物を水（２５０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（１００ｍＬ）で洗浄してから、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた固体をヘキサン（４００ｍＬ）によりトリチュレートし、ろ過し、ヘキサン（５００ｍＬ）で洗浄して、表題化合物を固体（３４．５ｇ、９２％）として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－ｔＢｕ］$^+$２４４．０、２４６．０。

【０６７４】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバマート

【化４０１】



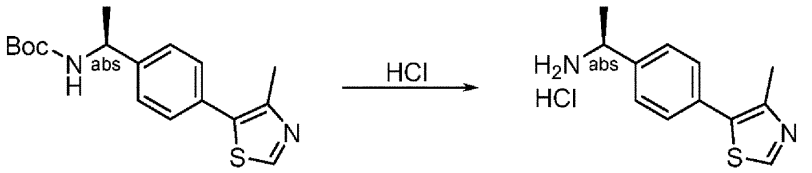
［0877］ＤＭＡ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］カルバマート（１５．０ｇ、５０．０ｍｍｏｌ）、カリウムアセタート（９．８１ｇ、１００ｍｍｏｌ）及び$Pd(OAc)_2$（１１２ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の混合物に、室温において、４－メチルチアゾール（９．１０ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素でパージし、真空下におき（３ｘサイクル）、次に１２０℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、水（２５０ｍＬ）で希釈した。得られた

固体をろ過し、水（５００ｍＬ）で洗浄した。固体を６５℃の真空オーブン内で１８時間乾燥させて、表題化合物１５．６ｇ、９８％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋３１９．２。

【０６７５】

ステップ３：（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エタンアミン塩酸塩［中間体１］

【化４０２】



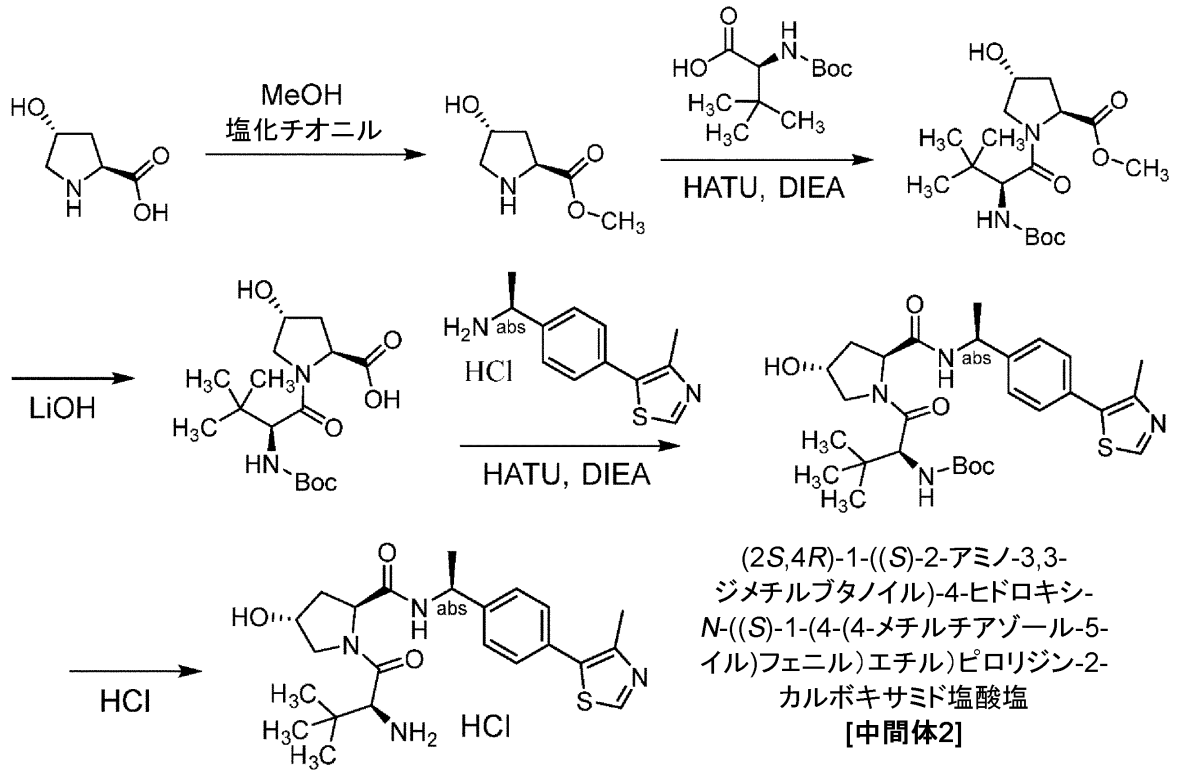
［中間体1］

［0879］ＤＣＭ（２００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバマート（１７．４ｇ、５４．６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、２００ｍＬ、８００ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温まで温め、３時間撹拌した。混合物をエーテル（５０ｍＬ）で希釈し、得られた固体をろ過した。固体をエーテル（５００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、表題化合物を固体（１５．０ｇ、定量的）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１１（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｂｒ ｓ，３Ｈ），７．６７－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｄｔ，Ｊ＝１１．９，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋２０２．２。

【０６７６】

実施例６６：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩［中間体２］の合成

【化４０３】

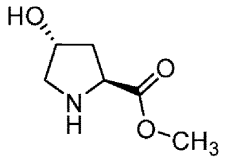


(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-((*S*)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩

[中間体2]

ステップ１：メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシラート

【化４０４】

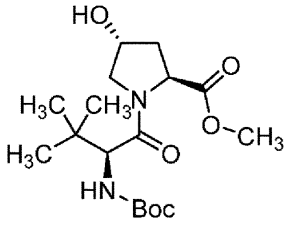


[0882] ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸（１０．０ｇ、７６．３ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、$SOCl_2$（１０．０ｍＬ、１３７ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。混合物を室温まで温め、１８時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させて表題化合物が得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０６７７】

ステップ２：メチル（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシラート

【化４０５】



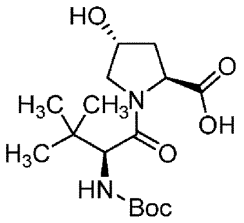
[0884] ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシラートの溶液に、室温において、（２Ｒ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキ

シカルボニルアミノ）メチル］－３，３－ジメチル－ブタン酸（１８．７ｇ、８０．９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４３．５ｇ、１１４ｍｍｏｌ）を順次添加した。混合物を０℃に冷却してから、ＤＩＥＡ（６５ｍＬ、３８０ｍｍｏｌ）を１５分間かけてゆっくり添加した。反応混合物を室温まで温め、２０時間攪拌した。混合物を５％のクエン酸（４００ｍＬ）及びＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、層を分離した。水層をＤＣＭ（３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を１ＭのＮａＯＨ（２ｘ２００ｍＬ）及び塩水（２００ｍＬ）で洗浄してから、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物が得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$ ２５９．３。

【０６７８】

ステップ３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

【化４０６】

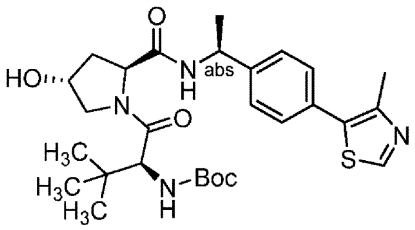


［0886］ＭｅＯＨ（３７２ｍＬ）及びＴＨＦ（３７２ｍＬ）中のメチル（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３，３－ジメチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシラート（２７．４ｇ、７６．４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温において、水酸化リチウム一水和物（７．４０ｇ、１７６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で４８時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させた。残渣を１ＭのＮａＯＨ（３００ｍＬ）で希釈し、エーテル（２５０ｍＬ）で洗浄した。水層をｐＨ４まで酸性化し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ３００ｍＬ）で抽出した。次に、ｐＨを１に調整し、混合物をＥｔＯＡｃ（３ｘ３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（３００ｍＬ）で洗浄してから、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で還元して、表題化合物が泡状物質（３１ｇ）として得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ－ｔＢｕ］$^+$２８９．１。

【０６７９】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボニル］－２，２－ジメチル－プロピル］カルバマート

【化４０７】



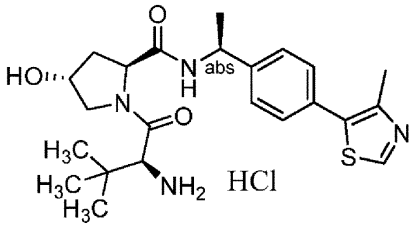
［0888］ＤＣＭ（７７５ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３，３－ジメチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（２７．３ｇ、７９．２ｍｍｏｌ）、（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エタンアミン塩酸塩（２０．２ｇ、７９．２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４５．２ｇ、１１９ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃において、ＤＩＥＡ（６８．０ｍＬ、３９６ｍｍｏｌ）をゆっくり添加し、混合物を２０時間攪拌し

た。次に、混合物を５％のクエン酸（５００ｍＬ）で希釈し、層を分離した。有機層を１ＭのＮａＯＨ（２ｘ３００ｍＬ）及び塩水（３００ｍＬ）で洗浄してから、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた固体を最少量のＭｅＯＨ中に溶解させてから、沈殿が観察されるまで水を添加した。得られた固体をろ過し、エーテル（４００ｍＬ）で洗浄してから、６０℃の真空オーブン内で乾燥させて、表題化合物を固体（３４ｇ、７９％）として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$５４５．３。

【０６８０】

ステップ５：（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩

【化４０８】

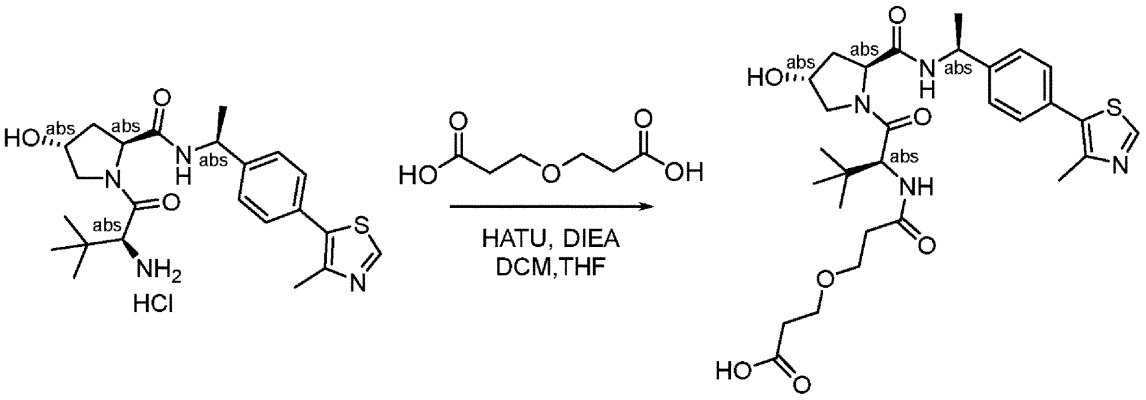


［0890］ＤＣＭ（２００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボニル］－２，２－ジメチル－プロピル］カルバマート（３４．０ｇ、６２．０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４Ｍ、２００ｍＬ、８００ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温まで温め、１５分間攪拌した。混合物をＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）で希釈し、混合物を３０分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、ＰｈＭｅ（２ｘ１００ｍＬ）と共に共蒸発させて、表題化合物を固体（３０．６ｇ、９２％、９重量％のＰｈＭｅを含有する）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０４（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，３Ｈ），７．４７－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，２Ｈ），４．９３（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｓ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$４４５．２。

【０６８１】

実施例６７：３－（３－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）プロパン酸の合成

【化４０９】

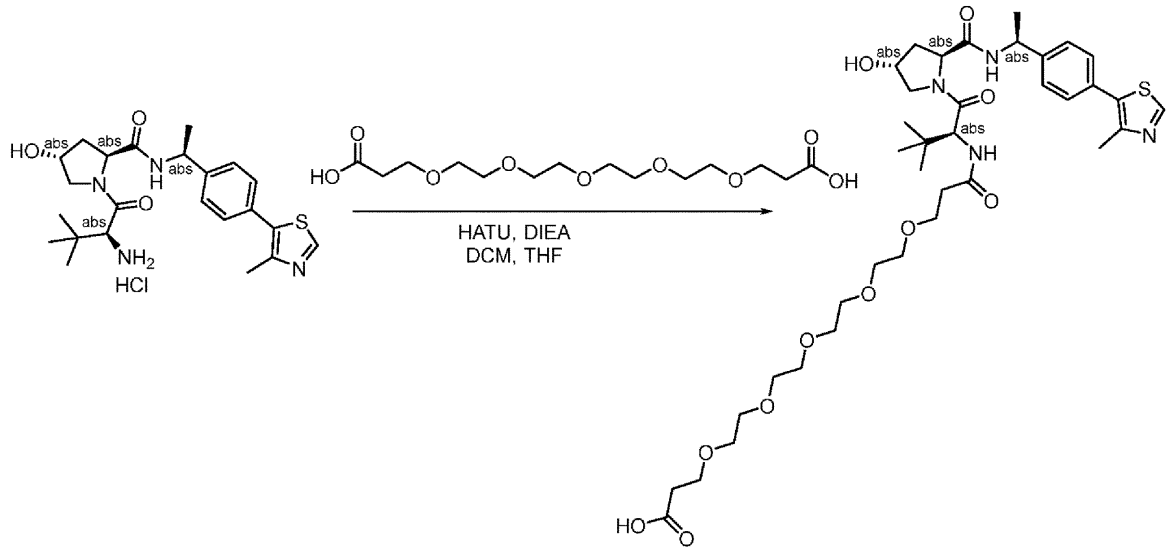


[0892] ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の３－（２－カルボキシエトキシ）プロパン酸（１．５ｇ、９．４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２．６ｇ、６．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（５．３ｍＬ、３１ｍｍｏｌ）をゆっくり添加し、溶液を室温で５分間撹拌した。混合物に中間体２（３．０ｇ、６．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を３０分間撹拌した。混合物を１ＭのＮａＯＨ（５．０ｍＬ）で希釈し、５分間撹拌した。次に、５％のクエン酸を用いて混合物をｐＨ５まで酸性化した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（７ｘ５０ｍＬ）及びＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で濃縮した。ＭｅＣＮ及び水（０．１％のギ酸アンモニウム／ギ酸を含有する）の１０～３０％グラジエントを用いてＣ１８における逆相クロマトグラフィにより材料を精製して、３－（３－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）プロパン酸を固体（１．２８ｇ、３５％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９９（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｓ，２Ｈ），４．９２（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｓ，１Ｈ），３．６５－３．４９（ｍ，６Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３９－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，８．４，４．７Ｈｚ，１Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$５８９．３。

【０６８２】

実施例６８：３－［２－［２－［２－［２－［３－［［（１Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボニル］－２，２－ジメチル－プロピル］アミノ］－３－オキソ－プロポキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパン酸の合成

【化４１０】

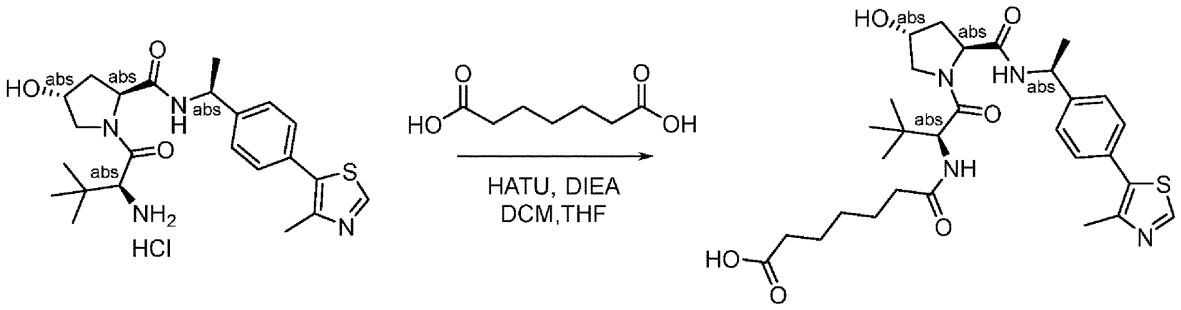


[0894] ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－［２－［２－［２－［２－（２－カルボキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ］エトキシ］プロパン酸（２．０ｇ、５．９ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１．６５ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（３．３８ｍＬ、１９．７ｍｍｏｌ）をゆっくり添加し、溶液を室温で５分間攪拌した。混合物に中間体２（１．９ｇ、４．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を３０分間攪拌した。混合物を１ＭのＮａＯＨ（１０ｍＬ）で希釈し、５分間攪拌した。次に、５％のクエン酸を用いて混合物をｐＨ５まで酸性化し、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（７ｘ５０ｍＬ）及びＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で濃縮した。ＡＣＮ及び水（０．１％のギ酸アンモニウム／ギ酸を含有する）の１０～３０％グラジエントを用いてＣ１８における逆相クロマトグラフィにより材料を精製して、（Ｓ）－２１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボニル）－２２，２２－ジメチル－１９－オキソ－４，７，１０，１３，１６－ペンタオキサ－２０－アザトリコサン酸を固体（１．３８ｇ、４６％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９９（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，２Ｈ），４．９８－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．５Ｈｚ，６Ｈ），３．５４－３．４１（ｍ，１６Ｈ），２．５７－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$７６５．４。

【０６８３】

実施例６９：７－［［（１Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボニル］－２，２－ジメチル－プロピル］アミノ］－７－オキソ－ヘプタン酸の合成

【化４１１】

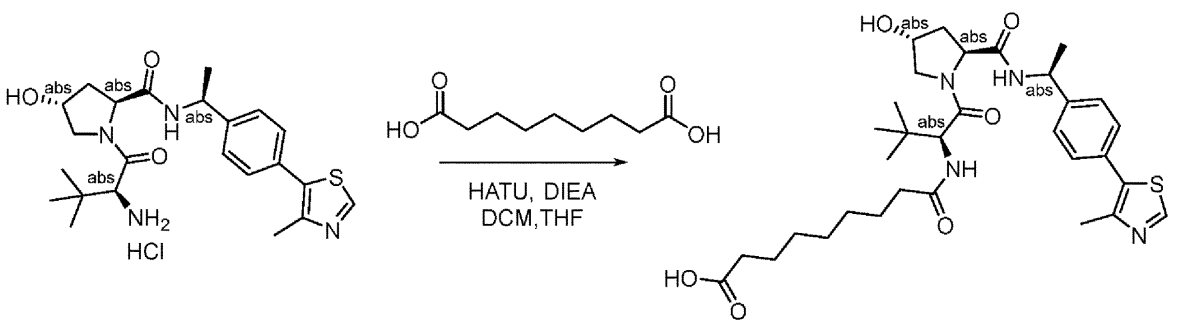


[0896] ＤＣＭ（７０．０ｍＬ）中の中間体２（１．７５ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）、ヘプタン二酸（８７４ｍｇ、５．４６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１．９４ｇ、５．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、ＤＩＥＡ（３．１１ｍＬ、１８．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２時間撹拌した。混合物を１ＭのＮａＯＨ（５０ｍＬ）で希釈し、１時間撹拌した。層を分離し、有機層を１ＭのＮａＯＨ（２ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた水層をｐＨ５～６まで酸性化し、ＥｔＯＡｃ（５ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で濃縮した。ＭｅＣＮ及び水（０．１％のギ酸アンモニウム／ギ酸を含有する）の１０～６０％グラジエントを用いてＣ１８における逆相クロマトグラフィにより、材料をさらに精製して、７－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－７－オキソヘプタン酸を固体（０．９２４ｇ、４３％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９９（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，２Ｈ），４．９２（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．３３（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１５－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，８．５，４．７Ｈｚ，１Ｈ），１．５４－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２８－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ５８７．３。

【０６８４】

実施例７０：９－［［（１Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボニル］－２，２－ジメチル－プロピル］アミノ］－９－オキソ－ノナン酸

【化４１２】

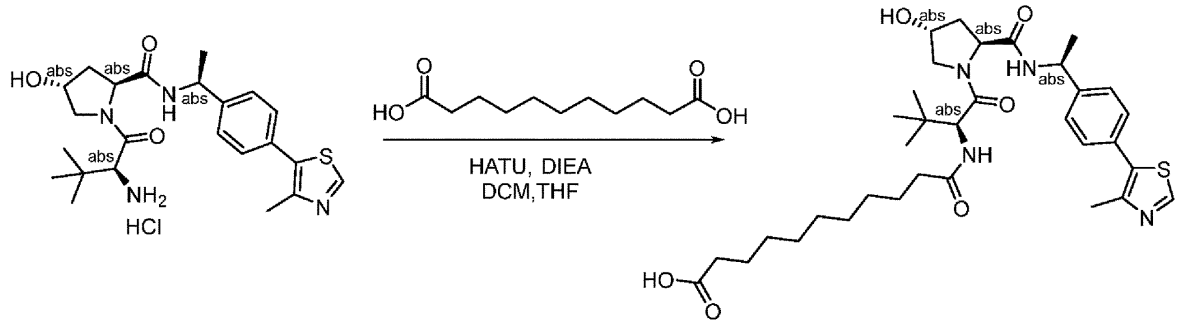


[0898] ＤＣＭ（２０ｍＬ）及びＴＨＦ（２０ｍＬ）中の中間体２（２．０ｇ、４．２ｍｍｏｌ）、ノナン二酸（１．２ｇ、６．２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２．１ｇ、５．４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、ＤＩＥＡ（３．５６ｍＬ、２０．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２時間撹拌した。混合物を１ＭのＮａＯＨ（５０ｍＬ）で希釈し、１時間撹拌した。混合物をｐＨ５まで酸性化し、水層をＥｔＯＡｃ（５ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で濃縮した。ＭｅＣＮ及び水（０．１％のギ酸アンモニウム／ギ酸を含有する）の１０～４０％グラジエントを用いてＣ１８における逆相クロマトグラフィにより材料を精製して、９－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－９－オキソノナン酸を固体（１．００ｇ、３９％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９９（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，２Ｈ），５．１０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．９７－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５４（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１４－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３１－１．１９（ｍ，６Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$６１５．７。

【０６８５】

実施例７１：１１－［［（１Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボニル］－２，２－ジメチル－プロピル］アミノ］－１１－オキソ－ウンデカン酸

【化４１３】



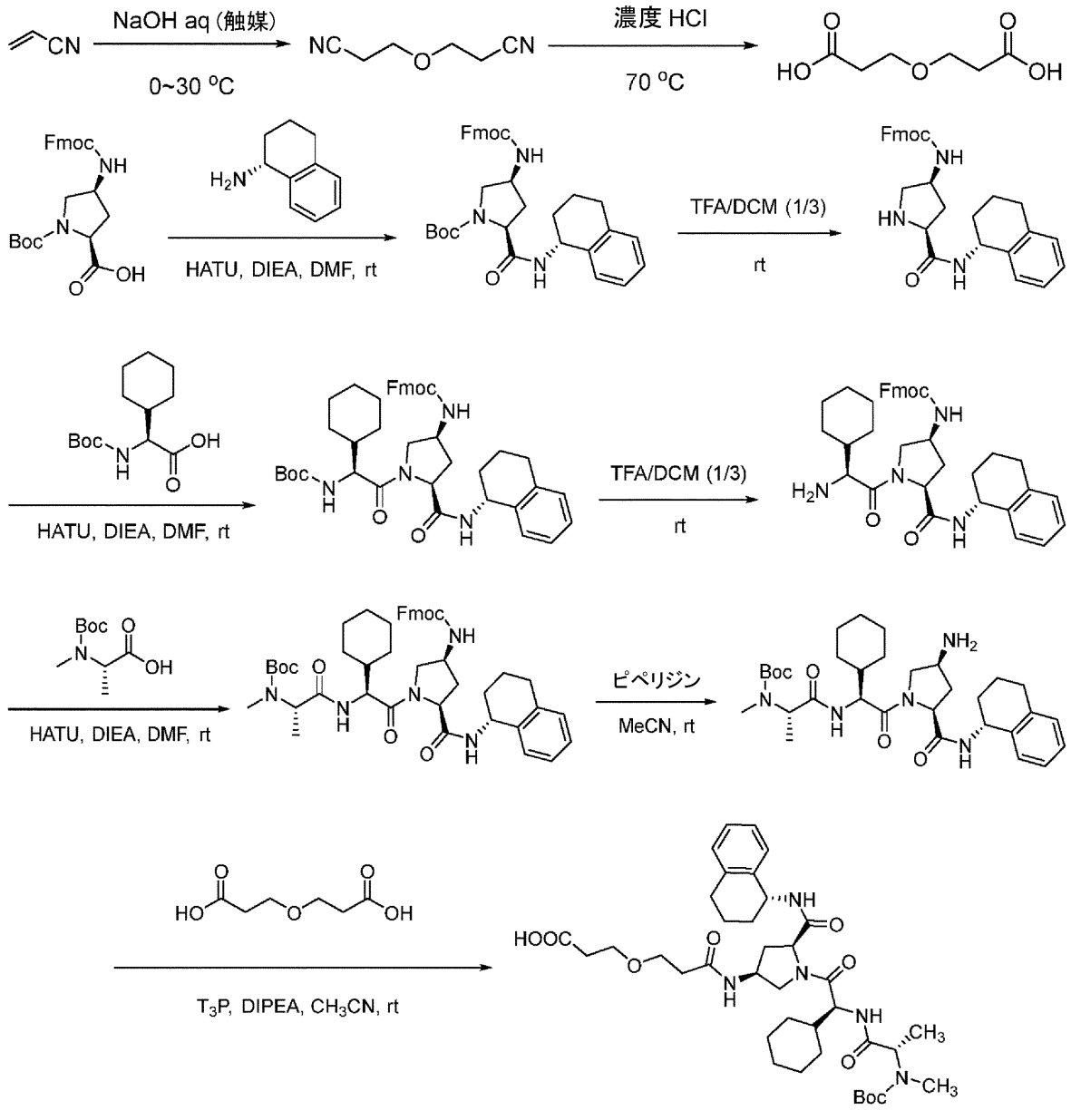
[0900] ＤＣＭ（２０ｍＬ）及びＴＨＦ（２０ｍＬ）中の中間体２（２．０ｇ、４．２ｍｍｏｌ）、ウンデカン二酸（１．４ｇ、６．２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２．４ｇ、６．２ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃において、ＤＩＥＡ（３．５６ｍＬ、２０．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２時間撹拌した。混合物を１ＭのＮａＯＨ（５０ｍＬ）で希釈し、１時間撹拌した。混合物をｐＨ５まで酸性化し、水層をＥｔＯＡｃ（５ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で濃縮した。ＭｅＣＮ及び水（０．１％のギ酸アンモニウム／ギ酸を含有する）の１０～４０％グラジエントを用いてＣ１８における逆相クロマトグラフィにより材料を精製して、１１－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－１１－オキソウンデカン酸を固体（８３２ｍｇ、３１％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９９（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝９

．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，２Ｈ），５．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．９５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．５４（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１４－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，８．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５４－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３０－１．１８（ｍ，１０Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋６４３．４。

【０６８６】

実施例７２：３－（３－（（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）－５－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）プロパン酸の調製

【化４１４】



ステップ１：３，３’－オキシジプロパンニトリル

［0903］ＮａＯＨ水（３ｍＬ、４０ｗｔ％）の撹拌溶液に、アクリロニトリル（１７．５ｇ、３３０ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。溶液を３０℃で１６時間撹拌した。反応が完了したら、反応を１００ｍＬのH_2Oで希釈し、ＨＣｌ（２Ｎ）によりｐＨ７まで中和した。水溶液を酢酸エチル（１００ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機溶液を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、３，３’－オキシジプロパンニトリル（４．１ｇ、粗製）が黄色の油として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．７４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，４Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，４Ｈ）。

【０６８７】

ステップ２：３，３’－オキシジプロピオン酸

［0905］３，３’－オキシジプロパンニトリル（４．１ｇ、３３ｍｍｏｌ）及び濃ＨＣｌ（３８ｍＬ）の混合物を７０℃で１６時間撹拌した。室温まで冷却した後、固体をろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。石油エーテル中３０～１００％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、３，３’－オキシジプロピオン酸（３．２ｇ、２ステップで１２％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．２０（ｓ，２Ｈ），３．６２－３．５５（ｍ，４Ｈ），２．４２－２．４０（ｍ，４Ｈ）。

【０６８８】

ステップ３：（２Ｓ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルカルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシラート

［0907］ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニルアミノ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸（１０ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－アミン（３．２６ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１４．２８ｇ、１１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（９．２６ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を室温で３時間撹拌した。反応を２００ｍＬのH_2Oの添加によりクエンチしてから、酢酸エチル（２００ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。石油エーテル中１０～５０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、（２Ｓ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルカルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシラート（１２．０ｇ、９３％）を白色固体として得た。（$C_{35}H_{39}N_3O_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、５８２．３；測定値、５８２．０。

【０６８９】

ステップ４：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（（３Ｓ，５Ｓ）－５－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）カルバマートＴＦＡ塩

［0909］ＤＣＭ（１２０ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニルアミノ）－２－（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルカルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシラート（１２ｇ、２６．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（４０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（（３Ｓ，５Ｓ）－５－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）カルバマートＴＦＡ塩（１３ｇ、粗製）が黄色の油として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。（$C_{30}H_{31}N_3O_3$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４８２．２；測定値、４８２．０。

【０６９０】
ステップ５：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（３Ｓ，５Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］－２－シクロヘキシルアセチル］－５－［［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］カルバモイル］ピロリジン－３－イル］カルバマート
［0911］ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（３Ｓ，５Ｓ）－５－（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルカルバモイル）ピロリジン－３－イルカルバマートＴＦＡ塩（１３ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１７．４４ｇ、１３５ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－シクロヘキシル酢酸（６．９５ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１２．３３ｇ、３２．４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で４時間撹拌した。反応を２００ｍＬのH_2Oの添加によりクエンチし、酢酸エチル（２００ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。石油エーテル中１０～４０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（３Ｓ，５Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］－２－シクロヘキシルアセチル］－５－［［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］カルバモイル］ピロリジン－３－イル］カルバマート（５．２ｇ、２７％）を無色の油として得た。（$C_{43}H_{52}N_4O_6$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、７２１．４；測定値、７２１．０。

【０６９１】
ステップ６：（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－２－シクロヘキシルアセチル）－５－（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルカルバモイル）ピロリジン－３－イルカルバマートＴＦＡ塩
［0913］ＤＣＭ（９０ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（３Ｓ，５Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］－２－シクロヘキシルアセチル］－５－［［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］カルバモイル］ピロリジン－３－イル］カルバマート（５．２ｇ、７．２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（３０ｍＬ）を添加した。溶液を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去して、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－２－シクロヘキシルアセチル）－５－（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルカルバモイル）ピロリジン－３－イルカルバマートＴＦＡ塩（４．４８ｇ、粗製）を黄色の油として得た。（$C_{38}H_{44}N_4O_4$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、６２１．３；測定値、６２１．０。

【０６９２】
ステップ７：９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（３Ｓ，５Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－［（２Ｓ）－２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ］プロパンアミド］－２－シクロヘキシルアセチル］－５－［［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］カルバモイル］ピロリジン－３－イル］カルバマート
［0915］ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－２－シクロヘキシルアセチル）－５－（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルカルバモイル）ピロリジン－３－イルカルバマート（４．４８ｇ、７．２２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（４．６６ｇ、３６．１ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）プロパン酸（１．４６ｇ、７．２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（３．３ｇ、８．６８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応を１００ｍＬのH_2Oの添加によりクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。石油エーテル中２０～６０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（３Ｓ，５Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－［（２Ｓ

）－２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ］プロパンアミド］－２－シクロヘキシルアセチル］－５－［［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］カルバモイル］ピロリジン－３－イル］カルバマート（５．２ｇ、８９％）を無色の油として得た。（$C_{47}H_{59}N_5O_7$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、８０６．４；測定値、８０６．０。

【０６９３】

ステップ８：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルカルバモイル）ピロリジン－１－イル）－１－シクロヘキシル－２－オキソエチルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル（メチル）カルバマート

［0917］アセトニトリル（８０ｍＬ）中の９Ｈ－フルオレン－９－イルメチルＮ－［（３Ｓ，５Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－［（２Ｓ）－２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ］プロパンアミド］－２－シクロヘキシルアセチル］－５－［［（１Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル］カルバモイル］ピロリジン－３－イル］カルバマート（５．２ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピペリジン（５．２ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ろ過により固体をろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。水中５～９５％のアセトニトリルを用いる逆相フラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルカルバモイル）ピロリジン－１－イル）－１－シクロヘキシル－２－オキソエチルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル（メチル）カルバマート（３．１６５６ｇ、８４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．４５－８．１２（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｍ，１Ｈ），７．３９－６．９９（ｍ，４Ｈ），４．９４－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．７２（ｍ，５Ｈ），２．５０－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８２（ｍ，４Ｈ），１．８１－１．５０（ｍ，９Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．２９－０．８５（ｍ，９Ｈ）．（$C_{32}H_{49}N_5O_5$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、５８４．４；測定値、５８４．４。

【０６９４】

ステップ９：３－（３－（（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）－５－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）プロパン酸

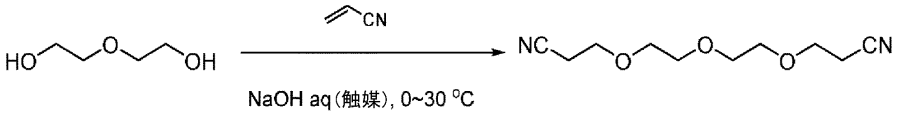
［0919］アセトニトリル（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－１－シクロヘキシル－２－オキソエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）（メチル）カルバマート（１．５ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）、３，３’－オキシジプロピオン酸（２．７８ｇ、１２．８６ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１．６５ｇ、１２．８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素下においてＴ$_3$Ｐ（１２．３ｇ、１０．２８ｍｍｏｌ、酢酸エチル中５０％）を添加した。溶液を２０℃で１６時間撹拌した。反応が完了したら、反応を５０ｍＬのH_2Oの添加によりクエンチし、水溶液を酢酸エチル（５０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮した。水中の５～５０％のアセトニトリルを用いる逆相フラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、３－（３－（（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）－５－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）プロパン酸（１．０９２９ｇ、５８％）を白色固体として得た。

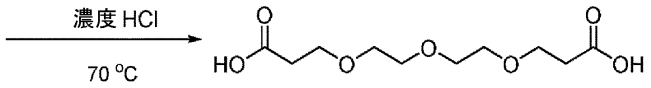
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ７．４８－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．０３（ｍ，３Ｈ），５．０７－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．３０（ｍ，４Ｈ），４．２１－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．５１（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．９１－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．４１（ｍ，５Ｈ），２．０４－１．６１（ｍ，１１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．３８－１．００（ｍ，８Ｈ）．（Ｃ$_{38}$Ｈ$_{57}$Ｎ$_5$Ｏ$_9$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、７２８．４；測定値、７２８．７。

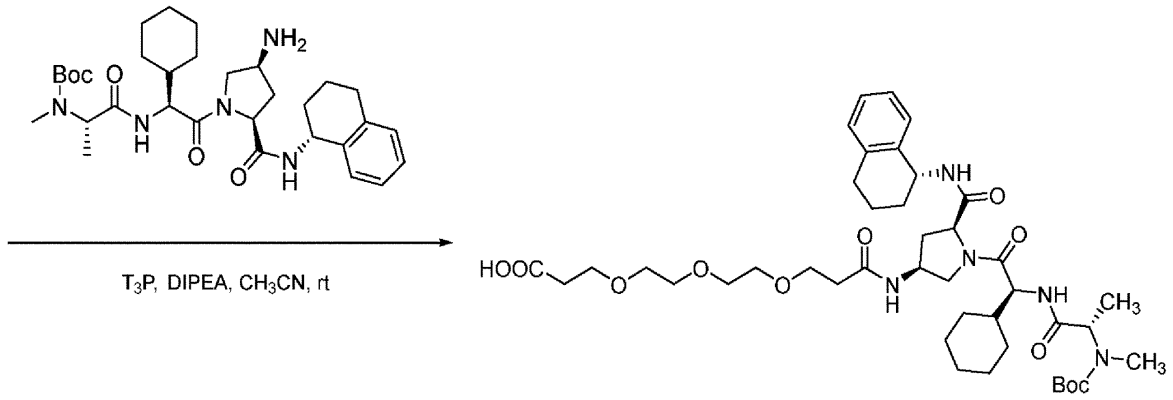
【０６９５】

実施例７３：３－（２－（２－（３－（（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）－５－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸

【化４１５】

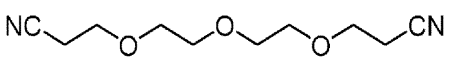






ステップ１：３，３’－（（オキシビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（オキシ））ジプロパンニトリル

【化４１６】



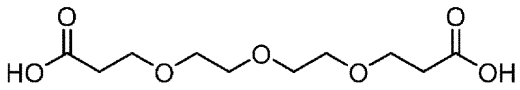
［0922］２，２’－オキシビス（エタン－１－オール）（１５ｇ、１４１ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ水（１．７ｍＬ、４０ｗｔ％）の撹拌溶液に、アクリロニトリル（１７．２５ｇ、３２５ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。溶液を３０℃で１６時間撹拌した。反応が完了したら、反応を１００ｍＬのＨ$_2$Ｏで希釈し、ＨＣｌ（２Ｎ）によりｐＨ７まで中和した。水溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空下で濃縮して、３，３’－（（オキシビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（オキシ））ジプロパンニトリル（２６ｇ、粗製）が黄色の油として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．７２（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，４Ｈ），３．６７（ｓ，８Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，４Ｈ）。

【０６９６】

ステップ２：３，３’－（（オキシビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（オキシ））ジプロピオン酸

【化４１７】



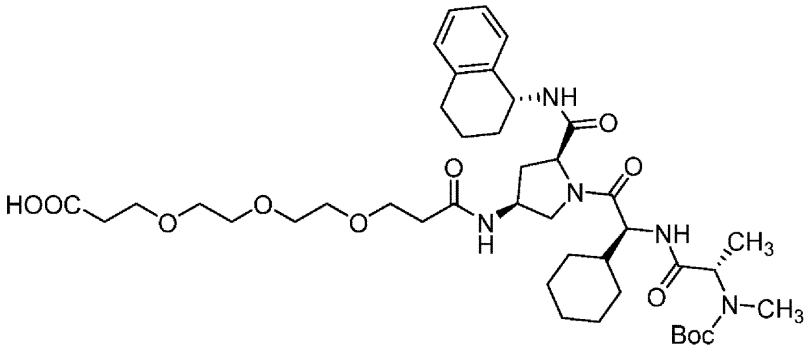
[0924] ３，３’－（（オキシビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（オキシ））ジプロパンニトリル（２６ｇ、１２３ｍｍｏｌ）及び濃ＨＣｌ（１４０ｍＬ）の混合物を７０℃で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、ろ過により固体をろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。石油エーテル中３０～１００％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製し、３，３’－（（オキシビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（オキシ））ジプロピオン酸（２０．９ｇ、２ステップで７０％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．１６（ｓ，２Ｈ），３．６１－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．５１－３．４７（ｍ，８Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，４Ｈ）。

【０６９７】

ステップ３：３－（２－（２－（３－（（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）－５－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸

【化４１８】



[0926] アセトニトリル（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－１－シクロヘキシル－２－オキソエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）（メチル）カルバマート（１．０ｇ、１．７１ｍｍｏｌ）、３，３’－（（オキシビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（オキシ））ジプロピオン酸（１．１５ｇ、３．４３ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１．１ｇ、８．５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素下においてＴ$_3$Ｐ（８．６６ｇ、６．８６ｍｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中５０％）を添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了したら、反応を５０ｍＬのＨ$_2$Ｏの添加によりクエンチした。水溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空下で濃縮した。以下の条件：［（カラム：X Bridge Prep OBD C18カラム　３０ｘ１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；グラジエント：７分で２８％のＢから４４％のＢ；２５４／

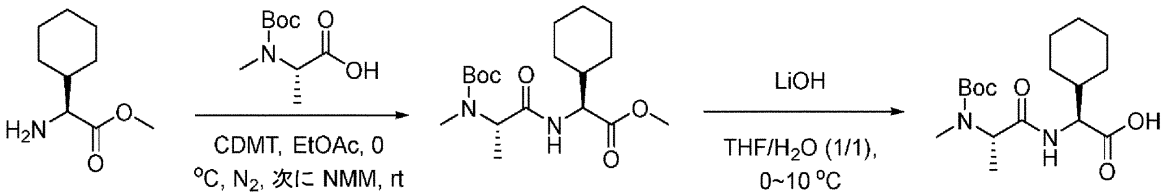
２２０ｎｍ］を用いてｐｒｅ－ＨＰＬＣにより残渣を精製して、３－（２－（２－（３－（（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）－５－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸（２１５．４ｍｇ、１５％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．３９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－６．９８（ｍ，３Ｈ），４．９４－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．２６（ｍ，３Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．４９（ｓ，８Ｈ），２．７５－２．７３（ｍ，５Ｈ），２．３５－２．３１（ｍ，５Ｈ），１．９９－１．５０（ｍ，１１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３０－０．８２（ｍ，９Ｈ）．（Ｃ$_{42}$Ｈ$_{65}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{11}$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、８１６．５；測定値、８１６．５。

【０６９８】

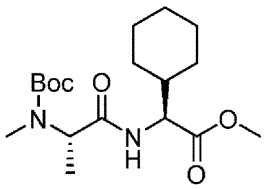
実施例７４：（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシル酢酸

【化４１９】



ステップ１：メチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセタート

【化４２０】

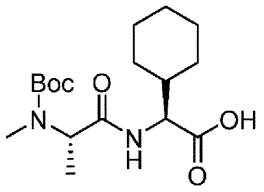


［0929］酢酸エチル（３００ｍＬ）中の（Ｓ）－メチル－２－アミノシクロヘキシルアセタート塩酸塩（７０．０ｇ、０．３４ｍｏｌ）及び（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）プロパン酸（６９．０ｇ、０．３４ｍｏｌ）の溶液を、窒素下において、２－クロロ－４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン（ＣＤＭＴ）（６４．７ｇ、０．３７ｍｏｌ）で処理した。反応混合物を０℃に冷却し、Ｎ－メチルモルホリン（８５．８ｇ、０．８５ｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温まで温め、４時間攪拌した。固体沈殿物をろ過し、酢酸エチルで洗い流した。ろ液を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液で洗浄してから、１０％のクエン酸及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、メチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセタート（８５．０ｇ、７１％）をオフホワイトの固体として得た。（Ｃ$_{18}$Ｈ$_{32}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{5}$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３５７．２；測定値、３５７．０。

【０６９９】

ステップ２：（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル

）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシル酢酸
【化４２１】

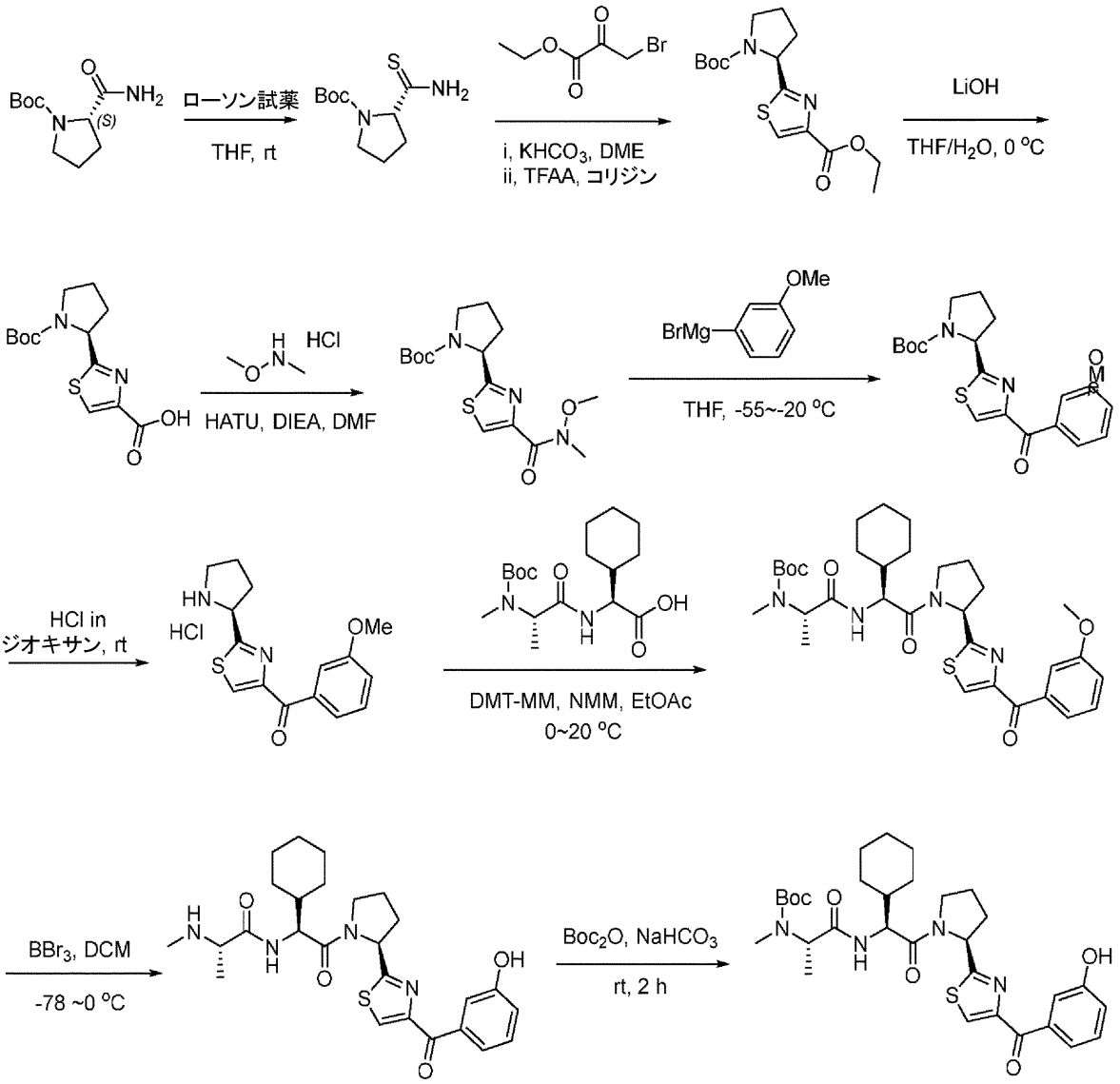


［0931］ＴＨＦ（１．２Ｌ）中のメチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセタート（８５．０ｇ、０．２４ｍｏｌ）の溶液に、窒素下において０～１０℃の温度で維持した水（１．２Ｌ）中のＬｉＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ（２５．２ｇ、０．６０ｍｏｌ）の溶液を添加した。得られた混合物を０～１０℃で３時間攪拌した。有機溶媒を真空下で除去し、水相のｐＨ値をクエン酸により約３に調整した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシル酢酸（１００ｇ、粗製）が無色の油として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。（Ｃ$_{17}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_2$Ｏ$_5$）［Ｍ－Ｈ］$^-$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３４１．２；測定値、３４１．０。

【０７００】

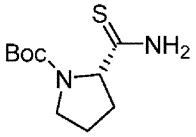
実施例７５：ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－ヒドロキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）（メチル）カルバマート

【化４２２】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－カルバモチオイルピロリジン－１－カルボキシラート

【化４２３】

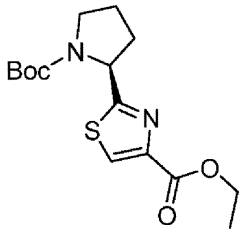


[0934] テトラヒドロフラン（１．２Ｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－カルバモイルピロリジン－１－カルボキシラート（１００ｇ、４６６．７２ｍｍｏｌ）の溶液に、ローソン試薬（１１３ｇ、２７９．７０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。次に、混合物を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－カルバモチオイルピロリジン－１－カルボキシラート（１１０ｇ、粗製）が白色固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。（Ｃ１０Ｈ１８Ｎ２Ｏ２Ｓ）［Ｍ＋Ｈ］＋に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２３１．１；測定値、２３１．０。

【０７０１】

ステップ２：エチル（Ｓ）－２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボキシラート

【化４２４】

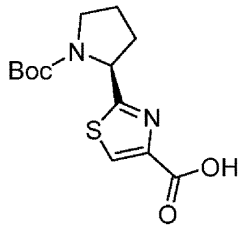


[0936] ジメトキシエタン（１．５Ｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－カルバモチオイルピロリジン－１－カルボキシラート（１００．０ｇ、０．４４ｍｏｌ）及び重炭酸カリウム（３４８．０ｇ、３．４８ｍｏｌ）の混合物に、エチル３－ブロモ－２－オキソプロパノアート（２５３．１ｇ、１．３０ｍｏｌ）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で１時間撹拌してから、０℃に冷却した。そして、トリフルオロ酢酸（３６５．４ｇ、１．７４ｍｏｌ）及びコリジン（２９８．２ｇ、２．７８ｍｏｌ）を０℃において上記溶液に滴下した。得られた混合物を室温で８時間撹拌した。水の添加により反応をクエンチし、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をＨＣｌ（０．５Ｎ）及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。石油エーテル中１０～３０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、エチル（Ｓ）－２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボキシラート（５１．５ｇ、２ステップで３４％）を茶色の固体として得た。（$C_{15}H_{22}N_2O_4S$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３２７．１；測定値、３２７．０。

【０７０２】

ステップ３：（Ｓ）－２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボン酸

【化４２５】

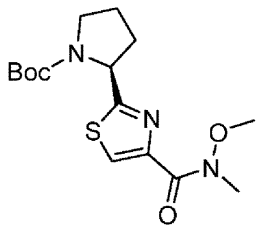


[0938] ＴＨＦ（３００ｍＬ）及び水（２００ｍＬ）中のエチル（Ｓ）－２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボキシラート（５１．５ｇ、０．１６ｍｏｌ）の混合物に、水（１００ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２６．５ｇ、０．６３ｍｏｌ）の溶液を０℃で滴下した。得られた混合物を０℃で５時間撹拌した。有機層を真空下で除去した。残渣を２００ｍＬの水で希釈し、ｐＨ値をＨＣｌ（６Ｎ）により３に調整した。溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、（Ｓ）－２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボン酸（４５．０ｇ、９５％）を薄茶色の固体として得た。（$C_{13}H_{18}N_2O_4S$）［Ｍ－Ｈ］$^-$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２９７．１；測定値、２９７．０。

【０７０３】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（４－（メトキシ（メチル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシラート

【化４２６】

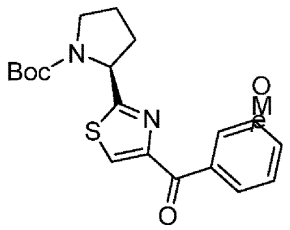


[0940] ＤＭＦ（５００ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボン酸（９０．０ｇ、０．３０ｍｏｌ）、メトキシ（メチル）アミン塩化水素（４３．６ｇ、０．４５ｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１１４．０ｇ、０．３０ｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（９６．７ｇ、０．７５ｍｏｌ）の混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を水で希釈し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。石油エーテル中４０～８０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（４－（メトキシ（メチル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシラート（６０．０ｇ、５９％）を薄黄色の油として得た。（$C_{15}H_{23}N_3O_4S$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３４２．１；測定値、３４２．０。

【０７０４】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（４－（３－メトキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシラート

【化４２７】

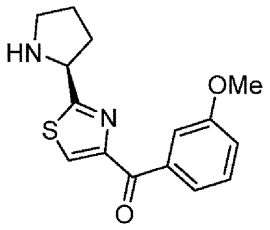


[0942] 無水ＴＨＦ（３００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（４－（メトキシ（メチル）カルバモイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシラート（３０．０ｇ、８８．０ｍｍｏｌ）の溶液に、（３－メトキシフェニル）マグネシウムブロミド（ＴＨＦ中１Ｍ、５３０ｍＬ、０．５３ｍｏｌ）を窒素下において－５５℃で滴下した。得られた混合物を－２０℃未満で４時間撹拌した。次に、飽和NH_4Cl水溶液を０℃において慎重に添加することにより、反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。石油エーテル中１０～５０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（４－（３－メトキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシラート（２４ｇ、７０％）を薄黄色の油として得た。（$C_{20}H_{24}N_2O_4S$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３８９．１；測定値、３８９．０。

【０７０５】

ステップ６：（Ｓ）－（３－メトキシフェニル）（２－（ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－イル）メタノンＨＣｌ塩

【化４２８】

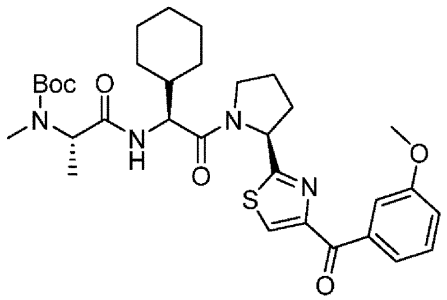


[0944] ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、２００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（４－（３－メトキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシラート（２４ｇ、６１．８ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、（Ｓ）－（３－メトキシフェニル）（２－（ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－イル）メタノンＨＣｌ塩（２６ｇ、粗製）が黄色の油として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。（$C_{20}H_{16}N_2O_2S$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、２８９．１；測定値、２８９．０。

【０７０６】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－メトキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）（メチル）カルバマート

【化４２９】

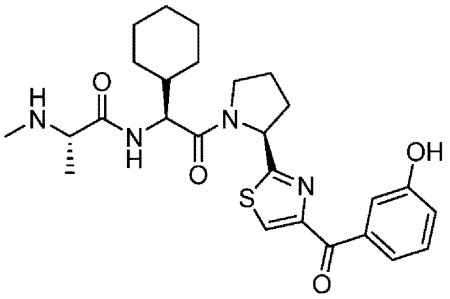


[0946] 酢酸エチル（４００ｍＬ）中の４－［（３－メトキシフェニル）カルボニル］－２－［（２Ｓ）－ピロリジン－２－イル］－１，３－チアゾール（２５ｇ、８６．７０ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ）－２－［（２Ｓ）－２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ］プロパンアミド］－２－シクロヘキシル酢酸（２９．７ｇ、８６．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、４－（４，６－ジメトキシ（dmethoxy）－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（ＤＭＴ－ＭＭ）（２６．３５ｇ、９５．４７ｍｍｏｌ）及び４－メチルモルホリン（２１．９ｇ、２１６．８３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で３時間攪拌した。次に、水の添加により反応をクエンチし、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。石油エーテル中０～３０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－メトキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）（メチル）カルバマート（２４ｇ、４６％）を薄黄色の油として得た。（$C_{32}H_{44}N_4O_6S$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、６１３．３；測定値、６１３．０。

【０７０７】

ステップ８：（Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－ヒドロキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－２－（メチルアミノ）プロパンアミド

【化４３０】

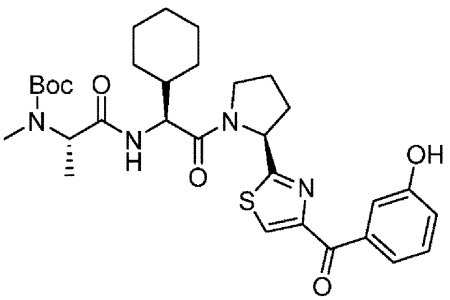


[0948] ジクロロメタン（１２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－メトキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）（メチル）カルバマート（９．０ｇ、１４．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、BBr_3（１０．９ｇ、４４．１ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。得られた混合物を窒素下において０℃未満で４時間撹拌した。次に水を慎重に添加することにより、反応をクエンチし、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、（Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－ヒドロキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－２－（メチルアミノ）プロパンアミド（９ｇ、粗製）が薄茶色の油として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。（$C_{26}H_{34}N_4O_4S$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４９９．２；測定値、４９９．０。

【０７０８】

ステップ９：ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－ヒドロキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）（メチル）カルバマート

【化４３１】



[0950] ジオキサン（１２０ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－ヒドロキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－２－（メチルアミノ）プロパンアミド（１０ｇ、２０．０５ｍｍｏｌ）及び重炭酸ナトリウム（３．６ｇ、４３．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン（３０ｍＬ）中のBoc_2O（５．６ｇ、２５．４８ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で滴下した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応を水で希釈し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。石油エーテル中１０～５０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－ヒドロキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）（メチル）カルバマート（５．２ｇ、２ステップで５９％）を薄黄色の油と

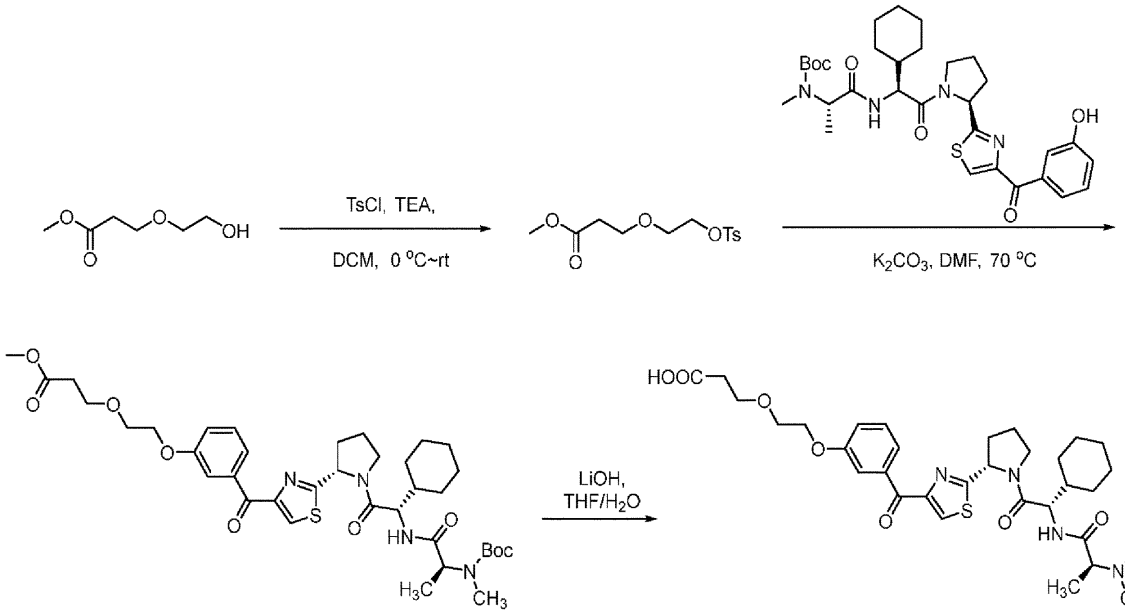
して得た。（$C_{31}H_{42}N_4O_6S$）［M＋H］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、５９９．３；測定値、５９９．３。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６０（ｂｒ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．７９（ｂｒ，１Ｈ），５．６８－５．４７（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．００－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．５８－２．０９（ｍ，４Ｈ），１．８７－１．５８（ｍ，６Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１８－０．８１（ｍ，５Ｈ）。

【０７０９】

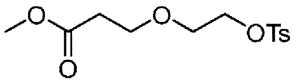
実施例７６：３－（２－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）エトキシ）プロパン酸の合成

【化４３２】



ステップ１：メチル３－［２－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］エトキシ］プロパノアート

【化４３３】

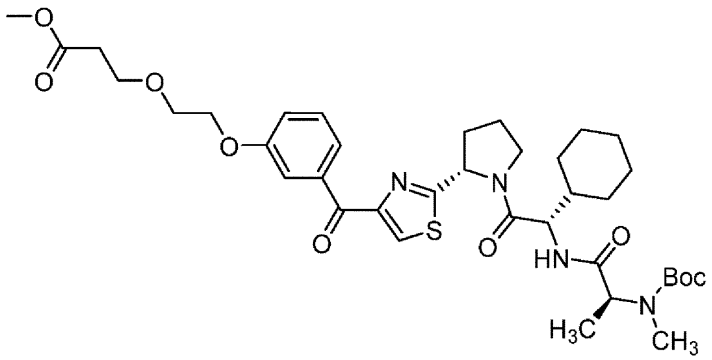


［0953］ジクロロメタン（１５ｍＬ）中のメチル３－（２－ヒドロキシエトキシ）プロパノアート（１．００ｇ、６．７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１．７２ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）及びｐ－ＴｓＣｌ（１．５４ｇ、８．１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。水の添加により反応混合物をクエンチし、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。石油エーテル中０～５０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、メチル３－［２－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］エトキシ］プロパノアート（１．０５ｇ、５１％）を黄色の油として得た。（$C_{13}H_{18}O_6S$）［M＋H］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３０３．１；測定値、３０３．０。

【０７１０】

ステップ２：メチル３－（２－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）エトキシ）プロパノアート

【化４３４】

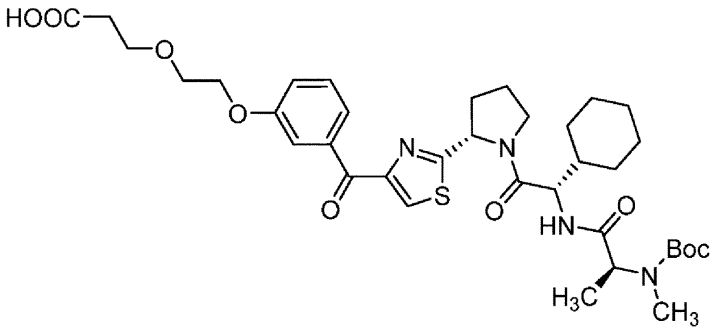


[0955] Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中のメチル３－［２－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］エトキシ］プロパノアート（１．０５ｇ、３．５ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－ヒドロキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）（メチル）カルバマート（１．３２ｇ、２．２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（６０７ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で１６時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水で希釈し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。石油エーテル中０～５０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、メチル３－（２－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）エトキシ）プロパノアート（１．０ｇ、６２％）を薄黄色の油として得た。（$C_{36}H_{50}N_4O_9S$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、７１５．３；測定値、７１５．０。

【０７１１】

ステップ３：３－（２－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）エトキシ）プロパン酸

【化４３５】



[0957] テトラヒドロフラン（５ｍＬ）及びH_2O（５ｍＬ）中の３－（２－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－

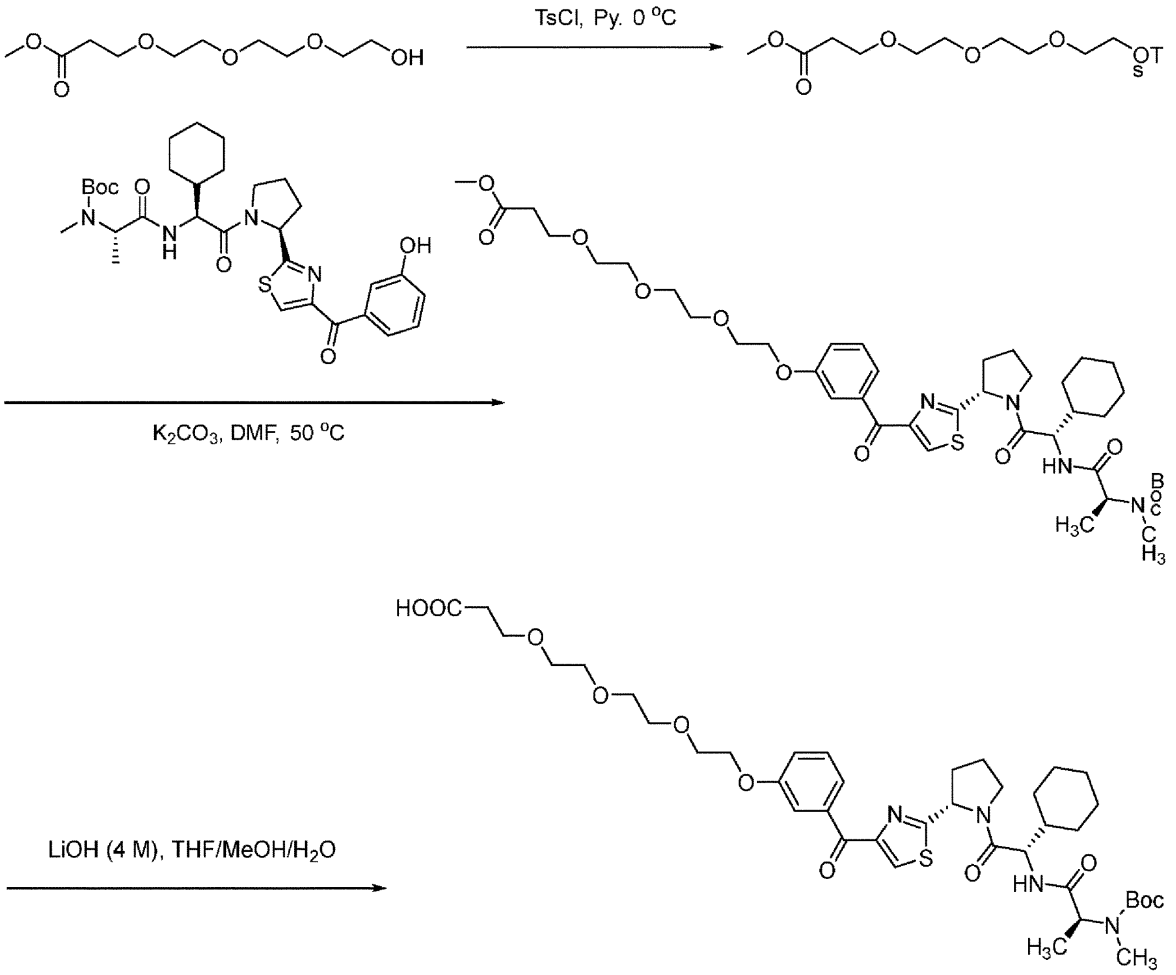
イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）エトキシ）プロパン酸（１．０ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム水和物（１１５ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で５時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＨＣｌ（２Ｎ）によりｐＨを約３に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。水中５～５５％のアセトニトリルを用いる逆相フラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、３－（２－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）エトキシ）プロパン酸（７３３．９ｍｇ、７５％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．３３（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２４（ｍ，１Ｈ），５．７０－５．４６（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．７２（ｍ，６Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４４－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．３７－１．３５（ｍ，３Ｈ），１．３０－０．９５（ｍ，５Ｈ）．（$C_{36}H_{50}N_4O_9S$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、７１５．３；測定値、７１５．５。

【０７１２】

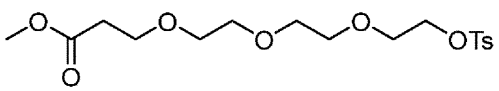
３－（２－（２－（２－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸の調製

【化４３６】



ステップ１：メチル３－（２－（２－（２－（トシルオキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノアート

【化４３７】

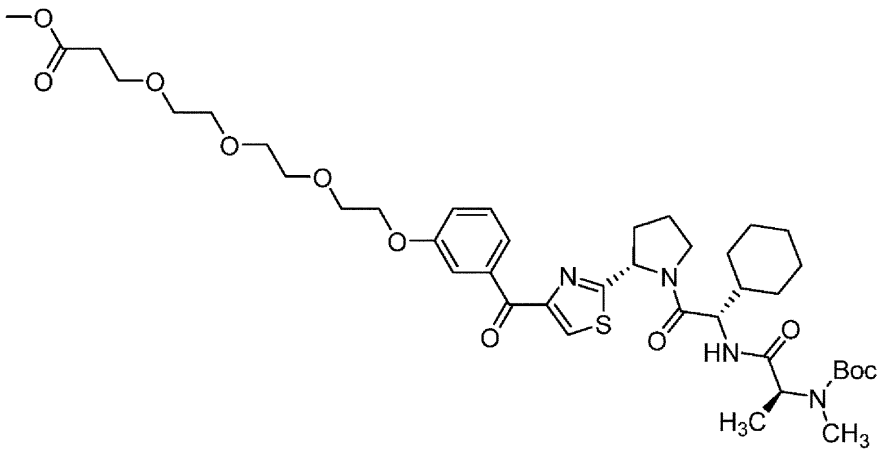


[0960] ピリジン（１０ｍＬ）中のメチル３－（２－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノアート（１ｇ、４．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐ－ＴｓＣｌ（１．２ｇ、６．２９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。石油エーテル中０～５０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、メチル３－（２－（２－（２－（トシルオキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノアート（１．０ｇ、６０％）を薄黄色の油として得た。（$C_{17}H_{26}O_8S$）$[M+H]^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、３９１．１；測定値、３９１．０。

【０７１３】

ステップ２：メチル３－（２－（２－（２－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノアート

【化４３８】

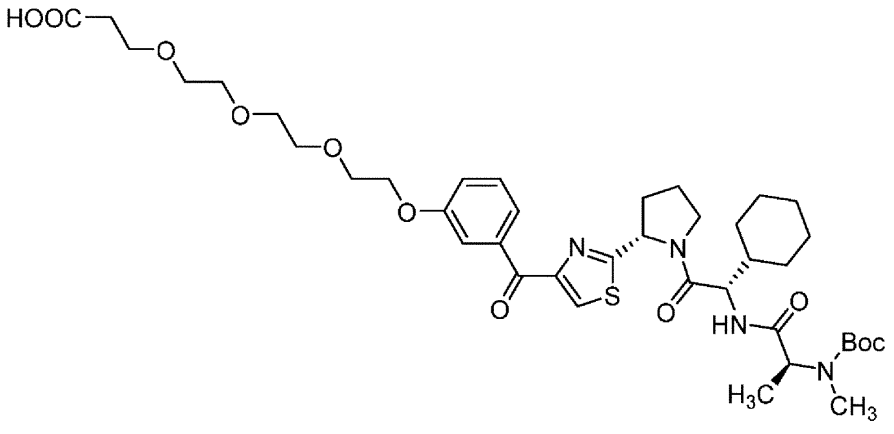


[0962] Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中のメチル３－（２－（２－（２－（トシルオキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノアート（１．０ｇ、２．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－ヒドロキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）（メチル）カルバマート（１．２ｇ、２．００ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４００ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で１６時間攪拌した。次に、反応混合物を水で希釈し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。石油エーテル中１０～６０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより粗残渣を精製して、メチル３－（２－（２－（２－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノアート（１．０ｇ、６１％）を薄黄色の固体として得た。（$C_{41}H_{60}N_4O_{11}S$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、８１７．４；測定値、８１７．０。

【０７１４】

ステップ３：３－（２－（２－（２－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸

【化４３９】



[0964] テトラヒドロフラン（４ｍＬ）及びＭｅＯＨ（４ｍＬ）中のメチル３－（２－

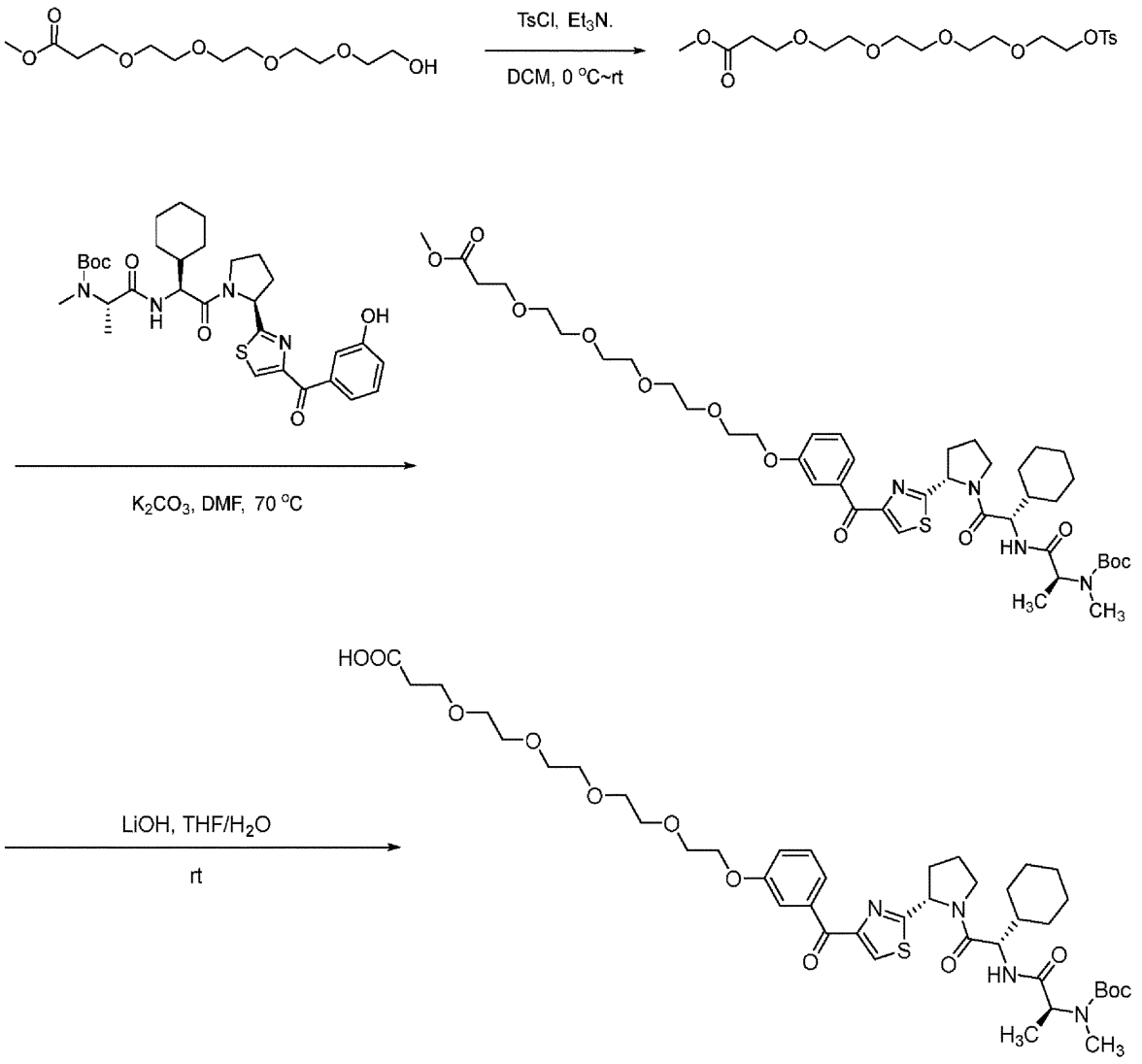
［２－［２－（３－［２－［（２Ｓ）－１－［（２Ｓ）－２－［（２Ｓ）－２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］（メチル）アミノ］プロパンアミド］－２－シクロヘキシルアセチル］ピロリジン－２－イル］－１，３－チアゾール－４－カルボニル］フェノキシ）エトキシ］エトキシ］エトキシ）プロパノアート（１．０ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム溶液（４Ｍ、２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で６時間攪拌した。混合物を水で希釈し、ＨＣｌ（２Ｎ）によりｐＨを約３に調整した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。水中１０～８０％のアセトニトリルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、３－（２－（２－（２－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸（５７３．３ｍｇ、５８％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．３５（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２６（ｍ，１Ｈ），５．７３－５．４６（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．８６（ｍ，４Ｈ），３．７８－３．５６（ｍ，１０Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４７－２．１１（ｍ，４Ｈ），１．８６－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２８－０．９９（ｍ，５Ｈ）．（$C_{40}H_{58}N_{4}O_{11}S$）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、８０３．４；測定値、８０３．７。

【０７１５】

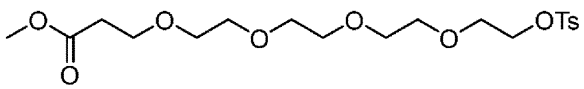
実施例７７：１－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－酸の合成

【化４４０】



ステップ１：メチル１－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オアート

【化４４１】



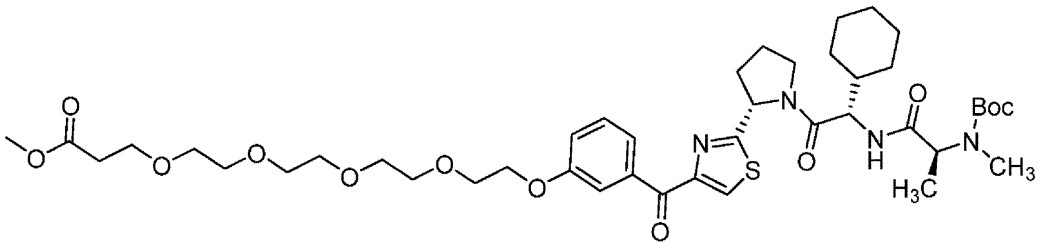
［0967］ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のメチル１－ヒドロキシ－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オアート（９７０ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（７００ｍｇ、６．９３ｍｍｏｌ）及びｐ－ＴｓＣｌ（９９０ｍｇ、５．１９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。石油エーテル中０～５０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、メチル１－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オアート（１．２８ｇ、８５％）を薄黄色の油として得た。（$C_{19}H_{30}O_9S$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、４３５．２；測定値、４３５．０。

【０７１６】

ステップ２：メチル１－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オアート

【化４４２】

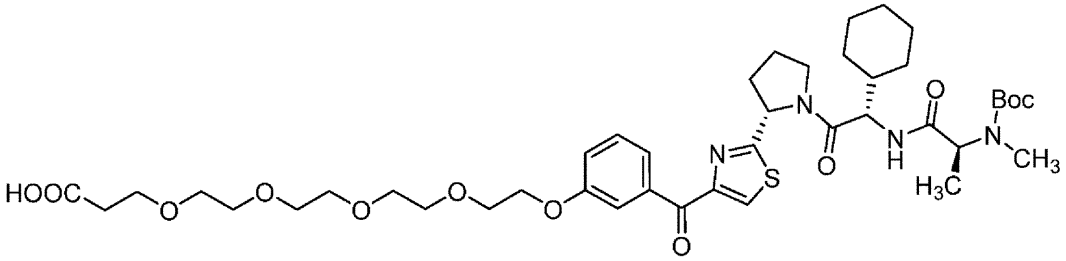


[0969] Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中のメチル１－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オアート（１．２８ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－ヒドロキシベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）（メチル）カルバマート（１．１７ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３７０ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で１６時間攪拌した。次に、反応混合物を水で希釈し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。石油エーテル中０～５０％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、メチル１－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オアート（１．２ｇ、６０％）を薄黄色の油として得た。（$C_{43}H_{64}N_4O_{12}S$）［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、８６１．４；測定値、８６１．０。

【０７１７】

ステップ３：１－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－酸

【化４４３】



[0971] テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）中の１－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オアート（１．２ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム水和物（１４０ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ＨＣｌ（２Ｎ）によりｐＨを約３に調整した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過

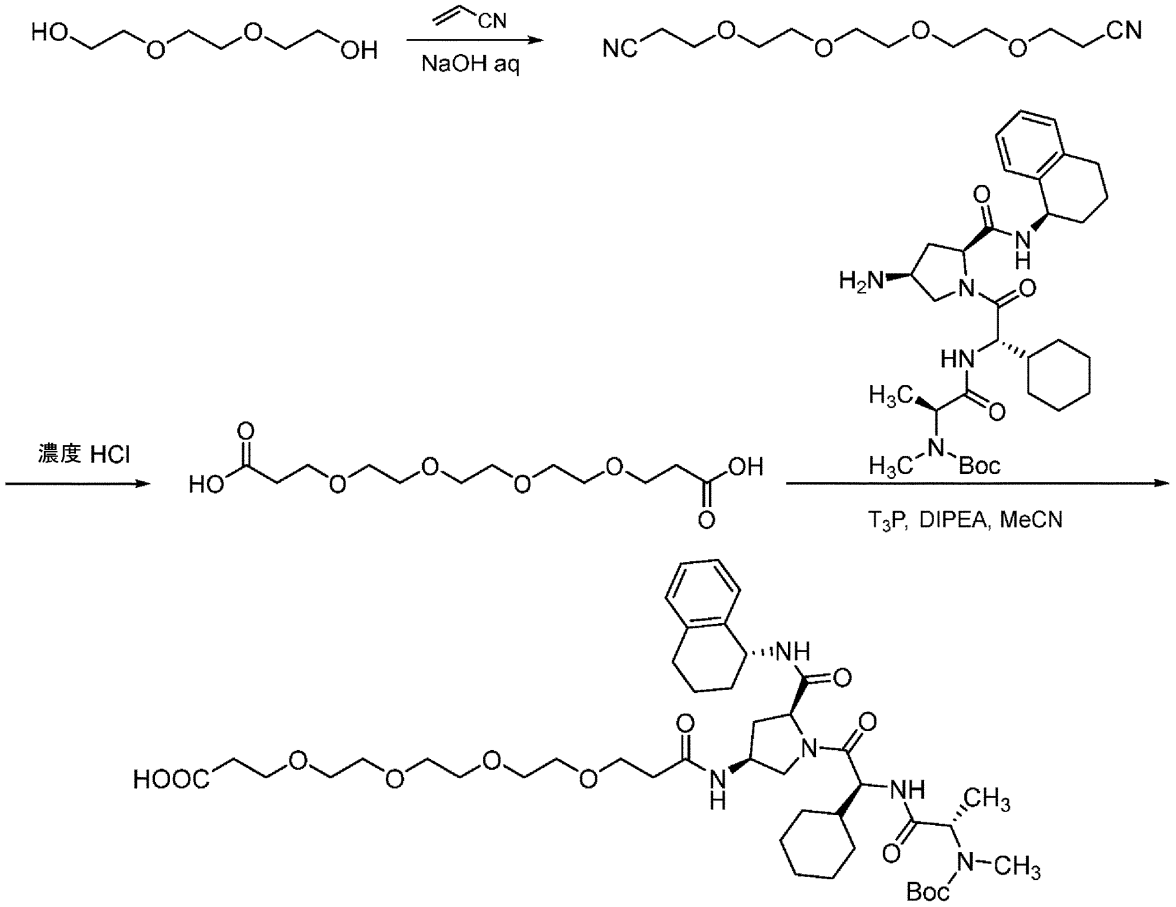
し、真空下で濃縮した。水中１０～８０％のアセトニトリルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィにより残渣を精製して、１－（３－（２－（（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－酸（８０５．２ｍｇ、６８％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．３５（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２３（ｍ，１Ｈ），５．５０－５．４５（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．５３（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．８５（ｍ，４Ｈ），３．７７－３．６６（ｍ，６Ｈ），３．６６－３．５６（ｍ，８Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．０８（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０８－１．０４（ｍ，６Ｈ）．（Ｃ$_{42}$Ｈ$_{62}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{12}$Ｓ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、８４７．４；測定値、８４７．８。

【０７１８】

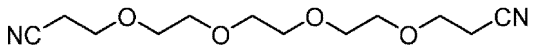
実施例７８：１６－（（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）－５－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）アミノ）－１６－オキソ－４，７，１０，１３－テトラオキサヘキサデカン酸

【化４４４】



ステップ１：４，７，１０，１３－テトラオキサヘキサデカンジニトリル

【化４４５】



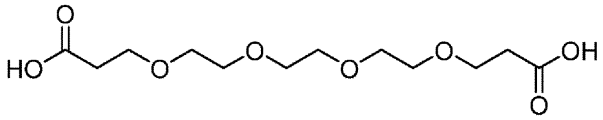
[0974] ２，２’－（エタン－１，２－ジイルビス（オキシ））ビス（エタン－１－オール）（１５ｇ、９９．９０ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ水（１．２ｍＬ、４０ｗｔ％）の撹拌溶液に、アクリロニトリル（１２．２ｇ、２３０ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。溶液を３０℃で１６時間撹拌した。反応が完了したら、１００ｍＬのＨ$_2$Ｏの添加により反応をクエンチし、ＨＣｌ（１Ｎ）によりｐＨ７まで中和した。水溶液を酢酸エチル（１００ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機溶液をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮して、４，７，１０，１３－テトラオキサヘキサデカンジニトリル（１５ｇ、５９％）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．７２（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，４Ｈ），３．６９－３．６２（ｍ，１２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，４Ｈ）。

【０７１９】

ステップ２：４，７，１０，１３－テトラオキサヘキサデカン二酸

【化４４６】



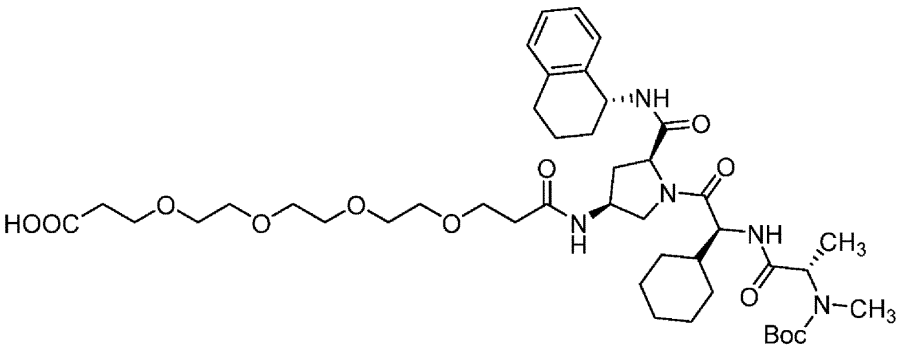
[0976] 濃ＨＣｌ（６８ｍＬ）を４，７，１０，１３－テトラオキサヘキサデカンジニトリル（１５ｇ、５８．６０ｍｍｏｌ）に添加した。溶液を７０℃で一晩撹拌した。反応が完了したら、混合物をろ過し、ろ液を濃縮して残渣が得られ、石油エーテル中３０～１００％の酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィによりこれを精製して、４，７，１０，１３－テトラオキサヘキサデカン二酸（１０．０ｇ、粗製）を黄色の油として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．１８（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ），３．５１－３．４８（ｍ，１２Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ）。

【０７２０】

ステップ３：１６－（（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）－５－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）アミノ）－１６－オキソ－４，７，１０，１３－テトラオキサヘキサデカン酸

【化４４７】



[0978] アセトニトリル（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロ

ナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－１－シクロヘキシル－２－オキソエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）（メチル）カルバマート（１．５ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）、４，７，１０，１３－テトラオキサヘキサデカン二酸（５．０ｇ、１２．９０ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（１．７ｇ、１２．８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素下において、Ｔ$_3$Ｐ（６．５ｇ、１０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を２０℃で１６時間撹拌した。反応が完了したら、反応を５０ｍＬのＨ$_2$Ｏの添加によりクエンチした。水溶液を酢酸エチル（３０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機溶液をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させて残渣が得られ、Ｈ$_2$Ｏ中の５～５０％のアセトニトリルを用いる逆相ＦＣによりこれを精製して、１６－（（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）－５－（（（Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－イル）アミノ）－１６－オキソ－４，７，１０，１３－テトラオキサヘキサデカン酸（５１１．２ｍｇ、２３％）を白色固体として得た。

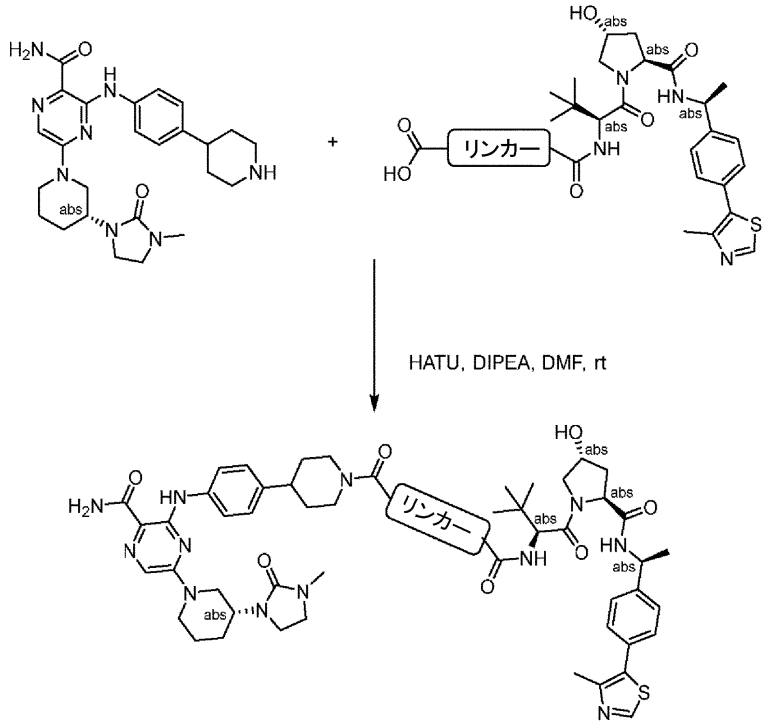
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ７．４４－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），５．０６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．３８（ｍ，４Ｈ），４．２２－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．６８－３．５９（ｍ，１１Ｈ），３．５５－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．７３（ｍ，５Ｈ），２．６０－２．４１（ｍ，５Ｈ），１．９３－１．８３（ｍ，６Ｈ），１．８２－１．６６（ｍ，５Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．３９－０．９８（ｍ，９Ｈ）．（Ｃ$_{44}$Ｈ$_{69}$Ｎ$_5$Ｏ$_{12}$）［Ｍ＋１］$^+$に対するＭＳ（ＥＳＩ）計算値、８６０．７；測定値、８６０．７。

【０７２１】

実施例７９：カップリング化学を用いるＣＴＭ合成の一般的手順

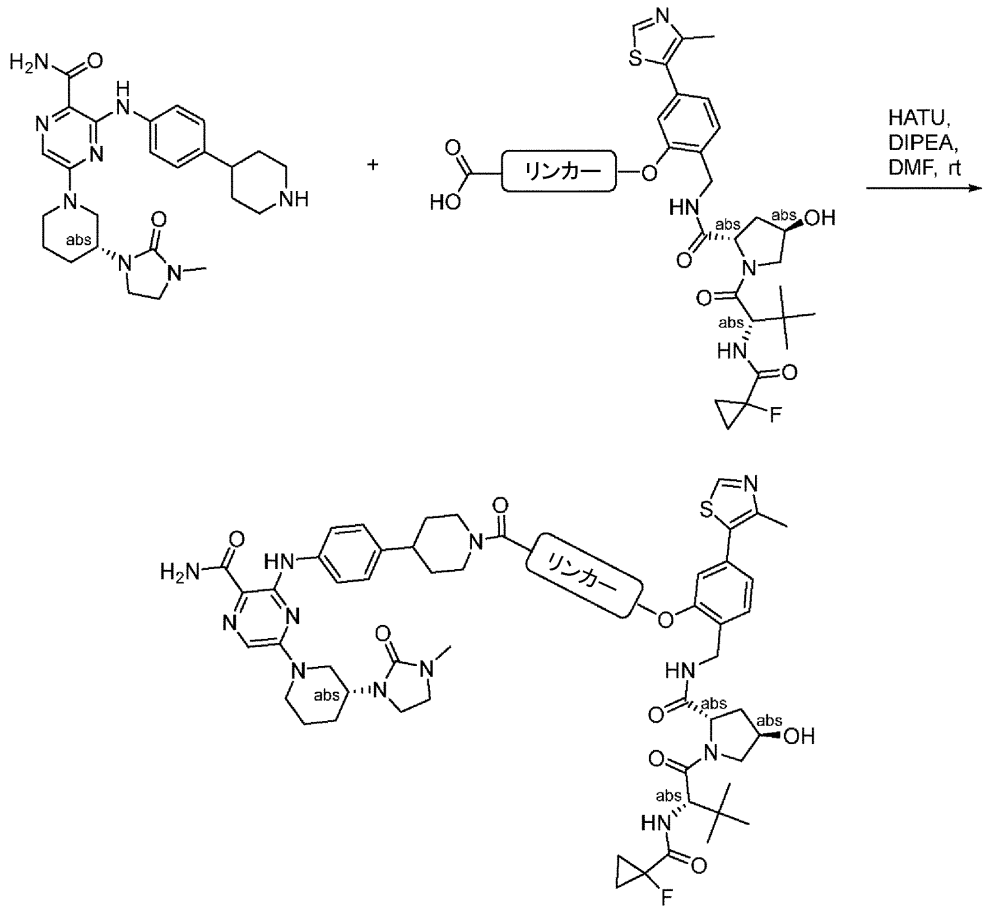
一般的カップリング１：

【化４４８】



［0981］典型的な手順において、アミン（１当量）、酸（１．１当量）、ＨＡＴＵ（１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（３当量）及びＤＭＦ（０．２Ｍ）の混合物を室温で１時間撹拌した。ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含むＨ$_2$Ｏ中５～９５％のＭｅＣＮ）によりこの混合物を精製して、所望の生成物を得た。

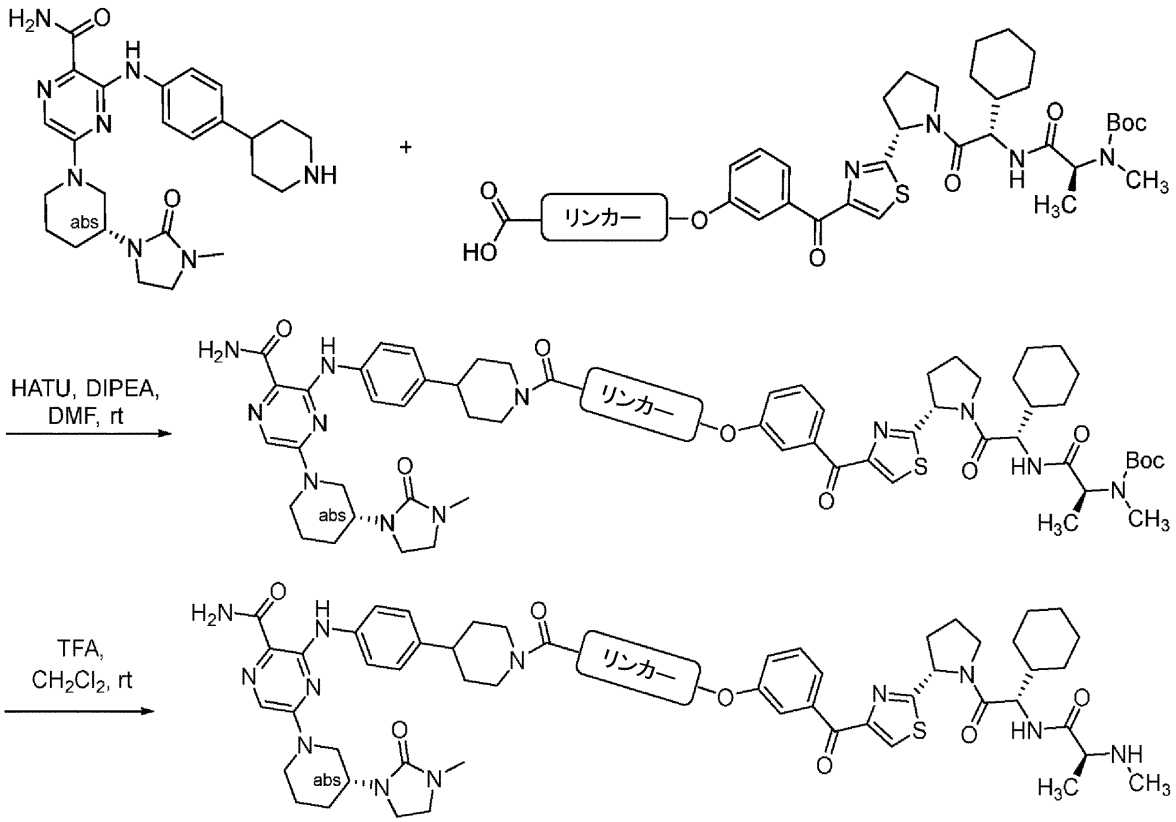
【化４４９】



【０７２２】

［0982］典型的な手順において、アミン（１当量）、酸（１．１当量）、ＨＡＴＵ（１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（３当量）及びＤＭＦ（０．２Ｍ）の混合物を室温で１時間撹拌した。ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含むH_2O中５～９５％のＭｅＣＮ）によりこの混合物を精製して、所望の生成物を得た。

【化４５０】



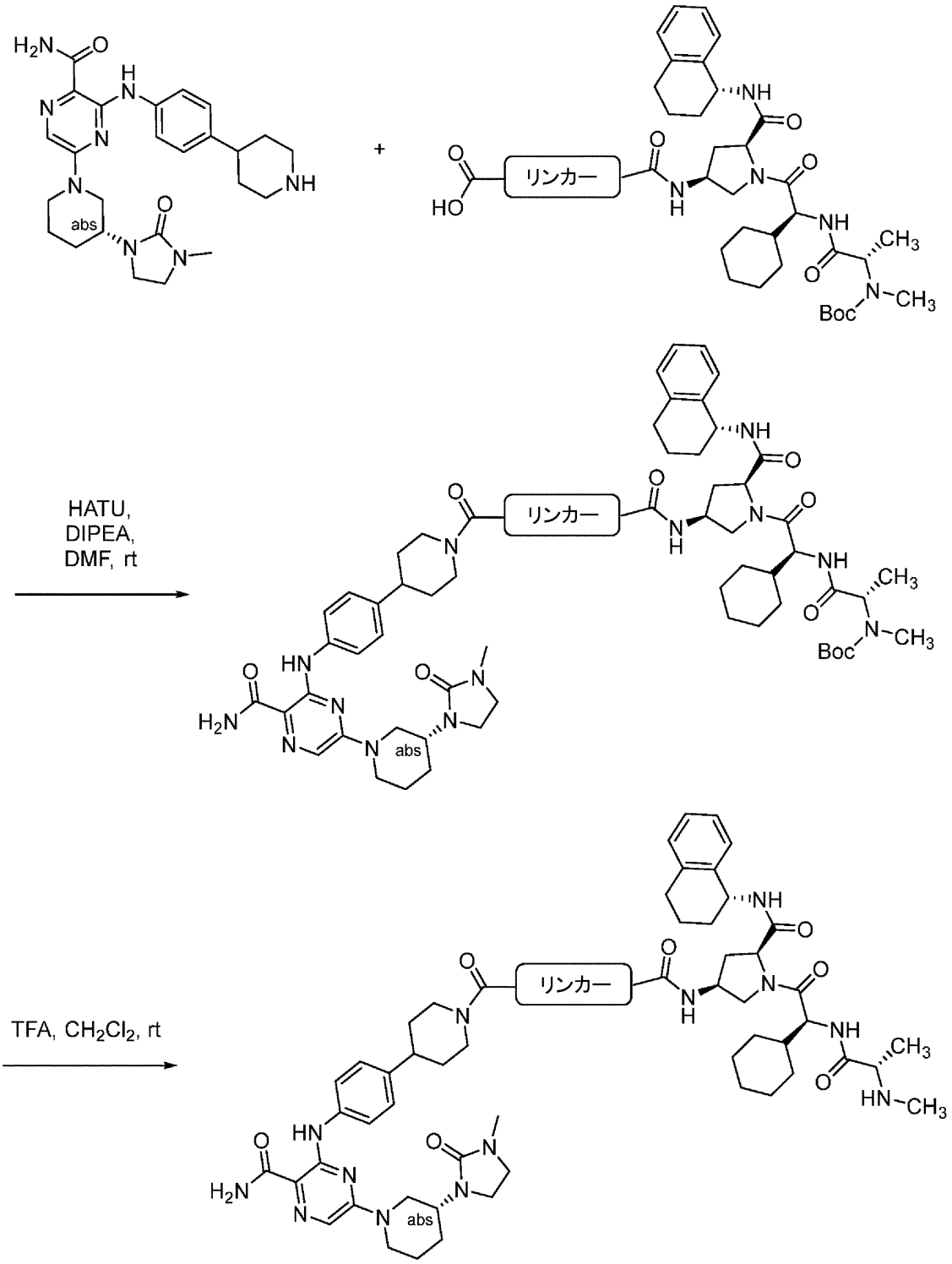
【０７２３】

[0983] 典型的な手順において、アミン（１当量）、酸（１．１当量）、ＨＡＴＵ（１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（３当量）及びＤＭＦ（０．２Ｍ）の混合物を室温で１時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ及びH_2Oを添加した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、次のステップに供給した。

【０７２４】

[0984] ＴＦＡ（２０当量）及びCH_2Cl_2（０．１Ｍ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。揮発性物質を除去し、ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含むH_2O中５～９５％のＭｅＣＮ）によりこの混合物を精製して、所望の生成物を得た。

【化４５１】



【０７２５】

［0985］アミン（１当量）、酸（１．１当量）、ＨＡＴＵ（１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（３当量）及びＤＭＦ（０．２Ｍ）の混合物を室温で１時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ及びH_2Oを添加した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、次のステップに供給した。

【０７２６】

［0986］ＴＦＡ（２０当量）及びCH_2Cl_2（０．１Ｍ）を添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。揮発性物質を除去し、ＨＰＬＣ（０．１％のＴＦＡを含むH_2O中５～９５％のＭｅＣＮ）によりこの混合物を精製して、所望の生成物を得た。

【０７２７】

表１の実施例化合物の物理データ

［0988］表１に報告される実施例化合物について、^{1}ＨＮＭＲスペクトル及び質量分析（ＬＣＭＳ）データを得た。これらの実験データは、表２に提供される。

【０７２８】

【表４０】

表 2: 表 1 の実施例化合物の物理データ

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 0H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.55 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.98 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 3H), 2.76 – 2.67 (m, 4H), 2.61 (s, 1H), 2.48 (s, 10H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.83 (d, J = 12.1 Hz, 4H), 1.77 (s, 1H), 1.57 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.31 – 1.23 (m, 2H).	LCMS: $C_{35}H_{38}N_{10}O_6$ **理論値**: 694, **測定値**: m/z = 695 $[M+H]^+$.

【０７２９】

【表４１】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
2	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.25 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.8, 1.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 6.94 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 16.7, 7.8 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (dd, *J* = 6.1, 2.3 Hz, 5H), 5.48 (dd, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 4H), 5.34 (dd, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 2H), 4.84 (ddd, *J* = 12.3, 5.4, 3.4 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.76 (dddd, *J* = 15.7, 13.2, 8.1, 6.0 Hz, 25H), 3.65 – 3.41 (m, 16H), 3.41 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.32 – 3.13 (m, 6H), 2.96 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 1H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 2.05 – 1.73 (m, 19H), 1.81 (s, 13H), 1.76 – 1.52 (m, 24H), 1.19 (s, 1H), 1.09 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H).	LCMS $C_{43}H_{54}N_{10}O_9$ **理論値**: 855, **測定値**: m/z = 856 $[M+H]^+$.
3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.24 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 7.00 – 6.90 (m, 1H), 6.55 – 6.45 (m, 1H), 4.98 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.53 (dt, *J* = 10.7, 4.9 Hz, 5H), 3.19 (dd, *J* = 9.3, 7.3 Hz, 3H), 3.03 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.81 (ddd, *J* = 17.0, 13.8, 5.5 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.80 – 1.59 (m, 4H), 1.51 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H).	LCMS $C_{42}H_{51}N_{11}O_{10}$ **理論値**: 870, **測定値**: m/z = 871 $[M+H]^+$.

【０７３０】

【表４２】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.01 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.57 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 7.30 – 7.14 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.09 – 4.88 (m, 1H), 4.41 – 4.02 (m, 5H), 3.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H), 3.70 – 3.44 (m, 7H), 3.16 (ddt, *J* = 22.1, 14.8, 8.7 Hz, 11H), 3.08 – 3.00 (m, 5H), 3.00 – 2.77 (m, 5H), 2.64 (s, 4H), 2.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.96 (dt, *J* = 12.3, 5.7 Hz, 2H), 1.89 – 1.62 (m, 9H), 1.54 – 1.40 (m, 1H).	LCMS $C_{44}H_{54}N_{12}O_8$ **理論値**: 879, **測定値**: m/z = 880 $[M+H]^+$.
5	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 3H), 7.62 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.85 – 6.72 (m, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 33.8, 12.8 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H), 3.34 – 3.07 (m, 10H), 3.05 – 2.75 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.58 – 2.46 (m, 3H), 2.38 (ddd, *J* = 9.8, 7.7, 2.1 Hz, 2H), 2.20 (ddd, *J* = 8.4, 6.5, 4.4 Hz, 2H), 1.98 (ddt, *J* = 15.2, 9.4, 3.3 Hz, 2H), 1.87 (qd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 2H), 1.80 – 1.66 (m, 7H), 1.47 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H).	LCMS $C_{44}H_{56}N_{12}O_7$ **理論値**: 865, **測定値**: m/z = 866 $[M+H]^+$.

【０７３１】

【表４３】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
6	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.82 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.87 – 6.72 (m, 2H), 5.05 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.46 – 4.11 (m, 4H), 3.86 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.28 – 3.07 (m, 8H), 3.01 – 2.79 (m, 3H), 2.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.56 (dd, *J* = 9.6, 6.7 Hz, 3H), 2.34 (dd, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 3H), 2.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.94 (dd, *J* = 12.9, 6.1 Hz, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 7H), 1.54 – 1.40 (m, 1H).	LCMS $C_{40}H_{48}N_{10}O_7$ **理論値**: 781, **測定値**: m/z = 782 $[M+H]^+$.
7	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 10.8 Hz, 3H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 – 4.15 (m, 4H), 3.47 – 3.33 (m, 1H), 3.33 – 3.12 (m, 5H), 3.01 – 2.77 (m, 3H), 2.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.63 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.33 – 2.15 (m, 1H), 2.05 – 1.40 (m, 9H), 1.15 (s, 3H).	LCMS: $C_{45}H_{53}N_{13}O_7$ **理論値**: 887, **測定値**: m/z = 888 $[M+H]^+$.
8	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.49 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.26 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.98 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.31 – 3.14 (m, 6H), 3.03 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.92 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 16.8, 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.95 (ddt, *J* = 12.9, 5.4, 3.3 Hz, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 3H), 1.58 – 1.48 (m, 6H).	LCMS $C_{38}H_{43}N_{11}O_7$ **理論値**: 766, **測定値**: m/z = 767 $[M+H]^+$.

【０７３２】

【表４４】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
9	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 3H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 5.05 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 3H), 3.68 – 3.54 (m, 1H), 3.44 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.36 – 3.14 (m, 4H), 3.04 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 1.92 (ddd, *J* = 12.2, 6.2, 3.7 Hz, 1H), 1.73 (dtd, *J* = 18.4, 11.8, 10.7, 5.3 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H).	LCMS $C_{38}H_{44}N_{10}O_7$ **理論値**: 753, **測定値**: m/z = 754 $[M+H]^+$.
10	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 – 11.13 (m, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.31 – 7.15 (m, 3H), 5.11 – 5.00 (m, 1H), 4.26 (dd, *J* = 50.5, 13.4 Hz, 2H), 3.63 – 3.08 (m, 9H), 3.00 – 2.76 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.63 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 2.60 – 2.45 (m, 3H), 2.05 – 1.39 (m, 11H), 1.14 (s, 3H).	LCMS: $C_{45}H_{54}N_{10}O_8$ **理論値**: 862, **測定値**: m/z = 863 $[M+H]^+$.
11	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 – 11.16 (m, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 4H), 5.03 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.41 – 4.06 (m, 4H), 3.60 – 3.33 (m, 4H), 3.33 – 3.02 (m, 11H), 3.01 – 2.73 (m, 3H), 2.64 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 2.62 – 2.46 (m, 2H), 2.02 – 1.41 (m, 12H), 1.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H).	LCMS: $C_{47}H_{58}N_{12}O_7$ **理論値**: 902, **測定値**: m/z = 903 $[M+H]^+$.

【０７３３】

【表４５】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
12	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.36 – 4.14 (m, 3H), 3.61 – 3.44 (m, 5H), 3.34 – 3.14 (m, 4H), 3.11 – 2.80 (m, 9H), 2.64 (s, 3H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 4H), 1.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H).	LCMS: $C_{45}H_{57}N_{13}O_6$ **理論値**: 875, **測定値**: m/z = 876 $[M+H]^+$.
13	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (dd, J = 42.3, 5.8 Hz, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.37 – 4.18 (m, 2H), 3.34 – 3.10 (m, 4H), 3.04 – 2.78 (m, 4H), 2.67 – 2.53 (m, 4H), 2.29 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 33.6 Hz, 3H), 1.82 – 1.40 (m, 7H), 1.17 (d, J = 1.9 Hz, 3H).	LCMS: $C_{47}H_{60}N_{12}O_6$ **理論値**: 888, **測定値**: m/z = 889 $[M+H]^+$.
14	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (d, J = 56.8 Hz, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 20.1, 15.6, 8.0 Hz, 4H), 7.25 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 – 4.15 (m, 5H), 3.63 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.60 – 3.48 (m, 2H), 3.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.35 – 3.11 (m, 5H), 3.01 – 2.77 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.60 – 2.47 (m, 4H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.63 (m, 3H), 1.60 – 1.39 (m, 0H), 1.10 (d, J = 3.3 Hz, 3H).	LCMS: $C_{45}H_{55}N_{11}O_8$ **理論値**: 877, **測定値**: m/z = 878 $[M+H]^+$.

【０７３４】

【表４６】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
15	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 7.71 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 4H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.59 – 4.45 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 33.5, 12.9 Hz, 2H), 3.83 – 3.60 (m, 3H), 3.52 – 3.32 (m, 6H), 3.12 (dd, J = 12.8, 10.6 Hz, 1H), 3.05 – 2.88 (m, 4H), 2.87 – 2.81 (m, 2H), 2.78 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 2.65 (s, 1H), 2.51 (dd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 4H), 2.03 – 1.79 (m, 4H).	LCMS: $C_{40}H_{49}N_{11}O_5$ 理論値: 763, 測定値: m/z = 764 $[M+H]^+$.
16	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 7.73 – 7.51 (m, 4H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 5.18 (ddd, J = 19.2, 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J = 53.8, 36.6, 16.1 Hz, 4H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.32 (m, 3H), 3.16 – 2.69 (m, 9H), 2.67 – 2.38 (m, 2H), 2.26 – 1.55 (m, 9H), 1.39 (s, 1H), 1.25 (s, 2H).	LCMS: $C_{42}H_{52}N_{10}O_5$ 理論値: 776, 測定値: m/z = 777 $[M+H]^+$.
17	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 3H), 3.58 – 3.49 (m, 3H), 3.04 – 2.79 (m, 8H), 2.65 – 2.47 (m, 7H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 2.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 6H), 1.63 – 1.36 (m, 5H), 1.17 (s, 3H).	LCMS: $C_{41}H_{51}N_{11}O_5$ 理論値: 777, 測定値: m/z = 778 $[M+H]^+$.

【０７３５】

【表４７】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
18	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 11.05 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 9.15 (d, J = 83.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.57 (m, 6H), 7.54 – 7.38 (m, 3H), 7.31 – 7.14 (m, 4H), 5.05 (dt, J = 12.7, 5.2 Hz, 2H), 4.37 – 4.01 (m, 3H), 3.09 – 2.72 (m, 8H), 2.62 (s, 4H), 2.07 – 1.63 (m, 12H), 1.28 – 1.04 (m, 5H).	LCMS: $C_{44}H_{54}N_{10}O_7$ **理論値**: 834, **測定値**: m/z = 835 $[M+H]^+$.
19	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (d, J = 30.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.98 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 28.7, 12.9 Hz, 2H), 3.68 – 3.45 (m, 23H), 3.40 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.31 – 3.13 (m, 3H), 3.05 – 2.71 (m, 7H), 2.63 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 1.93 (dd, J = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 1.79 – 1.62 (m, 2H), 1.48 (d, J = 12.9 Hz, 1H).	LCMS: $C_{42}H_{50}N_{12}O_8$ **理論値**: 850, **測定値**: m/z = 851 $[M+H]^+$.
20	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 10.95 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (ddd, J = 21.3, 6.8, 2.8 Hz, 3H), 7.43 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 3H), 5.09 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 16.1, 10.8 Hz, 2H), 3.32 – 3.11 (m, 4H), 3.08 – 2.79 (m, 4H), 2.67 – 2.51 (m, 8H), 2.34 – 2.24 (m, 1H), 2.04 – 1.82 (m, 5H), 1.81 – 1.41 (m, 8H), 1.16 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	LCMS: $C_{48}H_{62}N_{12}O_6$ **理論値**: 902, **測定値**: m/z = 903 $[M+H]^+$.

【０７３６】

【表４８】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
21	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 7.38 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 15.5, 10.4 Hz, 3H), 3.60 – 3.47 (m, 1H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 3.05 – 2.73 (m, 3H), 2.65 – 2.48 (m, 6H), 2.37 – 2.10 (m, 4H), 1.98 – 1.83 (m, 3H), 1.82 – 1.30 (m, 11H), 1.07 (s, 3H).	LCMS: $C_{43}H_{54}N_{10}O_5$ **理論値**: 790, **測定値**: m/z = 791 $[M+H]^+$.
22	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 3H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 46.1, 13.1 Hz, 2H), 3.59 – 3.15 (m, 8H), 3.07 – 2.77 (m, 7H), 2.68 – 2.47 (m, 5H), 2.07 – 1.83 (m, 6H), 1.81 – 1.41 (m, 6H), 1.16 (d, J = 1.9 Hz, 3H).	LCMS: $C_{48}H_{60}N_{12}O_7$ **理論値**: 916, **測定値**: m/z = 917 $[M+H]^+$.
23	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 25.5, 15.3 Hz, 2H), 4.34 – 4.18 (m, 2H), 3.89 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.11 (m, 4H), 3.06 – 2.79 (m, 4H), 2.70 – 2.46 (m, 8H), 2.40 – 2.21 (m, 3H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.83 – 1.18 (m, 12H).	LCMS: $C_{43}H_{52}N_{10}O_6$ **理論値**: 804, **測定値**: m/z = 805 $[M+H]^+$.

【０７３７】

【表４９】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
24	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 3H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 32.0, 12.9 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.68 – 3.48 (m, 11H), 3.38 – 3.16 (m, 4H), 3.10 – 2.82 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 3H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 5H), 1.63 – 1.28 (m, 3H).	LCMS: $C_{47}H_{59}N_{11}O_{10}$ **理論値**: 937, **測定値**: m/z = 938 $[M+H]^+$.
25	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.6, 6.7 Hz, 3H), 6.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.97 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.34 – 4.14 (m, 2H), 3.91 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 – 3.44 (m, 8H), 3.44 – 3.34 (m, 3H), 3.29 – 3.09 (m, 4H), 3.04 – 2.75 (m, 4H), 2.62 (s, 4H), 1.92 (qd, J = 6.9, 4.2, 3.5 Hz, 1H), 1.78 – 1.20 (m, 7H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_8$ **理論値**: 849, **測定値**: m/z = 850 $[M+H]^+$.
26	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 3H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 – 4.16 (m, 4H), 3.32 – 3.11 (m, 5H), 3.01 – 2.80 (m, 3H), 2.68 – 2.50 (m, 6H), 2.38 – 2.20 (m, 3H), 1.98 – 1.63 (m, 4H), 1.61 – 1.40 (m, 8H), 1.13 (s, 3H).	LCMS: $C_{44}H_{54}N_{10}O_6$ **理論値**: 818, **測定値**: m/z = 819 $[M+H]^+$.

【０７３８】

【表５０】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
27	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.31 – 7.18 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.98 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 52.2, 13.5 Hz, 2H), 3.32 – 3.11 (m, 4H), 2.99 – 2.75 (m, 3H), 2.63 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.60 – 2.45 (m, 4H), 2.02 – 1.43 (m, 10H), 1.13 (s, 3H).	LCMS: $C_{48}H_{61}N_{11}O_{10}$ **理論値**: 951, **測定値**: m/z = 952 $[M+H]^+$.
28	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 49.9, 13.2 Hz, 2H), 3.29 – 3.13 (m, 4H), 2.99 – 2.75 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.59 – 2.47 (m, 3H), 2.00 – 1.43 (m, 7H), 1.12 (s, 3H).	LCMS: $C_{44}H_{53}N_{11}O_8$ **理論値**: 863, **測定値**: m/z = 864 $[M+H]^+$.
29	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.33 (d, J = 16.2 Hz, 3H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.01 – 2.85 (m, 6H), 2.67 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.83 (d, J = 11.8 Hz, 5H), 1.77 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.69 (s, 5H), 1.58 (s, 3H), 1.25 (s, 1H).	LCMS $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ **理論値**: 804, **測定値**: m/z = 805 $[M+H]^+$.

【０７３９】

【表５１】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
30	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 11.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 – 7.63 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 – 6.73 (m, 1H), 5.08 (ddd, J = 15.5, 10.1, 5.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.02 (m, 10H), 3.28 (dd, J = 9.9, 7.2 Hz, 3H), 3.10 (d, J = 15.2 Hz, 5H), 3.04 – 2.74 (m, 4H), 2.71 (s, 4H), 2.60 (d, J = 19.6 Hz, 2H), 2.04 (dq, J = 11.9, 6.0, 4.8 Hz, 1H), 1.81 (td, J = 18.8, 16.1, 10.1 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H).	LCMS: $C_{39}H_{43}N_{11}O_6$ **予測値**: 761.8. **測定値** [M+H}: 762.7
31	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 – 7.62 (m, 3H), 7.51 – 7.25 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.43 – 4.22 (m, 3H), 4.13 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.10 – 2.85 (m, 8H), 2.70 (d, J = 2.7 Hz, 4H), 2.15 – 1.68 (m, 7H), 1.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.31 (qd, J = 17.9, 16.1, 8.7 Hz, 2H).	LCMS $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ **理論値**: 804, **測定値**: m/z = 805 $[M+H]^+$.
32	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 21.4 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.3 Hz, 3H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.44 – 4.25 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.10 – 2.81 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 2.41 – 2.26 (m, 1H), 2.22 – 1.45 (m, 19H), 1.26 (d, J = 17.1 Hz, 4H).	LCMS: $C_{44}H_{53}N_{11}O_6$ **理論値**: 831, **測定値**: m/z = 832 $[M+H]^+$.

【０７４０】

【表５２】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
33	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.41 – 4.19 (m, 3H), 3.81 (s, 4H), 3.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.24 (s, 4H), 2.96 (dt, J = 36.5, 13.5 Hz, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 9.7, 5.5 Hz, 3H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 3H), 1.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{49}N_{11}O_5$ **理論値**: 775, **測定値**: m/z = 776 $[M+H]^+$.
34	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.99 (s, 4H), 3.05 – 2.83 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.69 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.9 Hz, 1H).	LCMS: $C_{38}H_{41}N_{11}O_6$ **理論値**: 747, **測定値**: m/z = 748 $[M+H]^+$.
35	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.76 – 3.44 (m, 6H), 3.44 – 3.19 (m, 5H), 3.18 – 2.83 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.66 – 2.30 (m, 5H), 2.20 – 1.96 (m, 2H), 1.91 – 1.68 (m, 4H), 1.61 – 1.54 (m, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ **理論値** 789, **測定値**: m/z = 790 $[M+H]^+$.

【０７４１】

【表５３】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
36	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 24.1, 12.5 Hz, 3H), 3.69 – 3.54 (m, 1H), 3.42 – 3.19 (m, 4H), 3.09 – 2.88 (m, 3H), 2.76 – 2.23 (m, 14H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.89 – 1.72 (m, 3H), 1.69 – 1.54 (m, 3H), 1.48 – 1.32 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{48}N_{10}O_5$ **理論値** 748, **測定値**: m/z = 749 $[M+H]^+$.
37	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 13.5, 4.5 Hz, 2H), 3.67 – 3.49 (m, 4H), 3.41 – 3.22 (m, 2H), 3.16 (ddd, J = 13.0, 9.8, 3.1 Hz, 2H), 3.10 – 2.83 (m, 5H), 2.72 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 6H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 3H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ **理論値** 789, **測定値**: m/z = 790 $[M+H]^+$.

【０７４２】

【表５４】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
38	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 6.89 – 6.79 (m, 2H), 5.05 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.60 (ddt, *J* = 10.9, 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.38 – 3.33 (m, 2H), 3.30 – 3.17 (m, 3H), 3.08 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.05 – 2.82 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 5H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.01 (ddt, *J* = 12.5, 7.3, 4.4 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.74 (td, *J* = 12.2, 4.1 Hz, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 0.76 (tt, *J* = 6.5, 3.3 Hz, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{50}N_{12}O_6$ **理論値**: 830, **測定値**: m/z = 831 $[M+H]^+$.
39	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 31.1, 12.9 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 3.61 (tt, *J* = 10.1, 4.1 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 3H), 3.12 – 2.83 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.56 (td, *J* = 14.9, 14.4, 4.1 Hz, 2H), 2.42 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.00 (dt, *J* = 12.0, 5.3 Hz, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 4H), 1.70 – 1.51 (m, 5H), 0.75 (s, 1H).	LCMS: $C_{44}H_{51}N_{11}O_6$ **理論値**: 829, **測定値**: m/z = 830 $[M+H]^+$.

【０７４３】

【表５５】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
40	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.60 (ddt, *J* = 11.1, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 9.9, 5.9 Hz, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 5H), 3.09 – 2.98 (m, 4H), 3.00 – 2.82 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 3H), 2.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.01 (ddt, *J* = 11.3, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 5H), 1.64 (s, 2H), 1.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 3H).	LCMS: $C_{44}H_{54}N_{12}O_6$ **理論値**: 846, **測定値**: m/z = 847 $[M+H]^+$.
41	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.62 (dq, *J* = 11.0, 6.3, 5.1 Hz, 1H), 3.38 – 3.35 (m, 2H), 3.28 – 3.22 (m, 4H), 3.06 – 2.93 (m, 5H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 6H), 1.60 (p, *J* = 10.6, 9.1 Hz, 4H), 1.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (qd, *J* = 12.5, 3.9 Hz, 2H).	LCMS: $C_{45}H_{55}N_{11}O_6$ **理論値**: 845, **測定値**: m/z = 846 $[M+H]^+$.

【０７４４】

【表５６】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
42	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 3H), 6.83 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 3.47 – 3.20 (m, 5H), 3.17 (dd, *J* = 10.3, 6.9 Hz, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 4H), 3.06 – 2.83 (m, 3H), 2.76 – 2.31 (m, 14H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 3H), 1.59 – 1.50 (m, 1H).	LCMS: $C_{42}H_{50}N_{12}O_6$ **理論値**: 818, **測定値**: m/z = 819 $[M+H]^+$.
43	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.71 (dd, *J* = 8.3, 5.7 Hz, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.39 – 3.20 (m, 4H), 3.12 – 2.78 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 2.65 – 2.41 (m, 5H), 2.38 – 2.32 (m, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 6H), 1.59 – 1.53 (m, 1H).	LCMS: $C_{42}H_{50}N_{12}O_6$ **理論値** 818, **測定値**: m/z = 819 $[M+H]^+$.

【０７４５】

【表５７】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
44	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.47 (m, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.18 (dd, *J* = 10.3, 6.8 Hz, 1H), 3.10 – 2.82 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.51 (p, *J* = 1.8 Hz, 9H), 2.19 – 1.97 (m, 4H), 1.90 – 1.47 (m, 10H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ **理論値**: 817, **測定値**: m/z = 818 $[M+H]^+$.
45	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.70 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 3.40 – 3.23 (m, 4H), 3.10 – 2.75 (m, 5H), 2.73 (s, 3H), 2.66 – 2.36 (m, 6H), 2.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 3H), 1.88 – 1.69 (m, 7H), 1.67 – 1.56 (m, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ **理論値**: 817, **測定値**: m/z = 818 $[M+H]^+$.

【０７４６】

【表５８】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
46	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.07 (dd, *J* = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 41.4, 13.0 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J* = 24.1, 13.2 Hz, 2H), 3.62 (dd, *J* = 12.1, 7.9 Hz, 1H), 3.27 (dt, *J* = 17.7, 7.6 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 4.9 Hz, 5H), 3.06 – 2.81 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.18 (dd, *J* = 12.2, 5.8 Hz, 1H), 2.08 – 1.45 (m, 7H).	LCMS: $C_{43}H_{52}N_{12}O_6$ **理論値**: 832, **測定値**: m/z = 833 $[M+H]^+$.
47	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.09 (dd, *J* = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.42 – 4.17 (m, 4H), 3.60 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 3H), 3.16 – 3.04 (m, 2H), 3.04 – 2.78 (m, 5H), 2.61 (s, 5H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.91 – 1.71 (m, 5H), 1.71 – 1.46 (m, 3H).	LCMS $C_{38}H_{42}N_{10}O_6$ **理論値**: 735, **測定値**: m/z = 736 $[M+H]^+$.
48	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 9.37 (s, 1H), 7.82 – 7.66 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 26.6, 12.8 Hz, 2H), 4.02 (dd, *J* = 63.9, 12.6 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 13.8 Hz, 4H), 3.33 – 3.07 (m, 10H), 3.07 – 2.77 (m, 7H), 2.72 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 4H), 1.69 – 1.53 (m, 2H), 1.34 (q, *J* = 11.7 Hz, 1H).	LCMS $C_{43}H_{52}N_{12}O_6$ **理論値**: 833, **測定値**: m/z = 833.3 $[M+H]^+$.

【０７４７】

【表５９】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
49	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 4H), 3.28 (dd, J = 13.1, 7.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.06 – 2.85 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 2.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 8H), 1.56 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.21 (dd, J = 24.7, 13.6 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 4H).	LCMS $C_{43}H_{52}N_{12}O_6$ **理論値**: 833, **測定値**: m/z = 833.6 $[M+H]^+$.
50	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 24.4 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 9.3 Hz, 3H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 40.2, 12.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.62 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.07 – 2.78 (m, 10H), 2.73 (s, 4H), 1.88 – 1.65 (m, 11H), 1.57 (d, J = 20.1 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 11.0 Hz, 2H).	LCMS $C_{44}H_{53}N_{11}O_6$ **理論値**: 832, **測定値**: m/z = 833 $[M+H]^+$.

【０７４８】

【表６０】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
51	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.25 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.08 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 39.9, 12.8 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.11 – 2.80 (m, 8H), 2.73 (s, 4H), 2.69 – 2.55 (m, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.09 – 1.96 (m, 3H), 1.88 – 1.70 (m, 9H), 1.70 – 1.48 (m, 4H), 1.17 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H).	LCMS $C_{44}H_{53}N_{11}O_6$ **理論値**: 832, **測定値**: m/z = 833 $[M+H]^+$.
52	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.57 (dddd, *J* = 38.9, 22.7, 9.5, 5.5 Hz, 4H), 3.17 (dd, *J* = 10.4, 6.7 Hz, 2H), 3.11 – 2.82 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.68 – 2.56 (m, 3H), 2.44 – 2.34 (m, 3H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 1.91 – 1.46 (m, 10H).	LCMS $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ **理論値**: 818, **測定値**: m/z = 819 $[M+H]^+$.
53	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 44.5 Hz, 7H), 2.73 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 37.7 Hz, 3H), 1.90 – 1.72 (m, 6H), 1.58 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H).	LCMS $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ **理論値**: 790, **測定値**: m/z = 791 $[M+H]^+$.

【０７４９】

【表６１】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
54	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 34.4, 12.7 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.81 – 3.68 (m, 2H), 3.63 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.09 – 2.82 (m, 7H), 2.73 (s, 3H), 2.68 – 2.59 (m, 4H), 2.05 (ddd, J = 20.5, 11.7, 8.1 Hz, 3H), 1.92 – 1.71 (m, 6H), 1.60 (q, J = 12.2 Hz, 4H).	LCMS $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ **理論値**: 804, **測定値**: m/z = 805 $[M+H]^+$.
55	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.75 – 7.59 (m, 4H), 7.43 – 7.32 (m, 4H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 2H), 4.34 (dd, J = 24.7, 13.0 Hz, 5H), 3.58 (dt, J = 52.0, 4.9 Hz, 9H), 3.43 – 3.20 (m, 8H), 3.14 – 2.81 (m, 6H), 2.72 (s, 5H), 2.67 – 2.54 (m, 3H), 2.03 (ddd, J = 12.6, 5.7, 3.1 Hz, 2H), 1.92 – 1.48 (m, 30H).	LCMS: $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ **理論値**: 803, **測定値**: m/z = 804 $[M+H]^+$.
56	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 2H), 11.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.56 – 7.46 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.24 (m, 4H), 3.63 (dq, J = 11.2, 5.3, 4.6 Hz, 1H), 3.43 – 2.88 (m, 18H), 2.71 (s, 5H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.04 (ddd, J = 7.4, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 1.92 – 1.42 (m, 17H).	LCMS: $C_{46}H_{59}N_{11}O_5$ **理論値**: 845, **測定値**: m/z = 846 $[M+H]^+$.

【０７５０】

【表６２】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
57	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 2H), 7.76 (d, J = 48.5 Hz, 6H), 7.59 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 2H), 4.53 – 4.26 (m, 6H), 3.61 (q, J = 6.2 Hz, 5H), 3.53 – 3.19 (m, 22H), 3.13 – 2.87 (m, 5H), 2.77 – 2.55 (m, 15H), 2.09 – 1.28 (m, 34H).	LCMS: $C_{48}H_{61}N_{11}O_7$ **理論値**: 903, **測定値**: m/z = 904 $[M+H]^+$.
58	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.26 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 56.3, 12.9 Hz, 2H), 3.70 – 3.52 (m, 4H), 3.00 (dt, J = 26.6, 12.2 Hz, 3H), 2.90 (s, 7H), 2.73 (d, J = 12.7 Hz, 9H), 2.15 – 1.95 (m, 4H), 1.79 (dt, J = 20.2, 13.5 Hz, 6H), 1.69 – 1.46 (m, 2H).	LCMS $C_{39}H_{44}N_{10}O_6$ **理論値**: 749, **測定値**: m/z = 750 $[M+H]^+$.
59	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 9.46 (s, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.02 – 6.91 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 26.3, 12.6 Hz, 2H), 3.86 – 3.54 (m, 12H), 3.34 – 3.15 (m, 13H), 3.13 – 2.81 (m, 9H), 2.71 (s, 4H), 2.59 (d, J = 18.6 Hz, 3H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 5H), 1.67 – 1.51 (m, 1H).	LCMS $C_{42}H_{50}N_{12}O_6$ **理論値**: 819, **測定値**: m/z = 820 $[M+H]^+$.

【０７５１】

【表６３】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
60	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 9.71 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 3.87 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 3H), 3.39 – 3.17 (m, 11H), 3.12 – 2.81 (m, 7H), 2.71 (s, 4H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.02 (dq, J = 9.7, 4.5, 4.0 Hz, 1H), 1.88 – 1.73 (m, 3H), 1.64 – 1.50 (m, 1H).	LCMS $C_{41}H_{48}N_{12}O_6$ **理論値**: 805, **測定値**: m/z = 806 $[M+H]^+$.
61	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (d, J = 33.3 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 – 4.12 (m, 5H), 3.55 (t, J = 6.4 Hz, 8H), 3.36 – 3.13 (m, 6H), 3.09 – 2.77 (m, 7H), 2.72 – 2.49 (m, 7H), 1.98 – 1.36 (m, 9H).	LCMS: $C_{43}H_{53}N_{11}O_7$ **理論値**: 835, **測定値**: m/z = 836 $[M+H]^+$.
62	^{1}H NMR (500 MHz, **メタノール**-d$_4$) δ 7.89 (q, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 38.9, 13.0 Hz, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.79 – 3.68 (m, 2H), 3.46 – 3.34 (m, 6H), 3.03 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.86 (ddd, J = 17.9, 14.2, 5.3 Hz, 2H), 2.77 (s, 4H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.66 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.13 (tt, J = 10.2, 5.9 Hz, 3H), 1.96 – 1.80 (m, 3H), 1.66 (q, J = 12.6, 11.9 Hz, 1H).	LCMS $C_{41}H_{48}N_{12}O_7$ **理論値**: 821, **測定値**: m/z = 822 $[M+H]^+$.

【０７５２】

【表６４】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
63	^{1}H NMR (500 MHz, **メタノール**-d$_4$) δ 8.00 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.28 (ddd, J = 8.1, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 1H), 5.12 (ddd, J = 12.6, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 40.7, 13.3 Hz, 2H), 3.92 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J = 14.8, 10.5, 4.0 Hz, 1H), 3.41 (ddt, J = 10.2, 7.1, 3.0 Hz, 4H), 3.35 – 3.25 (m, 31H), 3.18 (dd, J = 9.2, 6.1 Hz, 4H), 3.01 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.89 – 2.78 (m, 1H), 2.79 – 2.66 (m, 6H), 2.47 (dt, J = 13.8, 6.7 Hz, 2H), 2.31 – 2.07 (m, 3H), 2.01 – 1.86 (m, 4H), 1.81 (qd, J = 12.8, 11.7, 4.8 Hz, 1H), 1.67 (dt, J = 16.0, 11.9 Hz, 1H).	LCMS $C_{41}H_{46}N_{10}O_8$ **理論値**: 807, **測定値**: m/z = 808 $[M+H]^+$.
64	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 – 10.93 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 3H), 7.19 (d, *J* = 42.2 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.89 – 6.74 (m, 4H), 4.96 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 36.2, 13.0 Hz, 3H), 3.93 (dt, *J* = 45.1, 6.2 Hz, 3H), 3.22 – 3.10 (m, 6H), 3.02 – 2.67 (m, 5H), 2.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 5H), 2.07 – 1.86 (m, 4H), 1.83 – 1.62 (m, 5H).	LCMS $C_{36}H_{40}N_{10}O_7$ **理論値**: 725, **測定値**: m/z = 726 $[M+H]^+$.

【０７５３】

【表６５】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
65	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (t, J = 12.2 Hz, 3H), 6.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 28.7, 12.7 Hz, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 5H), 3.02 – 2.76 (m, 4H), 2.59 (s, 5H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.63 (m, 6H), 1.48 (d, J = 12.4 Hz, 1H).	LCMS $C_{36}H_{40}N_{10}O_6$ **理論値**: 709, **測定値**: m/z = 710 $[M+H]^+$.
66	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (d, J = 22.6 Hz, 1H), 11.03 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 – 7.44 (m, 4H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 17.4, 7.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 28.1, 8.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.60 – 6.31 (m, 2H), 4.99 (ddd, J = 23.5, 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 24.4 Hz, 2H), 4.15 – 3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.07 – 2.69 (m, 6H), 2.64 (d, J = 10.6 Hz, 5H), 2.21 (s, 2H), 2.09 – 1.87 (m, 3H), 1.73 (q, J = 14.5, 13.9 Hz, 4H), 1.51 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.25 (s, 2H), 1.12 (s, 2H).	LCMS $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ **理論値**: 818, **測定値**: m/z = 819 $[M+H]^+$.
67	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.23 (m, 2H), 3.64 (dt, J = 22.8, 5.9 Hz, 11H), 3.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 31.4 Hz, 4H), 2.93 (ddd, J = 17.1, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.66 (dt, J = 32.6, 6.8 Hz, 5H), 2.02 (dtd, J = 12.8, 5.3, 2.3 Hz, 1H), 1.84 (td, J = 7.6, 6.8, 3.3 Hz, 2H), 1.73 – 1.45 (m, 6H).	LCMS: $C_{39}H_{47}N_9O_6$ **理論値**: 737, **測定値**: m/z = 738 $[M+H]^+$.

【０７５４】

【表６６】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
68	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.75 – 3.48 (m, 6H), 3.43 (dt, *J* = 10.1, 7.5 Hz, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 3H), 3.04 – 2.83 (m, 5H), 2.76 – 2.54 (m, 8H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 5H), 1.58 – 1.51 (m, 1H).	LCMS: $C_{38}H_{45}N_{13}O_6$ **理論値** 779, **測定値**: m/z = 780 $[M+H]^+$
69	1H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d3) δ 11.23 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.67 – 4.27 (m, 4H), 4.27 – 4.14 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 31.8, 11.0 Hz, 4H), 3.82 – 3.68 (m, 1H), 3.52 – 3.20 (m, 6H), 3.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 3H), 2.99 – 2.86 (m, 4H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 1.92 – 1.75 (m, 7H), 1.75 – 1.58 (m, 2H), 1.46 – 1.29 (m, 3H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_5$ **理論値**: 802, **測定値**: m/z = 802.7 [M+H]+

【０７５５】

【表６７】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
70	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 3H), 7.50 – 7.37 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 4.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.90 (dd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 3.83 – 3.52 (m, 3H), 3.38 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.19 – 2.92 (m, 4H), 2.84 – 2.61 (m, 3H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.16 (s, 27H), 2.07 – 2.00 (m, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 5H), 1.70 (tt, *J* = 12.9, 6.6 Hz, 3H).	LCMS: $C_{40}H_{44}N_{10}O_7$ **理論値**: 776.9, **測定値**: m/z = 777.6 $[M+H]^+$
71	^{1} H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 6.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.87 – 6.77 (m, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 59.2, 13.0 Hz, 3H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 8.8 Hz, 4H), 3.46 – 3.37 (m, 5H), 3.14 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.10 – 2.81 (m, 5H), 2.73 (s, 4H), 2.39 (d, *J* = 62.2 Hz, 8H), 2.19 – 1.95 (m, 7H), 1.95 – 1.67 (m, 9H), 1.58 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.19 (s, 4H).	LCMS: $C_{44}H_{53}N_{11}O_6$ **理論値**: 832, **測定値**: m/z = 832.7 $[M+H]^+$.

【０７５６】

【表６８】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
72	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 9.1 Hz, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.08 (d, J = 11.3 Hz, 6H), 2.94 (t, J = 12.9 Hz, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.62 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 2.11 – 1.69 (m, 11H), 1.59 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.43 – 1.25 (m, 2H).	LCMS: $C_{45}H_{55}N_{11}O_5$ **理論値**: 830, **測定値**: m/z = 830.7 $[M+H]^+$
73	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.75 – 7.59 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98 – 6.75 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 3.61 (dt, J = 15.9, 8.2 Hz, 7H), 3.16 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 3.02 (dt, J = 20.5, 10.8 Hz, 4H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.64 (d, J = 28.8 Hz, 3H), 2.40 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 2.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 4H), 1.83 (ddd, J = 43.1, 32.8, 8.9 Hz, 7H), 1.63 (dd, J = 30.3, 13.7 Hz, 4H).	LCMS: $C_{42}H_{48}N_{10}O_7$ **理論値**: 804.9, **測定値**: m/z = 805.5 $[M+H]^+$
74	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (d, J = 33.7 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 10.14 (d, J = 31.6 Hz, 1H), 7.89 – 7.53 (m, 5H), 7.35 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 6.93 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 46.0 Hz, 8H), 3.15 – 2.77 (m, 4H), 2.72 (s, 4H), 2.04 (dt, J = 32.2, 10.9 Hz, 3H), 1.82 (q, J = 13.1 Hz, 4H), 1.58 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 80.8, 21.9 Hz, 4H).	LCMS: $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ **理論値**: 803.9, **測定値**: m/z = 804.7 $[M+H]^+$

【０７５７】

【表６９】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
75	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.07 – 7.84 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 – 7.22 (m, 3H), 5.18 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 32.7, 13.3 Hz, 4H), 3.41 – 3.23 (m, 8H), 3.17 – 2.85 (m, 7H), 2.71 (s, 4H), 2.63 (d, J = 22.5 Hz, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 28.5, 10.7 Hz, 6H), 1.67 – 1.52 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ **理論値**: 818, **測定値**: m/z = 818.7 $[M+H]^+$
76	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 7.96 – 7.78 (m, 3H), 7.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 41.0, 12.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.70 – 3.50 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 11.8, 5.2 Hz, 3H), 3.11 – 2.84 (m, 8H), 2.70 (d, J = 10.6 Hz, 5H), 2.61 (dd, J = 18.3, 3.3 Hz, 3H), 2.45 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 2.13 – 1.94 (m, 1H), 1.87 – 1.68 (m, 3H), 1.55 (d, J = 11.2 Hz, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ **理論値**: 775.9, **測定値**: m/z =776.6 $[M+H]^+$
77	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 50.4, 13.0 Hz, 2H), 4.16 – 3.99 (m, 3H), 3.60 (dt, J = 10.4, 5.8 Hz, 1H), 3.13 – 2.80 (m, 7H), 2.72 – 2.56 (m, 5H), 2.39 – 2.23 (m, 3H), 2.01 (dd, J = 20.0, 10.3 Hz, 3H), 1.94 – 1.69 (m, 8H), 1.54 (dd, J = 24.9, 12.3 Hz, 3H).	LCMS: $C_{40}H_{49}N_{13}O_6$ **理論値**: 807, **測定値**: m/z = 808 $[M+H]^+$.

【０７５８】

【表７０】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
78	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 46.2, 13.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.79 – 3.54 (m, 3H), 3.14 – 2.81 (m, 4H), 2.76 – 2.56 (m, 5H), 2.24 – 1.69 (m, 10H), 1.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H).	LCMS: $C_{39}H_{47}N_{13}O_6$ **理論値**: 793, **測定値**: m/z = 794 $[M+H]^+$.
79	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.80 – 7.64 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 39.1, 12.9 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 10.7 Hz, 4H), 3.35 – 3.15 (m, 11H), 3.09 – 2.83 (m, 4H), 2.69 (s, 4H), 2.02 (qd, J = 7.5, 6.9, 3.9 Hz, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 3H), 1.60 – 1.47 (m, 1H).	LCMS: $C_{39}H_{43}N_{11}O_6$ **理論値**: 761.8, **測定値**: m/z =762.5 $[M+H]^+$
80	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.58 (m, 3H), 7.40 – 7.16 (m, 3H), 6.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.68 – 3.37 (m, 10H), 3.37 – 3.22 (m, 8H), 3.18 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.99 – 2.83 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (td, J = 14.4, 3.9 Hz, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.79 (q, J = 13.4, 10.1 Hz, 3H), 1.59 (dt, J = 17.9, 5.7 Hz, 9H).	LCMS: $C_{41}H_{48}N_{12}O_6$ **理論値**: 804.9, **測定値**: m/z = 805.7 $[M+H]^+$

【０７５９】

【表７１】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
81	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 8.16 (dd, J = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 8.12 – 7.99 (m, 2H), 7.85 – 7.65 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.4, 5.5 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.82 (q, J = 11.2, 9.1 Hz, 1H), 3.65 – 3.50 (m, 5H), 3.16 (dt, J = 16.2, 12.9 Hz, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 4H), 2.82 – 2.64 (m, 2H), 2.20 – 1.93 (m, 4H), 1.93 – 1.54 (m, 9H).	LCMS: $C_{41}H_{48}N_{12}O_6$ **理論値**: 804.9, **測定値**: m/z = 805.6 $[M+H]^+$
82	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 10.95 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.04 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 1H), 4.29 (dt, J = 22.6, 16.5 Hz, 3H), 4.19 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.80 – 3.75 (m, 2H), 3.71 (ddt, J = 11.3, 8.3, 4.1 Hz, 1H), 3.59 (br, 2H), 3.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 – 3.23 (m, 4H), 3.16 (br, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 2H), 2.84 (ddd, J = 18.4, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.76 – 2.74 (m, 1H), 2.40 (dp, J = 13.5, 5.4, 5.0 Hz, 2H), 2.11 (ddd, J = 12.8, 7.6, 5.0 Hz, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 4H), 1.71 – 1.61 (m, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{50}N_{12}O_5$ **理論値**: 790, **測定値**: m/z = 791 $[M+H]^+$.
83	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 – 7.21 (m, 3H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 49.6, 13.1 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 11.4 Hz, 3H), 3.61 (dt, J = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 3.16 – 2.81 (m, 8H), 2.73 – 2.56 (m, 4H), 2.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.12 – 1.71 (m, 14H), 1.27 – 1.09 (m, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{51}N_{13}O_6$ **理論値**: 821, **測定値**: m/z = 822 $[M+H]^+$.

【０７６０】

【表７２】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
84	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.34 (dt, J = 28.7, 13.7 Hz, 3H), 4.08 (td, J = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 3.60 (tt, J = 10.3, 4.8 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.14 – 2.85 (m, 6H), 2.74 – 2.57 (m, 6H), 2.41 – 2.24 (m, 2H), 2.11 – 1.67 (m, 14H).	LCMS: $C_{38}H_{48}N_{12}O_5$ **理論値**: 752, **測定値**: m/z = 753 $[M+H]^+$.
85	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.09 – 4.96 (m, 1H), 4.39 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.76 – 3.54 (m, 5H), 3.45 – 3.17 (m, 3H), 3.13 – 2.93 (m, 4H), 2.92 – 2.68 (m, 6H), 2.66 – 2.20 (m, 3H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.87 – 1.72 (m, 3H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 1.40 – 1.07 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ **理論値** 775, **測定値**: m/z = 776 $[M+H]^+$

【０７６１】

【表７３】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
86	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.83 – 7.63 (m, 3H), 7.52 (q, *J* = 21.0, 15.4 Hz, 4H), 7.42 – 7.30 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.13 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 3H), 3.67 – 3.57 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 9H), 3.18 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 14.6 Hz, 3H), 3.04 – 2.77 (m, 7H), 2.73 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H), 2.66 – 2.58 (m, 2H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.70 (m, 7H), 1.58 (d, *J* = 15.9 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	LCMS: $C_{42}H_{51}N_{11}O_5$ **理論値**: 789.9, **測定値**: m/z = 790.7 $[M+H]^+$
87	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 41.1, 12.8 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.69 – 3.49 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 3.11 – 2.83 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 2.46 – 2.29 (m, 2H), 2.25 – 1.93 (m, 7H), 1.90 – 1.49 (m, 7H), 1.25 (s, 2H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ **理論値**: 817, **測定値**: m/z = 818 $[M+H]^+$.

【０７６２】

【表７４】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
88	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.42 – 4.28 (m, 3H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.44 – 3.21 (m, 5H), 3.13 – 2.87 (m, 7H), 2.72 – 2.66 (m, 5H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.55 – 2.40 (m, 5H), 2.39 – 2.32 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.88 – 1.72 (m, 3H), 1.72 – 1.46 (m, 4H).	LCMS: $C_{40}H_{50}N_{12}O_5$ **理論値** 778, **測定値**: m/z = 779 $[M+H]^+$.
89	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.54 – 3.50 (m, 1H), 3.47 – 3.22 (m, 6H), 3.21 – 2.93 (m, 7H), 2.87 (t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.75 – 2.32 (m, 12H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 3H), 1.65 – 1.49 (m, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{49}N_{13}O_6$ **理論値** 819, **測定値**: m/z = 820 $[M+H]^+$
90	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 50.3 Hz, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 5.20 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 28.1, 12.6 Hz, 3H), 3.17 – 2.80 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.82 (q, *J* = 11.2, 9.6 Hz, 3H), 1.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H).	LCMS: $C_{39}H_{43}N_{11}O_7$ **理論値**: 777.8, **測定値**: m/z = 778.6 $[M+H]^+$

【０７６３】

【表７５】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
91	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.68 – 6.59 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 5.05 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 42.2, 13.2 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.75 – 3.57 (m, 3H), 3.38 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 3H), 3.08 – 2.77 (m, 8H), 2.70 (d, J = 14.7 Hz, 9H), 2.44 – 2.28 (m, 8H), 2.12 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.67 (m, 4H), 1.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{50}N_{12}O_6$ **理論値**: 831, **測定値**: m/z = 831.7 $[M+H]^+$
92	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (q, J = 10.7, 8.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 43.8, 11.9 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.08 (dd, J = 24.9, 13.1 Hz, 2H), 3.03 – 2.85 (m, 3H), 2.77 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 2.70 (s, 5H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.81 (q, J = 21.3, 17.4 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ **理論値**: 775.9, **測定値**: m/z = 776.7 $[M+H]^+$

【０７６４】

【表７６】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
93	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.71 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.36 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.69 – 3.55 (m, 1H), 3.41 – 3.20 (m, 2H), 3.10 – 2.84 (m, 11H), 2.71 (s, 3H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 7H), 1.57 – 1.53 (m, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ **理論値** 789, **測定値**: m/z = 790 $[M+H]^+$
94	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.29 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.41 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.65 – 3.61 (m, 1H), 3.33 – 3.21 (m, 3H), 3.19 – 3.09 (m, 4H), 3.05 – 2.80 (m, 7H), 2.72 (s, 3H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.89 – 1.48 (m, 9H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ **理論値** 789, **測定値**: m/z = 790 $[M+H]^+$

【０７６５】

【表７７】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
95	**立体異性体** 1: ^{1}H NMR (500 MHz, **メタノール**-d_4) δ 8.08 (s, 1H), 7.99 (q, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 92.6 Hz, 4H), 7.00 (s, 1H), 5.19 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.40 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.77 (dq, *J* = 10.4, 5.4, 4.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.50 (dt, *J* = 10.2, 7.5 Hz, 2H), 3.45 – 3.39 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 4H), 3.12 (s, 2H), 3.00 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 18.5, 14.0, 5.3 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.79 – 2.77 (m, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 2H), 2.39 – 2.05 (m, 5H), 1.90 (dt, *J* = 30.1, 12.7 Hz, 4H), 1.75 – 1.59 (m, 2H). **立体異性体** 2: ^{1}H NMR (500 MHz, **メタノール**-d_4) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.18 (ddd, *J* = 25.3, 12.6, 5.5 Hz, 2H), 4.66 – 4.49 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.53 – 3.40 (m, 4H), 3.13 (t, *J* = 11.8 Hz, 3H), 3.03 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 3H), 2.83 – 2.69 (m, 7H), 2.06 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 23.4 Hz, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 34.6 Hz, 4H).	**立体異性体** 1: LCMS: $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ **理論値** 804, **測定値**: m/z = 804.6 $[M+H]^+$ **立体異性体** 2: LCMS: $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ **理論値** 804, **測定値**: m/z = 804.7 $[M+H]^+$

【０７６６】

【表７８】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
96	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 – 11.01 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.09 – 3.87 (m, 4H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 5H), 3.02 – 2.83 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.87 – 1.63 (m, 8H), 1.58 – 1.52 (m, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ **理論値** 775, **測定値**: m/z = 776 $[M+H]^+$
97	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.15 – 2.81 (m, 7H), 2.72 (s, 3H), 2.67 – 2.40 (m, 2H), 2.05 – 1.71 (m, 8H), 1.60 – 1.53 (m, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ **理論値** 775, **測定値**: m/z = 776 $[M+H]^+$
98	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 10.84 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.06 (dd, *J* = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 17.3 Hz, 3H), 4.24 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.39 – 3.20 (m, 5H), 3.16 (s, 4H), 2.95 (dt, *J* = 23.8, 12.3 Hz, 2H), 2.84 – 2.67 (m, 4H), 2.38 – 2.27 (m, 3H), 2.10 (dd, *J* = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 5H), 1.61 (q, *J* = 12.5 Hz, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_5$ **理論値**: 759, **測定値**: m/z = 760 $[M+H]^+$.

【０７６７】

【表７９】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
99	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 10.81 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 40 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.49 – 4.33 (m, 3H),), 4.24 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.37 – 3.22 (m, 5H), 3.17 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.03 – 2.90 (m, 2H), 2.85 – 2.61 (m, 4H), 2.45 – 2.37 (m, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 5H), 1.64 (s, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_5$ **理論値**: 759, **測定値**: m/z = 760 $[M+H]^+$.
100	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.12 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 – 7.91 (m, 2H), 7.68 – 7.51 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H), 4.30 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.78 – 3.61 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.46 – 3.23 (m, 5H), 3.16 – 2.95 (m, 5H), 2.86 – 2.72 (m, 8H), 2.22 – 2.15 (m, 3H), 1.92 – 1.76 (m, 5H), 1.66 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H).	LCMS: $C_{39}H_{44}N_{10}O_6$ **理論値**: 748.9, **測定値**: m/z = 749.6 $[M+H]^+$

【０７６８】

【表８０】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
101	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.14 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.60 (dq, *J* = 10.4, 5.6, 4.1 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.99 – 2.83 (m, 5H), 2.80 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (dt, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.67 (m, 8H), 1.58 (q, *J* = 12.0, 11.5 Hz, 3H).	LCMS: $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ **理論値**: 813, **測定値**: m/z = 814 $[M+H]^+$.
102	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.17 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 10.71 (s, 2H), 8.91 (s, 2H), 7.74 – 7.55 (m, 6H), 7.44 (s, 2H), 7.34 (dd, *J* = 11.6, 8.5 Hz, 3H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.48 – 6.33 (m, 2H), 5.83 (s, 2H), 4.96 (dd, *J* = 12.4, 5.4 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.32 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.08 – 3.86 (m, 1H), 3.73 (s, 0H), 3.57 – 3.17 (m, 5H), 3.04 (dt, *J* = 25.2, 11.9 Hz, 4H), 2.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 0H), 2.74 – 2.63 (m, 3H), 2.48 (d, *J* = 53.6 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.24 (s, 3H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ **理論値**: 817, **測定値**: m/z = 818 $[M+H]^+$.

【０７６９】

【表８１】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
103	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.14 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 17.9, 8.6 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 22.9, 8.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 0H), 6.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 0H), 5.82 (s, 1H), 5.05 – 4.87 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.33 (s, 0H), 3.72 (s, 2H), 3.52 – 3.22 (m, 5H), 3.14 – 2.85 (m, 3H), 2.83 – 2.63 (m, 5H), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ **理論値**: 817, **測定値**: m/z = 818 $[M+H]^+$.
104	**立体異性体** 2: ^{1}H NMR (500 MHz, **メタノール**-d_4) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.18 (ddd, *J* = 25.3, 12.6, 5.5 Hz, 2H), 4.66 – 4.49 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.53 – 3.40 (m, 4H), 3.13 (t, *J* = 11.8 Hz, 3H), 3.03 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 3H), 2.83 – 2.69 (m, 7H), 2.06 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 23.4 Hz, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 34.6 Hz, 4H).	LCMS: $C_{42}H_{49}N_{11}O_6$ **理論値** 804, **測定値**: m/z = 804.7 $[M+H]^+$
105	^{1}H NMR (500 MHz, **メタノール**-d_4) δ 7.82 (ddd, *J* = 8.1, 6.2, 3.9 Hz, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 16.5, 8.8 Hz, 2H), 7.47 – 7.32 (m, 2H), 5.20 – 5.00 (m, 1H), 4.36 (dt, *J* = 50.2, 13.1 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 13.1, 11.1 Hz, 1H), 4.03 – 3.63 (m, 5H), 3.57 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.54 – 3.36 (m, 3H), 3.36 – 3.30 (m, 4H), 3.02 (d, *J* = 14.6 Hz, 3H), 2.81 – 2.63 (m, 5H), 2.58 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.24 – 2.00 (m, 3H), 2.01 – 1.79 (m, 3H), 1.71 (d, *J* = 37.4 Hz, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ **理論値** 790, **測定値**: m/z = 790.7 $[M+H]^+$

【０７７０】

【表８２】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
106	**立体異性体** 2: ^{1}H NMR (500 MHz, **メタノール**-d_4) δ 7.83 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 9.1, 3.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.08 (ddd, *J* = 12.6, 5.6, 2.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.76 (dd, *J* = 24.2, 12.2 Hz, 5H), 3.56 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 4H), 3.18 – 2.99 (m, 5H), 2.91 – 2.82 (m, 2H), 2.80 – 2.76 (m, 2H), 2.74 (dd, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 4H), 2.71 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (dd, *J* = 22.6, 14.0 Hz, 3H), 1.94 (s, 5H), 1.72 (s, 3H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ **理論値** 790, **測定値**: m/z = 790.7 $[M+H]^+$
107	**立体異性体** 1: ^{1}H NMR (500 MHz, **メタノール**-d_4) δ 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 5.10 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.83 – 3.65 (m, 4H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 3.46 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 5H), 2.93 – 2.87 (m, 1H), 2.84 (s, 4H), 2.81 – 2.67 (m, 4H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 10.2 Hz, 4H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.51 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ **理論値** 790, **測定値**: m/z = 790.5 $[M+H]^+$

【０７７１】

【表８３】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
108	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 9.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 – 7.97 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 5.19 (td, J = 13.1, 5.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 48.5 Hz, 3H), 4.33 (dd, J = 28.6, 12.0 Hz, 4H), 3.45 – 3.12 (m, 9H), 3.12 – 2.76 (m, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.26 – 1.99 (m, 2H), 1.99 – 1.73 (m, 7H), 1.58 (dd, J = 17.8, 9.0 Hz, 3H), 1.44 – 1.23 (m, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_6$ **理論値**: 818, **測定値**: m/z = 818.7 $[M+H]^+$
109	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.44 – 4.21 (m, 2H), 3.70 – 3.48 (m, 3H), 3.29 – 3.07 (m, 3H), 3.06 – 2.80 (m, 2H), 2.74 – 2.60 (m, 6H), 2.07 – 1.91 (m, 3H), 1.87 – 1.44 (m, 10H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_{11}O_6$ **理論値**: 789, **測定値**: m/z = 790 $[M+H]^+$
110	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 3H), 3.63 – 3.51 (m, 1H), 3.48 – 3.14 (m, 7H), 3.03 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 2H), 2.74 – 2.22 (m, 13H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.82 – 1.77 (m, 3H), 1.69 – 1.61 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 4H).	LCMS: $C_{40}H_{50}N_{12}O_5$ **理論値** 778, **測定値**: m/z = 779 $[M+H]^+$

【０７７２】

【表８４】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
111	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 – 10.96 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.08 – 5.01 (m, 1H), 4.38 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 3H), 3.03 – 2.82 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 2.61 – 2.35 (m, 4H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.86 – 1.63 (m, 8H), 1.60 – 1.48 (m, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ **理論値** 775, **測定値**: m/z = 776 $[M+H]^+$
112	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.72 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.40 – 3.18 (m, 3H), 3.11 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.06 – 2.83 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.65 – 2.34 (m, 3H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.91 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 1.86 – 1.70 (m, 4H), 1.59 – 1.52 (m, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ **理論値** 775, **測定値**: m/z = 776 $[M+H]^+$
113	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 – 6.75 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.67 – 3.38 (m, 7H), 3.31 – 3.13 (m, 3H), 3.10 – 2.81 (m, 3H), 2.73 – 2.56 (m, 5H), 2.24 – 1.96 (m, 2H), 1.80 (q, J = 14.0, 9.8 Hz, 5H), 1.55 (d, J = 13.2 Hz, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{49}N_{13}O_6$ **理論値**: 819, **測定値**: m/z = 820 $[M+H]^+$.

【０７７３】

【表８５】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
114	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 9.1, 3.8 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 6.70 (dd, *J* = 17.3, 8.6 Hz, 2H), 5.13 – 4.95 (m, 1H), 4.48 – 4.22 (m, 3H), 4.11 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.01 (d, *J* = 10.9 Hz, 9H), 2.73 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.62 (s, 4H), 2.11 – 1.93 (m, 3H), 1.82 (d, *J* = 11.0 Hz, 5H), 1.64 – 1.50 (m, 1H), 1.30 – 1.23 (m, 3H).	LCMS: $C_{45}H_{54}N_{12}O_6$ **理論値**: 859, **測定値**: m/z = 858.7 $[M+H]^+$
115	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 18.5, 7.8 Hz, 3H), 6.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.58 – 6.44 (m, 2H), 4.50 – 4.23 (m, 3H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 6H), 3.21 – 2.93 (m, 9H), 2.75 (s, 6H), 2.64 (d, *J* = 19.4 Hz, 7H), 2.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 2.10 (t, *J* = 15.1 Hz, 5H), 1.88 – 1.53 (m, 12H).	LCMS: $C_{44}H_{53}N_{11}O_5$ **理論値**: 816, **測定値**: m/z = 816.9 $[M+H]^+$
116	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 6.65 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.42 – 4.15 (m, 4H), 3.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.69 – 3.47 (m, 4H), 3.04 (dd, *J* = 61.3, 12.4 Hz, 5H), 2.82 – 2.57 (m, 6H), 1.92 (d, *J* = 95.5 Hz, 8H), 1.25 (s, 5H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_5$ **理論値**: 801, **測定値**: m/z = 802 $[M+H]^+$

【０７７４】

【表８６】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
117	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 10.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.36 (d, *J* = 20.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.08 – 4.88 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.35 – 4.11 (m, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.52 (s, 0H), 3.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 0H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.39 – 3.24 (m, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 2.99 (dt, *J* = 24.0, 12.3 Hz, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.72 (s, 0H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 4H), 1.69 (s, 8H), 1.27 (s, 2H), 1.15 – 1.04 (m, 0H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{53}N_{11}O_5$ **理論値**: 803, **測定値**: m/z = 804 $[M+H]^+$
118	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.23 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.84 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 5.57 (dd, *J* = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.56 – 4.30 (m, 3H), 4.28 – 4.08 (m, 2H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 1H), 3.45 – 3.15 (m, 6H), 3.15 – 2.88 (m, 7H), 2.63 – 2.49 (m, 6H), 2.14 (ddt, *J* = 10.5, 5.5, 2.8 Hz, 2H), 1.89 – 1.74 (m, 5H), 1.74 – 1.57 (m, 2H), 1.51 – 1.19 (m, 3H).	LCMS: $C_{38}H_{48}N_{12}O_5$ **理論値**: 752, **測定値**: m/z = 753 $[M+H]^+$

【０７７５】

【表８７】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
119	^{1}H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 11.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.61 (q, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 2H), 4.56 – 4.40 (m, 2H), 4.40 – 3.98 (m, 5H), 3.88 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 3.35 – 3.26 (m, 7H), 3.17 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H), 3.13 – 2.95 (m, 6H), 2.93 – 2.81 (m, 5H), 2.60 (qd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 3H), 2.23 (dtd, *J* = 13.6, 5.2, 3.5 Hz, 1H), 1.91 – 1.78 (m, 6H), 1.74 – 1.59 (m, 2H), 1.49 – 1.37 (m, 2H).	LCMS: $C_{43}H_{53}N_{13}O_5$ **理論値**: 831, **測定値**: m/z = 832 $[M+H]^+$
120	^{1}H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 11.13 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.54 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 9.5 Hz, 2H), 5.89 – 5.72 (m, 2H), 5.57 (dd, *J* = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 50.3, 13.4 Hz, 3H), 3.92 (d, *J* = 13.4 Hz, 3H), 3.69 (dd, *J* = 12.1, 8.5 Hz, 4H), 3.58 – 3.16 (m, 7H), 3.16 – 3.03 (m, 2H), 3.03 – 2.87 (m, 9H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 2.71 (dd, *J* = 15.5, 6.1 Hz, 2H), 2.59 (qd, *J* = 12.9, 4.9 Hz, 5H), 2.24 – 2.03 (m, 10H), 1.95 – 1.80 (m, 8H), 1.68 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.37 (q, *J* = 12.6 Hz, 3H).	LCMS: $C_{40}H_{52}N_{12}O_5$ **理論値**: 780, **測定値**: m/z = 781 $[M+H]^+$

【０７７６】

【表８８】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
121	^{1}H NMR (500 MHz, メタノール-d_4) δ 7.63 (s, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.19 (dd, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 2H), 4.41 (dd, *J* = 37.5, 13.0 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.54 – 3.40 (m, 6H), 3.40 – 3.36 (m, 3H), 3.20 – 3.06 (m, 4H), 3.02 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 2H), 2.77 – 2.49 (m, 3H), 2.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 2.01 – 1.77 (m, 10H), 1.69 (dd, *J* = 27.1, 14.7 Hz, 2H), 1.47 – 1.32 (m, 3H).	LCMS: $C_{40}H_{52}N_{12}O_5$ **理論値**: 859, **測定値**: m/z = 860 $[M+H]^+$
122	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.09 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 3H), 3.64 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.43 (tdd, *J* = 21.4, 11.4, 5.2 Hz, 4H), 3.09 – 2.63 (m, 12H), 2.50 (s, 1H), 2.42 – 2.10 (m, 8H), 2.04 – 1.97 (m, 3H), 1.89 – 1.79 (m, 6H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.37 (q, *J* = 11.0, 10.5 Hz, 2H).	LCMS: $C_{45}H_{56}N_{10}O_5$ **理論値**: 816, **測定値**: m/z = 817 $[M+H]^+$
123	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.17 – 8.03 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.21 (dd, *J* = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.33 – 3.03 (m, 8H), 2.92 (ddd, *J* = 18.4, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.74 – 2.58 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 44.4 Hz, 3H), 1.76 – 1.45 (m, 11H).	LCMS: $C_{39}H_{45}N_9O_5$ **理論値**: 719.8, **測定値**: m/z = 720.6 $[M+H]^+$

【０７７７】

【表８９】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
124	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 3H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 2.90 (ddd, J = 18.4, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 2.03 (dt, J = 11.3, 5.2 Hz, 1H), 1.83 (s, 4H), 1.65 (dq, J = 33.5, 5.5 Hz, 10H).	LCMS: $C_{38}H_{43}N_9O_5$ **理論値**: 705.8, **測定値**: m/z = 706.7 $[M+H]^+$
125	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.34 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 21.8, 8.3 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 3.90 – 3.65 (m, 3H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 3.47 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 9.0 Hz, 3H), 3.12 – 2.83 (m, 4H), 2.83 – 2.62 (m, 3H), 2.53 (s, 1H).	LCMS: $C_{37}H_{38}N_{10}O_5$ **理論値**: 702.8, **測定値**: m/z = 703.7 $[M+H]^+$
126	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.08 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.83 – 3.65 (m, 5H), 3.13 (t, J = 10.9 Hz, 3H), 2.88 (ddt, J = 24.4, 16.0, 12.6 Hz, 4H), 2.63 – 2.55 (m, 3H), 2.31 (dd, J = 12.3, 6.9 Hz, 1H), 2.04 (q, J = 9.5, 5.9 Hz, 3H), 1.92 (h, J = 7.9, 5.9 Hz, 4H), 1.58 (q, J = 7.4, 6.0 Hz, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{47}N_9O_6$ **理論値**: 761.9, **測定値**: m/z = 762.8 $[M+H]^+$

【０７７８】

【表９０】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
127	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 8.10 – 7.96 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 – 7.18 (m, 5H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 6.5 Hz, 5H), 3.01 – 2.79 (m, 6H), 2.03 (tdd, J = 22.6, 13.7, 10.1 Hz, 6H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.33 (qd, J = 15.6, 15.1, 5.7 Hz, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{41}N_{10}F_3O_4$ **理論値**: 782.8, **測定値**: m/z = 783.8 $[M+H]^+$
128	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.75 – 7.59 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98 – 6.75 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 3.61 (dt, J = 15.9, 8.2 Hz, 7H), 3.16 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 3.02 (dt, J = 20.5, 10.8 Hz, 4H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.64 (d, J = 28.8 Hz, 3H), 2.40 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 2.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 4H), 1.83 (ddd, J = 43.1, 32.8, 8.9 Hz, 7H), 1.63 (dd, J = 30.3, 13.7 Hz, 4H).	LCMS: $C_{38}H_{37}N_1F_3O_5$ **理論値**: 770.8, **測定値**: m/z = 771.8 $[M+H]^+$

【０７７９】

【表９１】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
129	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.05 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 3.06 (d, J = 14.2 Hz, 5H), 2.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.71 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.66 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 2.60 (s, 0H), 2.09 (s, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.90 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 15.6 Hz, 6H), 1.57 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 13.6 Hz, 3H).	LCMS: $C_{41}H_{54}N_{12}O_4$ **理論値**: 778, **測定値**: m/z = 779 $[M+H]^+$
130	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.28 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.27 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.97 – 2.91 (m, 3H), 2.86 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.18 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 2.02 – 1.93 (m, 4H), 1.85 – 1.78 (m, 5H), 1.77 – 1.71 (m, 3H), 1.63 – 1.59 (m, 3H), 1.25 – 1.16 (m, 3H).	LCMS: $C_{42}H_{54}N_{12}O_5$ **理論値**: 806, **測定値**: m/z = 807 $[M+H]^+$

【０７８０】

【表９２】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
131	^{1}H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 11.17 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.33 – 8.17 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.24 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.72 (ddd, *J* = 13.1, 7.8, 5.5 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 45.9 Hz, 4H), 4.31 – 4.08 (m, 3H), 3.93 (d, *J* = 13.1 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 49.4 Hz, 6H), 2.89 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.75 (ddd, *J* = 18.5, 13.4, 5.5 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 2.13 (qd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.92 – 1.72 (m, 2H), 1.67 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.45 – 1.30 (m, 2H).	LCMS: $C_{36}H_{45}N_{13}O_6$ **理論値**: 755, **測定値**: m/z = 756 $[M+H]^+$
132	^{1}H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 12.38 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (dq, *J* = 11.0, 5.4, 4.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 4H), 2.77 – 2.64 (m, 3H), 2.31 – 2.21 (m, 3H), 1.99 (dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz, 3H), 1.92 – 1.83 (m, 3H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.66 (dd, *J* = 17.1, 8.3 Hz, 1H), 1.35 (qd, *J* = 12.3, 4.0 Hz, 2H).	LCMS: $C_{35}H_{45}N_{13}O_5$ **理論値**: 727, **測定値**: m/z = 728 $[M+H]^+$

【０７８１】

【表９３】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
133	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.14 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.79 – 5.75 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.97 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 6H), 3.16 – 3.12 (m, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 5H), 2.82 – 2.73 (m, 0H), 2.14 (s, 4H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 5H), 1.40 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.32 (dd, *J* = 10.7, 6.4 Hz, 3H).	LCMS: $C_{41}H_{59}N_9O_4$ **理論値**: 731, **測定値**: m/z = 732 $[M+H]^+$
134	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 18.5, 7.8 Hz, 3H), 6.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.58 – 6.44 (m, 2H), 4.50 – 4.23 (m, 3H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 6H), 3.21 – 2.93 (m, 9H), 2.75 (s, 6H), 2.64 (d, *J* = 19.4 Hz, 7H), 2.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 2.10 (t, *J* = 15.1 Hz, 5H), 1.88 – 1.53 (m, 12H).	LCMS: $C_{41}H_{59}N_9O_4$ **理論値**: 815, **測定値**: m/z = 816 $[M+H]^+$
135	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 4H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.18 (dd, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.89 – 3.85 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.10 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.05 – 2.82 (m, 5H), 2.51 (p, *J* = 1.7 Hz, 5H), 2.34 – 2.25 (m, 2H), 2.17 – 2.01 (m, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 5H), 1.70 – 1.52 (m, 3H).	LCMS: $C_{43}H_{52}N_{12}O_5$ **理論値** 816, **測定値**: m/z = 817 $[M+H]^+$

【０７８２】

【表９４】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
136	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 4H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.54 – 6.48 (m, 2H), 5.18 (dd, *J* = 12.7, 5.2 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.67 – 3.53 (m, 3H), 3.31 (d, *J* = 13.5 Hz, 8H), 3.09 – 2.79 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.65 – 2.58 (m, 3H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.89 – 1.70 (m, 5H), 1.61 (dq, *J* = 23.4, 12.0 Hz, 4H).	LCMS: $C_{43}H_{53}N_{13}O_5$ **理論値** 832, **測定値**: m/z = 832 $[M+H]^+$
137	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 10.70 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.83 – 5.69 (m, 1H), 4.93 (dd, *J* = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.54 – 4.37 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.22 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 11.1, 5.2 Hz, 1H), 4.09 – 3.97 (m, 3H), 3.95 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 3.47 – 3.28 (m, 2H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 3.06 (dt, *J* = 19.7, 12.2 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.85 – 2.61 (m, 3H), 2.38 (dt, *J* = 23.8, 7.2 Hz, 2H), 2.19 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 6H), 1.66 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.47 – 1.24 (m, 2H).	LCMS: $C_{39}H_{46}N_{12}O_6$ **理論値** 778, **測定値**: m/z = 779 $[M+H]^+$

【０７８３】

【表９５】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
138	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 6.65 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.42 – 4.15 (m, 4H), 3.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.69 – 3.47 (m, 4H), 3.04 (dd, *J* = 61.3, 12.4 Hz, 5H), 2.82 – 2.57 (m, 6H), 1.92 (d, *J* = 95.5 Hz, 8H), 1.25 (s, 5H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_{11}O_5$ **理論値** 801, **測定値**: m/z = 802 $[M+H]^+$
139	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.15 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.86 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.40 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.04 (td, *J* = 23.5, 20.0, 12.5 Hz, 4H), 2.84 (t, *J* = 12.6 Hz, 3H), 2.61 (t, *J* = 14.6 Hz, 2H), 2.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.28 (q, *J* = 11.6, 9.9 Hz, 2H), 1.96 (dh, *J* = 17.4, 9.5, 8.4 Hz, 3H), 1.79 (d, *J* = 13.1 Hz, 4H), 1.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.21 (q, *J* = 12.8, 12.4 Hz, 3H).	LCMS: $C_{43}H_{50}N_{10}O_5$ **理論値**: 786, **測定値**: m/z = 787 $[M+H]^+$

【０７８４】

【表９６】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
140	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.06 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.92 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.40 (dt, *J* = 17.0, 7.8 Hz, 3H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 3.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.02 (dt, *J* = 27.3, 12.5 Hz, 2H), 2.81 – 2.58 (m, 5H), 2.43 (s, 1H), 2.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.86 (d, *J* = 9.8 Hz, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.66 (s, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{46}N_{10}O_6$ **理論値**: 774, **測定値**: m/z = 775 $[M+H]^+$
141	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.8 Hz, 3H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.42 (dt, *J* = 25.7, 8.7 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.01 (dt, *J* = 26.3, 12.4 Hz, 2H), 2.83 – 2.69 (m, 4H), 2.58 (q, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.83 (d, *J* = 13.7 Hz, 4H), 1.67 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.28 (q, *J* = 13.4, 13.0 Hz, 2H).	LCMS: $C_{43}H_{52}N_{12}O_5$ **理論値**: 816, **測定値**: m/z = 817 $[M+H]^+$

【０７８５】

【表９７】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
142	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (d, J = 46.5 Hz, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (s, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.45 – 4.18 (m, 2H), 3.61 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 29.2 Hz, 3H), 3.16 – 2.92 (m, 5H), 2.88 (ddd, J = 17.8, 13.3, 5.4 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.61 (d, J = 17.5 Hz, 4H), 2.48 – 2.40 (m, 4H), 2.36 (s, 1H), 2.17 – 1.91 (m, 5H), 1.79 (dd, J = 30.2, 12.0 Hz, 7H), 1.70 – 1.46 (m, 5H).	LCMS: $C_{44}H_{55}N_{13}O_5$ **理論値**: 845, **測定値**: m/z = 846 $[M+H]^+$
143	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.09 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.01 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.29 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.94 (dt, J = 10.7, 6.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.42 (dq, J = 29.1, 8.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.09 – 2.94 (m, 6H), 2.90 – 2.74 (m, 4H), 2.58 (qd, J = 12.7, 5.6 Hz, 3H), 2.32 (dt, J = 9.5, 4.7 Hz, 2H), 2.21 (dt, J = 13.3, 4.7 Hz, 1H), 2.14 – 1.97 (m, 6H), 1.92 – 1.79 (m, 4H), 1.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.41 (qd, J = 12.2, 3.9 Hz, 2H).	LCMS: $C_{45}H_{56}N_{12}O_5$ **理論値**: 844, **測定値**: m/z = 845 $[M+H]^+$

【０７８６】

【表９８】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
144	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.09 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 20.0, 8.6 Hz, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 3H), 3.66 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.42 (dq, *J* = 28.9, 8.0 Hz, 2H), 3.10 – 2.88 (m, 8H), 2.88 – 2.50 (m, 7H), 2.32 (td, *J* = 7.9, 3.3 Hz, 2H), 2.20 – 1.96 (m, 7H), 1.92 – 1.79 (m, 6H), 1.66 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.46 – 1.35 (m, 2H).	LCMS: $C_{45}H_{54}N_{10}O_5$ **理論値**: 814, **測定値**: m/z = 815 $[M+H]^+$
145	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル-*d*$_3$**) δ 10.73 (d, *J* = 22.4 Hz, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 52.9, 11.5 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.23 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 11.2, 5.0 Hz, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 12.6 Hz, 4H), 3.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 3.38 (dq, *J* = 31.6, 8.2 Hz, 2H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 3.06 (dt, *J* = 22.9, 11.9 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.82 – 2.61 (m, 2H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.85 (dd, *J* = 23.8, 14.3 Hz, 4H), 1.66 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.46 – 1.25 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{48}N_{12}O_5$ **理論値**: 776, **測定値**: m/z = 777 $[M+H]^+$

【０７８７】

【表９９】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
146	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.09 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.93 (dd, *J* = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.94 (tt, *J* = 10.3, 4.5 Hz, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 33.4, 15.6, 9.9 Hz, 3H), 3.55 (td, *J* = 9.5, 8.6, 3.3 Hz, 1H), 3.48 – 3.34 (m, 3H), 3.29 – 3.18 (m, 3H), 3.02 (dt, *J* = 31.3, 12.1 Hz, 4H), 2.93 – 2.63 (m, 4H), 2.32 (td, *J* = 8.1, 3.4 Hz, 3H), 2.16 – 1.96 (m, 6H), 1.86 (qd, *J* = 12.9, 6.4 Hz, 4H), 1.71 – 1.61 (m, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{50}N_{10}O_6$ **理論値**: 802, **測定値**: m/z = 803 $[M+H]^+$
147	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル-*d*$_3$**) δ 11.15 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 42.9 Hz, 3H), 4.22 (d, *J* = 21.2 Hz, 3H), 4.03 – 3.86 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 49.3 Hz, 6H), 2.89 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 2.14 (dd, *J* = 9.6, 4.6 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J* = 18.5, 6.3 Hz, 2H), 1.67 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.44 – 1.29 (m, 2H).	LCMS: $C_{39}H_{46}N_{12}O_6$ **理論値**: 778, **測定値**: m/z = 779 $[M+H]^+$

【０７８８】

【表１００】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
148	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 18.8, 9.5 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 17.4 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.25 (dd, *J* = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 3H), 2.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.09 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.01 (dd, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 1.89 (dt, *J* = 32.7, 11.1 Hz, 3H).	LCMS: $C_{37}H_{37}N_9O_5S$ **理論値**: 719, **測定値**: m/z = 720 $[M+H]^+$
149	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.56 (dd, J = 10.3, 7.2 Hz, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.40 (dt, J = 10.3, 7.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 17.4, 14.1, 5.5 Hz, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 3H), 1.82 – 1.71 (m, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 4H), 1.64 – 1.54 (m, 4H).	LCMS: $C_{39}H_{45}N_9O_5$ **理論値**: 719, **測定値**: m/z = 720 $[M+H]^+$

【０７８９】

【表１０１】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
150	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 – 7.93 (m, 6H), 7.76 – 7.58 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 5.21 (dd, *J* = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.38 – 3.01 (m, 9H), 2.92 (ddd, *J* = 17.7, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 18.1 Hz, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 57.7 Hz, 5H), 1.56 (d, *J* = 11.3 Hz, 5H).	LCMS: $C_{37}H_{37}N_9O_5S$ **理論値**: 719.8, **測定値**: m/z =720.3 $[M+H]^+$
151	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 19.0 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 2.99 – 2.77 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.13 – 1.97 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 42.6 Hz, 7H).	LCMS: $C_{36}H_{35}N_9O_5S$ **理論値**: 705.8, **測定値**: m/z = 706.3 $[M+H]^+$
152	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 10.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.36 (d, *J* = 20.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.08 – 4.88 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.35 – 4.11 (m, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.52 (s, 0H), 3.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 0H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.39 – 3.24 (m, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 2.99 (dt, *J* = 24.0, 12.3 Hz, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.72 (s, 0H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 4H), 1.69 (s, 8H), 1.27 (s, 2H), 1.15 – 1.04 (m, 0H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H).	LCMS: $C_{43}H_{53}N_{11}O_5$ **理論値**: 803, **測定値**: m/z = 804 $[M+H]^+$

【０７９０】

【表１０２】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
153	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (d, J = 80.3 Hz, 2H), 11.09 (s, 1H), 8.75 – 8.48 (m, 2H), 8.20 – 7.98 (m, 2H), 7.93 – 7.61 (m, 3H), 7.47 – 7.13 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.47 (m, 27H), 2.90 (ddd, J = 16.8, 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 1H), 1.72 (d, J = 53.4 Hz, 8H).	LCMS: $C_{44}H_{52}N_{10}O_6$ **理論値**: 816, **測定値**: m/z = 817 $[M+H]^+$
154	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.12 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.68 – 7.50 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 21.8, 7.8 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 48.4, 13.3 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 14.8 Hz, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.46 – 3.22 (m, 3H), 3.16 – 2.89 (m, 5H), 2.88 – 2.62 (m, 6H), 2.19 – 2.01 (m, 5H), 1.68 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 1.46 – 1.12 (m, 4H).	LCMS: $C_{45}H_{55}N_{11}O_6$ **理論値**: 845, **測定値**: m/z = 846 $[M+H]^+$.
155	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.11 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.97 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 31.4, 11.6 Hz, 2H), 3.52 – 3.22 (m, 8H), 3.22 – 2.89 (m, 5H), 2.89 – 2.64 (m, 9H), 2.19 – 2.04 (m, 6H), 1.93 – 1.56 (m, 4H).	LCMS: $C_{41}H_{49}N_{11}O_6$ **理論値**: 791, **測定値**: m/z = 792 $[M+H]^+$.

【０７９１】

【表１０３】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
156	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 39.6, 12.9 Hz, 2H), 3.67 – 3.54 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.12 – 2.84 (m, 6H), 2.77 – 2.58 (m, 7H), 2.29 – 2.14 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 3H), 1.88 – 1.49 (m, 14H), 1.33 – 1.23 (m, 3H).	LCMS: $C_{44}H_{56}N_{12}O_5$ **理論値** 832, **測定値**: m/z = 833 $[M+H]^+$.
157	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 8.92 (s, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 1H), 4.76 – 4.63 (m, 1H), 4.41 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 4.07 – 3.91 (m, 1H), 3.71 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.48 – 3.16 (m, 4H), 3.06 (dt, J = 33.2, 12.3 Hz, 1H), 2.91 – 2.70 (m, 6H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.40 (m, 8H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_7$ **理論値**: 791, **測定値**: m/z = 792 $[M+H]^+$.
158	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 9.07 (d, J = 22.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 4H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.21 – 4.92 (m, 3H), 4.59 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.17 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.72 (tt, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.48 – 3.29 (m, 4H), 3.29 – 3.01 (m, 3H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 2.02 – 1.43 (m, 9H).	LCMS: $C_{40}H_{44}N_{10}O_8$ **理論値**: 792, **測定値**: m/z = 793 $[M+H]^+$.

【０７９２】

【表１０４】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
159	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.17 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.74 – 7.55 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.88 – 5.77 (m, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.85 – 3.67 (m, 3H), 3.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.47 (q, *J* = 9.4, 8.7 Hz, 1H), 3.35 – 3.15 (m, 5H), 3.12 – 2.57 (m, 8H), 1.70 (td, *J* = 14.5, 7.4 Hz, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_9O_7$ **理論値**: 763, **測定値**: m/z = 764 $[M+H]^+$.
160	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.17 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 13.4, 8.3 Hz, 3H), 7.59 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 3.88 – 3.65 (m, 3H), 3.59 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.52 – 3.18 (m, 5H), 3.10 – 2.62 (m, 8H), 1.38 – 1.16 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{47}N_9O_6$ **理論値**: 749, **測定値**: m/z = 750 $[M+H]^+$.
161	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.19 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.63 (m, 10H), 3.58 (td, *J* = 9.5, 8.4, 3.3 Hz, 1H), 3.47 (q, *J* = 9.2, 8.7 Hz, 1H), 3.34 – 3.17 (m, 3H), 3.11 – 2.62 (m, 6H), 2.20 – 2.00 (m, 4H).	LCMS: $C_{38}H_{43}N_9O_6$ **理論値**: 721, **測定値**: m/z = 722 $[M+H]^+$.

【０７９３】

【表１０５】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
162	^{1}H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 11.28 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 3.87 – 3.66 (m, 4H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.53 – 3.17 (m, 5H), 3.11 – 2.64 (m, 7H), 2.49 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H).	LCMS: $C_{37}H_{41}N_9O_5$ 理論値: 691, 測定値: m/z = 692 $[M+H]^+$.
163	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 2.3 Hz, 3H), 6.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.5 Hz, 5H), 3.66 – 3.60 (m, 2H), 3.07 (q, *J* = 6.0, 5.5 Hz, 3H), 2.82 (dt, *J* = 23.4, 12.1 Hz, 4H), 2.67 – 2.58 (m, 3H), 2.38 – 2.35 (m, 1H), 2.11 – 1.83 (m, 5H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.59 (p, *J* = 5.8 Hz, 4H), 1.37 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{49}N_9O_4$ 理論値: 732, 測定値: m/z = 733 $[M+H]^+$.

【０７９４】

【表１０６】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
164	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.91 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.62 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.81 (dt, J = 20.5, 12.0 Hz, 3H), 2.64 (qt, J = 12.6, 5.9 Hz, 2H), 2.21 (dq, J = 12.9, 4.9 Hz, 1H), 2.12 (ddt, J = 13.1, 11.1, 5.6 Hz, 2H), 1.97 (q, J = 13.6, 12.5 Hz, 3H), 1.82 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.59 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.25 (q, J = 12.3, 11.5 Hz, 2H).	LCMS: $C_{37}H_{47}N_9O_4$ **理論値**: 682, **測定値**: m/z = 683 $[M+H]^+$.
165	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.91 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 13.4, 8.1 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 20.5 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 3.34 (tt, J = 15.5, 8.8 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.12 – 3.01 (m, 4H), 2.97 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (dt, J = 13.7, 5.3 Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 11.6, 6.4 Hz, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 2H), 2.03 – 1.87 (m, 4H), 1.82 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 1.76 (s, 1H), 1.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.26 (q, J = 12.3, 11.9 Hz, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{53}N_{11}O_5$ **理論値**: 780, **測定値**: m/z = 781 $[M+H]^+$.

【０７９５】

【表１０７】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
166	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.10 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 3H), 3.52 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.35 – 3.28 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 10.5, 6.9 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 15.5, 9.8 Hz, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 2.75 – 2.65 (m, 3H), 2.27 (dd, J = 13.0, 4.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 3H), 1.97 – 1.89 (m, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.80 (dd, J = 24.4, 12.9 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 12.7 Hz, 2H).	LCMS: $C_{41}H_{54}N_{12}O_4$ **理論値**: 779, **測定値**: m/z = 780 $[M+H]^+$.
167	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 11.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.52 (dd, *J* = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 6H), 3.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 2.81 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.71 (q, *J* = 12.0, 10.8 Hz, 5H), 2.28 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.12 (dt, *J* = 25.4, 11.2 Hz, 3H), 2.02 (d, *J* = 14.9 Hz, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.64 (s, 4H), 1.43 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H).	LCMS: $C_{37}H_{48}N_{10}O_3$ **理論値**: 681, **測定値**: m/z = 682 $[M+H]^+$.

【０７９６】

【表１０８】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
168	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 10.70 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.93 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.42 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.37 (q, J = 8.4, 7.7 Hz, 1H), 2.97 (p, J = 13.0, 12.5 Hz, 4H), 2.72 (td, J = 18.2, 11.1 Hz, 3H), 2.29 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.82 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.64 (s, 2H), 1.25 (d, J = 22.7 Hz, 4H), 0.85 (s, 1H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_6$ **理論値**: 776, **測定値**: m/z = 777 $[M+H]^+$.
169	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 10.70 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.93 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.42 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.37 (q, J = 8.4, 7.7 Hz, 1H), 2.97 (p, J = 13.0, 12.5 Hz, 4H), 2.72 (td, J = 18.2, 11.1 Hz, 3H), 2.50 (s, 0H), 2.29 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.82 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 1.64 (s, 1H), 1.25 (d, J = 22.7 Hz, 4H), 0.85 (s, 1H).	LCMS: $C_{41}H_{46}N_{10}O_6$ **理論値**: 775, **測定値**: m/z = 776 $[M+H]^+$.

【０７９７】

【表１０９】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
170	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.47 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.25 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.04 (d, *J* = 12.9 Hz, 4H), 3.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 6H), 3.53 – 3.25 (m, 6H), 3.14 – 3.01 (m, 6H), 2.92 – 2.67 (m, 5H), 2.20 – 2.04 (m, 3H), 2.04 – 1.85 (m, 7H), 1.85 – 1.61 (m, 4H), 1.49 (dd, *J* = 17.1, 8.4 Hz, 1H), 1.31 (q, *J* = 11.9, 11.5 Hz, 3H).	LCMS: $C_{38}H_{50}N_{10}O_4$ **理論値**: 710.9, **測定値**: m/z = 711.7 $[M+H]^+$
171	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.14 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.87 (dd, *J* = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 17.6 Hz, 4H), 3.68 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 3.51 (dd, *J* = 10.7, 5.1 Hz, 2H), 3.42 (dd, *J* = 10.6, 7.7 Hz, 2H), 3.26 – 3.07 (m, 3H), 3.00 (d, *J* = 13.1 Hz, 9H), 2.85 (t, *J* = 11.8 Hz, 4H), 2.79 – 2.66 (m, 5H), 2.05 (d, *J* = 14.4 Hz, 4H), 1.82 (d, *J* = 33.6 Hz, 6H), 1.58 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 1.36 (td, *J* = 23.5, 13.1 Hz, 5H).	LCMS: $C_{38}H_{49}N_9O_5$ **理論値**: 711.9, **測定値**: m/z = 712.8 $[M+H]^+$

【０７９８】

【表１１０】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
172	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.35 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 3H), 7.40 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.63 (s, 7H), 3.39 – 3.30 (m, 3H), 3.15 – 3.01 (m, 5H), 3.01 – 2.68 (m, 5H), 2.61 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 5H), 1.87 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.83 – 1.65 (m, 3H), 1.48 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.39 – 1.31 (m, 2H), 1.28 (dd, J = 17.7, 6.5 Hz, 1H).	LCMS: $C_{42}H_{51}N_9O_5$ **理論値**: 761.9, **測定値**: m/z = 762.8 $[M+H]^+$
173	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.35 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 – 7.55 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.84 – 4.69 (m, 1H), 4.46 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.45 – 3.24 (m, 4H), 3.22 – 3.02 (m, 5H), 2.93 (t, J = 12.4 Hz, 3H), 2.81 (qd, J = 14.0, 12.4, 4.6 Hz, 3H), 2.19 (qd, J = 15.0, 14.0, 5.3 Hz, 2H), 2.09 – 1.82 (m, 8H), 1.75 (dd, J = 38.7, 21.6 Hz, 3H), 1.61 – 1.42 (m, 1H), 1.34 (dt, J = 16.9, 10.8 Hz, 3H).	LCMS: $C_{39}H_{50}N_{10}O_5$ **理論値**: 738.9, **測定値**: m/z = 739.8 $[M+H]^+$

【０７９９】

【表１１１】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
174	^{1}H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 11.13 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.90 – 3.64 (m, 4H), 3.64 – 3.41 (m, 6H), 3.34 – 3.21 (m, 4H), 3.14 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.94 (d, *J* = 16.1 Hz, 5H), 2.89 – 2.67 (m, 8H), 1.79 (s, 5H), 1.59 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.42 – 1.29 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{47}N_9O_6$ 理論値: 749.9, 測定値: m/z = 750.9 $[M+H]^+$
175	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.82 (dt, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.55 – 3.39 (m, 6H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 17.4, 14.1, 5.6 Hz, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 3H), 2.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 2.25 – 2.14 (m, 3H), 2.08 – 1.98 (m, 3H), 1.86 – 1.60 (m, 5H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_9O_6F_2$ 理論値: 785.9, 測定値: m/z = 786.8 $[M+H]^+$

【０８００】

【表１１２】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
176	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.36 (d, J = 23.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 35.6, 6.2 Hz, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (dd, J = 10.2, 7.3 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 15.4 Hz, 3H), 3.65 – 3.53 (m, 5H), 3.15 (dd, J = 20.9, 10.6 Hz, 2H), 2.97 – 2.75 (m, 4H), 2.62 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 3H), 2.01 – 1.83 (m, 4H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_9O_6$ **理論値**: 747.9, **測定値**: m/z =748.8 $[M+H]^+$
177	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.00 (q, J = 11.5, 10.1 Hz, 6H), 3.83 – 3.39 (m, 23H), 3.13 – 3.00 (m, 4H), 2.93 (t, J = 12.4 Hz, 3H), 2.81 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.08 – 1.82 (m, 9H), 1.58 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.33 (q, J = 12.0 Hz, 2H).	LCMS: $C_{43}H_{51}N_9O_5$ **理論値**: 773.9, **測定値**: m/z = 774.9 $[M+H]^+$

【０８０１】

【表１１３】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
178	^{1}H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 11.11 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 – 7.59 (m, 5H), 7.37 – 7.17 (m, 4H), 5.06 (dd, *J* = 12.4, 5.3 Hz, 5H), 4.37 (s, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.85 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.08 (p, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 6H), 2.93 – 2.72 (m, 3H), 2.61 (qd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 2.24 (dtd, *J* = 13.7, 5.3, 3.6 Hz, 2H), 2.10 (dp, *J* = 10.6, 5.2, 4.5 Hz, 4H), 1.70 – 1.53 (m, 4H).	LCMS: $C_{44}H_{52}N_{10}O_6$ **理論値**: 804.0, **測定値**: m/z = 804.8 $[M+H]^+$
179	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.60 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.03 – 2.82 (m, 3H), 2.74 – 2.59 (m, 4H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 3H), 1.86 – 1.72 (m, 4H), 1.71 – 1.56 (m, 9H), 1.33 – 1.22 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{50}N_{10}O_4$ **理論値** 734, **測定値**: m/z = 735 $[M+H]^+$.
180	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 6.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 3H), 3.10 – 2.90 (m, 4H), 2.85 – 2.60 (m, 11H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.93 – 1.50 (m, 13H), 1.19 – 1.08 (m, 2H).	LCMS: $C_{42}H_{56}N_{12}O_4$ **理論値** 792, **測定値**: m/z = 793 $[M+H]^+$.

【０８０２】

【表１１４】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
181	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 6.74 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 4H), 2.95 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.80 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 6H), 2.26 (qd, J = 12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.92 – 1.86 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 5H), 1.71 – 1.57 (m, 9H), 1.13 (dt, J = 12.6, 9.3 Hz, 2H).	LCMS: $C_{38}H_{50}N_{10}O_3$ **理論値** 694, **測定値**: m/z = 695 $[M+H]^+$.
182	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.74 – 8.68 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.96 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.21 – 3.16 (m, 1H), 2.96 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 3H), 1.83 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 5H), 1.27 – 1.18 (m, 3H).	LCMS: $C_{38}H_{48}N_{10}O_4$ **理論値** 708, **測定値**: m/z = 709

【０８０３】

【表１１５】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
183	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.00 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 15.7, 8.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.37 (m, 6H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.02 (m, 6H), 6.02 (s, 1H), 5.12 – 4.95 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.57 – 4.35 (m, 5H), 4.29 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 2H), 3.72 (dt, *J* = 23.0, 6.3 Hz, 5H), 3.44 – 3.23 (m, 4H), 3.21 – 2.90 (m, 3H), 2.71 – 2.49 (m, 6H), 1.92 – 1.45 (m, 9H), 1.44 – 1.35 (m, 3H), 1.31 – 0.95 (m, 6H).-	LCMS: $C_{64}H_{93}N_{13}O_{11}$ **理論値** 1219, **測定値**: m/z = 1220 $[M+H]^+$.
184	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 8.92 (s, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 1H), 4.76 – 4.63 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 4.07 – 3.91 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.48 – 3.16 (m, 4H), 3.06 (dt, *J* = 33.2, 12.3 Hz, 1H), 2.91 – 2.70 (m, 6H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.40 (m, 8H).	LCMS: $C_{40}H_{45}N_{11}O_7$ **理論値**: 791, **測定値**: m/z = 792 $[M+H]^+$.
185	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 2.98 – 2.92 (m, 2H), 2.78 – 2.67 (m, 3H), 2.60 – 2.32 (m, 4H), 2.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.82 – 1.44 (m, 15H), 1.14 – 1.05 (m, 2H).	LCMS $C_{38}H_{49}N_9O_3$ **理論値**: 679, **測定値**: 680 $[M + H]^+$.

【０８０４】

【表１１６】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
186	^{1}H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 11.01 (s, 1H), 9.17 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 14.1, 8.1 Hz, 4H), 7.28 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.88 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.55 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 3H), 4.38 – 4.22 (m, 2H), 4.16 – 3.97 (m, 3H), 3.82 – 3.67 (m, 3H), 3.50 – 3.07 (m, 3H), 2.68 – 2.31 (m, 5H), 2.12 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 6H), 1.64 (dt, *J* = 48.0, 7.5 Hz, 3H), 1.41 – 1.16 (m, 5H), 0.99 (s, 8H).	LCMS: $C_{59}H_{79}FN_{12}O_8S$ **理論値** 1134, **測定値**: m/z = 1135 $[M+H]^+$.
187	^{1}H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 11.01 (s, 1H), 9.17 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 14.1, 8.1 Hz, 4H), 7.28 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.88 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.55 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 3H), 4.38 – 4.22 (m, 2H), 4.16 – 3.97 (m, 3H), 3.82 – 3.67 (m, 3H), 3.50 – 3.07 (m, 3H), 2.68 – 2.31 (m, 5H), 2.12 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 6H), 1.64 (dt, *J* = 48.0, 7.5 Hz, 3H), 1.41 – 1.16 (m, 5H), 0.99 (s, 8H).	LCMS: $C_{57}H_{75}FN_{12}O_8S$ **理論値** 1106, **測定値**: m/z = 1107 $[M+H]^+$.

【０８０５】

【表１１７】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
188	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.02 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 7.49 – 7.31 (m, 6H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.97 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.35 (m, 3H), 4.27 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 3.45 – 3.24 (m, 4H), 2.77 (s, 4H), 2.62 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 2.23 (td, *J* = 7.1, 3.1 Hz, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 27H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.41 (m, 11H), 1.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 7H), 1.01 (s, 10H).	LCMS: $C_{57}H_{78}N_{12}O_7S$ **理論値**: 1075, **測定値**: m/z = 1076 $[M+H]^+$.
189	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.00 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 7.44 (s, 5H), 7.28 (s, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.97 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.55 – 4.35 (m, 3H), 4.26 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.78 – 3.62 (m, 2H), 3.06 – 2.91 (m, 1H), 2.77 (s, 4H), 2.64 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (tp, *J* = 13.1, 6.6, 6.1 Hz, 2H), 1.99 (s, 13H), 1.94 – 1.73 (m, 4H), 1.71 – 1.25 (m, 11H), 1.01 (s, 10H).	LCMS: $C_{55}H_{74}N_{12}O_7S$ **理論値** 1046, **測定値**: m/z = 1047 $[M+H]^+$.

【０８０６】

【表１１８】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
190	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 3H), 3.67 – 3.53 (m, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 3H), 3.10 – 2.89 (m, 6H), 2.81 – 2.62 (m, 6H), 2.51 (p, *J* = 1.8 Hz, 6H), 2.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.46 (m, 14H), 1.27 – 1.19 (m, 7H), 1.15 – 1.05 (m, 2H).	LCMS: $C_{42}H_{55}N_{11}O_4$ **理論値**: 777, **測定値**: m/z = 778 $[M+H]^+$.
191	^{1}H NMR (500 MHz, **アセトニトリル**-d_3) δ 11.13 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.71 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 7H), 3.07 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.96 (q, *J* = 10.8, 8.5 Hz, 4H), 2.76 – 2.60 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 5H), 2.01 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.70 (q, *J* = 6.0, 5.4 Hz, 2H), 1.64 (p, *J* = 5.8 Hz, 5H), 1.35 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H).	LCMS: $C_{36}H_{46}N_{10}O_5$ **理論値**: 698, **測定値**: m/z = 699 $[M+H]^+$.

【０８０７】

【表１１９】

化合物番号	^{1}H NMR	質量分析 (LCMS)
192	^{1}H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 11.10 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.71 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 4H), 3.42 – 3.23 (m, 4H), 3.15 – 3.01 (m, 4H), 3.02 – 2.93 (m, 6H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.72 – 2.59 (m, 2H), 2.20 – 2.00 (m, 6H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.32 (dd, *J* = 28.8, 16.0 Hz, 3H).	LCMS: $C_{40}H_{52}N_{12}O_6$ 理論値: 796, 測定値: m/z = 797 $[M+H]^+$.
193	^{1}H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d_3) δ 11.13 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.85 – 3.65 (m, 4H), 3.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.54 – 3.38 (m, 4H), 3.30 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 41.7 Hz, 5H), 2.90 – 2.68 (m, 8H), 1.80 (d, *J* = 19.1 Hz, 5H), 1.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.48 – 1.27 (m, 2H).	LCMS: $C_{40}H_{47}N_9O_6$ 理論値: 749, 測定値: m/z = 750 $[M+H]^+$.

【０８０８】

実施例６６：ＢＴＫ分解アッセイ

細胞培養

［0992］ ＴＭＤ８細胞を東京医科歯科大学から入手し、１０％の熱失活させたＦＢＳ（FisherからのCorning Premium Fetal Bovine Serum、ＭＴ３５０１５ＣＶ）を補充したα－ＭＥＭ（Fisher 12571063）において成長させた。

【０８０９】

細胞ＢＴＫのＨＴＲＦアッセイ

［0994］ ０．２％未満の最終ＤＭＳＯ濃度を有する丸底９６ウェルプレートにおいて本発明の化合物を５０，０００のＴＭＤ８細胞に添加し、３７℃、５％CO_2で４時間インキュベートした。製造業者のプロトコルに従ってCisbio Total-BTK HTRF（Homologous Time-Resolved Fluorescence）キット（６３ＡＤＫ０６４ＰＥＧ）を用いて、ＢＴＫレベルを決定した。簡単に、細胞を１Ｘ供給溶解緩衝液中で３０分間インキュベートした。不透明な白色低容量９６ウェルプレート（Cisbio、６６ＰＬ９６００５）において、細胞ライセートを２つの異なる特異的ＢＴＫ抗体（１つはEu^{3+}-Cryptate ＦＲＥＴドナーとコンジュゲートされ、１つはｄ２ＦＲＥＴアクセプターとコンジュゲートされる）と混ぜ合わせた。アッセイ対照には、Eu^{3+}-Cryptate ＦＲＥＴドナー抗体のみを有する細胞ライ

セートを含有するウェルと、両方のＨＴＲＦ抗体、及びCisbioにより提供される細胞又は対照ライセートを含まない溶解緩衝液を含有するウェルとが含まれる。ＨＴＲＦ比は、（６６５ｎｍにおけるアクセプターシグナル／６２０ｎｍにおけるドナーシグナル）ｘ１０^{4}として計算した。バックグラウンドＨＴＲＦレベルは、ドナー抗体を含有するがアクセプター抗体を含有しない対照ウェルから決定した。バックグラウンドＨＴＲＦレベルをすべてのサンプルから差し引いた。ＤＭＳＯ処置細胞のＨＴＲＦレベルに対するＨＴＲＦレベルとして読取り値を報告した。GraphPad Prism 7.02において４パラメータの非線形回帰を実施して、ＤＣ$_{50}$値を得た。ＤＣ$_{50}$値は表３に提供されており、ここで、Ａ＜５．０ｎＭ、５．０ｎＭ≦Ｂ≦１５ｎＭ、そして１５ｎＭ＜Ｃである。

【０８１０】

【表１２０】

表3: BTK分解活性。

化合物番号	細胞 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
1	-
2	C
3	C
4	C
5	C
6	C
7	C
8	B
9	C
10	B
11	A
12	B
13	B
14	C

化合物番号	細胞 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
15	A
16	B
17	A
18	B
19	B
20	A
21	B
22	B
23	B
24	B
25	B
26	B
27	B
28	B

【０８１１】

【表１２１】

化合物番号	細胞 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
29	A
30	B
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	B
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	B
59	A

化合物番号	細胞 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
60	A
61	A
62	C
63	C
64	C
65	C
66	A
67	C
68	-
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	B
77	A
78	A
79	C
80	A
81	C
82	A
83	A
84	C
85	A
86	A
87	A
88	C
89	B
90	B

【０８１２】

【表１２２】

化合物番号	細胞 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
91	A
92	B
93	A
94	A
95	B
96	C
97	C
98	A
99	A
100	C
101	A
102	A
103	A
104	B
105	C
106	B
107	C
108	B
109	A
110	A
111	B
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A

化合物番号	細胞 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
122	A
123	B
124	C
125	A
126	A
127	C
128	C
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	B
151	C
152	A

【０８１３】

【表１２３】

化合物番号	細胞 BTK HTRF TMD8: DC_{50}
153	A
154	A
155	A
156	A
157	B
158	B
159	B
160	A
161	B
162	A
163	A
164	B
165	B
166	A
167	C
168	A
169	A
170	A
171	A
172	A
173	A
174	A
175	A
176	A
177	A
178	B
179	A
180	C
181	B
182	A
183	C
184	B
185	C
186	C
187	C
188	C
189	C
190	B
191	B
192	A
193	A

【０８１４】

実施例６７：Aiolos分解アッセイ

フローサイトメトリーアッセイ

［0998］凍結ヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を解凍し、ＤＭＳＯ又は化合物で２４時間処理してから固定し、Foxp3/Transcription Factor Fixation/Permeabilizationキット（eBioscience, 00-5523）を用いて透過処理した。ＣＤ２０（Biolegend 302330）、ＣＤ３（BD Pharmingen 552127）、及びAiolos（Biolegend 371106+）に対するフルオロフォアーコンジュゲート抗体により細胞を染色した。追加のＤＭＳＯ処理ＰＢＭＣセットを、ＣＤ２０、ＣＤ３、及びAlexaFluor 647－コンジュゲートマウスＩｇ

Ｇ１アイソタイプ対照抗体（Biolegend 400136）に対して染色した。Attune NxT Acoustic Focusing Flow Cytometer（Thermo-Fisher A29004）を用いて染色細胞を分析し、FlowJo（ｖ１０．５．３）及びGraphPad Prism（ｖ７．００）ソフトウェアを用いてデータを分析した。Ｂ細胞（ＣＤ２０＋ＣＤ３－）及びＴ細胞（ＣＤ３＋ＣＤ２０－）に対して単一のリンパ球をゲーティングし、各集団についての幾何平均蛍光強度（ＭＦＩ）を計算した。各集団についてアイソタイプ対照のＭＦＩを計算し、バックグラウンド染色を定量化するために使用した。以下の式を用いて、各化合物処理サンプルについてAiolos分解パーセントを計算した：

【数１】

$$分解\% = 100 \times \frac{(サンプルMFI - アイソトープMFI)}{(DMSO\ MFI - アイソトープMFI}$$

【０８１５】

［0999］ GraphPad Prism 7.02において４パラメータの非線形回帰を実施して、ＤＣ５０値を得た。AiolosＴ細胞のＤＣ５０値は表４に提供されており、ここで、Ａ＜１０．０ｎＭ、１０．０ｎＭ≦Ｂ≦１０００ｎＭ、そして１０００ｎＭ＜Ｃである。

【０８１６】

【表１２４】

表4: Aiolos分解活性。

化合物番号	Aiolos T細胞 DC_{50} (nM)	化合物番号	Aiolos T細胞 DC_{50} (nM)
14	C	61	C
17	B	64	B
25	A	75	C
29	C	78	B
30	A	92	A
31	B	99	C
34	B	123	C
37	B	155	B
38	B	156	A
51	B	157	C
53	B	166	C

【０８１７】

実施例６８：経口投与によるマウスＢＴＫ分解アッセイ

［1002］ ＣＤ－１又はＢＡＬＢ／ｃマウスのいずれかに化合物を投与することによって、本発明の化合物（実験化合物）の薬力学的プロファイルの決定方法を実施した。実験化合物を適切な製剤において調製し、事前の薬物動態学的及び耐容性の研究により得られたような適切な用量レベル及び頻度で強制経口投与（ＰＯ）により投与した。実験化合物の投与の後、フローサイトメトリー又はＨＴＲＦを用いて、血中又は脾細胞中のＢＴＫレベルを測定する。フローサイトメトリーによるＢＴＫレベルの評価のために、全血又は脾臓のいずれかをまずＡＣＫ　ＲＢＣ溶解緩衝液で処理して、赤血球の溶解を促進した。次に、残りの細胞を、ＣＤ４５、ＴＣＲβ及びＣＤ４５Ｒ（Ｂ２２０）に対するフルオロフォアーコンジュゲート抗体で染色した。細胞ペレットを１ｘＰＢＳで洗浄し、固定し、Foxp3/Transcription Factor Fixation/Permeabilizationキットを用いて２４時間透過処理した。次に、非コンジュゲートＢＴＫ抗体を用いて細胞を細胞内染色し、フルオロフォ

アーコンジュゲート二次抗体で検出した。Attune NxT Acoustic Focusing Flow Cytometer（Thermo-Fisher A29004）において染色細胞を流し、FlowJo（ｖ１０．５．３）及びGraphPad Prism（ｖ７．００）ソフトウェアを用いてデータを分析した。ＣＤ４５＋ＴＣＲβ－Ｂ２２０＋で定義されるＢ細胞及びＣＤ４５＋ＴＣＲβ＋Ｂ２２０－で定義されるＴ細胞に対してリンパ球をゲーティングした。Ｂ細胞及びＴ細胞についてＢＴＫの幾何平均蛍光強度（ＭＦＩ）を計算した。以下に記載される式を用いて、各実験化合物で処理したサンプルのＢＴＫ分解パーセントを計算した：

【数２】

$$\text{分解\%} = 100 \times \frac{(\text{処理サンプル B細胞 BTK MFI} - \text{処理サンプル T細胞 BTK MFI})}{(\text{媒体 B細胞 BTK MFI} - \text{媒体 T細胞 BTK MFI})}$$

【０８１８】

［1003］実験化合物、すなわち本発明の化合物で、経口投薬において有意なＢＴＫ分解を実証した化合物は、表５に要約される。

【０８１９】

【表１２５】

表5: マウスモデルにおける経口バイオアベイラビリティ

化合物番号	経口バイオアベイラビリティ
44	Yes
70	Yes
71	Yes
72	Yes
73	Yes
74	Yes
131	Yes
150	Yes

【０８２０】

他の実施形態

［1005］本発明はその詳細な説明と共に記載されているが、上記の記載は、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲を説明し、それを限定しないことが意図されることは理解されるべきである。他の態様、利点、及び修正は、以下の特許請求の範囲の範囲内である。

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*13/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/00	
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ	*19/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/00	
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*27/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/00	
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｐ	*37/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ｃ０７Ｄ	*413/14*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	413/14	
Ｃ０７Ｄ	*417/14*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/14	
Ｃ０７Ｄ	*471/04*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/04	１１３
Ｃ０７Ｄ	*471/10*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/10	１０１
Ｃ０７Ｄ	*487/04*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	１３７
Ｃ０７Ｄ	*487/10*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	１４１
Ｃ０７Ｄ	*491/107*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/10	
Ｃ０７Ｄ	*498/10*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	491/107	
			Ｃ０７Ｄ	498/10	

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/887,812
(32)優先日　令和1年8月16日(2019.8.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/745,786
(32)優先日　平成30年10月15日(2018.10.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/901,984
(32)優先日　令和1年9月18日(2019.9.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者　ロビンズ，ダニエル ダブリュー．
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４１５８，サンフランシスコ，オーウェンズ ストリート １７００，スイート ２０５，ニューリックス セラピューティクス，インコーポレイテッド内
(72)発明者　サンズ，アーサー ティー．
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４１５８，サンフランシスコ，オーウェンズ ストリート １７００，スイート ２０５，ニューリックス セラピューティクス，インコーポレイテッド内
(72)発明者　マッキントッシュ，ジョエル
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４１５８，サンフランシスコ，オーウェンズ ストリート １７００，スイート ２０５，ニューリックス セラピューティクス，インコーポレイテッド内
(72)発明者　ミハリッチ，ジェフリー
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４１５８，サンフランシスコ，オーウェンズ ストリート １７００，スイート ２０５，ニューリックス セラピューティクス，インコーポレイテッド内
(72)発明者　ウー，ジェフリー
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４１５８，サンフランシスコ，オーウェンズ ストリート

１７００，スイート ２０５，ニューリックス セラピューティクス，インコーポレイテッド内
(72)発明者 加藤 大輔
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４１５８，サンフランシスコ，オーウェンズ ストリート１７００，スイート ２０５，ニューリックス セラピューティクス，インコーポレイテッド内
(72)発明者 ワイス，ダリア
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４１５８，サンフランシスコ，オーウェンズ ストリート１７００，スイート ２０５，ニューリックス セラピューティクス，インコーポレイテッド内
(72)発明者 ペン，グー
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４１５８，サンフランシスコ，オーウェンズ ストリート１７００，スイート ２０５，ニューリックス セラピューティクス，インコーポレイテッド内
審査官 谷尾 忍

(56)参考文献
国際公開第２０１８／０９８２７５（WO，Ａ１）
特表２０１６－５３９１５２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１２－５２９５３５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１６／１６９９８９（WO，Ａ１）
国際公開第２０１８／１０６８７０（WO，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ４０１／１４
Ａ６１Ｋ ３１／４９７
Ａ６１Ｋ ３１／４９８５
Ａ６１Ｋ ３１／５０１
Ａ６１Ｋ ３１／５３７７
Ｃ０７Ｄ ４１３／１４
Ｃ０７Ｄ ４１７／１４
Ｃ０７Ｄ ４７１／０４
Ｃ０７Ｄ ４７１／１０
Ｃ０７Ｄ ４８７／０４
Ｃ０７Ｄ ４８７／１０
Ｃ０７Ｄ ４９１／１０７
Ｃ０７Ｄ ４９８／１０
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）