(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-503971
(P2025-503971A)
(43)公表日　令和7年2月6日(2025.2.6)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D	*417/14*	*(2006.01)*	C07D	417/14		CSP　4C084
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	45/00		4C086
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	35/00		

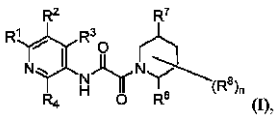
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全332頁）　最終頁に続く

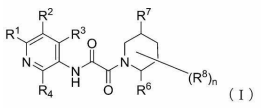
(21)出願番号　特願2024-544447(P2024-544447)
(86)(22)出願日　令和5年1月26日(2023.1.26)
(85)翻訳文提出日　令和6年9月5日(2024.9.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/011658
(87)国際公開番号　WO2023/146989
(87)国際公開日　令和5年8月3日(2023.8.3)
(31)優先権主張番号　63/303,497
(32)優先日　令和4年1月26日(2022.1.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　523032777
タンゴ 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 マサチューセッツ ０２２１５， ボストン， ブルックライン アベニュー ２０１， スイート ９０１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

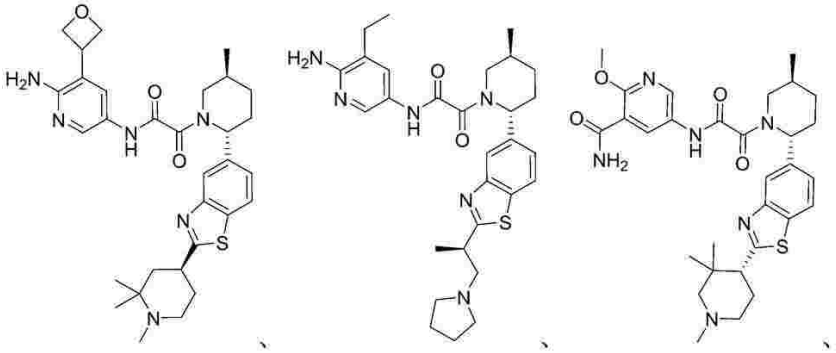
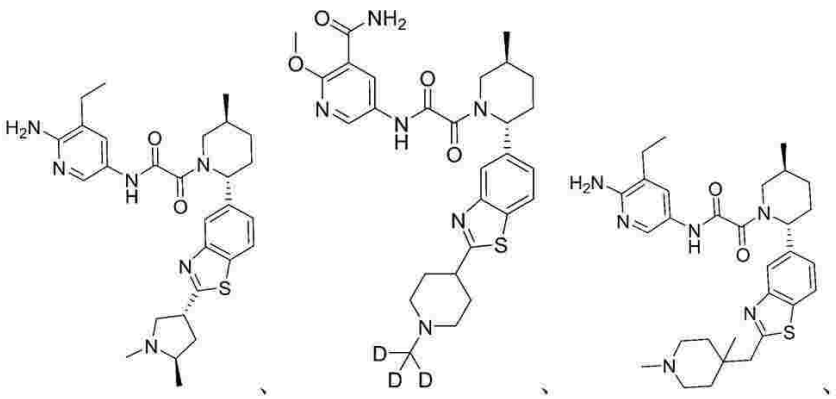
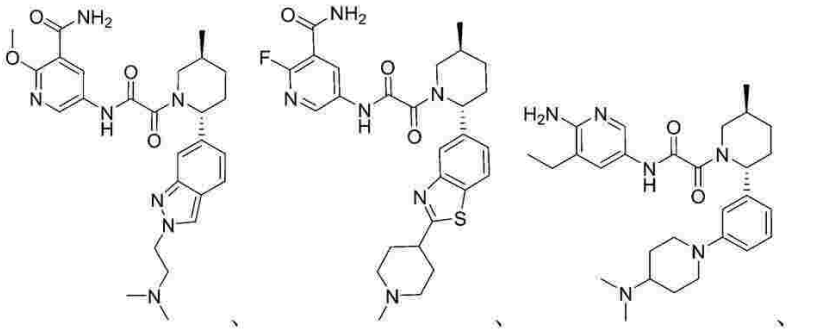
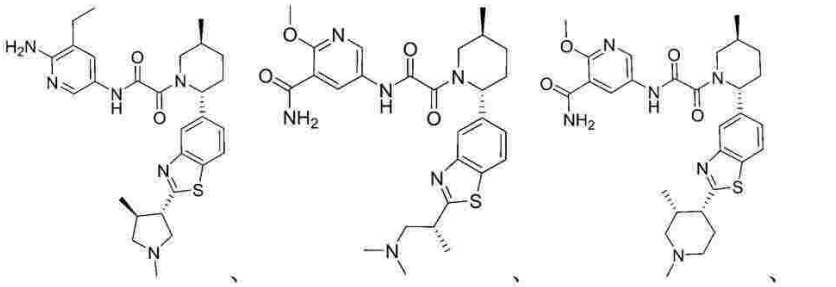
(54)【発明の名称】　化合物及び使用方法

(57)【要約】
式（Ｉ）の化合物：（Ｉ）、及びその薬学的に許容される塩、ならびにその医薬組成物、調製プロセス、及び治療方法が提供され、式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^6、R^7、R^8、及びｎは、本明細書で定義される通りであり、化合物は、表１の化合物からなる群から選択される。一態様では、表１の化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。一実施形態では、本明細書で定義される表１の化合物またはその薬学的に許容される塩からの化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、第２の治療剤をさらに含む。

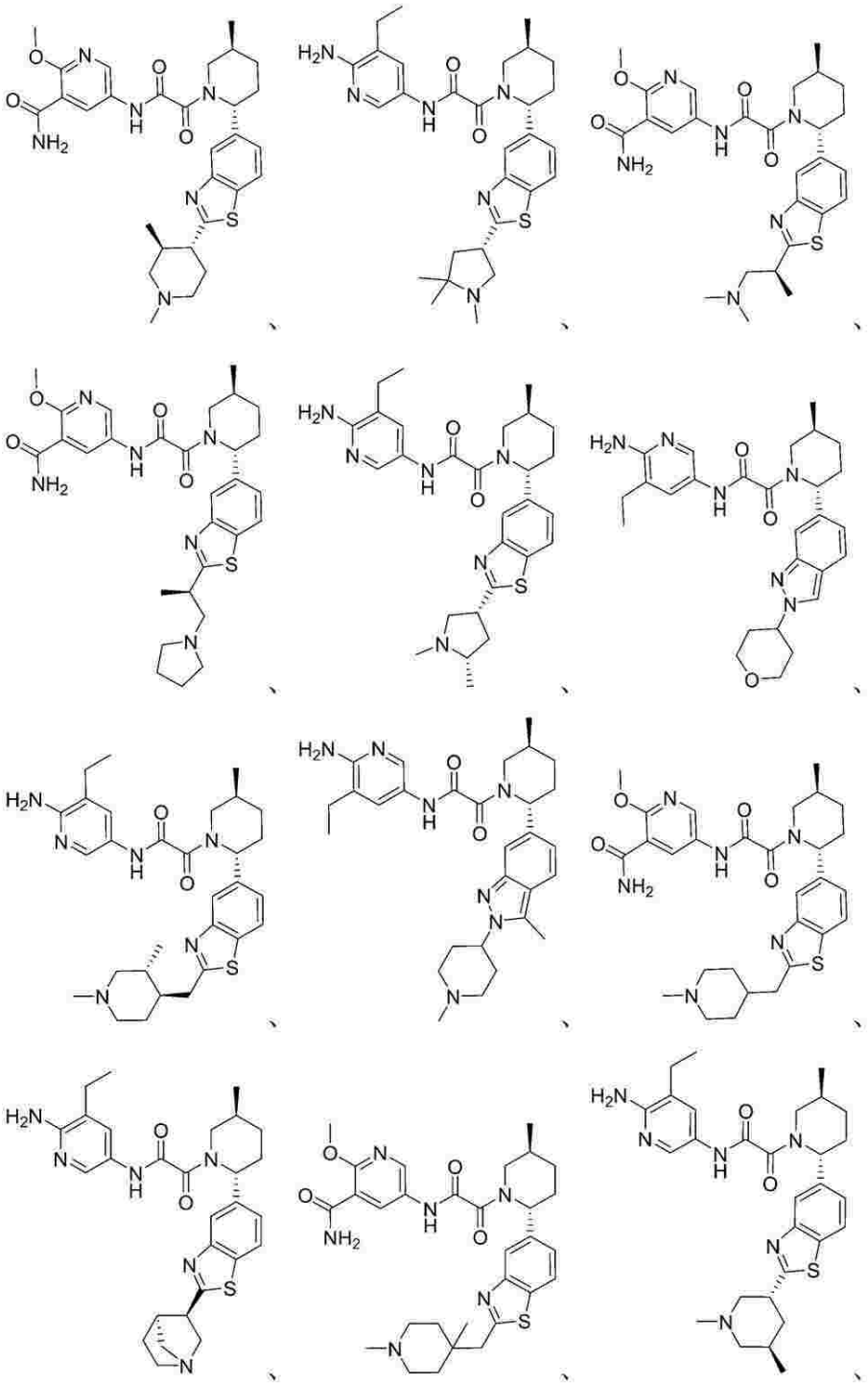

(I),


（Ｉ）

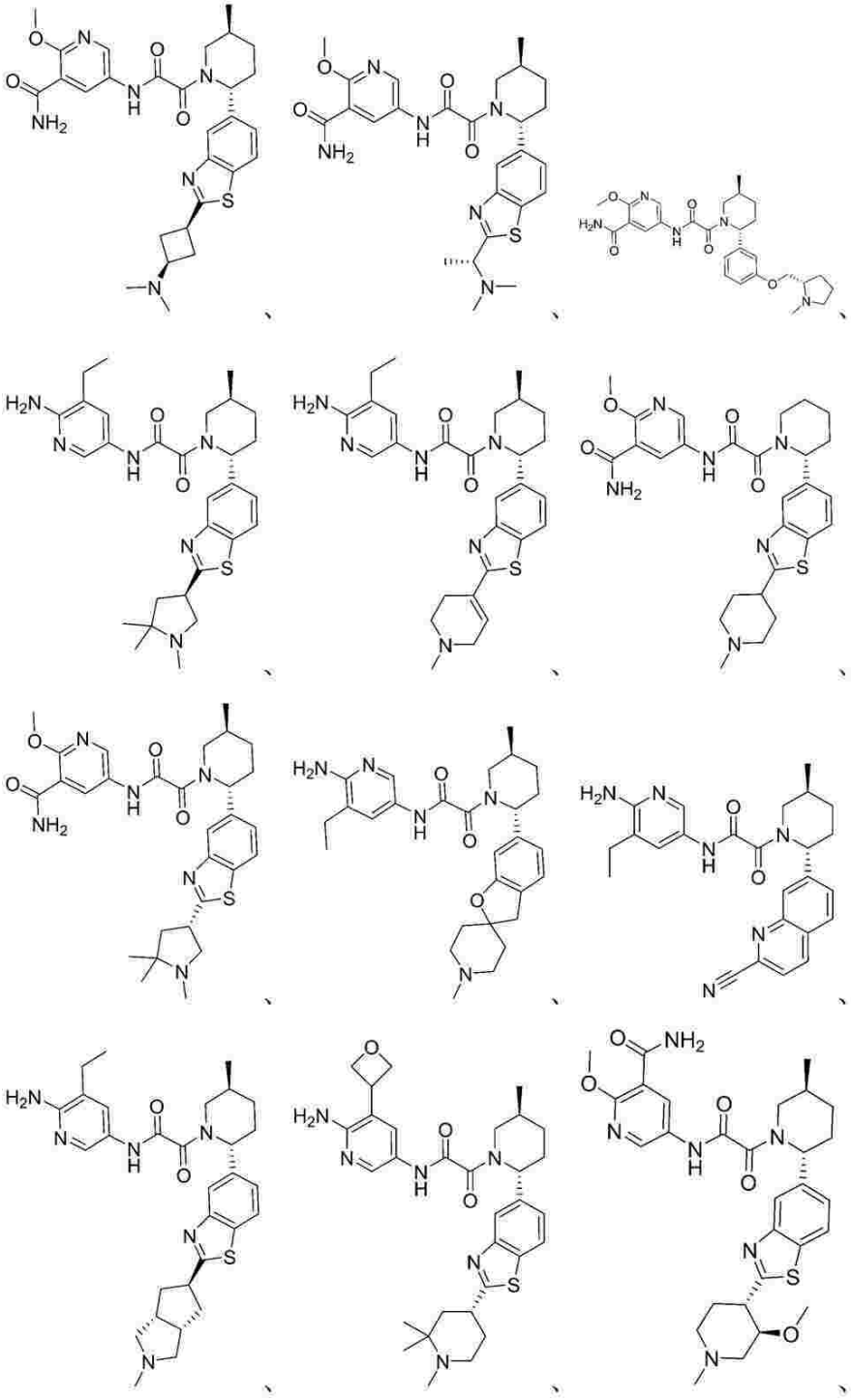
【特許請求の範囲】
【請求項１】
【化１－１】

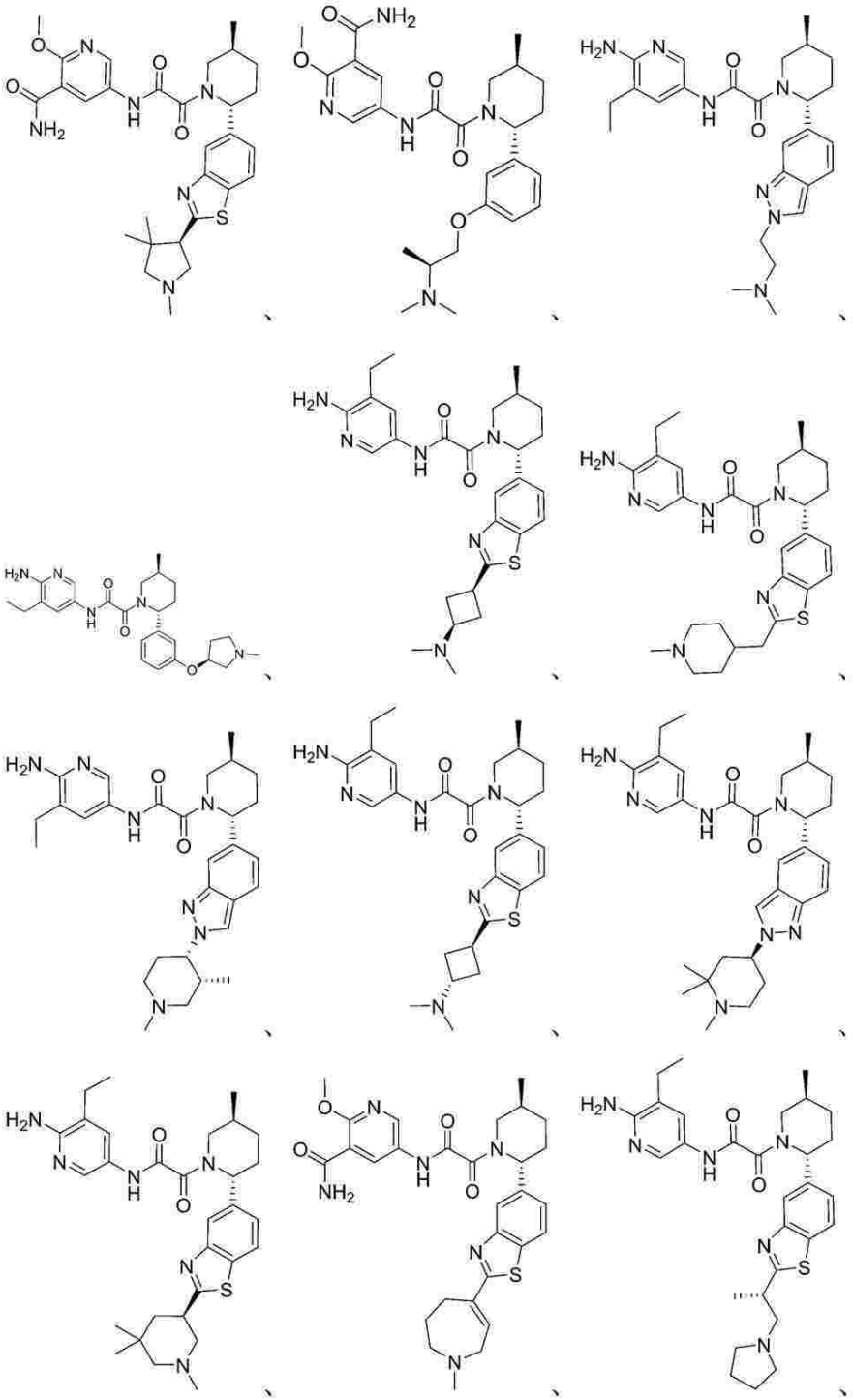
【化１－２】



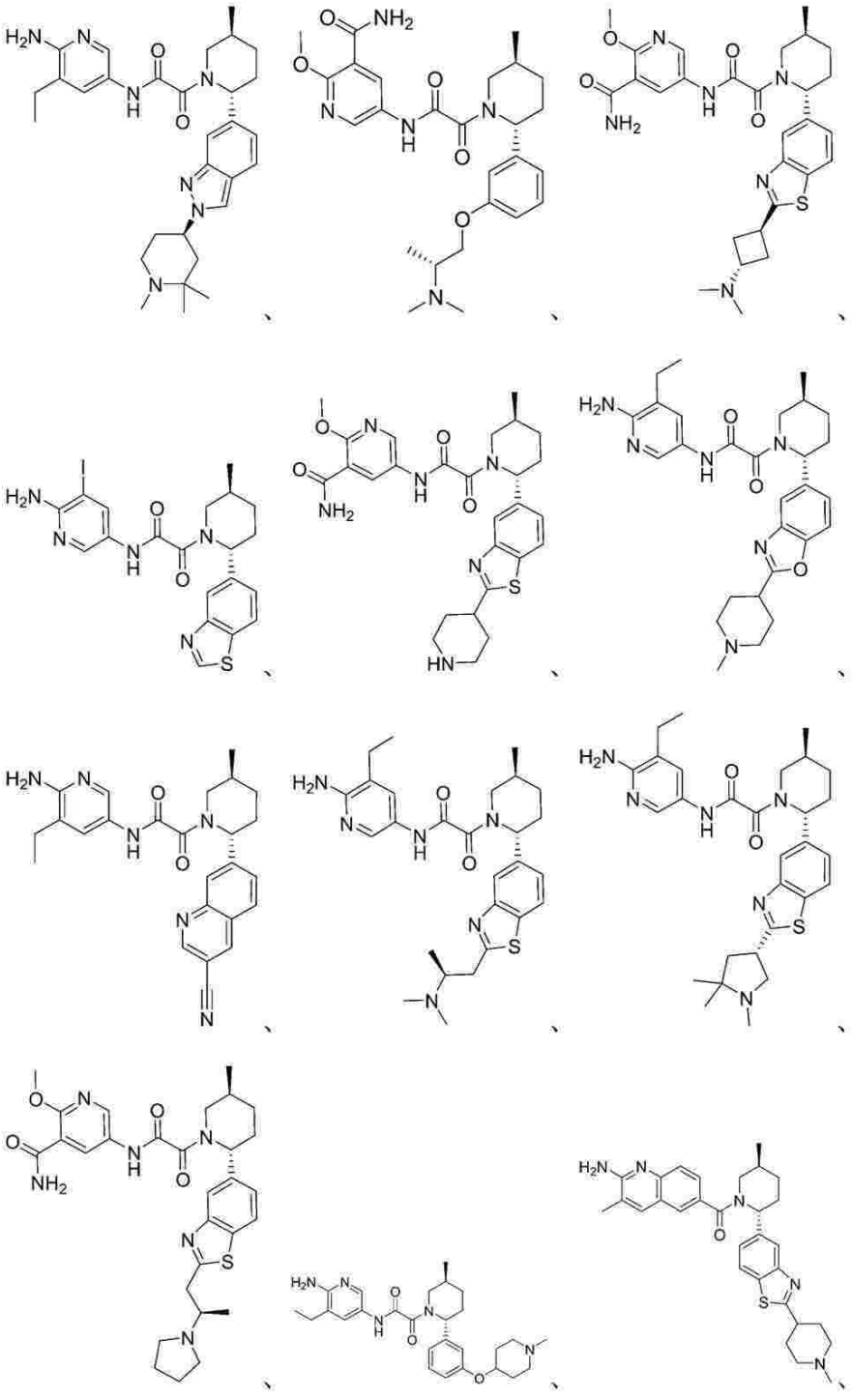
【化１－３】



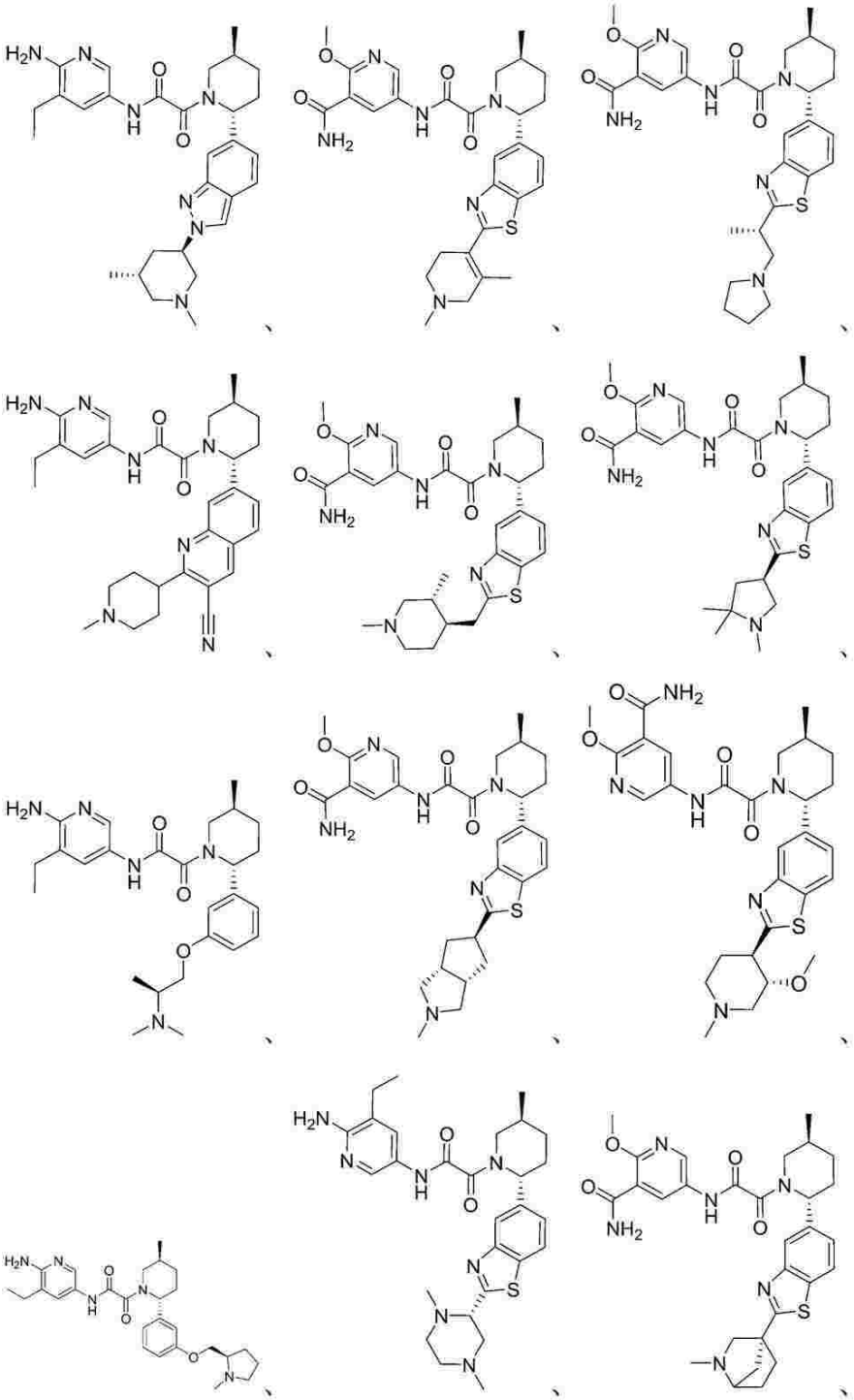
【化１－４】



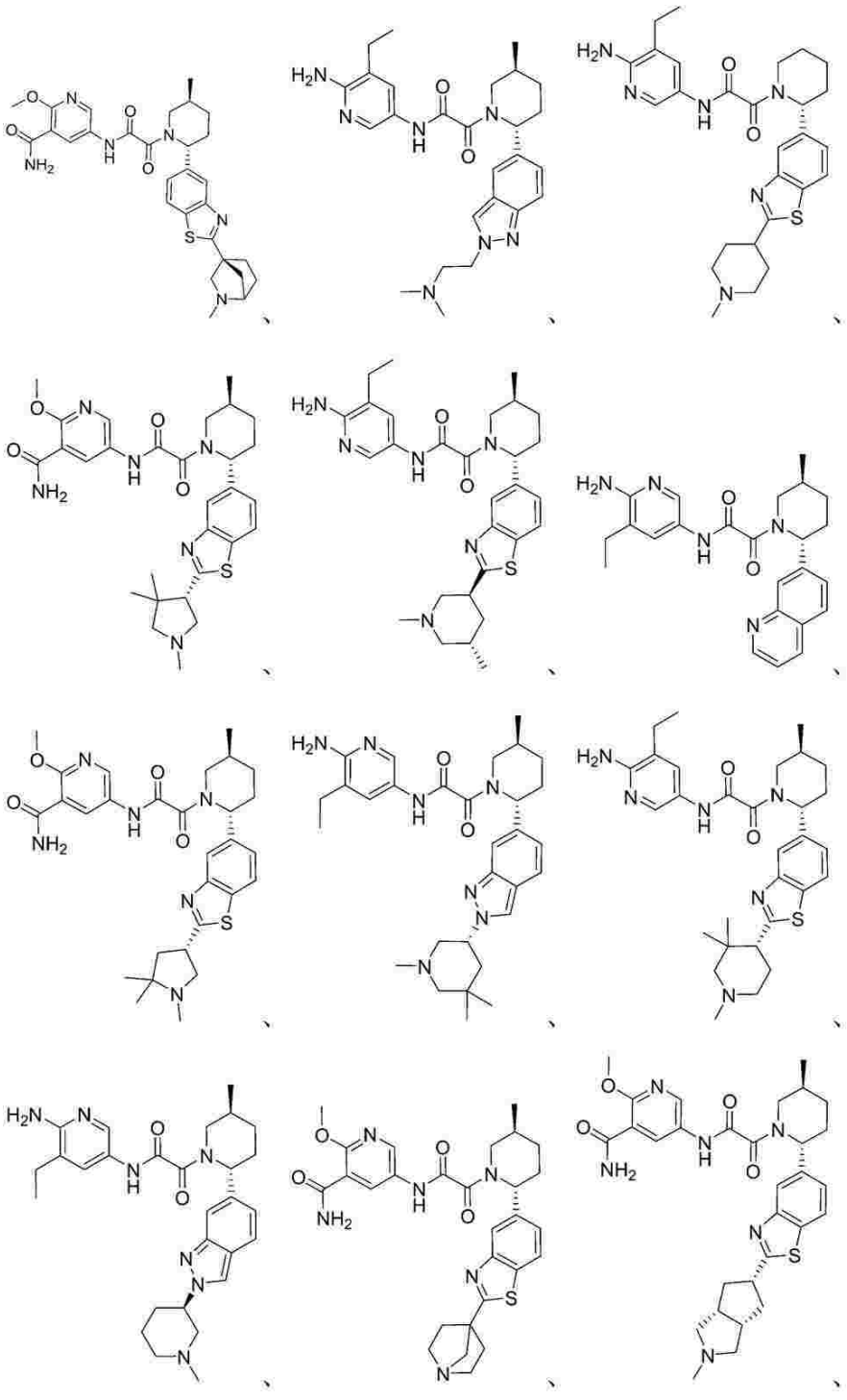
【化１－５】



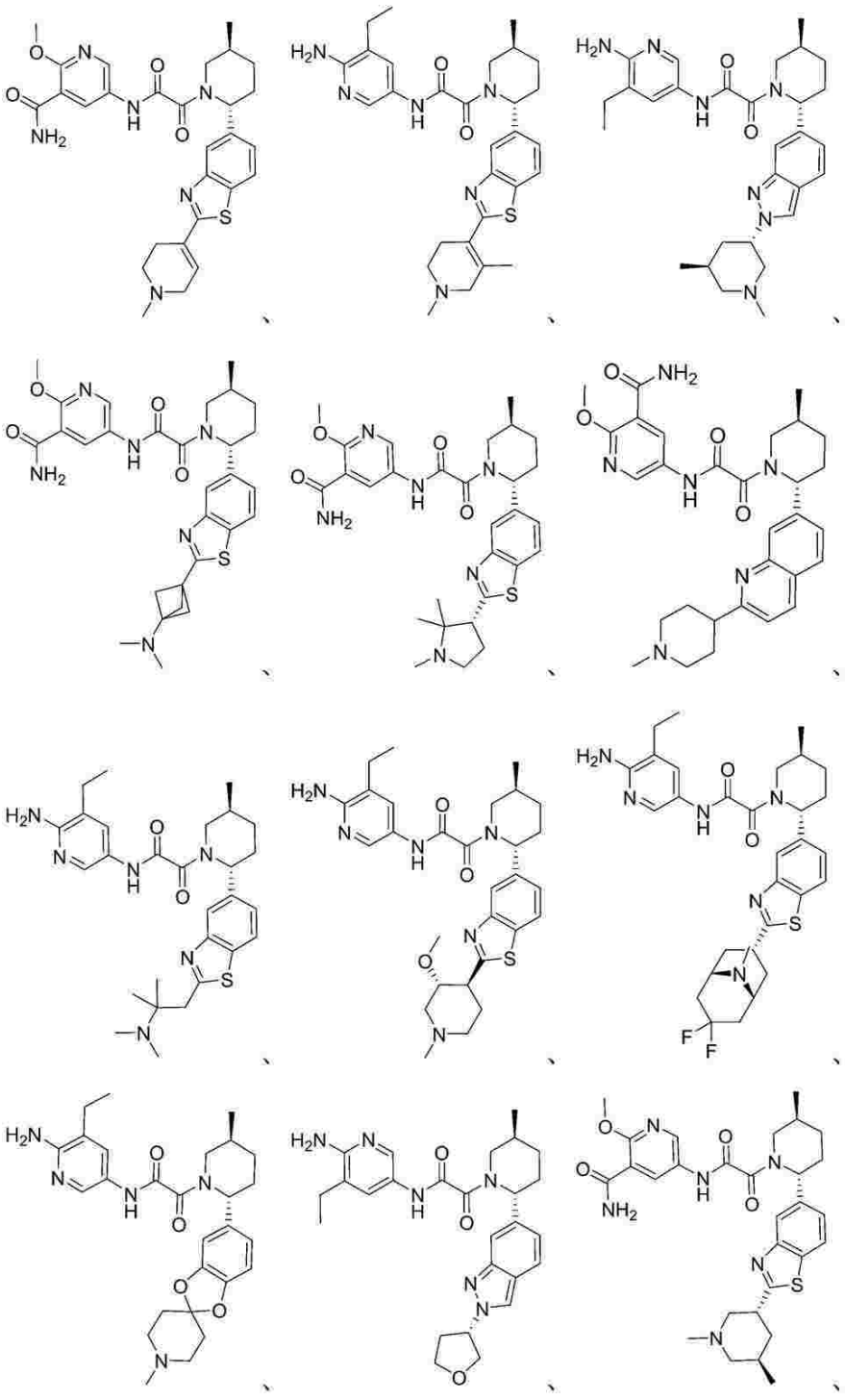
【化１－６】



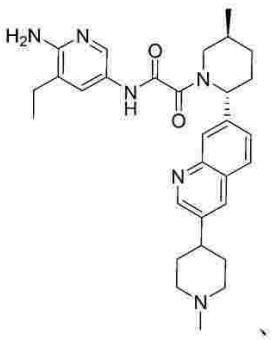
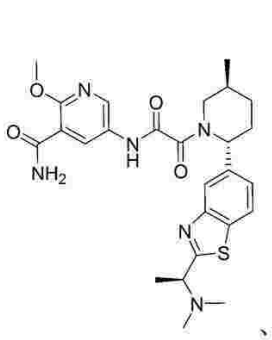
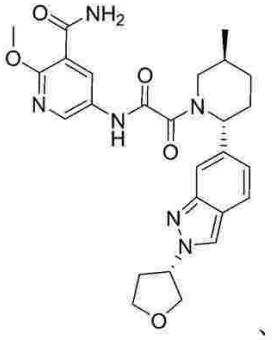
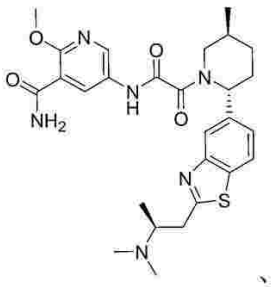
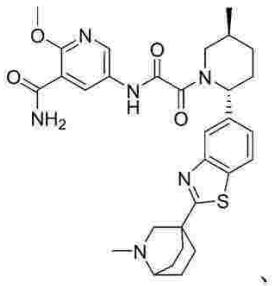
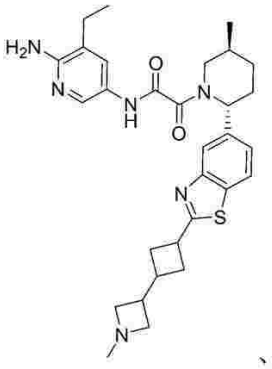
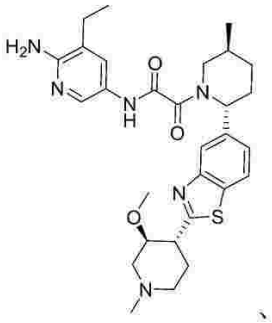
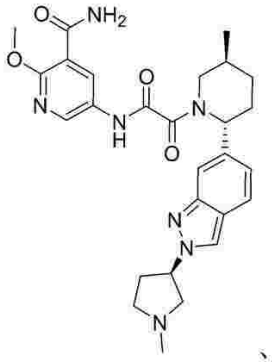
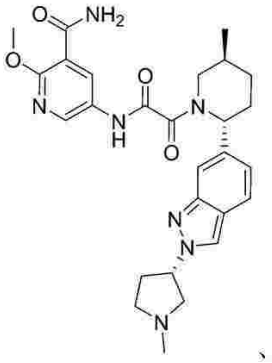
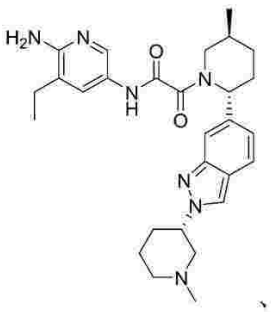
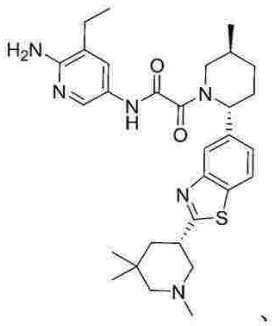
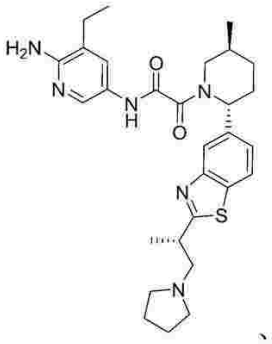
【化１－７】



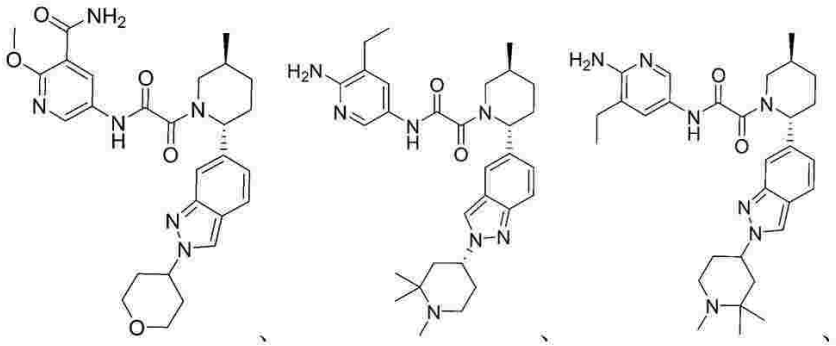
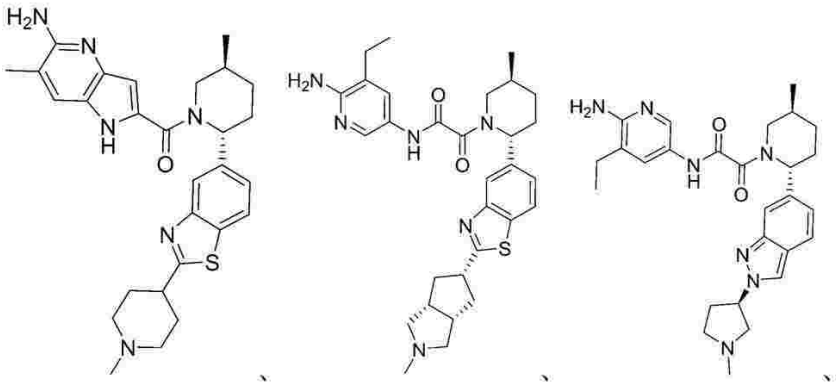
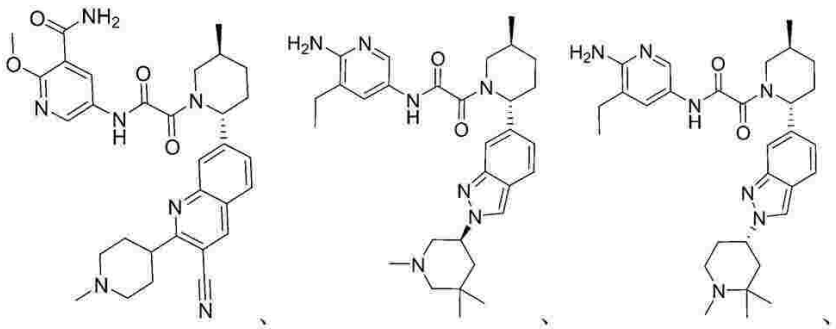
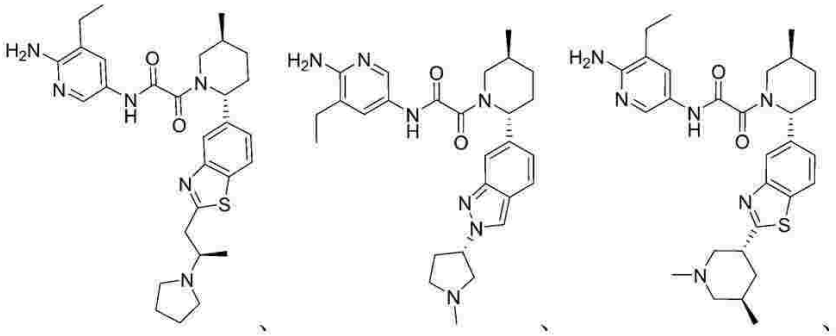
【化１－８】



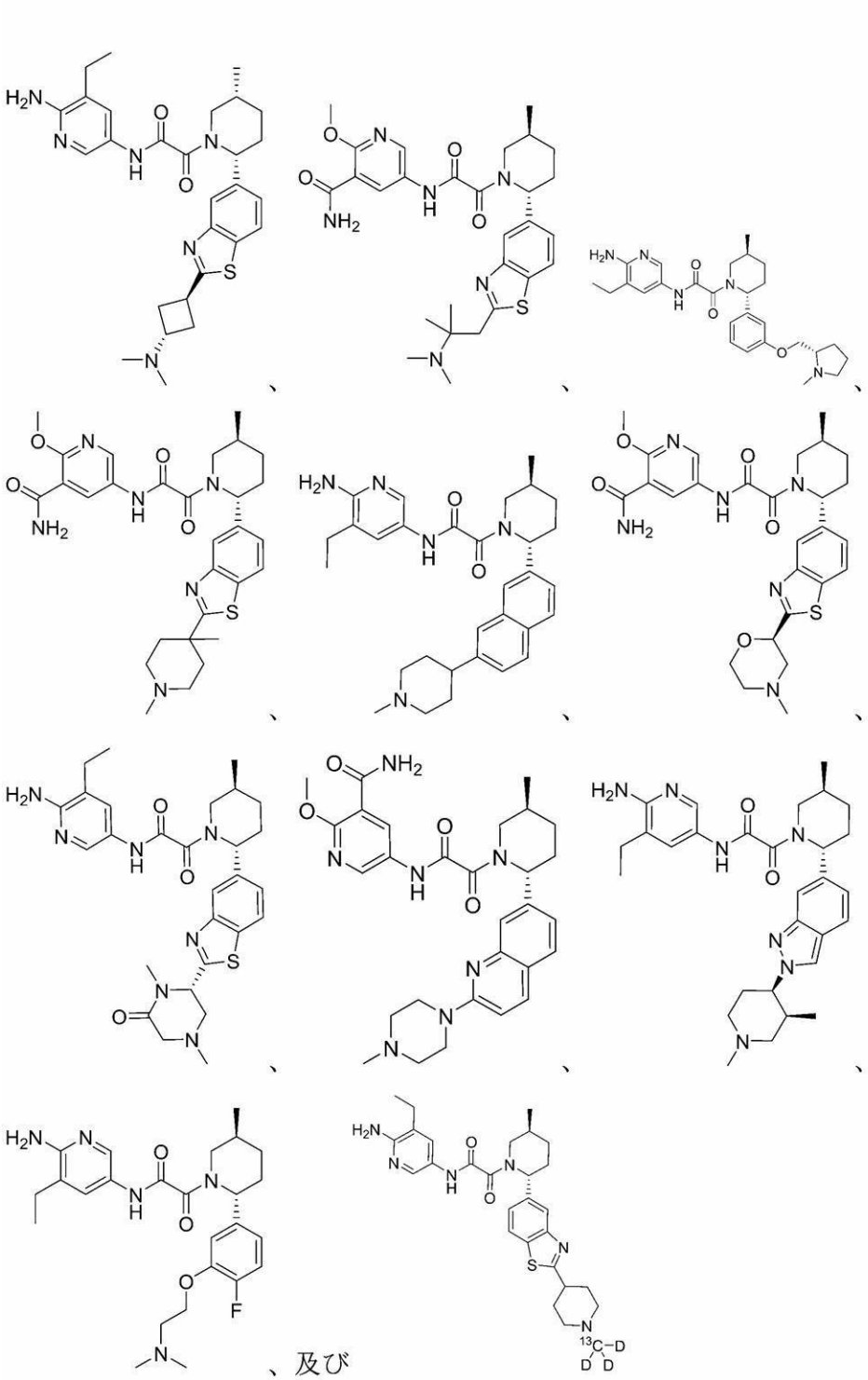
【化１－９】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１－１０】

【化１－１１】



からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

請求項１に記載の化合物、また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と、を含む、医薬組成物。

【請求項３】

第２の治療剤をさらに含む、請求項２に記載の医薬組成物。

【請求項４】

ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、有効量（例えば、治療有効量）の請求項１に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項２に記載の薬学的に許容される組成物を前記対

象に投与することによる、前記方法。
【請求項５】
前記化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または組成物が、第２の治療剤と組み合わせて投与される、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、有効量（例えば、治療有効量）の請求項３に記載の薬学的に許容される組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【請求項７】
前記疾患が、増殖性疾患である、請求項４～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
前記疾患が、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記がんが、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
がんの治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、
ａ）前記対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを評価するステップであって、前記ＭＴＡレベルが、直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）、または間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、前記ステップ、
ｂ）前記試験試料を参照と比較するステップであって、前記参照と比較した前記試験試料中のＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、前記対象の前記がんがＰＲＭＴ５阻害剤による治療的処置に応答することが示される、前記ステップ、ならびに
ｃ）治療有効量の請求項１に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項２もしくは３に記載の組成物を、ステップｂ）で特定された前記対象に投与するステップを含む、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年１月２６日に出願された米国仮出願第６３／３０３，４９７号に対する優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれ、全ての目的のために本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本明細書に提供されるのは、化合物、ならびにその組成物及び方法である。いくつかの実施形態では、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）を阻害するための化合物が提供される。いくつかの実施形態では、がんなどの疾患または障害の治療方法が提供される。
【背景技術】
【０００３】
タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）は、細胞周期の進行、アポトーシス、及びＤＮＡ損傷応答の調節を含む、必須の細胞機能を調節するＩＩ型アルギニンメチルトランスフェラーゼである（Ｋｏｈ，Ｃ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｍｏｌ Ｂｉｏ Ｒｅｐ ２０１５、Ｗｕ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓ

ｃｏｖｅｒｙ ２０２１）。ＭＴＡＰは、ポリアミン合成の産物であるメチルチオアデノシン（ＭＴＡ）からメチオニンをリサイクルする６段階のプロセスであるメチオニンサルベージ経路における重要な酵素である。ＭＴＡＰの損失は、その基質であるＭＴＡの蓄積を引き起こし、これはＳＡＭ競合性ＰＲＭＴ５阻害剤として機能することが報告されている（Ｋｒｕｙｋｏｖ ｅｔ ａｌ．，２０１６、Ｍａｒｊｏｎ ｅｔ ａｌ．，２０１６、及びＭａｒｋａｒｏｖ ｅｔ ａｌ．，２０１６）。ｓｈＲＮＡを使用したゲノム全体の遺伝子変動スクリーニングからのデータは、特にＭＴＡＰ欠失癌細胞株におけるＰＲＭＴ５活性の選択的必要性を示唆している（Ｋｒｕｙｋｏｖ ｅｔ ａｌ．，２０１６、Ｍａｒｊｏｎ ｅｔ ａｌ．，２０１６、及びＭａｒｋａｒｏｖ ｅｔ ａｌ．，２０１６）。これらの細胞株におけるＭＴＡＰ欠失によって引き起こされるＭＴＡの蓄積は、ＰＲＭＴ５を部分的に阻害し、これらの細胞を追加のＰＲＭＴ５阻害に対して選択的に感受性にすると考えられている。

【０００４】

ＭＴＡ不競合、非競合、または混合モード様式で、またはＭＴＡ協調的結合様式で結合することによってＭＴＡの蓄積に影響するＰＲＭＴ５阻害剤は、ＭＴＡＰ欠失腫瘍細胞に対する選択性を示し得る。いくつかのＰＲＭＴ５阻害剤は、現在、治療用途（例えば、がんの治療）のために探索されているが、現在、ＭＴＡＰ欠失癌細胞株に対する選択性を示す米国食品医薬品局によって承認されたそのようなＰＲＭＴ５療法は存在しない。

したがって、がんなどの疾患を治療するためのＰＲＭＴ５阻害剤の必要性が存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】Ｋｏｈ，Ｃ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｍｏｌ Ｂｉｏ Ｒｅｐ ２０１５

【非特許文献２】Ｗｕ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ２０２１

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００６】

一態様では、表１の化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【０００７】

一実施形態では、本明細書で定義される表１の化合物またはその薬学的に許容される塩からの化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、第２の治療剤をさらに含む。

【０００８】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、有効量（例えば、治療有効量）の本明細書で定義される表１の化合物から選択される化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される組成物を対象に投与することによる、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、第２の治療剤と組み合わせて投与される。

【０００９】

一実施形態では、がんの治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、

ａ）当該対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを評価するステップであって、ＭＴＡレベルが、直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）または間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、

ｂ）試験試料を参照と比較するステップであって、参照と比較した当該試験試料中のＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、当該対象のがんがＰＲＭＴ５阻害剤による治療的処置に応答することが示される、ステップ、ならびに

ｃ）有効量（例えば、治療有効量）の表１の化合物から選択される化合物またはその医

薬組成物を、ステップｂ）で特定した対象に投与するステップを含む、方法を提供する。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
本明細書における開示は、例示的な方法、パラメータなどを提示する。しかしながら、そのような説明は、本開示の範囲に対する限定として意図されるものではなく、代わりに、例示的な実施形態の説明として提供されることを認識されたい。
【００１１】
本明細書に一般的に記載されるように、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積に関連する増殖性障害（例えば、がん）の治療に有用なＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤である化合物（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）が提供される。
【００１２】
いくつかの実施形態では、ＭＴＡ不競合、非競合性、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤、またはＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積に関連する増殖性疾患（例えば、がん）の治療に有用なＭＴＡ協同結合剤である化合物（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）が提供される。
【００１３】
定義
本開示で使用される場合、以下の単語及びフレーズは、特に明示的に示されない限り、またはそれらが使用される文脈がそうでないことを示す場合を除き、一般に、以下に記載される意味を有することが意図される。
【００１４】
ＭＴＡＰ
「ＭＴＡＰ」は、本明細書で使用される場合、Ｓ－メチル－５’－チオアデノシンホスホリラーゼとしても知られる、メチオニンサルベージ経路のメチルチオアデノシンホスホリラーゼという酵素を指し、ＢＤＭＦ、ＤＭＳＦＨ、ＤＭＳＭＦＨ、ＬＧＭＢＦ、ＭＳＡＰ、及びｃ８６ｆｕｓとしても知られる。外部ＩＤ：ＯＭＩＭ：１５６５４０　ＭＧＩ：１９１４１５２　ＨｏｍｏｌｏＧｅｎｅ：１８３８　ｃｈＥＭＢＬ：４９４１　ＧｅｎｅＣａｒｄｓ：ＭＴＡＰ遺伝子；Ｅｎｔｒｅｚ　４５０７；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿００２４５１；位置：Ｃｈｒ　９：２１．８～２１．９３Ｍｂ。「野生型」ＭＴＡＰとは、ＮＭ＿００２４５１によってコードされるか、または同じアミノ酸配列（ＮＰ＿００２４４２）を有することを意味する。（Ｓｃｈｍｉｄ　ｅｔ　ａｌ．Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　２０００，１９，ｐｐ５７４７－５４）。
本明細書で使用される場合、「ＭＴＡＰ欠損（ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ）」、「ＭＴＡＰ欠損（ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）」、「ＭＴＡＰ－ｎｕｌｌ」などの用語は、対照、例えば、参照または正常または非がん性細胞におけるものと比較して、ＭＴＡＰの翻訳後修飾、産生、発現、レベル、安定性及び／または活性が著しく減少した細胞（がん細胞、細胞株、組織、組織型、腫瘍などを含むが、これらに限定されない）を指す。減少は、少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％または９０％であり得る。いくつかの実施形態では、減少は少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、減少は少なくとも５０％である。「ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積（ＭＴＡＰ－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ　ａｎｄ／ｏｒ　ＭＴＡ　ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｎｇ）」、「ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積（ＭＴＡＰ－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ　ａｎｄ／ｏｒ　ＭＴＡ－ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｎｇ）」、「ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ上方制御」などの用語は、細胞（複数可）などに関して、細胞（複数可）などのいずれかが、ＭＴＡＰを欠損している、及び／またはＭＴＡを過剰産生する、もしくは蓄積することを示す。ＭＴＡＰ欠損細胞は、ＭＴＡＰ遺伝子が変異、欠失、または転写的にサイレンシングされている細胞を含む。非限定的な例として、ＭＴＡＰ欠損細胞は、ホモ接合性欠失を有し得る。ＭＴＡＰノックダウンは致死性ではない。いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損細胞は、ＣＤＫＮ２Ａ欠損でもある。ＭＴＡＰ欠損は、当該技術分野において既知の任意の試薬または技術、例えば、ＭＴＡＰに対する抗体を利用する免疫組織化学、及び／またはゲノムシーケ

ンシング、及び／またはＭＴＡＰ配列の少なくとも１２の連続ヌクレオチド（ｎｔ）の配列を含む少なくとも１つのプローブもしくはプライマー（プライマーは約３０ｎｔ以下である）を利用する核酸ハイブリダイゼーション及び／または増幅を使用して検出され得る。

【００１５】

「ＭＴＡＰ欠損関連」もしくは「ＭＴＡＰ欠損（ＭＴＡＰ－ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ）」もしくは「ＭＴＡＰ欠損（ＭＴＡＰ　ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ）」疾患（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）または「ＭＴＡＰ欠損と関連する」疾患（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）または「ＭＴＡＰ欠損を特徴とする」疾患（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）などは、かなりの数の細胞がＭＴＡＰ欠損である病気（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）を指す。例えば、ＭＴＡＰ欠損関連疾患では、１つ以上の疾患細胞で、ＭＴＡＰの翻訳後修飾、産生、発現、レベル、安定性及び／または活性が著しく減少し得る。ＭＴＡＰ欠損関連疾患の例としては、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫を含むが、これらに限定されないがんが挙げられるが、これらに限定されない（図１を参照のこと）。ＭＴＡＰ欠損関連疾患に罹患した患者では、一部の疾患細胞（例えば、がん細胞）がＭＴＡＰ欠損であり得る一方で、他の細胞はそうではない可能性がある。同様に、一部の疾患細胞がＭＴＡ蓄積の場合がある一方で、他の細胞はそうではない。

したがって、本開示は、これらの組織、または任意の他の組織の疾患に関与する治療方法を包含し、ＭＴＡＰ欠損細胞及び／またはＭＴＡ蓄積細胞の増殖が、ＰＲＭＴ５阻害剤の投与によって阻害され得る。

ＭＴＡＰ欠損である一部のがん細胞は、ＣＤＫＮ２Ａも欠損し、これらの細胞では、ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子またはその産物の翻訳後修飾、産生、発現、レベル、安定性及び／または活性が低下する。ＭＴＡＰ及びＣＤＫＮ２Ａの遺伝子は、染色体９ｐ２１上で近接し、ＭＴＡＰは、ＣＤＫＮ２Ａのおよそ１００ｋｂのテロメア側に位置する。多くのがん細胞型は、ＣＤＫＮ２Ａ／ＭＴＡＰ喪失（両遺伝子の喪失）を持つ。したがって、いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損細胞は、ＣＤＫＮ２Ａも欠損している。

【００１６】

ＭＴＡ及びＭＴＡ蓄積

「ＭＴＡ」とは、メチル－チオアデノシン、Ｓ－メチル－５’－チオアデノシン、［５’デオキシ－５’－（メチルチオ）－ｆｌ－Ｄ－リボフラノシル］アデニン、５’－メチル－チオアデノシン、５’－デオキシ、５’－メチルチオアデノシンなどとしても知られるＰＲＭＴ５阻害因子を意味する。ＭＴＡは、ＰＲＭＴ５メチルトランスフェラーゼ活性を選択的に阻害する。ＭＴＡは、ＭＴＡＰの唯一の知られている異化基質である。「ＭＴＡ蓄積」、「ＭＴＡ過剰産生」、「ＭＴＡ上方制御」などの用語は、ＭＴＡの産生、レベル及び／または安定性の著しい増加を有する細胞（がん細胞、細胞株、組織、組織型、腫瘍などを含むが、これらに限定されない）を指す。ＭＴＡ蓄積細胞は、細胞が正常または非がん性細胞のＭＴＡの産生、レベル及び／または安定性よりも、少なくとも約２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、または１００％を超える高いＭＴＡの産生、レベル及び／または安定性を含む細胞を含む。いくつかの実施形態では、ＭＴＡ蓄積細胞は、細胞が正常または非がん性細胞のＭＴＡの産生、レベル及び／または安定性よりも、少なくとも２０％高いＭＴＡの産生、レベル及び／または安定性を含む細胞を含む。いくつかの実施形態では、ＭＴＡ蓄積細胞は、細胞が正常または非がん性細胞のＭＴＡの産生、レベル及び／または安定性よりも、少なくとも５０％高いＭＴＡの産生、レベル及び／または安定性を含む細胞を含む。試験試料（例えば、ＭＴＡ蓄積について試験されるがん細胞などの細胞）及び参照試料、ならびに他の細胞、組織、試料な

どにおけるＭＴＡ蓄積の決定は、当該技術分野において既知の任意の方法を使用して実施され得る。ＭＴＡを検出するためのそのような方法としては、非限定的な例として、Ｓｔｅｖｅｎｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ａ．２０１０，１２１７，ｐｐ３２８２－３２８８、及びＫｉｒｏｖｓｋｉ　ｅｔ　ａｌ．Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．２０１１，１７８，ｐｐ１１４５－１１５２、ならびに当該文献で引用される参考文献に記載されるような液体クロマトグラフィー－エレクトロスプレーイオン化－タンデム質量分析（ＬＣ－ＥＳＩ－ＭＳ／ＭＳ）が挙げられる。ＭＴＡＰの喪失は、ＭＴＡの蓄積と関連している（Ｗｉｌｌｉａｍｓ－Ａｓｈｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．１９８２，３１，ｐｐ２７７－２８８、及びＬｉｍｍ　ｅｔ　ａｌ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ．２０１３，４９，Ｉｓｓｕｅ　６。

【００１７】

「ＭＴＡ蓄積関連」、「ＭＴＡ蓄積（ＭＴＡ－ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｏｎ）」、「ＭＴＡ蓄積（ＭＴＡ－ａｃｃｕｍｕｌａｔｉｎｇ）」、「ＭＴＡ過剰産生」、「ＭＴＡ上方制御」疾患（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）または「ＭＴＡ蓄積と関連する」疾患（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）または「ＭＴＡ蓄積を特徴とする」疾患（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）などは、かなりの数の細胞がＭＴＡ蓄積である病気（例えば、増殖性疾患、例えば、がん）を指す。ＭＴＡ蓄積疾患の例としては、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫を含むが、これらに限定されないがんが挙げられるが、これらに限定されない（図１を参照のこと）。ＭＴＡＰ欠損関連疾患に罹患した患者では、一部の疾患細胞（例えば、がん細胞）がＭＴＡＰ欠損であり得る一方で、他の細胞はそうではない可能性がある。

ＭＴＡ蓄積疾患を有するか、またはそれを有すると診断されている患者では、一部の細胞がＭＴＡ蓄積の場合がある一方で、他の細胞はそうではない。

【００１８】

正常細胞とＭＴＡＰ欠失／ＭＴＡ蓄積細胞との間の治療ウィンドウの増加は、ＭＴＡと不競合的にＰＲＭＴ５と結合する阻害剤を使用することによって達成され得る。本明細書で使用される場合、「不競合結合」及び「不競合阻害」ならびに「協同的結合」及び「協同的阻害」（例えば、ＭＴＡ不競合結合、ＭＴＡ不競合阻害、ＭＴＡ協同的結合、ＭＴＡ協同的阻害）は、補因子（例えば、ＭＴＡ）の存在下では、補因子が存在しない場合の同じ阻害剤の結合よりも増加する、阻害剤とタンパク質（例えば、ＰＲＭＴ５）との結合を指す。当該技術分野において既知のＰＲＭＴ５阻害剤は、一般にＳＡＭ（Ｓ－アデノシルメチオニン）不競合的またはＳＡＭ競合的のいずれかである。野生型及びＭＴＡＰ－ｎｕｌｌ細胞中のＳＡＭの濃度は類似しているため、これらの阻害剤は、両方の細胞型に類似した効力で結合すると予想される。対照的に、ＭＴＡ協同的（及びＳＡＭ競合的またはＳＡＭと比較してＭＴＡとの協同性の増強を示すいずれかの）阻害剤は、高濃度のＭＴＡの存在下で明らかにより大きな効力で結合し、それゆえ正常細胞と比較してＭＴＡ蓄積細胞におけるＰＲＭＴ５の選択的阻害をもたらすことになる。

【００１９】

本明細書でさらに記載される通り、がん細胞、がん型、またはがんを有する対象は、「ＰＲＭＴ５阻害剤の感度が高い」、「ＰＲＭＴ５阻害剤による治療に対して感度が高い」、「ＰＲＭＴ５治療阻害に対して感度が高い」か、あるいはＰＲＭＴ５阻害剤による治療の影響を受けやすい場合に、例えば、そのＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積特性を理由として同様の用語で記載される。

【００２０】

ＰＲＭＴ５

「ＰＲＭＴ５」は、本明細書で使用される場合、ＨＲＭＴ１Ｌ５、ＩＢＰ７２、ＪＢＰ１、ＳＫＢ１、またはＳＫＢ１Ｈｓとしても知られる、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５の遺伝子またはタンパク質である外部ＩＤＯＭＩＭ：６０４０４５、ＭＧＩ：１３５１６４５、ＨｏｍｏｌｏＧｅｎｅ：４４５４、ＣｈＥＭＢＬ：１７９５１１６、ＧｅｎｅＣａｒｄｓ：ＰＲＭＴ５遺伝子；ＥＣ番号　２．１．１．１２５．Ｅｎｓｅｍｂｌ　ＥＮＳＧ０００００１００４６２；ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｏ１４７４４；Ｅｎｔｒｅｚ　Ｇｅｎｅ　ＩＤ：１０４１９；ＲｅｆＳｅｑ（ｍＲＮＡ）：ＮＭ＿００１０３９６１９。マウスホモログは、ＮＭ＿０１３７６８である。

ＰＲＭＴ５などのメチルトランスフェラーゼは、補因子のＳ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭまたはＡｄｏＭｅｔとしても知られる）からヒストンタンパク質のリジンまたはアルギニン残基への、１～３個のメチル基の転移を触媒する。アルギニンのメチル化は、ヒトの９つの異なるタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（ＰＲＭＴ）によって行われる。３種類のメチルアルギニン種が存在する：（１）モノメチルアルギニン（ＭＭＡ）、（２）Ｉ型メチルトランスフェラーゼ（ＰＲＭＴ１、ＰＲＭＴ２、ＰＲＭＴ３、ＣＡＲＭ１、ＰＲＭＴ６及びＰＲＭＴ８）によって生成される、非対称性ジメチルアルギニン（ＡＤＭＡ）、ならびに（３）ＩＩ型メチルトランスフェラーゼ（ＰＲＭＴ５及びＰＲＭＴ７）によって生成される、対称性ジメチルアルギニン（ＳＤＭＡ）。ＰＲＭＴ１及びＰＲＭＴ５は、それぞれ主要な非対称性及び対称性アルギニンメチルトランスフェラーゼである。ＰＲＭＴ５は、Ｈ３Ｒ８及びＨ４Ｒ３（Ｈ４Ｒ３ｍｅ２）でヒストンの対称性ジメチル化を促進する。Ｈ４Ｒ３の対称性メチル化は転写抑制と関連し、ＤＮＭＴ３Ａの結合部位として機能し得る。ＰＲＭＴ５喪失によって、ＤＮＭＴ３Ａ結合及び遺伝子活性の減少がもたらされる。腫瘍抑制遺伝子ＳＴ７及びケモカインＲＮＡＴＥＳ、ＩＰ１０、ＣＸＣＬ１１は、ＰＲＭＴ５によって標的とされ、サイレンシングされる。ＷＯ２０１１／０７９２３６。

【００２１】

追加の基質としては、Ｅ２Ｆ１、ｐ５３、ＥＧＦＲ及びＣＲＡＦが挙げられる。ＰＲＭＴ５は、Ｇ１／Ｓ移行中に共調節因子ＷＤＲ７７（ＣＤＫ４基質のＭＥＰ５０としても知られる）を含む多タンパク質複合体の一部である。リン酸化は、ＰＲＭＴ５／ＷＤＲ７７活性を増加させる。ＷＤＲ７７は、複合体の非触媒成分であり、結合パートナー及び基質との相互作用を媒介する。ＰＲＭＴ５は、相互排他的方法でｐＩＣＩｎまたはＲｉｏＫ１アダプタータンパク質とも相互作用し、複雑な組成及び基質特異性を調節し得る。

【００２２】

ＰＲＭＴ５は、いくつかの複合体と相互作用する場合に、アルギニンのメチル化によってその基質に正または負のいずれかの影響を及ぼし、ＲＮＡプロセシング、シグナル伝達、転写調節、及び生殖細胞発生を含む、様々な細胞プロセスに関与する。ＰＲＭＴ５は、ｅＩＦ４Ｅ発現及びｐ５３翻訳を調節する主要な生存促進因子である。ＰＲＭＴ５はｐ５３依存性アポトーシスを誘発し、様々ながん細胞を腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）関連アポトーシス誘導リガンド（ＴＲＡＩＬ）に対して、非形質転換細胞のＴＲＡＩＬ耐性に影響を与えることなく感作させる。

【００２３】

「ＰＲＭＴ５阻害剤」という用語は、ＰＲＭＴ５の産生、レベル、活性、発現または存在を阻害できる任意の化合物を指す。これらとしては、非限定的な例として、遺伝子の転写、ＲＮＡの成熟、ｍＲＮＡの翻訳、タンパク質の翻訳後修飾、タンパク質の酵素活性、タンパク質と基質との相互作用などを阻害する任意の化合物が挙げられる。本用語はまた、活性部位のＡＴＰ競合阻害、タンパク質構造のアロステリック調節、タンパク質間相互作用の破壊によるか、またはＰＲＭＴ５タンパク質の転写、翻訳、翻訳後修飾、もしくは安定性の阻害によるかのいずれかで、ＰＲＭＴ５タンパク質の細胞機能を阻害する任意の作用物質を指す。

【００２４】

いくつかの実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤は、ＰＲＭＴ５と相互作用し、ＰＲＭＴ５

機能に必要な別の化合物、タンパク質または他の分子と競合する。
非限定的な例として、ＰＲＭＴ５阻害剤は、補因子Ｓ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭまたはＡｄｏＭｅｔとしても知られる）と競合し得る。
いくつかの実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤は、ＭＴＡと競合しない。いくつかの実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤はＭＴＡと競合せず、ＳＡＭと競合する。
いくつかの実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤は、ＭＴＡと競合せず、ＳＡＭとも競合しないが、ＳＡＭ複合体と比較してＭＴＡ複合体に対してより高い効力で結合する。
【００２５】
化学的定義
特定の官能基及び化学用語の定義は、以下でさらに詳細に記載される。化学元素は、Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５th Ｅｄ．の見返しに従って特定され、特定の官能基は、一般に本明細書に記載される通り定義される。追加的に、有機化学の一般原則、同様に特定の官能部分及び反応性は、Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，１９９９、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５th Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１、Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８９、及びＣａｒｒｕｔｈｅｒｓ，Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３rdＥｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，１９８７に記載される。
【００２６】
本明細書に記載される化合物は、１つ以上の不斉中心を含み得、したがって、様々な異性体型、例えば、鏡像異性体及び／またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載される化合物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオマーもしくは幾何異性体の形態であり得るか、またはラセミ混合物及び１つ以上の立体異性体に富む混合物を含む、立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）ならびにキラル塩の形成及び結晶化を含む、当業者に既知の方法によって混合物から単離され得るか、または好ましい異性体が非対称合成によって調製され得る。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８１）、Ｗｉｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５（１９７７）、Ｅｌｉｅｌ，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，ＮＹ，１９６２）、及びＷｉｌｅｎ，Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ｐ．２６８（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，Ｅｄ．，Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ，ＩＮ １９７２）を参照のこと。本明細書は、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、及びあるいは、様々な異性体の混合物として本明細書に記載される化合物をさらに包含する。
【００２７】
組成物の「鏡像異性体過剰率」（「ｅ．ｅ．」）または「鏡像異性体過剰％」（「％ｅ．ｅ．」）は、本明細書で使用される場合、組成物中に存在する他の鏡像異性体に対する１つの鏡像異性体の過剰を指す。例えば、組成物は、１つの鏡像異性体、例えば、Ｓ鏡像異性体を９０％、及び他方の鏡像異性体、すなわち、Ｒ鏡像異性体を１０％含有し得る。
ｅ．ｅ．＝（９０－１０）／１００＝８０％。
【００２８】
したがって、９０％の１つの鏡像異性体及び１０％の他方の鏡像異性体を含有する組成物は、８０％の鏡像異性体過剰率を有すると言われる。

【００２９】
組成物の「ジアステレオマー過剰率」（「ｄ．ｅ．」）または「ジアステレオマー過剰％」（「％ｄ．ｅ．」）は、本明細書で使用される場合、組成物中に存在する１つ以上の異なるジアステレオマーに対する１つのジアステレオマーの過剰を指す。例えば、組成物は、１つのジアステレオマーを９０％、及び１つ以上の異なるジアステレオマーを１０％含有し得る。
ｄ．ｅ．＝（９０－１０）／１００＝８０％。
【００３０】
したがって、９０％の１つのジアステレオマー及び１０％の１つ以上の異なるジアステレオマーを含有する組成物は、８０％のジアステレオマー過剰率を有すると言われる。
代替の実施形態では、本明細書に記載される化合物はまた、１つ以上の同位体置換を含む場合がある。例えば、水素は、^{2}Ｈ（Ｄもしくは重水素）または^{3}Ｈ（Ｔもしくはトリチウム）の場合があり、炭素は、例えば、^{13}Ｃまたは^{14}Ｃの場合があり、酸素は、例えば、^{18}Ｏの場合があり、窒素は、例えば、^{15}Ｎの場合があるなどである。他の実施形態では、特定の同位体（例えば、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{18}Ｏ、または^{15}Ｎ）は、化合物の特定の部位を占める元素の全同位体存在度の少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または少なくとも９９．９％を表し得る。
【００３１】
式中、
【化１】

は、それに直接結合した部分の立体化学が特定されない単結合である。
値の範囲が列挙される場合、範囲内の各値及び部分範囲を包含することが意図される。例えば、「Ｃ$_{1-6}$アルキル」は、Ｃ$_{1}$、Ｃ$_{2}$、Ｃ$_{3}$、Ｃ$_{4}$、Ｃ$_{5}$、Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{1-6}$、Ｃ$_{1-5}$、Ｃ$_{1-4}$、Ｃ$_{1-3}$、Ｃ$_{1-2}$、Ｃ$_{2-6}$、Ｃ$_{2-5}$、Ｃ$_{2-4}$、Ｃ$_{2-3}$、Ｃ$_{3-6}$、Ｃ$_{3-5}$、Ｃ$_{3-4}$、Ｃ$_{4-6}$、Ｃ$_{4-5}$、及びＣ$_{5-6}$アルキルを包含するように意図されている。
以下の用語は、それらとともに以下に提示される意味を有することが意図され、本発明の説明及び意図される範囲を理解するのに有用である。化合物、そのような化合物を含有する医薬組成物ならびにそのような化合物及び組成物を使用する方法を含む場合がある本発明を記載する場合、以下の用語は、存在する場合、別段の指示がない限り、以下の意味を有する。本明細書に記載される場合、以下に定義される部分のいずれかが様々な置換基で置換されてよく、各々の定義が、以下に示されるようなそれらの範囲内にそのような置換部分を含むことが意図されることも理解されるべきである。別段の記載がない限り、「置換された」という用語は、以下に示されるように定義される。「基」及び「ラジカル」という用語は、本明細書で使用される場合に交換可能であるとみなされ得ることがさらに理解されるべきである。冠詞「ａ」及び「ａｎ」は、冠詞の文法上の目的語のうち１つまたは２つ以上（すなわち、少なくとも１つ）を指すために本明細書で使用されてよい。例として、「類似体（ａｎ　ａｎａｌｏｇｕｅ）」は、１つの類似体または２つ以上の類似体を意味する。
【００３２】
「不飽和結合」という用語は、二重結合または三重結合を指す。
【００３３】
「不飽和」または「部分的に不飽和」という用語は、少なくとも１つの二重結合または

三重結合を含む部分を指す。
【００３４】
「飽和」という用語は、二重結合または三重結合を含有しない部分、すなわち、単結合のみを含有する部分を指す。
接尾辞「－エン（－ｅｎｅ）」を基に接辞することは、基が二価部分であることを示し、例えば、アルキレンはアルキルの二価部分であり、アルケニレンはアルケニルの二価部分であり、アルキニレンはアルキニルの二価部分であり、ヘテロアルキレンはヘテロアルキルの二価部分であり、ヘテロアルケニレンはヘテロアルケニルの二価部分であり、ヘテロアルキニレンはヘテロアルキニルの二価部分であり、カルボシクリレンはカルボシクリルの二価部分であり、ヘテロシクリレンはヘテロシクリルの二価部分であり、アリーレンはアリールの二価部分であり、ヘテロアリーレンはヘテロアリールの二価部分である。
【００３５】
「アジド」という用語は、ラジカル－N_3を指す。
「脂肪族」は、本明細書で定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、またはカルボシクリル基を指す。
「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基がシクロアルキル基で置換されているアルキルラジカルを指す。典型的なシクロアルキルアルキル基としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、及びシクロオクチルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【００３６】
「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキル基がヘテロシクリル基で置換されているアルキルラジカルを指す。典型的なヘテロシクリルアルキル基としては、ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、ピペラジニルエチル、モルホリニルエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。
「アラルキル」または「アリールアルキル」は、本明細書で定義されるアルキル及びアリールのサブセットであり、任意選択的に置換されたアリール基によって置換された任意選択的に置換されたアルキル基を指す。
「アルキル」は、１～２０個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基のラジカルを指す（「C_{1-20}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～１２個の炭素原子を有する（「C_{1-12}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～１０個の炭素原子を有する（「C_{1-10}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～９個の炭素原子を有する（「C_{1-9}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～８個の炭素原子を有する（「C_{1-8}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～７個の炭素原子を有する（「C_{1-7}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個の炭素原子を有する（「C_{1-6}アルキル」、本明細書では「低級アルキル」とも称される）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～５個の炭素原子を有する（「C_{1-5}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～４個の炭素原子を有する（「C_{1-4}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～３個の炭素原子を有する（「C_{1-3}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～２個の炭素原子を有する（「C_{1-2}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１個の炭素原子を有する（C_1アルキル）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、２～６個の炭素原子を有する（「C_{2-6}アルキル」）。C_{1-6}アルキル基の例としては、メチル（C_1）、エチル（C_2）、ｎ－プロピル（C_3）、イソプロピル（C_3）、ｎ－ブチル（C_4）、ｔｅｒｔ－ブチル（C_4）、ｓｅｃ－ブチル（C_4）、イソ－ブチル（C_4）、ｎ－ペンチル（C_5）、３－ペンタニル（C_5）、アミル（C_5）、ネオペンチル（C_5）、３－メチル－２－ブタニル（C_5）、三級アミル（C_5）、及びｎ－ヘキシル（C_6）が

挙げられる。アルキル基の追加の例としては、ｎ－ヘプチル（Ｃ$_{7}$）、ｎ－オクチル（Ｃ$_{8}$）などが挙げられる。特に明記しない限り、アルキル基の各事例は、独立して、任意選択的に置換され、すなわち、非置換（「非置換アルキル」）または１個以上の置換基、例えば、１～５個の置換基、１～３個の置換基、または１個の置換基で置換される（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、非置換Ｃ$_{1-10}$アルキル（例えば、－ＣＨ$_{3}$）である。ある特定の実施形態では、アルキル基は、置換Ｃ$_{1-10}$アルキルである。一般的なアルキルの略称としては、Ｍｅ（－ＣＨ$_{3}$）、Ｅｔ（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）、^{i}Ｐｒ（－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$）、^{n}Ｐｒ（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）、^{n}Ｂｕ（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$）、または^{i}Ｂｕ（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$）が挙げられる。

【００３７】

「アルキレン」は、２個の水素が除去されて二価ラジカルを提供するアルキル基を指し、これは置換または非置換であってよい。非置換アルキレン基としては、メチレン（－ＣＨ$_{2}$－）、エチレン（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－）、プロピレン（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－）、ブチレン（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－）、ペンチレン（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－）、ヘキシレン（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－）などが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な置換アルキレン基、例えば、１個以上のアルキル（メチル）基で置換されているものとしては、置換メチレン（－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－、（－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$－）、置換エチレン（－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$－）、置換プロピレン（－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$－）などが挙げられるが、これらに限定されない。炭素の範囲または数が、特定のアルキレン基に提供される場合、範囲または数は、直鎖炭素二価鎖中の炭素の範囲または数を指すと理解される。アルキレン基は、本明細書に記載される１個以上の置換基で置換されるか、または非置換であってよい。

【００３８】

「アルケニル」とは、２～２０個の炭素原子、１個以上の炭素－炭素二重結合（例えば、１、２、３、または４個の炭素－炭素二重結合）、及び任意に１個以上の炭素－炭素三重結合（例えば、１、２、３、または４個の炭素－炭素三重結合）（「Ｃ$_{2-20}$アルケニル」）を有する、直鎖または分枝鎖炭化水素基のラジカルを指す。ある特定の実施形態では、アルケニルは、いずれの三重結合も含有しない。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～１０個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-10}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～９個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-9}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～８個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-8}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～７個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-7}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～６個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-6}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～５個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-5}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～４個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-4}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～３個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2-3}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{2}$アルケニル」）。１個以上の炭素－炭素二重結合は、内部（２－ブテニルなど）または末端（１－ブテニルなど）であり得る。Ｃ$_{2-4}$アルケニル基の例としては、エテニル（Ｃ$_{2}$）、１－プロペニル（Ｃ$_{3}$）、２－プロペニル（Ｃ$_{3}$）、１－ブテニル（Ｃ$_{4}$）、２－ブテニル（Ｃ$_{4}$）、ブタジエニル（Ｃ$_{4}$）などが挙げられる。Ｃ$_{2-6}$アルケニル基の例としては、前述のＣ$_{2-4}$アルケニル基、ならびにペンテニル（Ｃ$_{5}$）、ペンタジエニル（Ｃ$_{5}$）、ヘキセニル（Ｃ$_{6}$）などが挙げられる。アルケニルの追加の例としては、ヘプテニル（Ｃ$_{7}$）、オクテニル（Ｃ$_{8}$）、オクタトリエニル（Ｃ$_{8}$）などが挙げられる。特に明記しない限り、アルケニル基の各事例は、独立して、任意に置換され、すなわち、非置換（「非置換アルケニル」）または１個以上の置換基、例えば、１～５個の置換基、１～３

個の置換基、または１個の置換基で置換される（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、非置換C_{2-10}アルケニルである。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、置換C_{2-10}アルケニルである。

【００３９】

「アルキニル」とは、２～２０個の炭素原子、１個以上の炭素－炭素三重結合（例えば、１、２、３、または４個の炭素－炭素三重結合）、及び任意に１個以上の炭素－炭素二重結合（例えば、１、２、３、または４個の炭素－炭素二重結合）（「C_{2-20}アルキニル」）を有する、直鎖または分枝鎖炭化水素基のラジカルを指す。ある特定の実施形態では、アルキニルは、いずれの二重結合も含有しない。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～１０個の炭素原子を有する（「C_{2-10}アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～９個の炭素原子を有する（「C_{2-9}アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～８個の炭素原子を有する（「C_{2-8}アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～７個の炭素原子を有する（「C_{2-7}アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～６個の炭素原子を有する（「C_{2-6}アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～５個の炭素原子を有する（「C_{2-5}アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～４個の炭素原子を有する（「C_{2-4}アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～３個の炭素原子を有する（「C_{2-3}アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２個の炭素原子を有する（「C_2アルキニル」）。１つ以上の炭素－炭素三重結合は、内部（２－ブチニルなど）または末端（１－ブチニルなど）であり得る。C_{2-4}アルキニル基の例は、限定なく、エチニル（C_2）、１－プロピニル（C_3）、２－プロピニル（C_3）、１－ブチニル（C_4）、２－ブチニル（C_4）などを含む。C_{2-6}アルケニル基の例としては、前述のC_{2-4}アルキニル基、ならびにペンチニル（C_5）、ヘキシニル（C_6）などが挙げられる。アルキニルの追加の例としては、ヘプチニル（C_7）、オクチニル（C_8）などが挙げられる。特に明記しない限り、アルキニル基の各事例は、独立して、任意選択的に置換され、すなわち、非置換（「非置換アルキニル」）または１個以上の置換基、例えば、１～５個の置換基、１～３個の置換基、または１個の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、非置換C_{2-10}アルキニルである。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、置換C_{2-10}アルキニルである。

【００４０】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書で定義されるアルキル基であって、１個以上（例えば、１、２、３、または４個）のヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素、ホウ素、ケイ素、リン）を親鎖内にさらに含むものを指し、１個以上のヘテロ原子が、親炭素鎖内の隣接する炭素原子間に挿入される、及び／または１個以上のヘテロ原子が、炭素原子と親分子との間に、すなわち、結合点間に挿入される。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～１０個の炭素原子及び１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1-10}アルキル」）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～９個の炭素原子及び１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1-9}アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～８個の炭素原子及び１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1-8}アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～７個の炭素原子及び１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1-7}アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～６個の炭素原子及び１、２、または３個のヘテロ原子を有する基（「ヘテロC_{1-6}アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～５個の炭素原子及び１または２個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1-5}アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～４個の炭素原子及び１または２個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1-4}アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～３個の炭素原子及び１個のヘテロ原子

を有する飽和基（「ヘテロＣ１－３アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１～２個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１－２アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１個の炭素原子及び１個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ１アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、２～６個の炭素原子及び１または２個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ２－６アルキル」）である。特に明記しない限り、ヘテロアルキル基の各事例は、独立して、非置換（「非置換ヘテロアルキル」）または１個以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアルキル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロＣ１－１０アルキルである。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロＣ１－１０アルキルである。例示的なヘテロアルキル基としては、－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＮＨ（ＣＨ３）、－ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ２、－ＣＨ２ＣＨ２ＮＨ（ＣＨ３）、－ＣＨ２ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２が挙げられる。

【００４１】

「アリール」は、芳香族環系に提供される６～１４個の環炭素原子及びゼロヘテロ原子を有する単環または多環式（例えば、二環または三環式）４ｎ＋２芳香族環系（例えば、環状配列で共有される６、１０、または１４個のπ電子を有する）のラジカルを指す（「Ｃ６－１４アリール」）。いくつかの実施形態では、アリール基は、６個の環炭素原子（「Ｃ６アリール」、例えば、フェニル）を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ１０アリール」、例えば、１－ナフチル及び２－ナフチルなどのナフチル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、１４個の環炭素原子を有する（「Ｃ１４アリール」、例えば、アントラシル）。「アリール」は、上で定義されるようなアリール環が、１個以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合し、ラジカルまたは結合点がアリール環上にあり、そのような場合に、炭素原子の数が、アリール環系中の炭素原子の数を指定し続ける環系も含む。特に、アリール基としては、フェニル、ナフチル、インデニル、及びテトラヒドロナフチルが挙げられる。特に明記しない限り、アリール基の各事例は、独立して、任意に置換され、すなわち、非置換（「非置換アリール」）または１個以上の置換基で置換される（「置換アリール」）。ある特定の実施形態では、アリール基は、非置換Ｃ６－１４アリールである。ある特定の実施形態では、アリール基は、置換Ｃ６－１４アリールである。

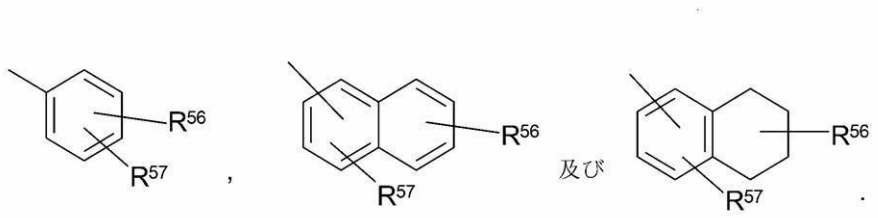
【００４２】

ある特定の実施形態では、アリール基は、ハロ、Ｃ１－Ｃ８アルキル、Ｃ１－Ｃ８ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ１－Ｃ８アルコキシ、及びアミノから選択される基のうちの１個以上で置換される。

【００４３】

代表的な置換アリールの例としては、以下が挙げられる。

【化２】



Ｒ５６及びＲ５７のうちの１個は、水素であってもよく、Ｒ５６及びＲ５７のうちの少なくとも１個は、各々独立して、Ｃ１－Ｃ８アルキル、Ｃ１－Ｃ８ハロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、アルカノイル、Ｃ１－Ｃ８アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ＮＲ５８ＣＯＲ５９、ＮＲ５８ＳＯＲ５９　ＮＲ５８ＳＯ２Ｒ５９、ＣＯＯアルキル、ＣＯＯアリール、ＣＯＮＲ５８Ｒ５９、ＣＯＮＲ５８ＯＲ５９、ＮＲ５８Ｒ５９、ＳＯ２ＮＲ５８Ｒ５９、Ｓ－アルキル、ＳＯアル

キル、SO_2アルキル、Sアリール、SOアリール、SO_2アリールから選択されるか、またはR^{56}及びR^{57}は、結合して、任意に、N、OもしくはSからなる群から選択される１個以上のヘテロ原子を含む５～８個の原子からなる環状環（飽和または不飽和）を形成してもよい。R^{60}及びR^{61}は、独立して、水素、C_1－C_8アルキル、C_1－C_4ハロアルキル、C_3－C_{10}シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、置換C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリール、または置換５～１０員ヘテロアリールである。

「縮合アリール」は、その環炭素のうち２つを、第２アリールもしくはヘテロアリール環またはカルボシクリルもしくはヘテロシクリル環と共有して有するアリールを指す。

【００４４】

「ヘテロアリール」は、５～１０員単環式または二環式の４ｎ＋２芳香族環系（例えば、環状配列において共有される６または１０個のπ電子を有する）のラジカルを指し、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される（「５～１０員ヘテロアリール」）。１個以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基では、結合点は、原子価に応じて、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、１個または両方の環に１個以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」は、上で定義されるようなヘテロアリール環が、１個以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合し、結合点がヘテロアリール環上にあり、そのような場合に、別段の指定がない限り、環員の数が、ヘテロアリール環系中の環員の数を指定し続ける環系を含む。「ヘテロアリール」は、上で定義されるヘテロアリール環が、１個以上のアリール基と縮合し、結合点がアリールまたはヘテロアリール環上のいずれかにあり、そのような場合に、環員の数が、縮合（アリール／ヘテロアリール）環系中の環員の数を指定する環系も含む。１個の環がヘテロ原子を含有しない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）では、結合点はいずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を持つ環上（例えば、２－インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環上（例えば、５－インドリル）のいずれかに存在し得る。

【００４５】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～１０員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される（「５～１０員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～８員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される（「５～８員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～６員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される（「５～６員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個の環ヘテロ原子を有する。別段の指定がない限り、ヘテロアリール基の各事例は、独立して任意に置換される、すなわち、非置換である（「非置換ヘテロアリール」）か、または１個以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、非置換５～１４員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、置換５～１４員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～６個の環ヘテロ原子を有する二環式８～１２員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される（「８～１２員二環式ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～６個の環ヘテロ原子を有する８～１０員二環式芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される

（「８～１０員二環式ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子及び１～６個の環ヘテロ原子を有する９～１０員二環式芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される（「９～１０員二環式ヘテロアリール」）。別段の指定がない限り、ヘテロアリール基の各事例は、独立して非置換である（「非置換ヘテロアリール」）か、または１個以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、非置換５～１４員ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、置換５～１４員ヘテロアリールである。

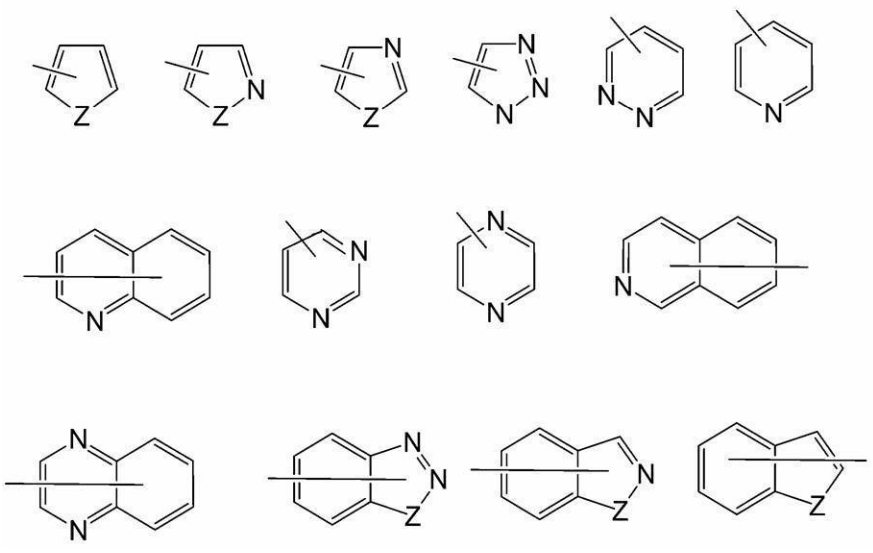
【００４６】

１個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基としては、ピロリル、フラニル及びチオフェニルが挙げられるが、これらに限定されない。２個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基としては、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びイソチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。３個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基としては、トリアゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。４個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基としては、テトラゾリルが挙げられるが、これに限定されない。１個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロアリール基としては、ピリジニルが挙げられるが、これに限定されない。２個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロアリール基としては、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。３または４個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロアリール基としては、それぞれトリアジニル及びテトラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。１個のヘテロ原子を含有する例示的な７員ヘテロアリール基としては、アゼピニル、オキセピニル、及びチエピニルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な５，６－二環式ヘテロアリール基としては、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、及びプリニルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な６，６－二環式ヘテロアリール基としては、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、及びキナゾリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４７】

代表的なヘテロアリールの例は、以下を含み、

【化３】



式中、各Ｚは、カルボニル、Ｎ、ＮＲ^{65}、Ｏ、及びＳから選択され、Ｒ^{65}は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、及び５～１０員ヘテロアリールである。

【００４８】

本明細書に記載される構造では、２個以上の環にわたって結合を有する多環式（例えば、二環式または三環式）シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールに結合される置換基は、置換基が、環の各々における任意の位置で結合され得ることを意味すると理解される。

「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルキル」は、「アルキル」のサブセットであり、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を指し、結合点はアルキル部分上にある。

「カルボシクリル」または「炭素環式」という用語は、非芳香族環系に３～１４個の環炭素原子（「Ｃ$_{3-14}$カルボシクリル」）及びゼロヘテロ原子を有する非芳香族単環式、二環式、または三環式または多環式炭化水素環系のラジカルを指す。カルボシクリル基は、完全飽和環系（例えば、シクロアルキル）、及び部分飽和環系を含む。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～７個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-7}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-6}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、４～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{4-6}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、５～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{5-6}$カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{5-10}$カルボシクリル」）。例示的なＣ$_{3-6}$カルボシクリル基は、限定なく、シクロプロピル（Ｃ$_{3}$）、シクロプロペニル（Ｃ$_{3}$）、シクロブチル（Ｃ$_{4}$）、シクロブテニル（Ｃ$_{4}$）、シクロペンチル（Ｃ$_{5}$）、シクロペンテニル（Ｃ$_{5}$）、シクロヘキシル（Ｃ$_{6}$）、シクロヘキセニル（Ｃ$_{6}$）、シクロヘキサジエニル（Ｃ$_{6}$）などを含む。例示的なＣ$_{3-8}$カルボシクリル基は、限定なく、前述のＣ$_{3-6}$カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル（Ｃ$_{7}$）、シクロヘプテニル（Ｃ$_{7}$）、シクロヘプタジエニル（Ｃ$_{7}$）、シクロヘプタトリエニル（Ｃ$_{7}$）、シクロオクチル（Ｃ$_{8}$）、シクロオクテニル（Ｃ$_{8}$）、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（Ｃ$_{7}$）、ビシクロ［２．２．２］オクタニル（Ｃ$_{8}$）などを含む。例示的なＣ$_{3-10}$カルボシクリル基は、限定なく、前述のＣ$_{3-8}$カルボシクリル基、ならびにシクロノニル（Ｃ$_{9}$）、シクロノネニル（Ｃ$_{9}$）、シクロデシル（Ｃ$_{10}$）、シクロデセニル（Ｃ$_{10}$）、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル（Ｃ$_{9}$）、デカヒドロナフタレニル（Ｃ$_{10}$）、スピロ［４．５］デカニル（Ｃ$_{10}$）などを含む。

【００４９】

前述の例が示すように、ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）または多環式（例えば、縮合、架橋もしくはスピロ環系、例えば、二環式系（「二環式カルボシクリル」）もしくは三環式系（「三環式カルボシクリル」）などを含有する）のいずれかであり、飽和であり得るか、または１個以上の炭素－炭素二重結合もしくは三重結合を含有し得る。「カルボシクリル」は、上で定義されるカルボシクリル環が、１個以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合し、結合点がカルボシクリル環上にあり、そのような場合に、炭素の数が、炭素環式環系中の炭素の数を指定し続ける環系も含む。特に明記しない限り、カルボシクリル基の各事例は、独立して、非置換（「非置換カルボシクリル」）または１個以上の置換基で置換される（「置換カルボシクリル」）。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、非置換Ｃ$_{3-14}$カルボシクリルである。ある特定の実施形態では、カルボシクリル基は、置換Ｃ$_{3-14}$カルボシクリルである。

【００５０】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、示される数の環及び炭素原子（例えば、C_3－C_{14}単環式、C_4－C_{14}二環式、C_5－C_{14}三環式、またはC_6－C_{14}多環式シクロアルキル）を含有する３～１４個の炭素を有する飽和環式、二環式、三環式、または多環式の炭化水素基を含む。いくつかの実施形態では、「シクロアルキル」は、単環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキルは、３～１４個の環炭素原子を有する（「C_{3-14}単環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキル基は、３～１０個の環炭素原子を有する（「C_{3-10}単環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「C_{3-8}単環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「C_{3-6}単環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキル基は、４～６個の環炭素原子を有する（「C_{4-6}単環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキル基は、５～６個の環炭素原子を有する（「C_{5-6}単環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「C_{5-10}単環式シクロアルキル」）。単環式C_{5-6}シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（C_5）及びシクロヘキシル（C_5）が挙げられる。C_{3-6}シクロアルキル基の例としては、前述のC_{5-6}シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル（C_3）及びシクロブチル（C_4）が挙げられる。C_{3-8}シクロアルキル基の例としては、前述のC_{3-6}シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル（C_7）及びシクロオクチル（C_8）が挙げられる。

【００５１】

いくつかの実施形態では、「シクロアルキル」は、二環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキルは、４～１４個の環炭素原子を有する（「C_{4-14}二環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキル基は、４～１２個の環炭素原子を有する（「C_{4-12}二環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキル基は、４～１０個の環炭素原子を有する（「C_{4-10}二環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「C_{5-10}二環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキル基は、６～１０個の環炭素原子を有する（「C_{6-10}二環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキル基は、８～１０個の環炭素原子を有する（「C_{8-10}二環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、二環式シクロアルキル基は、７～９個の環炭素原子を有する（「C_{7-9}二環式シクロアルキル」）。二環式シクロアルキルの例としては、ビシクロ［１．１．０］ブタン（C_4）、ビシクロ［１．１．１］ペンタン（C_5）、スピロ［２．２］ペンタン（C_5）、ビシクロ［２．１．０］ペンタン（C_5）、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン（C_6）、ビシクロ［３．１．０］ヘキサン（C_6）、スピロ［２．３］ヘキサン（C_6）、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン（ノルボルナン）（C_7）、ビシクロ［３．２．０］ヘプタン（C_7）、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン（C_7）、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン（C_7）、ビシクロ［４．１．０］ヘプタン（C_7）、スピロ［２．４］ヘプタン（C_7）、スピロ［３．３］ヘプタン（C_7）、ビシクロ［２．２．２］オクタン（C_8）、ビシクロ［４．１．１］オクタン（C_8）、オクタヒドロペンタレン（C_8）、ビシクロ［３．２．１］オクタン（C_8）、ビシクロ［４．２．０］オクタン（C_8）、スピロ［２．５］オクタン（C_8）、スピロ［３．４］オクタン（C_8）、ビシクロ［３．３．１］ノナン（C_9）、オクタヒドロ－１Ｈ－インデン（C_9）、ビシクロ［４．２．１］ノナン（C_9）、スピロ［３．５］ノナン（C_9）、スピロ［４．４］ノナン（C_9）、ビシクロ［３．３．２］デカン（C_{10}）、ビシクロ［４．３．１］デカン（C_{10}）、スピロ［４．５］デカン（C_{10}）、ビシクロ［３．３．３］ウンデカン（C_{11}）、デカヒドロナフタレン（C_{10}）、ビシクロ［４．３．２］ウンデカン（C_{11}）、スピロ［５．５］ウンデカン（C_{11}）及びビシクロ［４．３．３］ドデカン（C_{12}）が挙げられる。

いくつかの実施形態では、「シクロアルキル」は、三環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、三環式シクロアルキルは、６～１４個の環炭素原子を有する（「C_{6-14}三環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、三環式シクロアルキル基は、８～１２個の環炭素原子を有する（「C_{8-12}三環式シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、三環式シクロアルキル基は、１０～１２個の環炭素原子を有する（「C_{10-12}三環式シクロアルキル」）。三環式シクロアルキルの例としては、アダマンチン（C_{12}）が挙げられる。

【００５２】

別段の指定がない限り、シクロアルキル基の各事例は、独立して非置換である（「非置換シクロアルキル」）か、または１個以上の置換基で置換されている（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、非置換C_{3-14}シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換C_{3-14}シクロアルキルである。

「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する３～１０員非芳香族環系のラジカルを指し（「３～１０員ヘテロシクリル」）、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素から独立して選択される。１個以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基は、結合点は、原子価が許す限り、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）または二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）などの縮合、架橋もしくはスピロ環系のいずれかであり得、飽和であり得るか、または部分不飽和であり得る。ヘテロシクリル二環式環系は、１個または両方の環に１個以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」は、上で定義されるようなヘテロシクリル環が、１個以上のカルボシクリル基と縮合し、結合点がカルボシクリルもしくはヘテロシクリル環上のいずれかにある環系、または上で定義されるようなヘテロシクリル環が、１個以上のアリールもしくはヘテロアリール基と縮合し、結合点がヘテロシクリル環上にある環系も含み、そのような場合に、環員の数が、ヘテロシクリル環系中の環員の数を指定し続ける環系も含む。別段の指定がない限り、ヘテロシクリルの各事例は、独立して任意に置換される、すなわち、非置換である（「非置換ヘテロシクリル」）か、または１個以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロシクリル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、非置換３～１０員ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、置換３～１０員ヘテロシクリルである。

【００５３】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～１０員非芳香族環系であり（「５～１０員ヘテロシクリル」）、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、及びケイ素から独立して選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～８員非芳香族環系であり（「５～８員ヘテロシクリル」）、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４個の環ヘテロ原子を有する５～６員非芳香族環系であり（「５～６員ヘテロシクリル」）、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１個の環ヘテロ原子を有する。

【００５４】

１個のヘテロ原子を含有する例示的な３員ヘテロシクリル基としては、アジリジニル、オキシラニル、チオレニルが挙げられるが、これらに限定されない。１個のヘテロ原子を含有する例示的な４員ヘテロシクリル基としては、アゼチジニル、オキセタニル及びチエタニルが挙げられるが、これらに限定されない。１個のヘテロ原子を含有する例示的な５

員ヘテロシクリル基としては、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル及びピロリル－２，５－ジオンが挙げられるが、これらに限定されない。２個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロシクリル基としては、ジオキソラニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニル、及びオキサゾリジン－２－オンが挙げられるが、これらに限定されない。３個のヘテロ原子を含有する例示的な５員のヘテロシクリル基としては、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、及びチアジアゾリニルが挙げられるが、これらに限定されない。１個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクリル基としては、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、及びチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。２個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクリル基としては、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルが挙げられるが、これらに限定されない。２個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクリル基としては、トリアジナニルが挙げられるが、これに限定されない。１個のヘテロ原子を含有する例示的な７員ヘテロシクリル基としては、アゼパニル、オキセパニル及びチエパニルが挙げられるが、これらに限定されない。１個のヘテロ原子を含む例示的な８員ヘテロシクリル基は、限定なく、アゾカニル、オキセカニル及びチオカニルを含む。C_6アリール環（本明細書では５，６－二環式複素環式環とも称される）に融合した例示的な５員ヘテロシクリル基は、限定なく、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどを含む。例示的な二環式ヘテロシクリル基は、限定なく、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ－１，８－ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピニル、１，４，５，７－テトラヒドロピラノ［３，４－ｂ］ピロリル、５，６－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピラニル、５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロフロ［２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロフロ［３，２－ｃ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｂ］ピリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジニルなどを含む。アリール環に縮合した例示的な６員ヘテロシクリル基（本明細書では６，６－二環式複素環式環とも称される）としては、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

「含窒素ヘテロシクリル」基は、少なくとも１個の窒素原子を含有する４～７員非芳香族環式基、例えば、これらに限定されないが、モルホリン、ピペリジン（例えば、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル及び４－ピペリジニル）、ピロリジン（例えば、２－ピロリジニル及び３－ピロリジニル）、アゼチジン、ピロリドン、イミダゾリン、イミダゾリジノン、２－ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、及びＮ－メチルピペラジンなどのＮ－アルキルピペラジンを意味する。特定の例としては、アゼチジン、ピペリドン及びピペラゾンが挙げられる。

【００５５】

「ヘテロ」は、化合物または化合物上に存在する基について記載するために使用される場合、化合物または基中の１個以上の炭素原子が、窒素、酸素、または硫黄のヘテロ原子で置き換えられていることを意味する。ヘテロは、１～５個、特に１～３個のヘテロ原子を有する、上に記載されるヒドロカルビル基、例えば、アルキル、例えば、ヘテロアルキル、シクロアルキル、例えば、ヘテロシクリル、アリール、例えば、ヘテロアリール、シクロアルケニル、例えば、シクロヘテロアルケニルなどのいずれかに適用されてよい。

【００５６】
「アシル」とは、ラジカル－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{20}を指し、Ｒ^{20}は、本明細書で定義される水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。「アルカノイル」は、アシル基であり、Ｒ^{20}は、水素以外の基である。代表的なアシル基としては、ホルミル（－ＣＨＯ）、アセチル（－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$）、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル（－Ｃ（＝Ｏ）Ｐｈ）、ベンジルカルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$Ｐｈ）、－－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_t$（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール）、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_t$（５～１０員ヘテロアリール）、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_t$（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）、及び－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_t$（４～１０員ヘテロシクリル）が挙げられるが、これらに限定されず、ｔは、０～４の整数である。ある特定の実施形態では、Ｒ^{21}は、ハロまたはヒドロキシで置換されたＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、またはＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、４～１０員のヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、アリールアルキル、５～１０員のヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ハロ、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルキル、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヒドロキシアルキル、または非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルコキシもしくはヒドロキシで置換される。
【００５７】
アミノアルキルという用語は、水素原子のうちの１個以上が、独立して－ＮＨ$_2$基によって置換される置換アルキル基を指す。
【００５８】
ヒドロキシアルキルという用語は、水素原子のうちの１個以上が、独立して－ＯＨ基で置換されている置換アルキル基を指す。
【００５９】
「アルキルアミノ」及び「ジアルキルアミノ」という用語は、それぞれ－ＮＨ（アルキル）及び－Ｎ（アルキル）$_2$ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、α－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）である。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ｎ－ブチルアミノ、イソ－ブチルアミノ、ｓｅｃ－ブチルアミノまたはｔｅｒｔ－ブチルアミノである。いくつかの実施形態では、ジアルキルアミノは、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$である。いくつかの実施形態では、ジアルキルアミノは、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルイソプロピルアミノ、メチルブチルアミノ、メチルイソブチルアミノまたはメチルｔｅｒｔブチルアミノである。
【００６０】
「アリールオキシ」という用語は、－Ｏ－アリールラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アリールオキシ基は、フェノキシである。
【００６１】
「ハロアルコキシ」という用語は、１個以上のハロ基またはそれらの組み合わせで置換されているアルコキシ構造を指す。例えば、「フルオロアルコキシ」という用語は、ハロがフッ素である、ハロアルコキシ基を含む。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシ基は
、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシである。
【００６２】
「アルコキシ」は、基－ＯＲ^{29}を指し、Ｒ^{29}は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。特定のアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブト

キシ、ｎ－ペントキシ、ｎ－ヘキソキシ、及び１，２－ジメチルブトキシである。特定のアルコキシ基は、低級アルコキシ、すなわち、１～６個の炭素原子を有するものである。さらに特定のアルコキシ基は、１～４個の炭素原子を有する。
ある特定の実施形態では、R^{29}は、アミノ、置換アミノ、C_6－C_{10}アリール、アリールオキシ、カルボキシル、シアノ、C_3－C_{10}シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、ハロゲン、５～１０員ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオール、アルキル－Ｓ（Ｏ）－、アリール－Ｓ（Ｏ）－、アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－及びアリール－Ｓ（Ｏ）$_2$－からなる群から選択される１個以上の置換基、例えば、１～５個の置換基、特に１～３個の置換基、特に１個の置換基を有する基である。例示的な「置換アルコキシ」基としては、－Ｏ－（CH_2）$_t$（C_6－C_{10}アリール）、－Ｏ－（CH_2）$_t$（５～１０員ヘテロアリール）、－Ｏ－（CH_2）$_t$（C_3－C_{10}シクロアルキル）、及び－Ｏ－（CH_2）$_t$（４～１０員ヘテロシクリル）が挙げられるが、これらに限定されず、ｔは０～４の整数であり、任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル基が存在し、それら自体が、非置換C_1－C_4アルキル、ハロ、非置換C_1－C_4アルコキシ、非置換C_1－C_4ハロアルキル、非置換C_1－C_4ヒドロキシアルキル、または非置換C_1－C_4ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換され得る。特定の例示的な「置換アルコキシ」基は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$Ｐｈ、－ＯＣＨ$_2$－シクロプロピル、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、及び－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。

【００６３】

「アミノ」は、ラジカル－ＮＨ$_2$を指す。

【００６４】

「オキソ基」は、－Ｃ（＝Ｏ）－を指す。

【００６５】

「置換アミノ」は、式－Ｎ（R^{38}）$_2$のアミノ基を指し、R^{38}は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、置換もしくは非置換カルボシクリル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、またはアミノ保護基であり、R^{38}のうちの少なくとも１つは、水素ではない。ある特定の実施形態では、各R^{38}は、独立して、水素、C_1－C_8アルキル、C_3－C_8アルケニル、C_3－C_8アルキニル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクリル、またはC_3－C_{10}シクロアルキル、またはハロもしくはヒドロキシで置換されたC_1－C_8アルキル、ハロもしくはヒドロキシで置換されたC_3－C_8アルケニル、ハロもしくはヒドロキシで置換されたC_3－C_8アルキニル、または－（CH_2）$_t$（C_6－C_{10}アリール）、－（CH_2）$_t$（５～１０員ヘテロアリール）、－（CH_2）$_t$（C_3－C_{10}シクロアルキル）、または－（CH_2）$_t$（４～１０員ヘテロシクリル）から選択され、ｔは、０～８員の整数であり、これらの各々は、非置換C_1－C_4アルキル、ハロ、非置換C_1－C_4アルコキシ、非置換C_1－C_4ハロアルキル、非置換C_1－C_4ヒドロアルキル、または非置換C_1－C_4ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換されるか、またはどのR^{38}基も、結合してアルキレン基を形成する。

【００６６】

例示的な「置換アミノ」基としては、－ＮR^{39}－C_1－C_8アルキル、－ＮR^{39}－（CH_2）$_t$（C_6－C_{10}アリール）、－ＮR^{39}－（CH_2）$_t$（５～１０員ヘテロアリール）、－ＮR^{39}－（CH_2）$_t$（C_3－C_{10}シクロアルキル）、及び－ＮR^{39}－（CH_2）$_t$（４～１０員ヘテロシクリル）が挙げられるが、これらに限定されず、ｔは、０～４の整数、例えば、１または２であり、各R^{39}は、独立して、ＨまたはC_1－C_8アルキルを表し、存在する任意のアルキル基は、それ自体が、ハロ、置換もしくは非置換アミノ、またはヒドロキシによって置換されてもよく、存在する任意のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル基は、それ自体が、非置換C_1－C_4アルキル、ハロ、非置換C_1－C_4アルコキシ、非置換C_1－C_4ハロアルキル、非置

換C_1－C_4ヒドロキシアルキル、または非置換C_1－C_4ハロアルコキシもしくはヒドロキシによって置換されてもよい。誤解を避けるために、「置換アミノ」という用語には、以下に定義されるアルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、アリールアミノ、置換アリールアミノ、ジアルキルアミノ、及び置換ジアルキルアミノの基が含まれる。置換アミノは、一置換アミノ基及び二置換アミノ基の両方を包含する。

【００６７】

ある特定の実施形態では、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基（本明細書では「アミノ保護基」とも称される）である。窒素保護基としては、－ＯＨ、－OR^{aa}、－$N(R^{cc})_2$、－Ｃ（＝Ｏ）R^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－CO_2R^{aa}、－SO_2R^{aa}、－Ｃ（＝ＮR^{cc}）R^{aa}、－Ｃ（＝ＮR^{cc}）OR^{aa}、－Ｃ（＝ＮR^{cc}）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－$SO_2N(R^{cc})_2$、－SO_2R^{cc}、－SO_2OR^{cc}、－SOR^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）SR^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）SR^{cc}、－C_{1-10}アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、－C_{2-10}アルケニル、－C_{2-10}アルキニル、ヘテロC_{1-10}アルキル、ヘテロC_{2-10}アルケニル、ヘテロC_{2-10}アルキニル、C_{3-10}カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、C_{6-14}アリール、及び５～１４員ヘテロアリール基が挙げられるが、これらに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のR^{dd}基で置換され、R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及びR^{dd}は、本明細書で定義される通りである。窒素保護基は、当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，3^{rd}ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９に詳細に記載されるものを含む。

R^{aa}の各事例は、独立して、－C_{1-10}アルキル、－C_{1-10}ペルハロアルキル、－C_{2-10}アルケニル、－C_{2-10}アルキニル、ヘテロC_{1-10}アルキル、ヘテロC_{2-10}アルケニル、ヘテロC_{2-10}アルキニル、C_{3-10}カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、C_{6-14}アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、または２個のR^{aa}基は結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のR^{dd}基で置換され、

R^{bb}の各事例は、独立して、水素、－ＯＨ、－OR^{aa}、－Ｎ（R^{cc}）$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）R^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－CO_2R^{aa}、－SO_2R^{aa}、－Ｃ（＝ＮR^{cc}）OR^{aa}、－Ｃ（＝ＮR^{cc}）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－$SO_2N(R^{cc})_2$、－SO_2R^{cc}、－SO_2OR^{cc}、－SOR^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）SR^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）SR^{cc}、－Ｐ（＝Ｏ）（R^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（OR^{cc}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（R^{cc}）$_2$）$_2$、－C_{1-10}アルキル、－C_{1-10}ペルハロアルキル、－C_{2-10}アルケニル、－C_{2-10}アルキニル、ヘテロC_{1-10}アルキル、ヘテロC_{2-10}アルケニル、ヘテロC_{2-10}アルキニル、C_{3-10}カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、C_{6-14}アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、または２個のR^{bb}基は結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のR^{dd}基で置換され、X^-は、対イオンであり、

R^{cc}の各事例は、独立して、水素、－C_{1-10}アルキル、－C_{1-10}ペルハロアルキル、－C_{2-10}アルケニル、－C_{2-10}アルキニル、ヘテロC_{1-10}アルキル、ヘテロC_{2-10}アルケニル、ヘテロC_{2-10}アルキニル、C_{3-10}カルボシクリル、３～

１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-14}$アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、または２個のＲ^{cc}基は結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲ^{dd}基で置換され、

Ｒ^{dd}の各事例は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＲ^{ee}、－ＯＮ（Ｒ^{ff}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{ff}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＲ^{ee}）Ｒ^{ff}、－ＳＨ、－ＳＲ^{ee}、－ＳＳＲ^{ee}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ee}、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{ee}、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{ee}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＮＲ^{ff}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{ee}、－ＮＲ^{ff}ＣＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＮＲ^{ff}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ^{ff}）ＯＲ^{ee}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{ff}）Ｒ^{ee}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{ff}）ＯＲ^{ee}、－Ｃ（＝ＮＲ^{ff}）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ^{ff}）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＮＲ^{ff}Ｃ（＝ＮＲ^{ff}）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＮＲ^{ff}ＳＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{ee}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{ee}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{ee}、－Ｓｉ（Ｒ^{ee}）$_3$、－ＯＳｉ（Ｒ^{ee}）$_3$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{ee}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{ee}、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＲ^{ee}、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{ee}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{ee}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ^{ee}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{ee}）$_2$、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ペルハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲ^{gg}基で置換されるか、または２個のジェミナルＲ^{dd}置換基を結合して、＝Ｏもしくは＝Ｓを形成することができ、Ｘ$^-$は、対イオンであり、

Ｒ^{ee}の各事例は、独立して、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ペルハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、３～１０員ヘテロシクリル、及び３～１０員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリル、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲ^{gg}基で置換され、

Ｒ^{ff}の各事例は、独立して、水素、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ペルハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール及び５～１０員ヘテロアリールから選択されるか、または２個のＲ^{ff}基を結合して、３～１０員ヘテロシクリルもしくは５～１０員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲ^{gg}基で置換され、

Ｒ^{gg}の各事例は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＣ$_{1-6}$アルキル、－ＯＮ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＯＨ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨ（ＯＨ）、－ＳＨ、－ＳＣ$_{1-6}$アルキル、－ＳＳ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）

$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｏ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）ＯＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＯＣ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＣ（ＮＨ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＳＯ$_2$ＯＣ$_{1-6}$アルキル、－ＯＳＯ$_2$Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＳＯＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｓｉ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_3$、－ＯＳｉ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_3$　－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＣ$_{1-6}$アルキル、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ペルハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1-6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、３～１０員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリールであるか、または２個のジェミナルＲ^{gg}置換基を結合して、＝Ｏもしくは＝Ｓを形成することができ、式中、Ｘ$^-$は対イオンである。

【００６８】

例えば、アミド基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}）などの窒素保護基としては、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミド、ｏ－ニトロフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、（Ｎ’－ジチオベンジルオキシアシルアミノ）アセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏ－ニトロシンナミド、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、ｏ－ニトロベンズアミド及びｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６９】

カルバメート基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{aa}）などの窒素保護基としては、メチルカルバメート、エチルカルバメート、９－フルオレニルメチルカルバメート（Ｆｍｏｃ）、９－（２－スルホ）フルオレニルメチルカルバメート、９－（２，７－ジブロモ）フルオレニルメチルカルバメート、２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチルカルバメート（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、４－メトキシフェナシルカルバメート（Ｐｈｅｎｏｃ）、２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカルバメート（Ｔｅｏｃ）、２－フェニルエチルカルバメート（ｈＺ）、１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチルカルバメート（Ａｄｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－ハロエチルカルバメート、１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチルカルバメート（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（ＴＣＢＯＣ）、１－メチル－１－（４－ビフェニリル）エチルカルバメート（Ｂｐｏｃ）、１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチルカルバメート（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、２－（２’－及び４’－ピリジル）エチルカルバメート（Ｐｙｏｃ）、２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチルカルバメート、ｔ－ブチルカルバメート（ＢＯＣまたは

Ｂｏｃ）、１－アダマンチルカルバメート（Ａｄｏｃ）、ビニルカルバメート（Ｖｏｃ）、アリルカルバメート（Ａｌｌｏｃ）、１－イソプロピルアリルカルバメート（Ｉｐａｏｃ）、シンナミルカルバメート（Ｃｏｃ）、４－ニトロシンナミルカルバメート（Ｎｏｃ）、８－キノリルカルバメート、Ｎ－ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート（Ｃｂｚ）、ｐ－メトキシベンジルカルバメート（Ｍｏｚ）、ｐ－ニトベンジル（ｎｉｔｏｂｅｎｚｙｌ）カルバメート、ｐ－ブロモベンジルカルバメート、ｐ－クロロベンジルカルバメート、２，４－ジクロロベンジルカルバメート、４－メチルスルフィニルベンジルカルバメート（Ｍｓｚ）、９－アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、２－メチルチオエチルカルバメート、２－メチルスルホニルエチルカルバメート、２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチルカルバメート、［２－（１，３－ジチアニル）］メチルカルバメート（Ｄｍｏｃ）、４－メチルチオフェニルカルバメート（Ｍｔｐｃ）、２，４－ジメチルチオフェニルカルバメート（Ｂｍｐｃ）、２－ホスホニオエチル（ｐｈｏｓｐｈｏｎｉｏｅｔｈｙｌ）カルバメート（Ｐｅｏｃ）、２－トリフェニルホスホニオイソプロピル（ｔｒｉｐｈｅｎｙｌｐｈｏｓｐｈｏｎｉｏｉｓｏｐｒｏｐｙｌ）カルバメート（Ｐｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－シアノエチルカルバメート、ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジルカルバメート、ｐ－（ジヒドロキシボリル）ベンジルカルバメート、５－ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチルカルバメート（Ｔｃｒｏｃ）、ｍ－ニトロフェニルカルバメート、３，５－ジメトキシベンジルカルバメート、ｏ－ニトロベンジルカルバメート、３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジルカルバメート、フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチルカルバメート、ｔ－アミルカルバメート、Ｓ－ベンジルチオカルバメート、ｐ－シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、ｐ－デシルオキシベンジルカルバメート、２，２－ジメトキシアシルビニルカルバメート、ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジルカルバメート、１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピルカルバメート、１，１－ジメチルプロピニルカルバメート、ジ（２－ピリジル）メチルカルバメート、２－フラニルメチルカルバメート、２－ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジルカルバメート、１－メチルシクロブチルカルバメート、１－メチルシクロヘキシルカルバメート、１－メチル－１－シクロプロピルメチルカルバメート、１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－フェニルエチルカルバメート、１－メチル－１－（４－ピリジル）エチルカルバメート、フェニルカルバメート、ｐ－（フェニルアゾ）ベンジルカルバメート、２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニルカルバメート、４－（トリメチルアンモニウム）ベンジルカルバメート、ならびに２，４，６－トリメチルベンジルカルバメートが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７０】

スルホンアミド基（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}）などの窒素保護基としては、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが挙げられるが、これらに限定されない

。
他の窒素保護基としては、フェノチアジニル－（１０）－アシル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオアシル誘導体、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン（ｐｙｒｏｏｌｉｎ）－３－イル）アミン、第四級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタアシルクロミウムまたはタングステン）アシル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、及び３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７１】

ある特定の実施形態では、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（本明細書では「ヒドロキシル保護基」とも称される）である。酸素保護基としては、－R^{aa}、－$N(R^{bb})_2$、－Ｃ（＝Ｏ）SR^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）R^{aa}、－CO_2R^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）$N(R^{bb})_2$、－Ｃ（＝NR^{bb}）R^{aa}、－Ｃ（＝NR^{bb}）OR^{aa}、－Ｃ（＝NR^{bb}）$N(R^{bb})_2$、－Ｓ（＝Ｏ）R^{aa}、－SO_2R^{aa}、－Ｓｉ（R^{aa}）$_3$、－Ｐ（R^{cc}）$_2$、－Ｐ（R^{cc}）$_3^+X^-$、－Ｐ（OR^{cc}）$_2$、－Ｐ（OR^{cc}）$_3^+X^-$、－Ｐ（＝Ｏ）（R^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（OR^{cc}）$_2$、及び－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（R^{bb}）$_2$）$_2$が挙げられるが、これらに限定されず、R^{aa}、R^{bb}、及びR^{cc}は、本明細書で定義される通りである。酸素保護基は、当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３rdｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９に詳細に記載されるものを含む。

【００７２】

例示的な酸素保護基としては、メチル、メトキシメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢ

Ｍ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアヤコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４’’－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール）－１－イル）ビス（４’，４’’－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンゾイソチアゾリルＳ，Ｓ－ジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、３－フェニルプロピオネート、４－オキソペンタノエート（レブリネート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノエート（レブリノイルジチオアセタール）、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、４－メトキシクロトネート、ベンゾエート、ｐ－フェニルベンゾエート、２，４，６－トリメチルベンゾエート（メシトエート）、メチルカーボネート、９－フルオレニルメチルカーボネート（Ｆｍｏｃ）、エチルカーボネート、２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（Ｔｒｏｃ）、２－（トリメチルシリル）エチルカーボネート（ＴＭＳＥＣ）、２－（フェニルスルホニル）エチルカーボネート（Ｐｓｅｃ）、２－（トリフェニルホスホニオ）エチルカーボネート（Ｐｅｏｃ）、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、ｔ－ブチルカーボネート（ＢＯＣまたはＢｏｃ）、ｐ－ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、ｐ－メトキシベンジルカーボネート、３，４－ジメトキシベンジルカーボネート、ｏ－ニトロベンジルカーボネート、ｐ－ニトロベンジルカーボネート、Ｓ－ベンジルチオカーボネート、４－エトキシ－１－ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、２－ヨードベンゾエート、４－アジドブ

チレート、４－ニトロ－４－メチルペンタノエート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾエート、２－ホルミルベンゼンスルホネート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチレート、２－（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエート、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセテート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノエート、ｏ－（メトキシアシル）ベンゾエート、α－ナフトエート、ニトレート、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルＮ－フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル２，４－ジニトロフェニルスルフェネート、サルフェート、メタンスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネート、及びトシレート（Ｔｓ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７３】

ある特定の実施形態では、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基（「チオール保護基」とも称される）である。硫黄保護基としては、$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、及び$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$が挙げられるが、これらに限定されず、R^{aa}、R^{bb}、及びR^{cc}は、本明細書で定義される通りである。硫黄保護基は、当該技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，3^{rd}ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９に詳細に記載されるものを含む。

【００７４】

「脱離基」という用語は、合成有機化学の技術分野におけるその通常の意味が与えられ、求核剤によって置換できる原子または基を指す。好適な脱離基の例としては、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ（ヨウ素）など）、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アルカンスルホニルオキシ、アレンスルホニルオキシ、アルキルカルボニルオキシ（例えば、アセトキシ）、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、メトキシ、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミノ、ピクシル、及びハロホルメートが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、脱離基は、ハロゲン、アルカンスルホニルオキシ、アレンスルホニルオキシ、ジアゾニウム、アルキルジアゼン、アリールジアゼン、アルキルトリアゼン、ニトロ、硝酸アルキル、硝酸アリール、リン酸アルキル、リン酸アリール、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシアンモニア、アルキルアミン、アリールアミン、ヒドロキシル基、アルキルオキシ基、またはアリールオキシである。場合によって、脱離基は、トルエンスルホネート（トシレート、－ＯＴ）、メタンスルホネート（メシラート、－ＯＭ）、ｐ－ブロモベンゼンスルホニルオキシ（ブロシレート、－ＯＢ）、$-OS(=O)_2(CF_2)_3CF_3$（ノナフレート、－ＯＮｆ）、またはトリフルオロメタンスルホネート（トリフレート、－ＯＴｆ）などのスルホン酸エステルである。場合によって、脱離基は、ｐ－ブロモベンゼンスルホニルオキシなどのブロシレートである。いくつかの場合には、脱離基は、２－ニトロベンゼンスルホニルオキシなどのノシレートである。いくつかの実施形態では、脱離基は、スルホネート含有基である。いくつかの実施形態では、脱離基は、トシレート基である。脱離基はまた、ホスフィンオキシド（例えば、光延反応中に形成される）またはエポキシドもしくは環状サルフェートなどの内部脱離基であってもよい。脱離基の他の非限定的な例は、水、アンモニア、アルコール、エーテル部分、チオエーテル部分、ハロゲン化亜鉛、マグネシウム部分、ジアゾニウム塩、及び銅部分である。

【００７５】
「カルボキシ」は、ラジカル－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨを指す。
【００７６】
「シアノ」は、ラジカル－ＣＮを指す。
【００７７】
「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ（Ｆ）、クロロ（Ｃｌ）、ブロモ（Ｂｒ）、及びヨード（Ｉ）を指す。ある特定の実施形態では、ハロ基は、フルオロまたはクロロのいずれかである。
【００７８】
「ハロアルキル」は、アルキル基が１つ以上のハロゲンで置換されているアルキルラジカルを指す。典型的なハロアルキル基としては、トリフルオロメチル（－CF_3）、ジフルオロメチル（－CHF_2）、フルオロメチル（－CH_2F）、クロロメチル（－CH_2Cl）、ジクロロメチル（－$CHCl_2$）、トリブロモメチル（－CH_2Br）などが挙げられるが、これらに限定されない。
【００７９】
「ヒドロキシ」は、ラジカル－ＯＨを指す。
【００８０】
「ニトロ」は、ラジカル－NO_2を指す。
【００８１】
「チオケト」は、基＝Ｓを指す。
【００８２】
本明細書で定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリール基は、任意に置換される（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル基、「置換」もしくは「非置換」アルケニル基、「置換」もしくは「非置換」アルキニル基、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル基、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル基、「置換」もしくは「非置換」アリール基または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）。一般に、「置換された」という用語は、「任意に」という用語が先行するか否かにかかわらず、基（例えば、炭素または窒素原子）上に存在する少なくとも１個の水素が、許容される置換基、例えば、置換時に、安定した化合物、例えば、転位、環化、脱離、または他の反応などにより、自然に変化を受けることのない化合物を生じる置換基で置き換えられることを意味する。別段の指示がない限り、「置換」基は、基の１つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造における２つ以上の位置が置換される場合、置換基は、各位置で同じかまたは異なるかのいずれかである。「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基、すなわち、安定な化合物の形成をもたらす、本明細書に記載される置換基のいずれかによる置換を含むことを企図する。安定な化合物に到達するために、あらゆる全てのそのような組み合わせを企図する。本開示の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基及び／またはヘテロ原子の価を満たし、安定した部分の形成をもたらす、本明細書に記載の任意の好適な置換基を有し得る。
【００８３】
例示的な炭素原子置換基としては、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－N_3、－SO_2H、－SO_3H、－ＯＨ、－OR^{aa}、－$ON(R^{bb})_2$、－$N(R^{bb})_2$、－$N(R^{bb})_3^+X^-$、－$N(OR^{cc})R^{bb}$、－ＳＨ、－SR^{aa}、－SSR^{cc}、－$C(=O)R^{aa}$、－CO_2H、－ＣＨＯ、－$C(OR^{cc})_2$、－CO_2R^{aa}、－$OC(=O)R^{aa}$、－OCO_2R^{aa}、－$C(=O)N(R^{bb})_2$、－$OC(=O)N(R^{bb})_2$、－$NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、－$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、－$NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、－$C(=NR^{bb})R^{aa}$、－$C(=NR^{bb})OR^{aa}$、－$OC(=NR^{bb})R^{aa}$、－$OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、－$C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、－$OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、－$NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、－$C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$、－$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、－$SO_2N(R^{bb})_2$、－$SO_2R^{aa}$、

－SO_2OR^{aa}、－OSO_2R^{aa}、－S（＝O）R^{aa}、－S（＝O）（＝NR^{bb}）R^{aa}、－OS（＝O）R^{aa}、－Si（R^{aa}）$_3$、－OSi（R^{aa}）$_3$ －C（＝S）N（R^{bb}）$_2$、－C（＝O）SR^{aa}、－C（＝S）SR^{aa}、－SC（＝S）SR^{aa}、－SC（＝O）SR^{aa}、－OC（＝O）SR^{aa}、－SC（＝O）OR^{aa}、－SC（＝O）R^{aa}、－P（＝O）$_2R^{aa}$、－OP（＝O）$_2R^{aa}$、－P（＝O）（R^{aa}）$_2$、－OP（＝O）（R^{aa}）$_2$、－OP（＝O）（OR^{cc}）$_2$、－P（＝O）$_2$N（R^{bb}）$_2$、－OP（＝O）$_2$N（R^{bb}）$_2$、－P（＝O）（NR^{bb}）$_2$、－OP（＝O）（NR^{bb}）$_2$、－NR^{bb}P（＝O）（OR^{cc}）$_2$、－NR^{bb}P（＝O）（NR^{bb}）$_2$、－P（R^{cc}）$_2$、－P（R^{cc}）$_3$、－OP（R^{cc}）$_2$、－OP（R^{cc}）$_3$、－B（R^{aa}）$_2$、－B（OR^{cc}）$_2$、－BR^{aa}（OR^{cc}）、C_{1-10}アルキル、C_{1-10}ハロアルキル、C_{2-10}アルケニル、C_{2-10}アルキニル、C_{3-10}カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、C_{6-14}アリール、及び５～１４員ヘテロアリールが挙げられるが、限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、もしくは５個のR^{dd}基で置換されるか、または炭素原子上の２個のジェミナル水素は、＝O、＝S、＝NN（R^{bb}）$_2$、＝NNR^{bb}C（＝O）R^{aa}、＝NNR^{bb}C（＝O）OR^{aa}、＝NNR^{bb}S（＝O）$_2R^{aa}$、＝NR^{bb}、もしくは＝NOR^{cc}で置き換えられ、

R^{aa}の各事例は、独立して、C_{1-10}アルキル、C_{1-10}ハロアルキル、C_{2-10}アルケニル、C_{2-10}アルキニル、C_{3-10}カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、C_{6-14}アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、または２個のR^{aa}基は結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のR^{dd}基で置換され、

R^{bb}の各事例は、独立して、水素、－OH、－OR^{aa}、－N（R^{cc}）$_2$、－CN、－C（＝O）R^{aa}、－C（＝O）N（R^{cc}）$_2$、－CO_2R^{aa}、－SO_2R^{aa}、－C（＝NR^{cc}）OR^{aa}、－C（＝NR^{cc}）N（R^{cc}）$_2$、－SO_2N（R^{cc}）$_2$、－SO_2R^{cc}、－SO_2OR^{cc}、－SOR^{aa}、－C（＝S）N（R^{cc}）$_2$、－C（＝O）SR^{cc}、－C（＝S）SR^{cc}、－P（＝O）$_2R^{aa}$、－P（＝O）（R^{aa}）$_2$、－P（＝O）$_2$N（R^{cc}）$_2$、－P（＝O）（NR^{cc}）$_2$、C_{1-10}アルキル、C_{1-10}ハロアルキル、C_{2-10}アルケニル、C_{2-10}アルキニル、C_{3-10}カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、C_{6-14}アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、または２個のR^{bb}基は結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のR^{dd}基で置換され、

R^{cc}の各事例は、独立して、水素、C_{1-10}アルキル、C_{1-10}ハロアルキル、C_{2-10}アルケニル、C_{2-10}アルキニル、C_{3-10}カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、C_{6-14}アリール、及び５～１４員ヘテロアリールから選択されるか、または２個のR^{cc}基は結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のR^{dd}基で置換され、

各R^{dd}の各事例は、独立して、ハロゲン、－CN、－NO_2、－N_3、－SO_2H、－SO_3H、－OH、－OR^{ee}、－ON（R^{ff}）$_2$、－N（R^{ff}）$_2$、－N（R^{ff}）$_3^+X^-$、－N（OR^{ee}）R^{ff}、－SH、－SR^{ee}、－SSR^{ee}、－C（＝O）R^{ee}、－CO_2H、－CO_2R^{ee}、－OC（＝O）R^{ee}、－OCO_2R^{ee}、－C（＝O）N（R^{ff}）$_2$、－OC（＝O）N（R^{ff}）$_2$、－NR^{ff}C（＝O）R^{ee}、－N$R^{ff}$$CO_2R^{ee}$、－N$R^{ff}$C（＝O）N（$R^{ff}$）$_2$、－C（＝N$R^{ff}$）O$R^{ee}$

、－ＯＣ（＝ＮＲ^{ff}）Ｒ^{ee}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{ff}）ＯＲ^{ee}、－Ｃ（＝ＮＲ^{ff}）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ^{ff}）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＮＲ^{ff}Ｃ（＝ＮＲ^{ff}）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＮＲ^{ff}ＳＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{ee}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{ee}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{ee}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{ee}、－Ｓｉ（Ｒ^{ee}）$_3$、－ＯＳｉ（Ｒ^{ee}）$_3$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{ff}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{ee}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{ee}、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＲ^{ee}、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{ee}、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{ee}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ^{ee}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{ee}）$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、５～１０員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールが、独立して、０、１、２、３、４、もしくは５個のＲ^{gg}基で置換されるか、または２個のジェミナルＲ^{dd}置換基が結合して、＝Ｏもしくは＝Ｓを形成し得、

Ｒ^{ee}の各事例は、独立して、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、３～１０員ヘテロシクリル、及び３～１０員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリル、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲ^{gg}基で置換され、

Ｒ^{ff}の各事例は、独立して、水素、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール及び５～１０員ヘテロアリールから選択されるか、または２個のＲ^{ff}基を結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のＲ^{gg}基で置換され、

Ｒ^{gg}の各事例は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＣ$_{1-6}$アルキル、－ＯＮ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（ＯＨ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨ（ＯＨ）、－ＳＨ、－ＳＣ$_{1-6}$アルキル、－ＳＳ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｏ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）ＯＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＯＣ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＣ（ＮＨ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＯＣ（ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＳＯ$_2$ＯＣ$_{1-6}$アルキル、－ＯＳＯ$_2$Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＳＯＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｓｉ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_3$、－ＯＳｉ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_3$　－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＣ$_{1-6}$アルキル、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｐ（＝Ｏ）$_2$（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＣ$_{1-6}$アルキル）$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$カルボシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、３～１０員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテ

ロアリールであるか、または２個のジェミナルR^{gg}置換基を結合して、＝Ｏもしくは＝Ｓを形成することができ、式中、X^-は対イオンである。

【００８４】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電気的中性を維持するために、カチオン性の第四級アミノ基と会合した負荷電基である。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン（例えば、F^-、Cl^-、Br^-、I^-）、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HSO_4^-、SO_4^{-2}スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、ｐ－トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、１０－カンファースルホネート、ナフタレン－２－スルホネート、ナフタレン－１－スルホン酸－５－スルホネート、エタン－１－スルホン酸－２－スルホネートなど）、及びカルボン酸イオン（例えば、アセテート、エタノエート、プロパノエート、ベンゾエート、グリセラート、ラクテート、タートレート、グリコレートなど）が挙げられる。

窒素原子は、原子価に応じて置換または非置換であり得、一級、二級、三級、及び四級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基としては、水素、－ＯＨ、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、－ＣＮ、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)_2N(R^{cc})_2$、$-P(=O)(NR^{cc})_2$、C_{1-10}アルキル、C_{1-10}ハロアルキル、C_{2-10}アルケニル、C_{2-10}アルキニル、C_{3-10}カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、C_{6-14}アリール、及び５～１４員ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されないか、または窒素原子に結合した２個のR^{cc}基は結合して、３～１４員ヘテロシクリルもしくは５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、０、１、２、３、４、または５個のR^{dd}基で置換され、R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、及びR^{dd}は、上記に定義される通りである。

これらの、及び他の例示的な置換基は、発明を実施するための形態、実施例、及び特許請求の範囲においてさらに詳細に記載されている。本発明は、置換基の上の例示的な列挙によって、いかなる方法によっても限定することを意図するものではない。

【００８５】

他の定義

本明細書で使用される場合、「塩」という用語は、あらゆる全ての塩を指し、薬学的に許容される塩を包含する。

【００８６】

「薬学的に許容される塩」という用語は、妥当な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うことなく、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するために好適であり、合理的な利益／リスク比に見合うような塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．は、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９７７）６６：１－１９において詳細に薬学的に許容される塩について記載している。本開示の化合物の薬学的に許容される塩は、好適な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものを含む。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸と、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と形成されるか、ある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使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩は、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、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、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、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、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、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、吉草酸塩を含む。適切な塩基に由来する薬学的に許容される塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及びN^+（C_{1-4}アルキル）$_4$塩を含む。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、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挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、ならびに対イオン、例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボキシレート、サルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネート、及びアリールスルホネートなどを使用して形成されるアミンカチオンが挙げられる。

【００８７】

投与が企図される「対象」としては、ヒト（すなわち、任意の年齢群の男性もしくは女性、例えば、小児対象（例えば、幼児、子ども、青年）もしくは成人対象（例えば、若年成人、中年成人もしくは高齢成人））及び／または非ヒト動物、例えば、哺乳動物、例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、げっ歯類、ネコ、及び／またはイヌなどが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、対象はヒトである。ある特定の実施形態では、対象は非ヒト動物である。「ヒト」、「患者」、及び「対象」という用語は、本明細書では交換可能に使用される。

【００８８】

疾患、障害、及び状態は、本明細書では交換可能に使用される。

【００８９】

本明細書で使用される場合、かつ別段の指定がない限り、「治療する」、「治療すること」及び「治療」という用語は、対象が指定の疾患、障害または状態に罹患している間に生じ、疾患、障害もしくは状態の重症度を減少させるか、または疾患、障害もしくは状態の進行を遅延もしくは鈍化させる作用（「治療的治療」）を企図し、対象が指定の疾患、障害または状態に罹患し始める前に生じる作用（「予防的処置」）も企図する。一実施形態では、本明細書に提供される化合物は、対象が特定の疾患、障害または状態に罹患している間に作用が生じ、疾患、障害もしくは状態の重症度の低下、または疾患、障害もしくは状態の進行の遅延もしくは遅延をもたらす治療的治療方法において使用されることが企図される。代替的な実施形態では、本明細書に提供される化合物は、対象が特定の疾患、障害または状態に罹患し始める前に作用が生じ、疾患、障害もしくは状態、もしくは疾患、障害もしくは状態に関連する１つ以上の症状を予防するか、または疾患、障害もしくは状態の再発を予防する結果をもたらす予防的治療の方法において使用されることが企図される。

【００９０】

一般に、化合物の「有効量」は、例えば、本明細書に記載の疾患または障害を治療するなど、所望の生物学的応答を誘発するのに十分な量を指す。当業者によって理解されるように、本開示の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療されている疾患、投与方法、ならびに対象の年齢、健康、及び状態などの因子に応じて変動する場合がある。有効量は、治療的及び予防的治療を包含する（すなわち、「治療有効量」及び「予防有効量」を包含する）。

【００９１】

本明細書で使用される場合、かつ別段の指定がない限り、化合物の「治療有効量」は、疾患、障害もしくは状態の治療的処置に治療的利益を提供するか、または疾患、障害もしくは状態と関連する１つ以上の症状を遅延もしくは最小限に抑えるのに十分な量である。

化合物の治療有効量は、疾患、障害または状態の治療的処置に治療的利益を提供する治療剤の、単独での、または他の療法と組み合わせた量を意味する。「治療有効量」という用語は、全体的な療法を改善するか、疾患もしくは状態の症状もしくは病因を減少もしくは回避するか、または別の治療剤の治療有効性を増強する量を包含し得る。

【００９２】

本明細書で使用される場合、かつ別段の指定がない限り、化合物の「予防有効量」は、疾患、障害もしくは状態、または疾患、障害もしくは状態と関連する１つ以上の症状を予防するか、あるいはその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防有効量は、疾患、障害または状態の予防に予防的利益を提供する治療剤の、単独での、または他の薬剤と組み合わせた量を意味する。「予防有効量」という用語は、全体的な予防を改善するか、または別の予防剤の予防有効性を増強する量を包含し得る。

【００９３】

化合物

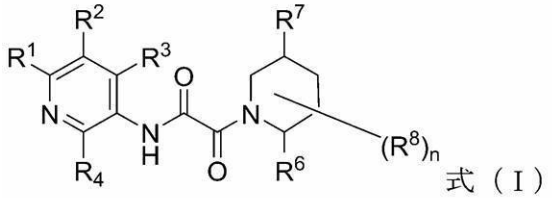
一実施形態では、表１の化合物から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【００９４】

本発明の一態様では、提供されるのは、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

【化４】



式（Ｉ）

各Ｒ^{1}は、独立して、Ｈ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ^{a1}、－Ｎ（Ｒ^{a1}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a1}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a1}、－ＮＲ^{a1}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a1}、－ＮＲ^{a1}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a1}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a1}）$_{2}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a1}）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a1}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a1}、－ＳＲ^{a1}、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{a1}）Ｒ^{a1}、－ＮＲ^{a1}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a1}、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a1}）$_{2}$から選択され、

各Ｒ^{2}は、独立して、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ^{a2}、－Ｎ（Ｒ^{a2}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a2}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a2}、－ＮＲ^{a2}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a2}、－ＮＲ^{a2}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a2}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a2}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＯＲ^{a2}）（Ｒ^{a2}）、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a2}）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{a2}、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a2}、－ＳＲ^{a2}、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{a2}）Ｒ^{a2}、－ＮＲ^{a2}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a2}、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a2}）$_{2}$から選択され、

各Ｒ^{3}は、独立して、Ｈ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{9}$シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲ^{a3}、－Ｎ（Ｒ^{a3}）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a3}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a3}、－ＮＲ^{a3}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a3}、－ＮＲ^{a3}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{a3}、－Ｃ（＝

Ｏ）Ｎ（Ｒａ３）２、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒａ３）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒａ３、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒａ３、－ＳＲａ３、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲａ３）Ｒａ３、－ＮＲａ３Ｓ（＝Ｏ）２Ｒａ３、及び－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒａ３）２から選択され、
各Ｒ４は、独立して、Ｈ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、－Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－Ｃ３－Ｃ９シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲａ４、－Ｎ（Ｒａ４）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ４、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ４、－ＮＲａ４Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ４、－ＮＲａ４Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ４、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒａ４）２、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒａ４）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒａ４、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒａ４、－ＳＲａ４、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲａ４）Ｒａ４、－ＮＲａ４Ｓ（＝Ｏ）２Ｒａ４、及び－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒａ４）２から選択され、
各Ｒ６は、独立して、非存在であるか、またはＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、－Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－Ｃ３－Ｃ１０カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、Ｃ６－Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲａ６、－Ｎ（Ｒａ６）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ６、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ６、－ＮＲａ６Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ６、－ＮＲａ６Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ６、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒａ６）２、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒａ６）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒａ６、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒａ６、－ＳＲａ６、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲａ６）Ｒａ６、－ＮＲａ６Ｓ（＝Ｏ）２Ｒａ６、及び－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒａ６）２から選択され、各アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルは、任意の利用可能な位置で任意に置換され、
各Ｒ７は、独立して、非存在であるか、またはＨ、－Ｄ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、－Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－Ｃ３－Ｃ９シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、５～６員単環式ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲａ７、－Ｎ（Ｒａ７）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ７、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ７、－ＮＲａ７Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ７、－ＮＲａ７Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ７、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒａ７）２、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒａ７）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒａ７、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒａ７、－ＳＲａ７、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲａ７）Ｒａ７、－ＮＲａ７Ｓ（＝Ｏ）２Ｒａ７、及び－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒａ７）２から選択され、
各Ｒ８は、独立して、Ｈ、－Ｄ、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、－Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－Ｃ３－Ｃ９シクロアルキル、３－１０員ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、－ＯＲａ８、－Ｎ（Ｒａ８）２、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ８、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ８、－ＮＲａ８Ｃ（＝Ｏ）Ｒａ８、－ＮＲａ８Ｃ（＝Ｏ）ＯＲａ８、－ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒａ８）２　－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒａ８）２、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒａ８）２、－ＣＨ２Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒａ８）２、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒａ８、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒａ８、－ＳＲａ８、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲａ８）Ｒａ８、－ＮＲａ８Ｓ（＝Ｏ）２Ｒａ８、及び－Ｓ（＝Ｏ）２Ｎ（Ｒａ８）２から選択され、２個のＲ８が、それらが結合する原子（複数可）と一緒に、一緒になって、３～１０員シクロアルキルまたはヘテロシクリル環（例えば、構造Ｉのピペリジン環と一緒に、架橋、縮合、またはスピロ二環複素環式環を形成することができる環）を形成することができ、
各Ｒａ１、Ｒａ２、Ｒａ３、Ｒａ４、Ｒａ６、Ｒａ７、及びＲａ８は、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ１－Ｃ６ヘテロアルキル、Ｃ３－Ｃ９シクロアルキル、３～７員ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、５～６員ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルから選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルが、

任意の利用可能な位置で任意に置換され（例えば、０、１、２、または３個のR^9で置換され、各R^9が、独立して、＝Ｏ、ハロ、－ＣＮ、－C_1－C_6アルキル、－C_1－C_6ヘテロアルキル、－C_1－C_6ハロアルキル、－C_3－C_9シクロアルキル、３～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－OR^b、－$N(R^b)_2$、－$C(=O)R^b$、－$C(=O)OR^b$、－$NR^bC(=O)R^b$、－$NR^bC(=O)OR^b$、－$C(=O)N(R^b)_2$、－$OC(=O)N(R^b)_2$、－$S(=O)R^b$、－$S(=O)_2R^b$、－SR^b、－$S(=O)(=NR^b)R^b$、－$NR^bS(=O)_2R^b$、及び－$S(=O)_2N(R^b)_2$から選択され、各R^bは、独立して、Ｈ、－C_1－C_6アルキル（例えば、－Ｍｅ、－Ｅｔ、－Ｐｒ、－^{i}Ｐｒ、－^{n}Ｂｕ、－^{t}Ｂｕ、－ｓｅｃ－Ｂｕ、－ｉｓｏ－Ｂｕ）、及びC_3－C_9シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルから選択される）、

ｎは、０、１、２、または３であり、化合物は、表１の化合物から選択される。

【００９５】

本明細書に記載の化合物（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、ＰＲＭＴ５の阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤）として有用である。

【００９６】

表１は、ＳＤＭＡインセルウェスタンアッセイ（実施例９７に記載）における例示的な化合物のＭＴＡＰ同質細胞株対におけるIC_{50}及びIC_{90}値を示す（列４～６）。ＨＡＰ１　ＭＴＡＰインタクトは、内因性レベルのＭＴＡＰが発現している細胞株であり、ＨＡＰ１　ＭＴＡＰ欠失はＭＴＡＰ－ｎｕｌｌ細胞株である。表１について、それぞれ、ＨＡＰ１　ＭＴＡＰ－インタクト（列４）及びＨＡＰ１　ＭＴＡＰ－欠失（列５）アッセイにおいて、「ａ」及び「ａａ」は、＜５ｎＭのIC_{50}を示し、「ｂ」及び「ｂｂ」は、５ｎＭ以上５０ｎＭ未満のIC_{50}を示し、「ｃ」及び「ｃｃ」は、５０ｎＭ以上のIC_{50}を示す。同様に、ＨＡＰ１　ＭＴＡＰ欠失（列６）アッセイにおいて、「ａａａ」は、＜７５ｎＭのIC_{90}を示し、「ｂｂｂ」は、７５ｎＭ以上１２５ｎＭ未満のIC_{90}を示し、「ｃｃｃ」は、１２５ｎＭ以上のIC_{90}を示す。

【００９７】

列７では、「Ａ」は、ＨＡＰ１　ＭＴＡＰインタクト細胞株及びＨＡＰ１　ＭＴＡＰ欠失細胞株におけるIC_{50}間で３０倍以上のIC_{50}比を示し、「Ｂ」は、ＨＡＰ１　ＭＴＡＰインタクト細胞株及びＨＡＰ１　ＭＴＡＰ欠失細胞株においてIC_{50}間で１５倍以上であるが、３０倍未満のIC_{50}比を示し、「Ｃ」は、ＨＡＰ１　ＭＴＡＰインタクト細胞株及びＨＡＰ１　ＭＴＡＰ欠失細胞株においてIC_{50}間で１５倍未満のIC_{50}比を示す。ＳＤＭＡインセルウェスタンアッセイで３倍以上の比を有する化合物は、ＭＴＡＰ選択的とみなされる。

【００９８】

表１はさらに、ＭＴＡＰ欠失細胞株（実施例９８に記載）の生存率アッセイにおけるIC_{50}値（列８）を示し、細胞生存に対する化合物による処理の効果を示している。列８では、Ａ＊の値は、１００ｎＭ未満のIC_{50}を示し、Ｂ＊の値は、１００ｎＭ以上であるが、１μＭ未満のIC_{50}を示し、Ｃ＊の値は、１μＭ以上のIC_{50}を示す。

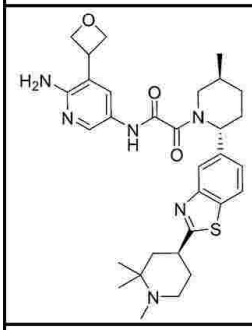
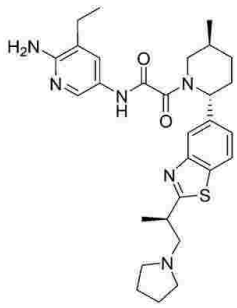
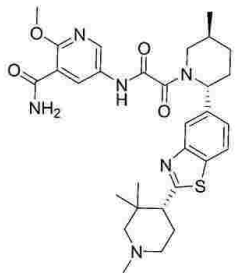
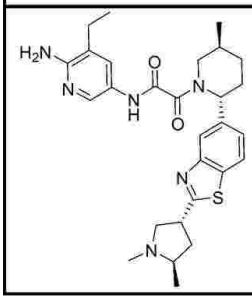
【００９９】

別段の指示がない限り、全てのキラル原子の絶対立体化学は、示される通りである。（ｏｒ）または（ｒｅｌ）でマークされた化合物は、絶対立体化学が任意に割り当てられた（例えば、実施例節に記載されるようなキラルＳＦＣ溶出に基づく）単一鏡像異性体である。（ａｎｄ）または（ｒａｃ）でマークされた化合物は、相対立体化学が示される通りである鏡像異性体の混合物である。描写される構造に立体配置が示されておらず、「立体化学」列にマークされていない立体中心を有する化合物は、鏡像異性体の混合物である。（ａｂｓ）でマークされた化合物は、絶対立体化学が示される通りである単一鏡像異性体である。いくつかの事例では、（ａｂｓ）、（ｏｒ）、及び（ａｎｄ）から選択される異

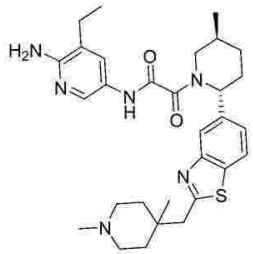
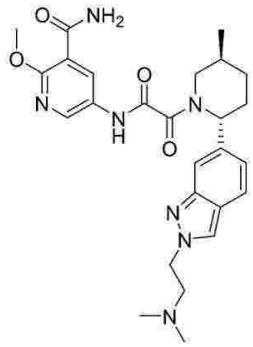
なる指標は、分子の異なる部分に適用される。当業者は、キラルクロマトグラフィー、キラル再結晶化などの当業者に既知の方法を使用して、ラセミ化合物をそれぞれの鏡像異性体に分離することができる。ラセミ混合物である化合物への言及は、混合物に含まれる個々の鏡像異性体も含むことを意味する。

【表１－１】

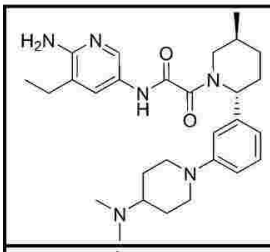
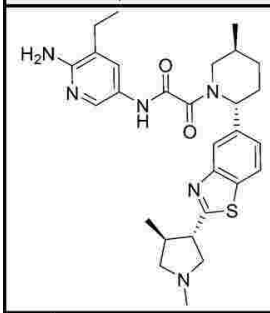
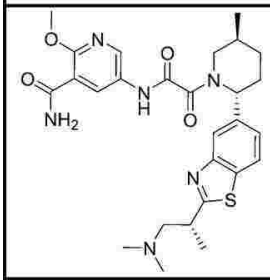
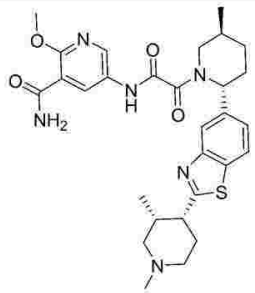
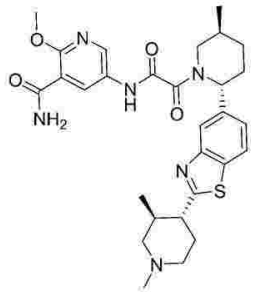
表１．例示的な化合物及び生物学的データ

構造	立体化学	Nr	Hap1 MTAP インタクト IC50	Hap1 MTAP 欠失 IC50	Hap1 MTAP 欠失 IC90	Hap1 MTAP インタクト/欠失比	Hap1 MTAP 欠失生存率 IC50
	(abs)コア上、(or)側鎖上	1	b	aa	aaa	C	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	2	b	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	3	c	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア(and)側鎖	4	c	aa	aaa	A	A*

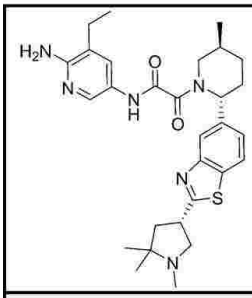
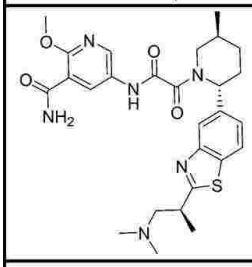
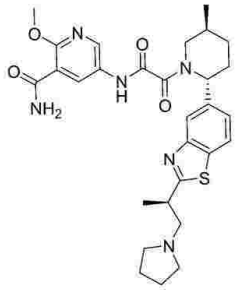
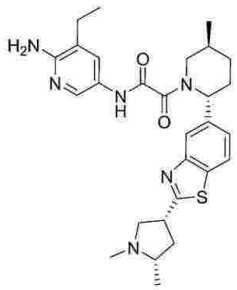
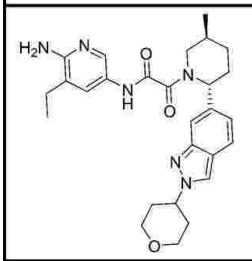
【表１－２】

	(abs)	5	b	aa	aaa	A	A*
	(abs)	6	b	aa	aaa	B	A*
	(abs)	7	c	bb	aaa	A	A*
	(abs)	8	c	aa	aaa	B	A*

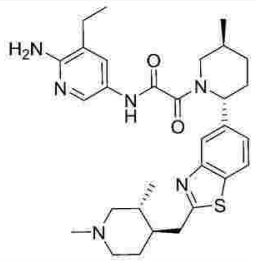
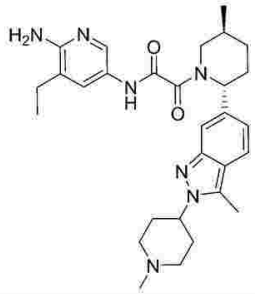
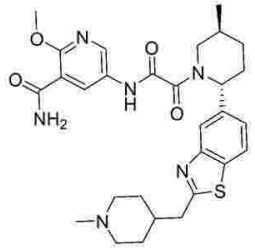
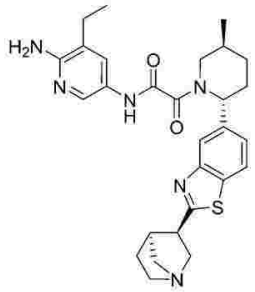
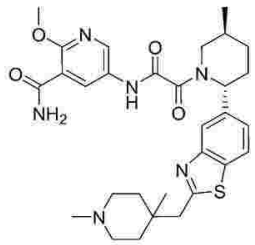
【表１－３】

	(abs)	9	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	10	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	11	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	12	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	Ent-12					

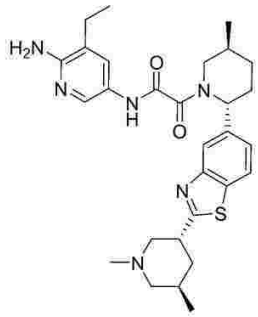
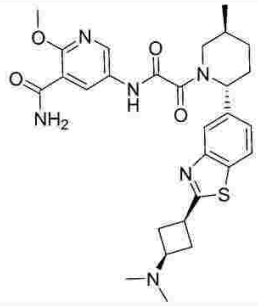
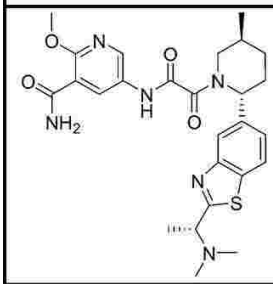
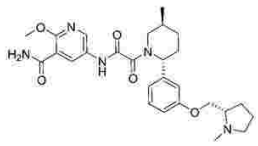
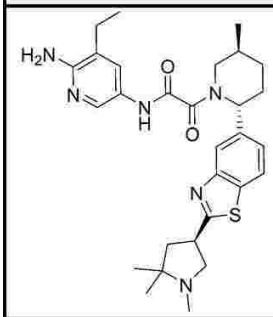
【表１－４】

	(abs)コア、(and)側鎖	13	b	aa	aaa	C	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	14	b	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	15	c	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	16	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	17	c	bb	aaa	A	A*

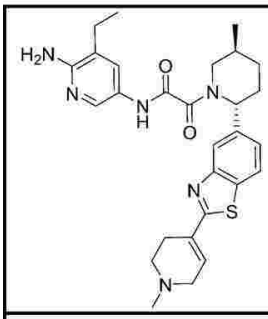
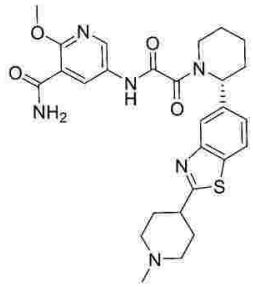
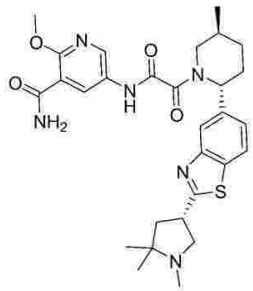
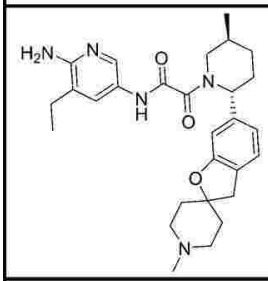
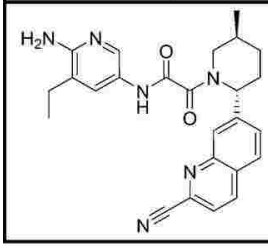
【表１－５】

	(abs)コア、(and)側鎖	18	b	aa	aaa	A	A*
	(abs)	19	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	20	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	21	b	aa	aaa	C	A*
	(abs)	22	c	aa	aaa	B	A*

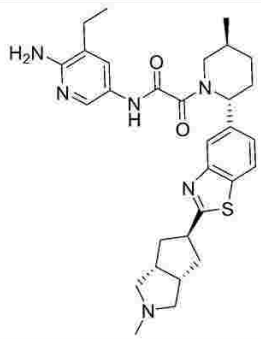
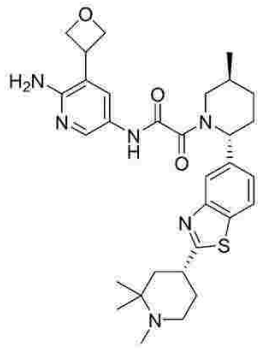
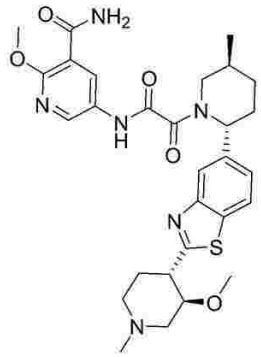
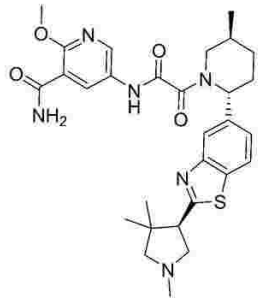
【表１－６】

	(abs)コア、(or)側鎖	23	b	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	24	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	25	c	bb	bbb	A	A*
	(abs)	26	c	bb	ccc	A	B*
	(abs)コア、(or)側鎖	27	b	aa	aaa	B	A*

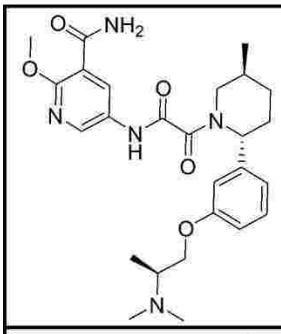
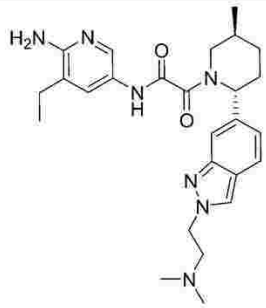
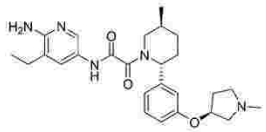
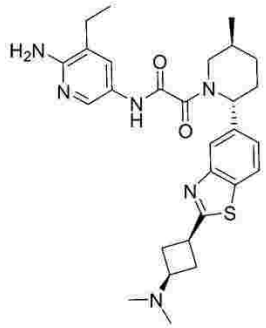
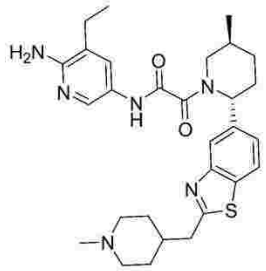
【表１－７】

	(abs)	28	b	aa	aaa	A	A*
	(abs)	29	c	bb	ccc	A	B*
	(abs)コア、(or)側鎖	30	c	aa	aaa	B	A*
	(abs)	31	c	bb	ccc	A	B*
	(abs)	32	c	bb	ccc	A	B*

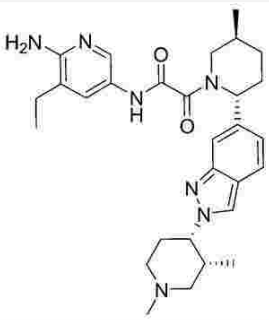
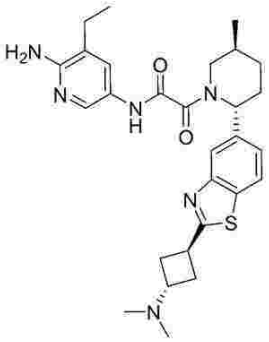
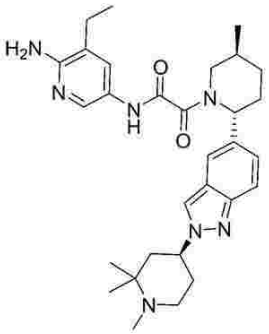
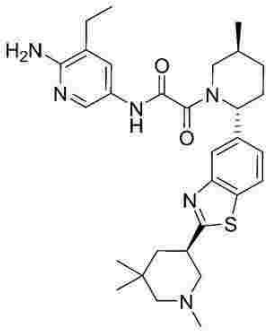
【表１－８】

	(abs)コア、(or)側鎖	33	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	34	b	aa	aaa	C	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	35	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	36	c	aa	aaa	A	A*

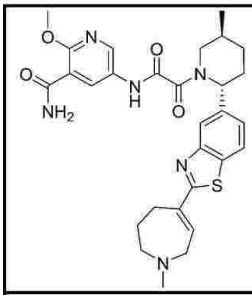
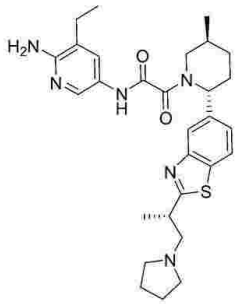
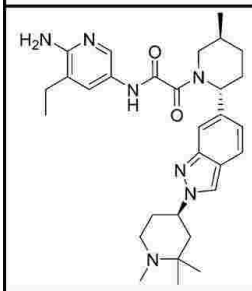
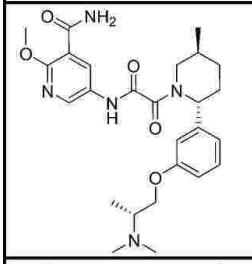
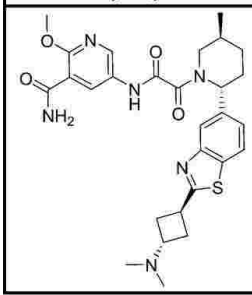
【表１－９】

	(abs)	37	c	bb	bbb	A	A*
	(abs)	38	c	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	39	c	bb	bbb	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	40	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	41	b	aa	aaa	B	A*

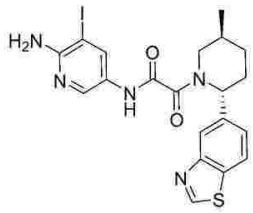
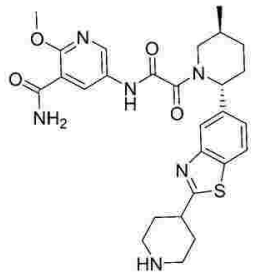
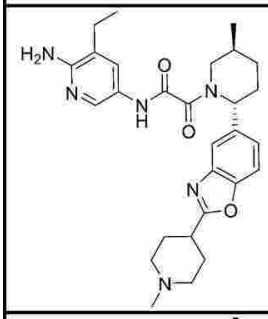
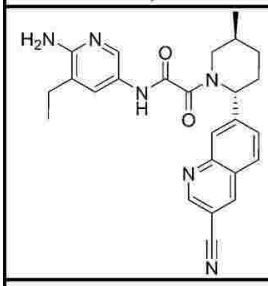
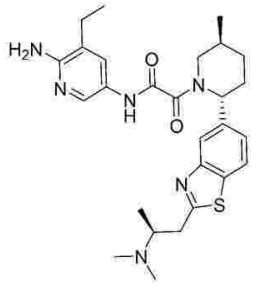
【表１－１０】

	(abs)コア、(or)側鎖	42	c	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	43	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	44	b	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	45	b	aa	aaa	B	A*

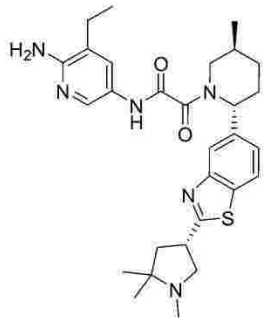
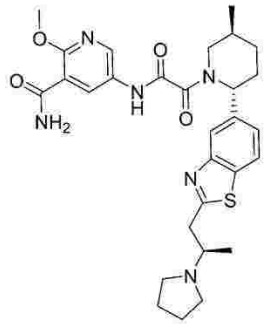
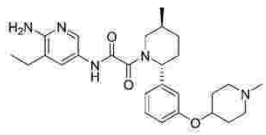
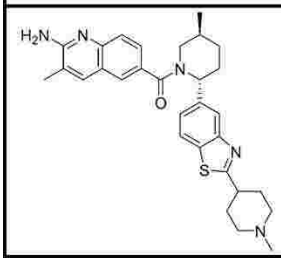
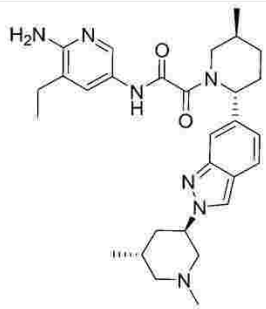
【表１－１１】

	(abs)	46	b	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	47	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	48	b	aa	aaa	C	A*
	(abs)	49	c	aa	aaa	A	B*
	(abs)コア、(or)側鎖	50	c	aa	aaa	A	A*

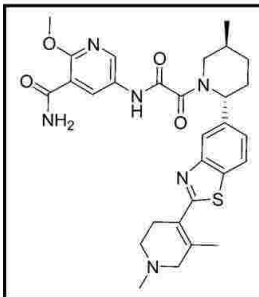
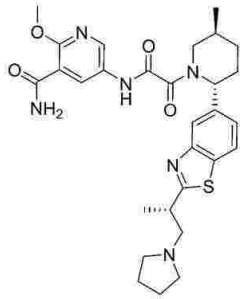
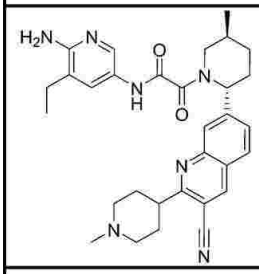
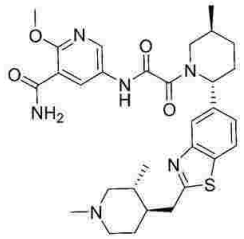
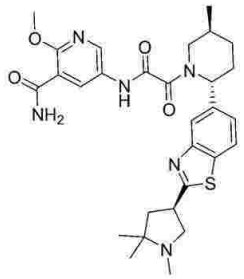
【表１－１２】

	(abs)	51	c	aa	bbb	A	B*
	(abs)	52	c	bb	bbb	B	B*
	(abs)	53	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	54	c	bb	ccc	A	B*
	(abs)	55	b	aa	aaa	B	A*

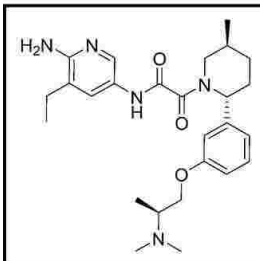
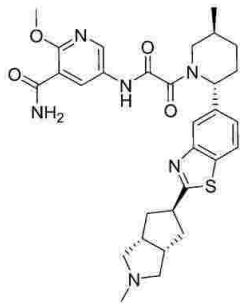
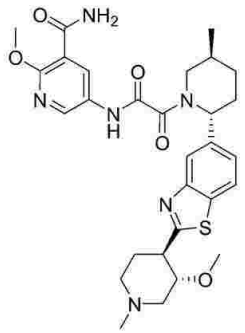
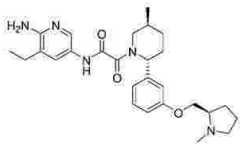
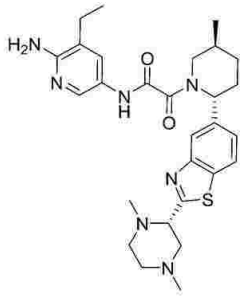
【表１－１３】

	(abs)コア、(or)側鎖	56	b	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	57	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	58	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	59	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	60	c	aa	aaa	A	A*

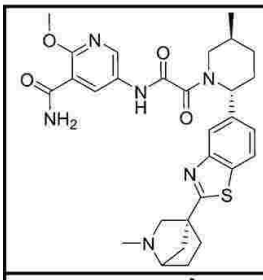
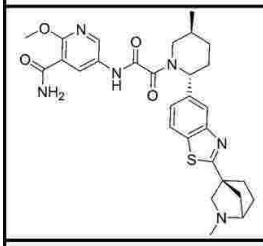
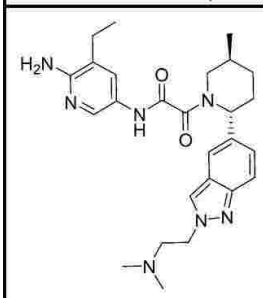
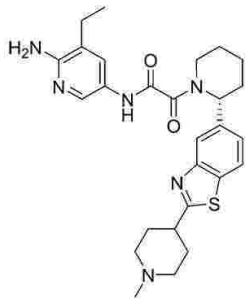
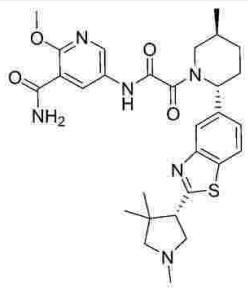
【表１－１４】

	(abs)	61	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	62	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	63	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	64	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	65	c	aa	aaa	B	A*

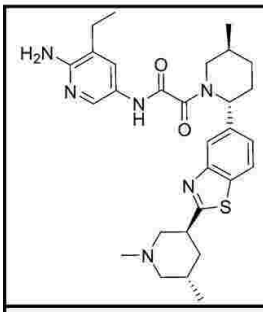
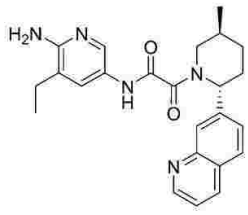
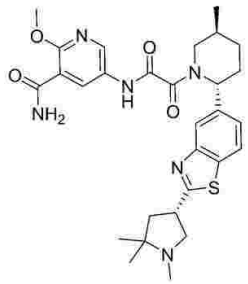
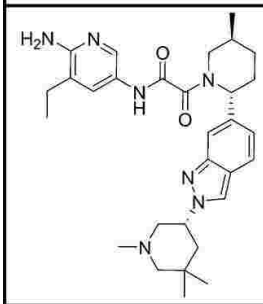
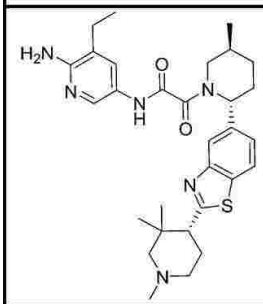
【表１－１５】

	(abs)	66	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	67	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	68	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	69	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	70	c	bb	aaa	B	A*

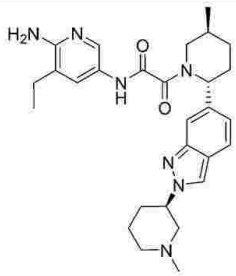
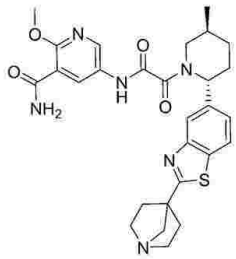
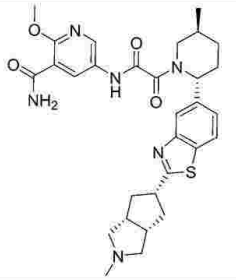
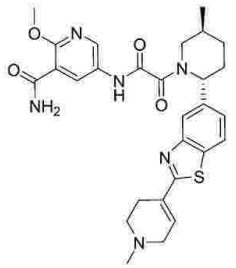
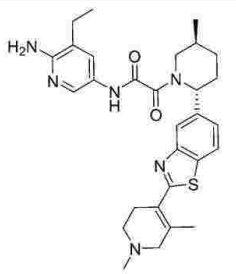
【表１－１６】

	(abs)コア、(or)側鎖	71	c	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	Ent-71					
	(abs)	72	c	bb	ccc	A	A*
	(abs)	73	c	bb	bbb	A	B*
	(abs)コア、(or)側鎖	74	b	aa	aaa	B	A*

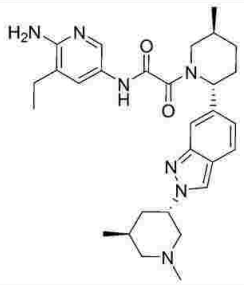
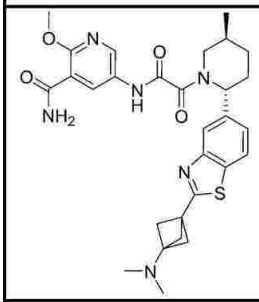
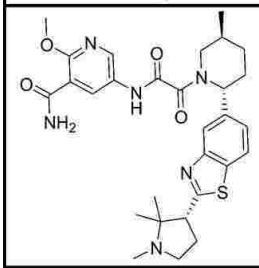
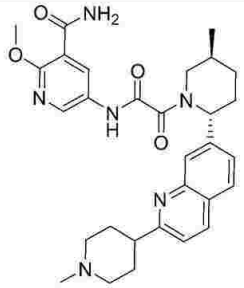
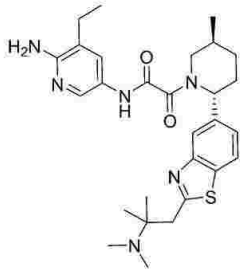
【表１－１７】

	(abs)コア、(or)側鎖	75	c	bb	aaa	B	A*
	(abs)	76	c	bb	ccc	A	B*
	(abs)コア、(and)側鎖	77	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	78	c	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	79	b	aa	aaa	C	A*

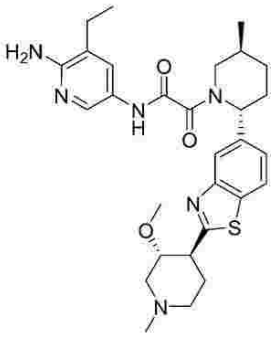
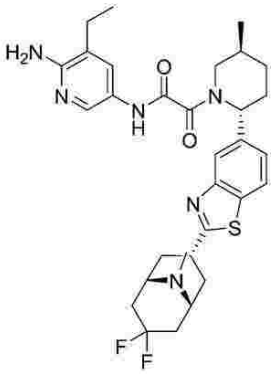
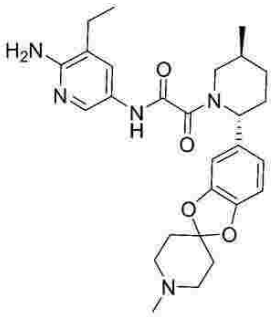
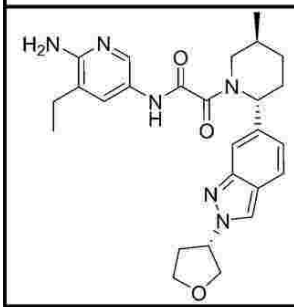
【表１－１８】

	(abs)コア、(or)側鎖	80	b	aa	aaa	C	A*
	(abs)	81	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	82	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	83	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	84	c	aa	aaa	B	A*

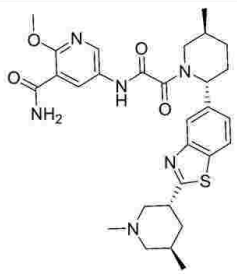
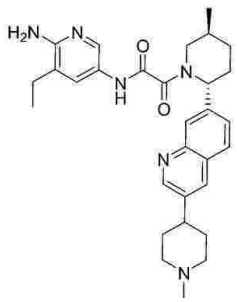
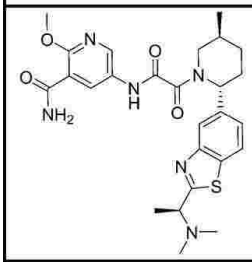
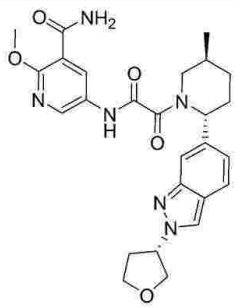
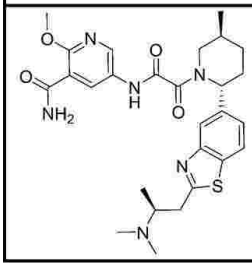
【表１－１９】

	(abs)コア、(or)側鎖	85	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	86	c	bb	ccc	A	A*
	(abs)コア(and)側鎖	87	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	88	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	89	c	aa	aaa	A	A*

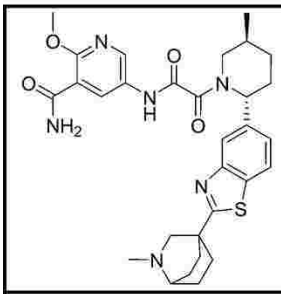
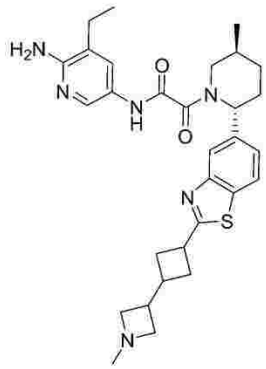
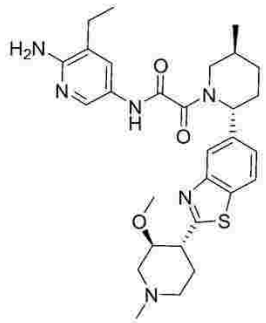
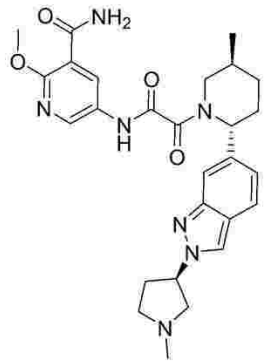
【表１－２０】

	(abs)コア、(or)側鎖	90	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	91	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	92	c	bb	bbb	A	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	93	c	bb	aaa	A	A*

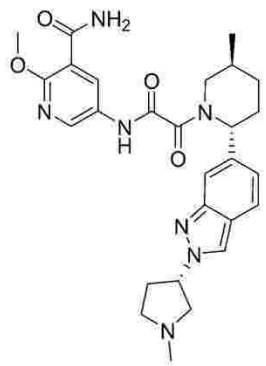
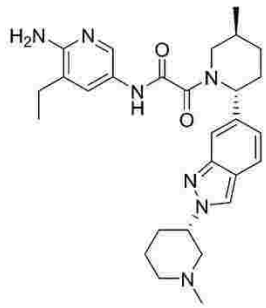
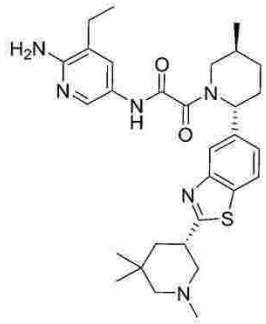
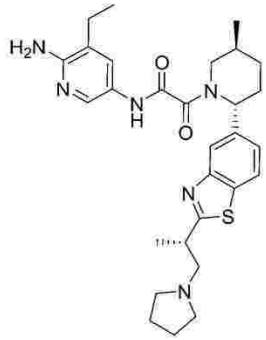
【表１－２１】

	(abs)コア、(and)側鎖	94	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	95	b	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	96	c	bb	bbb	A	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	97	c	bb	bbb	A	B*
	(abs)	98	c	aa	aaa	A	A*

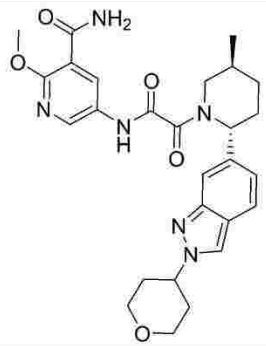
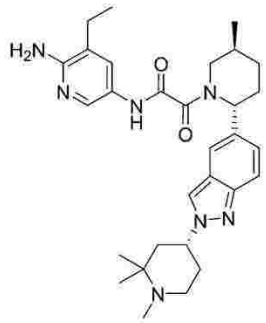
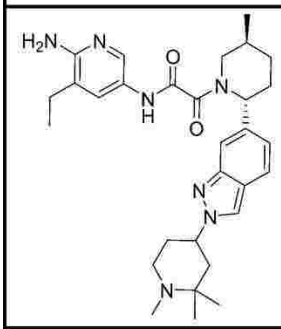
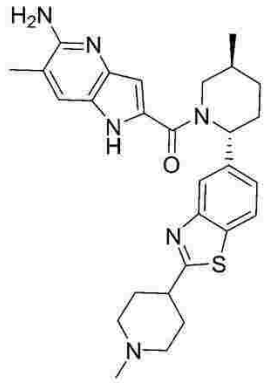
【表１－２２】

	(abs)	99	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	100	b	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	101	b	aa	aaa	B	A*
	(abs)	102	c	aa	aaa	A	A*

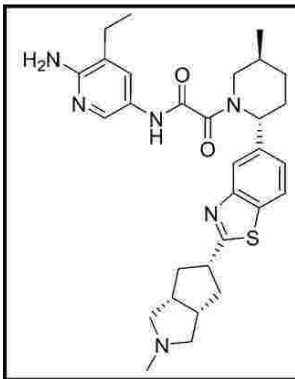
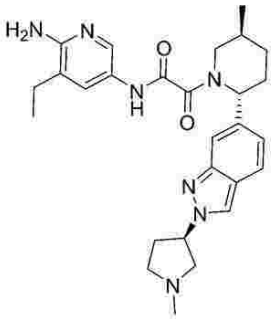
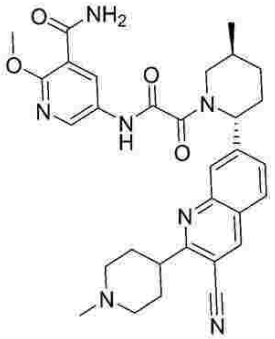
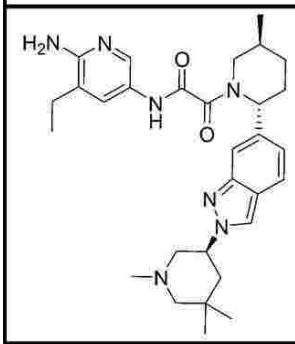
【表１－２３】

	(abs)	103	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	104	c	aa	aaa	B	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	105	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	106	b	aa	aaa	B	A*

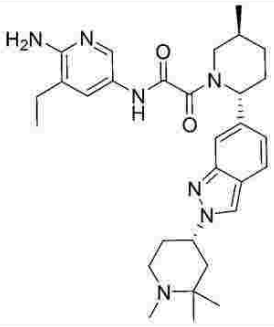
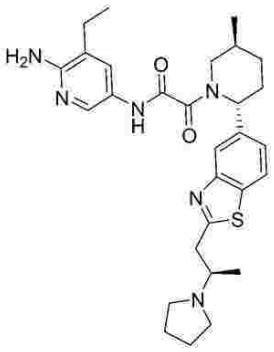
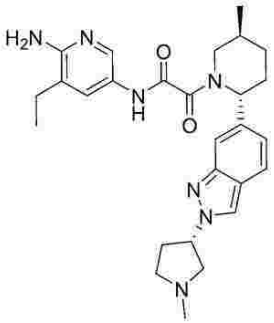
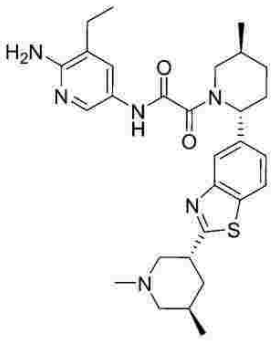
【表１－２４】

	(abs)	107	c	bb	bbb	A	B*
	(abs)コア、(or)側鎖	108	b	aa	aaa	B	A*
	(abs)	109	b	aa	aaa	B	A*
	(abs)	110	c	aa	aaa	A	A*

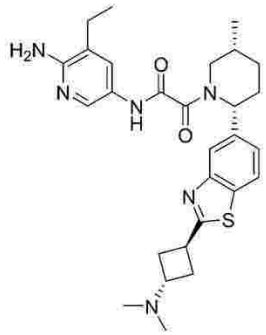
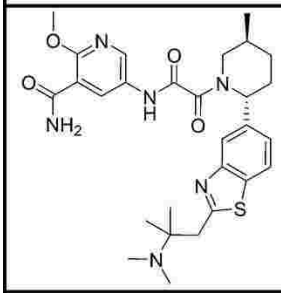
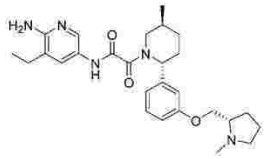
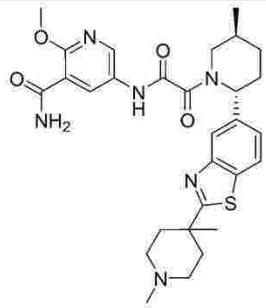
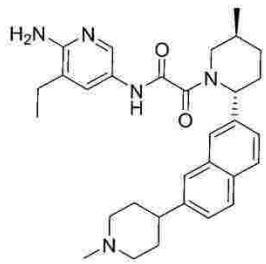
【表１－２５】

	(abs)コア、(or)側鎖	111	c	aa	aaa	B	A*
	(abs)	112	b	aa	aaa	B	A*
	(abs)	113	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	114	b	aa	aaa	B	A*

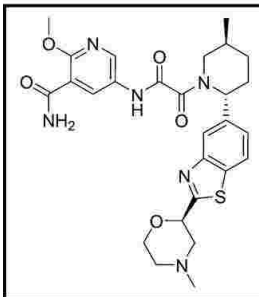
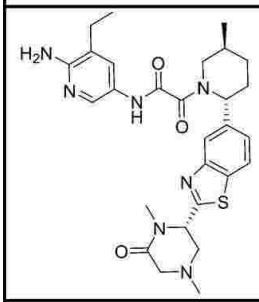
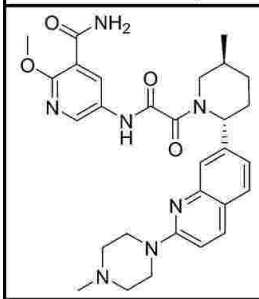
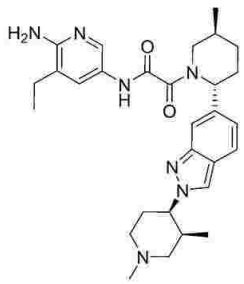
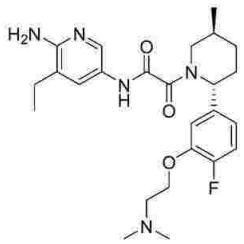
【表１－２６】

	(abs)コア、(or)側鎖	115	b	aa	aaa	C	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	116	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	117	c	bb	aaa	C	A*
	(abs)コア、(and)側鎖	118	b	aa	aaa	C	A*

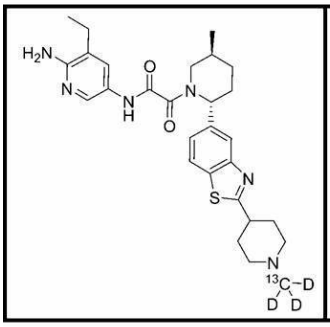
【表１－２７】

	(abs)コア、(and)側鎖	119	c	cc	ccc	C	C*
	(abs)	120	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	121	c	bb	aaa	B	A*
	(abs)	122	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)	123	c	aa	aaa	A	A*

【表１－２８】

	(abs)コア、(and)側鎖	124	c	bb	ccc	A	B*
	(abs)コア、(and)側鎖	125	c	bb	bbb	B	A*
	(abs)	126	c	aa	aaa	A	A*
	(abs)コア、(or)側鎖	127	b	aa	aaa	C	A*
	(abs)	128	c	bb	ccc	A	A*

【表１－２９】

	(abs)	129	b	aa	aaa	C	A*

【０１００】
代替実施形態
代替の実施形態では、本明細書に記載される化合物はまた、１つ以上の同位体置換を含む場合がある。例えば、水素は、^{2}Ｈ（Ｄもしくは重水素）または^{3}Ｈ（Ｔもしくはトリチウム）の場合があり、炭素は、例えば、^{13}Ｃまたは^{14}Ｃの場合があり、酸素は、例えば、^{18}Ｏの場合があり、窒素は、例えば、^{15}Ｎの場合があるなどである。他の実施形態では、特定の同位体（例えば、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{18}Ｏ、または^{15}Ｎ）は、化合物の特定の部位を占める元素の全同位体存在度の少なくとも１％、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９９％、または少なくとも９９．９％を表し得る。
【０１０１】
医薬組成物
別の実施形態では、薬学的に許容される担体と、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、表１の化合物）、またはその薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物が提供される。
【０１０２】
「薬学的に許容される担体またはアジュバント」という用語は、本明細書でともに、提供される化合物とともに患者に投与され得、化合物の薬理活性を破壊せず、治療量の化合物を送達するのに十分な用量で投与される場合に非毒性である担体またはアジュバントを指す。
【０１０３】
本明細書に提供される医薬組成物に使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバント、及びビヒクルには、限定されないが、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、ｄ－α－トコフェロールポリエチレングリコール１０００コハク酸塩などの自己乳化薬物送達系（ＳＥＤＤＳ）、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）などの薬学的投与形態で使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、プロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、トリシリチウムマグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンポリプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び脂肪が含まれる。シクロデキストリン、例えば、α－、β－、及びγ－シクロデキストリンなど、または化学修飾誘導体、例えば、２及び３ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンなど、または他の可溶化誘導体も、本明細書に記載される式の化合物の送達を増強するために有利に使用されてよい

。

【０１０４】

医薬品として用いられる場合、本明細書で提供される化合物は、典型的には医薬組成物の形態で投与される。そのような組成物は、医薬分野において周知の方法で調製され、少なくとも１つの活性化合物を含み得る。

【０１０５】

一実施形態では、医薬組成物に関して、担体は、非経口担体、経口または局所担体である。

【０１０６】

また、本明細書に記載の化合物（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）（またはその医薬組成物）を、医薬品または薬剤（例えば、それを必要とする対象におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療のための薬剤）として使用するために提供する。一実施形態では、疾患は、増殖性疾患である。さらなる実施形態では、疾患は、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である。一実施形態では、がんは、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０１０７】

また、本明細書に記載の化合物（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）（またはその医薬組成物）を、それを必要とする対象におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療に使用するために提供する。一実施形態では、疾患は、増殖性疾患である。さらなる実施形態では、疾患は、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である。一実施形態では、がんは、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０１０８】

また、本明細書に記載の化合物（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）（またはその医薬組成物）を、医薬品（例えば、それを必要とする対象におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積疾患の治療のための医薬品）の製造において使用するために提供する。一実施形態では、疾患は、増殖性疾患である。さらなる実施形態では、疾患は、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である。一実施形態では、がんは、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０１０９】

一般に、本明細書で提供される化合物は、有効量（例えば、治療有効量）で投与される。実際に投与される化合物の量は、典型的には治療される状態、選択した投与経路、実際に投与される化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況を鑑みて、医師によって決定されることになる。

【０１１０】

本明細書でともに提供される医薬組成物は、経口、非経口、吸入スプレーによって、局

所、経直腸、経鼻、頬側、経膣または埋込みリザーバによって投与されてよく、好ましくは経口投与による、または注射による投与である。本明細書でともに提供される医薬組成物は、任意の従来の非毒性な薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含有してよい。いくつかの場合には、製剤のｐＨは、製剤化化合物またはその送達形態の安定性を高めるために、薬学的に許容される酸、塩基または緩衝液で調整されてよい。非経口という用語は、本明細書で使用される場合、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内及び頭蓋内注射または注入技術を含む。

【０１１１】

経口投与のための組成物は、バルク液体溶液もしくは懸濁液、またはバルク粉末の形態を取り得る。しかしながら、より一般的には、組成物は正確な投薬を容易にするために単位剤形で提供される。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物に対する単位投与量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位が、好適な医薬賦形剤を伴って所望の治療効果をもたらすように算出された所定量の活性物質を含有する。典型的な単位剤形としては、液体組成物の予め充填され、予め測定されたアンプルもしくはシリンジ、または固体組成物の場合には丸剤、錠剤、カプセル剤などが挙げられる。そのような組成物では、化合物は、通常微量
副成分（約０．１～約５０重量％または好ましくは約１～約４０重量％）であり、残りは所望の投薬形態を形成するのに役立つ様々なビヒクルまたは担体及び加工助剤である。

【０１１２】

経口投与に好適な液体形態としては、緩衝剤、懸濁化剤及び分散剤、着色剤、香料などを含む好適な水性または非水性ビヒクルが挙げられてよい。固体形態としては、例えば、以下の成分、または類似した性質の化合物のいずれかが挙げられてよい：結合剤、例えば、微結晶セルロース、トラガカントガムもしくはゼラチンなど、賦形剤、例えば、デンプンもしくはラクトースなど、崩壊剤、例えば、アルギン酸、Ｐｒｉｍｏｇｅｌ、もしくはトウモロコシデンプンなど、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなど、流動化剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素など、甘味剤、例えば、スクロースもしくはサッカリンなど、または香味剤、例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ香味料など。

【０１１３】

注射用組成物は、典型的には注射用滅菌生理食塩水もしくはリン酸緩衝生理食塩水または当該技術分野において既知の他の注射用担体に基づく。前述の通り、そのような組成物中の活性化合物は、典型的には微量成分であり、多くの場合に約０．０５～１０重量％であり、残りは注射用担体などである。医薬組成物は、滅菌注射用調製物の形態、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液としてであってよい。この懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　８０など）及び懸濁化剤を使用する、当該技術分野において既知の技術に従って製剤化されてよい。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液としてであってもよい。用いられてよい許容されるビヒクル及び溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル液及び等張食塩水がある。加えて、滅菌固定油が、溶媒または懸濁媒として慣例的に用いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性固定油が用いられてよい。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチル化型などの天然の薬学的に許容される油と同様に、注射剤の調製に役立つ。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、またはカルボキシメチルセルロースもしくはエマルジョン及び／または懸濁液などの薬学的に許容される剤形の製剤に一般的に使用される同様の分散剤も含有してよい。Ｔｗｅｅｎ（登録商標）もしくはＳｐａｎ（登録商標）などの他の一般的に使用される界面活性剤及び／または薬学的に許容される固体、液体、もしくは他の剤形の製造に一般的に使用される他の同様の乳化剤もしくはバイオアベイラビリティ増強剤も、製剤化の目的で使用されてよい。

【０１１４】

経皮組成物は、典型的には活性成分（複数可）を、一般に約０．０１～約２０重量％、好ましくは約０．１～約２０重量％、好ましくは約０．１～約１０重量％、より好ましくは約０．５～約１５重量％の範囲の量で含有する局所軟膏またはクリームとして製剤化される。軟膏として製剤化される場合、活性成分は通常、パラフィン系または水混和性のいずれかの軟膏基剤と組み合わされることになる。あるいは、活性成分は、例えば、水中油型クリーム基剤を含むクリームに製剤化されてよい。そのような経皮製剤は当該技術分野において周知であり、一般に活性成分または製剤の皮膚浸透の安定性を増強するための追加成分を含む。そのような既知の経皮製剤及び成分は全て、本明細書で提供される範囲内に含まれる。

【０１１５】

本明細書で提供される化合物は、経皮デバイスによっても投与され得る。したがって、経皮投与は、リザーバもしくは多孔質膜タイプ、または固体マトリックスの種類のいずれかのパッチを使用して達成され得る。

【０１１６】

本明細書でともに提供される医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与されてもよい。これらの組成物は、本明細書でともに提供される化合物を、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、それゆえ直腸内で溶けて活性成分を放出することになる好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製され得る。そのような材料としては、カカオバター、蜜蝋及びポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１７】

本明細書でともに提供される医薬組成物は、鼻エアロゾル剤または吸入によって投与されてよい。そのような組成物は、医薬製剤の技術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もしくは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／または当該技術分野において既知の他の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製されてよい。

【０１１８】

経口投与可能、注射可能または局所投与可能、経直腸投与可能及び経鼻投与可能な組成物のための上記成分は、単に代表的なものである。他の材料に加えて加工技術などが、Ｐａｒｔ ８ ｏｆ Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，１９８５，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａに記載され、これは参照によって本明細書に組み込まれる。

【０１１９】

本明細書に記載の化合物は、持続放出形態で、または持続放出薬物送達システムから投与することもできる。代表的な徐放性材料の説明は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓに見出され得る。

【０１２０】

本明細書でともに提供される組成物が、本明細書に記載される式の化合物と１つ以上の追加の治療剤または予防剤との組み合わせを含む場合、化合物及び追加の薬剤の両方が、単独療法レジメンで通常投与される投与量の約１～１００％、より好ましくは約５～９５％の投与量レベルで存在すべきである。追加の薬剤は、複数回の投与レジメンの一部として、本明細書でともに提供される化合物とは別々に投与されてよい。あるいは、それらの薬剤は単一剤形の一部であり、単一組成物中において本明細書でともに提供される化合物とともに混合されてよい。

【０１２１】

また、本明細書に記載の化合物（例えば、表１の化合物）の薬学的に許容される酸付加塩も提供される。

【０１２２】

薬学的に許容される塩を調製するために使用されてよい酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩、例えば、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、臭

化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、パラ－トルエンスルホン酸塩などを形成する酸である。

【０１２３】

本明細書に記載される化合物は、例えば、注射によって、静脈内、動脈内、皮下（ｓｕｂｄｅｒｍａｌｌｙ）、腹腔内、筋肉内、もしくは皮下（ｓｕｂｃｕｔａｎｅｏｕｓｌｙ）、または経口、頬側、経鼻、経粘膜、局所、点眼調製物で、あるいは吸入によって、約０．５～約１００ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の投与量で、あるいは１ｍｇ～１０００ｍｇ／回の投与量で、４～１２０時間ごとに、または特定の薬物の要件に応じて投与され得る。本明細書における方法は、所望の、または記載される効果を達成するために有効量の化合物または化合物組成物の投与を企図する。典型的には、本明細書でともに提供される医薬組成物は、１日当たり約１回～約６回、または代わりに持続注入として投与されることになる。そのような投与は、慢性または急性療法として使用され得る。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わされ得る活性成分の量は、治療される宿主及び特定の投与方法に応じて変動することになる。典型的な調製物は、約５％～約９５％の活性化合物（ｗ／ｗ）を含有することになる。あるいは、そのような調製物は、約２０％～約８０％の活性化合物を含有する。

【０１２４】

上に列挙した用量よりも低用量または高用量が必要になる場合がある。任意の特定の患者に対する特定の投与量及び治療レジメンは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組み合わせ、疾患、状態または症状の重症度及び経過、疾患、状態または症状に対する患者の素因、ならびに担当医師の判断を含む、様々な要因に依存することになる。

【０１２５】

患者の状態が改善されると、必要に応じて、本明細書でともに提供される化合物、組成物または組み合わせの維持用量が投与されてよい。続いて、投与量もしくは投与頻度、またはその両方が、症状に応じて、症状が所望のレベルまで軽減されている場合に改善された状態が維持されるレベルまで減らされてよい。しかしながら、患者は、いずれかの疾患症状の再発時に長期間にわたって間欠的治療を必要とする場合がある。

【０１２６】

治療方法及び使用方法

ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害の治療

５－メチルチオアデノシンホスホリラーゼ（ＭＴＡＰ）は、Ｓ－メチル－５’－チオアデノシン（ＭＴＡ）のアデニン及び５－メチルチオリボース－１－ホスフェートへの可逆的リン酸化を触媒する。ＭＴＡＰ欠失は、ヒトがんにおける一般的な遺伝子事象である。ヒトがんのサブセットにおけるＭＴＡＰ欠失頻度は、Ｃｅｒａｍｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖ．（２０１２）；２（５）：４０１－４、Ｇａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｓｉｇｎａｌ．（２０１３）；６（２６９）：ｐｌ１、及びＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎ．（２０１４）４６（１１）：１２２７－３２に記載される。例えば、５０％を超える悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）が、ＭＴＡＰにおいて欠失を有する（Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎ．（２０１４））。ＭＴＡＰ欠失頻度の高い他のがんは、膠芽腫（ＧＢＭ）、中皮腫、膀胱癌、膵臓癌、食道癌、扁平上皮肺癌、黒色腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、頭頸部癌、胆管癌、肺腺腫、肉腫、胃癌、神経膠腫、副腎癌、胸腺腫、乳癌、肝臓癌、卵巣癌、腎乳頭癌、子宮癌、前立腺癌、及び腎明細胞癌である。細胞におけるＭＴＡＰ欠失は、ＭＴＡＰ欠乏、細胞内ＭＴＡ蓄積の増加をもたらし、がん細胞におけるタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）への依存性を高める機構の１つである。ＭＴＡＰ欠損につながる他の機構には、とりわけ、ＭＴＡＰ転座及びＭＴＡＰエピジェネティックサイレンシングが含まれ、これらもＭＴＡＰ－ｎｕｌｌ及び／または ＭＴＡＰ欠損腫瘍につながる可能性がある。ＰＲＭＴ５は、対称ジメチルアルギニン（ＳＤＭＡ）の形成を媒介し、したがって

、ＰＲＭＴ５活性は、ＳＤＭＡまたはＳＤＭＡ修飾ポリペプチドに対する抗体を使用してＳＤＭＡレベルを測定することによって評価することができる。

【０１２７】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、またはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療する方法であって、治療有効量の本開示の化合物（例えば、表１の化合物）、またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、またはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療する方法に使用するための、本開示の化合物（例えば、表１の化合物）、または本開示の化合物を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、治療有効量で提供される。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、またはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療するための医薬品の製造において使用するための、本開示の化合物（例えば、表１の化合物）、または本開示の化合物を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、治療有効量で提供される。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、またはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療する方法における、本開示の化合物（例えば、表１の化合物）、または本開示の化合物を含む医薬組成物の使用が提供される。いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物または組成物が使用される。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、またはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療するための医薬品の製造における、本開示の化合物（例えば、表１の化合物）、または本開示の化合物を含む医薬組成物の使用が提供される。いくつかの実施形態では、治療有効量の化合物または組成物が使用される。

【０１３２】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、有効量（例えば、治療有効量）の本開示の化合物（例えば、表１の化合物）、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０１３３】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、またはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療する方法であって、治療有効量の本開示の医薬組成物（例えば、表１の化合物、また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と、を含む、組成物）を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。一実施形態では、化合物または組成物は、第２の治療剤と組み合わせて投与される。

【０１３４】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損関連及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、治療有効量の本開示の医薬組成物（例えば、表１の化合物、また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と、を含む、組成物）を対象に投与することを含む、方法を提供する。一実施形態では、化合物または組成物は、第２の治療剤と組み合わせて投与される。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【０１３６】

ある特定の実施形態では、疾患は、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌である。

【０１３７】

一実施形態では、がんは、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０１３８】

一実施形態では、がんは、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０１３９】

本明細書に記載されるＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、ＭＴＡＰ欠損細胞の増殖の阻害を必要とする対象のＭＴＡＰ欠損細胞の増殖を阻害する方法に使用され得、本方法は、対象にＭＴＡＰ欠損細胞の増殖を阻害するのに効果的な量で、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）を投与するステップを含む。一実施形態では、それを必要とする対象は、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫からなる群から選択されるがんに罹患している。

【０１４０】

本明細書に記載されるＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、ＭＴＡ蓄積細胞の増殖の阻害を必要とする対象のＭＴＡ蓄積細胞の増殖を阻害する方法に使用され得、本方法は、対象にＭＴＡ蓄積細胞の増殖を阻害するのに効果的な量で、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）を投与するステップを含む。一実施形態では、それを必要とする対象は、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫からなる群から選択されるがんに罹患している。

【０１４１】

本明細書に記載されるＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混

合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）は、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積細胞の増殖の阻害を必要とする対象のＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積細胞の増殖を阻害する方法に使用され得、本方法は、対象にＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積細胞の増殖を阻害するのに効果的な量で、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）を投与するステップを含む。一実施形態では、それを必要とする対象は、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫からなる群から選択されるがんに罹患している。

【０１４２】

併用療法

いくつかの実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）を１つ以上の治療剤と組み合わせて用いた、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療方法を提供する。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）を第２の治療剤と組み合わせて用いた、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）を第２の治療剤及び第３の治療剤と組み合わせて用いた、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）を第２の治療剤、第３の治療剤、及び第４の治療剤と組み合わせて用いた、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療方法を提供する。

【０１４４】

「組み合わせ」という用語は、１つの投薬単位形態における固定併用、または本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）及び組み合わせパートナー（例えば、以下に説明するような別の薬物、「治療剤」もしくは「共用剤」とも称される）が、特にこれらの時間間隔が、組み合わせパートナーが協調的な、例えば、相乗的な効果を示すことを可能にする場合に、時間間隔内に独立して、または別々に投与され得る併用投与のいずれかを指す。単一の構成要素が、キット内に、または別個にパッケージ化されてよい。構成要素（例えば、粉末または液体）の一方または両方が、投与前に所望の用量に再構成または希釈されてよい。「共投与」または「併用投与」などの用語は、本明細書で利用される場合、それを必要とする単一の対象（例えば、患者）への選択された組み合わせパートナーの投与を包含することを意味し、薬剤が必ずしも同じ投与経路によって、または同時に投与されるとは限らない治療レジメンを含むことを意図する。「医薬組み合わせ」という用語は、本明細書で使用される場合、２つ以上の治療剤の混合または組み合わせから生じる生成物を意味し、治療剤の固定及び非固定の両方の組み合わせを含む。「固定の組み合わせ」という用語は、治療剤、例えば、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）ならびに組み合わせパートナーが両方とも、単一の実体または投与量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「非固定の組み合わせ」という用語は、治療剤、例えば、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容

される塩）ならびに組み合わせパートナーが両方とも、別々の実体として、特定の時間制限もなく、同時に（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓｌｙ）、同時に（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔｌｙ）または順次のいずれかで患者に投与され、そのような投与によって、患者の体内に治療上有効なレベルの２つの化合物が提供されることを意味する。後者は、カクテル療法、例えば、３つ以上の治療剤の投与にも適用される。

【０１４５】

「併用療法」という用語は、本開示に記載される治療状態または障害を治療するための２つ以上の治療剤の投与を指す。そのような投与は、実質的に同時の、例えば、活性成分の一定割合を有する単一カプセル剤などでのそれらの治療剤の共投与を包含する。あるいは、そのような投与は、各活性成分について複数の容器、または別個の容器（例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、及び液体）での共投与を包含する。散剤及び／または液体は、投与前に所望の用量に再構成または希釈されてよい。加えて、そのような投与はまた、各種類の治療剤を、ほぼ同時に、または異なる時間のいずれかで順次使用することを包含する。

【０１４６】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤は、限定されないが、他の抗がん剤、抗アレルギー剤、抗吐き気剤（または制吐薬）、鎮痛剤、細胞保護剤、及びそれらの組み合わせを含む、他の治療剤と組み合わせられる。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、ならびにアナストロゾール（Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標））、ビカルタミド（Ｃａｓｏｄｅｘ（登録商標））、硫酸ブレオマイシン（Ｂｌｅｎｏｘａｎｅ（登録商標））、ブスルファン（Ｍｙｌｅｒａｎ（登録商標））、ブスルファン注射剤（Ｂｕｓｕｌｆｅｘ（登録商標））、カペシタビン（Ｘｅｌｏｄａ（登録商標））、Ｎ４－ペントキシカルボニル－５－デオキシ－５－フルオロシチジン、カルボプラチン（Ｐａｒａｐｌａｔｉｎ（登録商標））、カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））、クロラムブシル（Ｌｅｕｋｅｒａｎ（登録商標））、シスプラチン（Ｐｌａｔｉｎｏｌ（登録商標））、クラドリビン（Ｌｅｕｓｔａｔｉｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標）またはＮｅｏｓａｒ（登録商標））、シタラビン、シトシンアラビノシド（Ｃｙｔｏｓａｒ－Ｕ（登録商標））、シタラビンリポソーム注射液（ＤｅｐｏＣｙｔ（登録商標））、ダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））、ダクチノマイシン（ＡｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎＤ、Ｃｏｓｍｅｇａｎ）、塩酸ダウノルビシン（Ｃｅｒｕｂｉｄｉｎｅ（登録商標））、クエン酸ダウノルビシンリポソーム注射液（ＤａｕｎｏＸｏｍｅ（登録商標））、デキサメタゾン、ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ（登録商標））、塩酸ドキソルビシン（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ（登録商標）、Ｒｕｂｅｘ（登録商標））、エトポシド（Ｖｅｐｅｓｉｄ（登録商標））、リン酸フルダラビン（Ｆｌｕｄａｒａ（登録商標））、５－フルオロウラシル（Ａｄｒｕｃｉｌ（登録商標）、Ｅｆｕｄｅｘ（登録商標））、フルタミド（Ｅｕｌｅｘｉｎ（登録商標））、テザシチビン、ゲムシタビン（ジフルオロデオキシシチジン）、ヒドロキシウレア（Ｈｙｄｒｅａ（登録商標））、イダルビシン（Ｉｄａｍｙｃｉｎ（登録商標））、イホスファミド（ＩＦＥＸ（登録商標））、イリノテカン（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ（登録商標））、Ｌ－アスパラギナーゼ（ＥＬＳＰＡＲ（登録商標））、ロイコボリンカルシウム、メルファラン（Ａｌｋｅｒａｎ（登録商標））、６－メルカプトプリン（Ｐｕｒｉｎｅｔｈｏｌ（登録商標））、メトトレキサート（Ｆｏｌｅｘ（登録商標））、ミトキサントロン（Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ（登録商標））、ミロターグ、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ（登録商標））、ｎａｂ－パクリタキセル（Ａｂｒａｘａｎｅ（登録商標））、フェニックス（Ｙｔｔｒｉｕｍ９０／ＭＸ－ＤＴＰＡ）、ペントスタチン、カルムスチンインプラントを有するポリフェプロサン２０（Ｇｌｉａｄｅｌ（登録商標））、タモキシフェンクエン酸（Ｎｏｌｖａｄｅｘ（登録商標））、テニポシド（Ｖｕｍｏｎ（登録商標））、６－チオグアニン、チオテパ

、チラパザミン（Ｔｉｒａｚｏｎｅ（登録商標））、注射用トポテカン塩酸塩（Ｈｙｃａｍｐｔｉｎ（登録商標））、ビンブラスチン（Ｖｅｌｂａｎ（登録商標））、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））、及びビンノレルビン（Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ（登録商標））から選択される一般的な化学療法剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及びＥＧＦＲ阻害剤（例えば、セツキシマブ、パニツミマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、及びＥＧＦＲｉ　ＮＯＳ）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及びＭＡＰＫ経路阻害剤（例えば、ＢＲＡＦｉ、汎ＲＡＦｉ、ＭＥＫｉ、ＥＲＫｉ）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及びＰＩ３Ｋ－ｍＴＯＲ経路阻害剤（例えば、アルファ特異的ＰＩ３Ｋｉ、汎クラスＩ　ＰＩ３Ｋｉ、及びｍＴＯＲ／ＰＩ３Ｋｉ、特にエベロリムス及びその類似体）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１４９】

ＭＴＡＰ欠失は、ＫＲＡＳ遺伝子（例えば、ＫＲＡＳＧ１２Ｃ）の変異と併発し得る。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及びＫＲＡＳ阻害剤（例えば、汎ＫＲＡＳまたは特異的Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１３Ｃ阻害剤、例えば、アダグラシブ、ソトラシブ、ＬＹ３５３７９８２、ＲＭＣ－６２３６、ＲＭＣ－６２９１、ＲＭＣ－９８０５、ＲＭＣ－８８３９）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及びスプライソソーム阻害剤（例えば、ＳＦ３ｂ１阻害剤、例えば、Ｅ７１０７）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及びＨＤＡＣ阻害剤またはＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤は、トリコスタチンＡである。いくつかの実施形態では、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、５－アザシチジンである。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及びＭＡＴ２Ａ阻害剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１５３】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及びｐＩＣＩＮ、ＷＤＲ７７、またはＲＩＯＫ１を含

むがこれらに限定されない、ＰＲＭＴ５の機能と相互作用する、またはそれに必要であるタンパク質の阻害剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及びＨＤＭ２阻害剤及び／または５－ＦＵもしくは他のプリン類似体（例えば、６－チオグアニン、６－メルカプトプリン）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及びＬＥＥ０１１またはＣＤＫ４／６阻害剤（例えば、パルボシクリブ（Ｉｂｒａｎｃｅ（登録商標））、リボシクリブ（Ｋｉｓｑａｌｉ（登録商標））、及びアベマシクリブ（Ｖｅｒｚｅｎｉｏ（登録商標））を含むがこれらに限定されないＣＤＫ４阻害剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及びＨＤＭ２ｉ、ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ－Ｉ、ＭＡＰＫｉ、ＲＴＫｉ（ＥＧＦＲｉ、ＦＧＦＲｉ、ＭＥＴｉ、ＩＧＦｉＲｉ、ＪＡＫｉ、及びＷＮＴｉの阻害剤を含むがこれに限定されない好適な予測マーカーによって決定される関連経路に対する個々の標的腫瘍の依存性に応じた標的治療を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及び免疫療法を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及び免疫療法剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、イピリムマブ、トレメリムマブ）である。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１剤（例えば、抗体）である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、抗ＰＤ－１剤（例えば、抗ＰＤ－１抗体、例えば、ニボルマブ（すなわち、ＭＤＸ－１１０６、ＢＭＳ－９３６５５８、ＯＮＯ－４５３８）、ＣＴ－０１１、ＡＭＰ－２２４、ペンブロリズマブ（ＭＫ－３４７５）、ピディリズマブ、セミプリマブ、ドスタルリマブ、プロルゴリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、ササンリマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、レチファンリマブ、ＭＥＤＩ０６８０、ブディガリマブ、ゲプタノリマブ）である。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、抗ＰＤ－Ｌ１剤（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、ＢＭＳ９３６５５９（すなわち、ＭＤＸ－１１０５）、デュルバルマブ（ＭＥＤＩ４７３６）、アベルマブ（ＭＳＢ００１０７１８Ｃ）、エンバフォリマブ、コシベリマブ、スゲマリマブ、ＡＵＮＰ－１２、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ－３２８０Ａ）、または抗Ｐ

Ｄ－Ｌ１低分子（例えば、ＣＡ－１７０））である。
【０１６１】
いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、チェックポイント遮断抗体（例えば、ＩＭＰ３２１及びＭＧＡ２７１を含む、抗ＴＩＭ３、抗ＬＡＧ３、抗ＴＩＧＩＴ）である。
【０１６２】
いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、細胞ベースの療法である。いくつかの実施形態では、細胞ベースの療法は、ＣＡＲ－Ｔ療法である。
【０１６３】
いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、共刺激抗体（例えば、抗４－１ＢＢ、抗ＯＸ４０、抗ＧＩＴＲ、抗ＣＤ２７、抗ＣＤ４０）である。
【０１６４】
いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、新生抗原などのがんワクチンである。これらのワクチンは、ペプチドまたはＲＮＡ（例えばｍＲＮＡ）を使用して開発され得る。
【０１６５】
いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、腫瘍溶解性ウイルスである。
【０１６６】
いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、ＳＴＩＮＧ経路アゴニストである。例示的なＳＴＩＮＧアゴニストとしては、ＭＫ－１４５４及びＡＤＵ－Ｓ１００が挙げられる。
【０１６７】
いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及び疾患特異的ｈｕＭＡＢ（例えば、抗ＨＥＲ３　ｈｕＭＡＢ）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。
【０１６８】
いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及び対象の標的腫瘍上の関連する表面標的の発現に応じたＡＤＣ／ＡＤＣＣを、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。
【０１６９】
いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及び１つ以上のＤＮＡ損傷経路阻害剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、ＤＮＡ損傷経路阻害剤は、ブレオマイシン、ＡＴＭ阻害剤（例えば、ＡＺＤ１３９０）、ＵＳＰ１阻害剤、ＷＥＥ１阻害剤（例えば、ＡＺＤ１７７５）、及びＣｈｋ１阻害剤（例えば、ＡＺＤ７７６２）からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＤＮＡ損傷経路阻害剤は，ＤＮＡアルキル化剤である。
【０１７０】
いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及びＰＡＲＰ阻害剤を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、ＰＡＲＰ阻害剤は、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、パミパリブ、ＣＥＰ９７２２、Ｅ７０１６、イニパリブ、及び３－アミノベンズアミドからなる群から選択される。
【０１７１】
一部の患者は、投与中または投与後に、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤及び／または他の抗がん剤（複数可）に対するアレルギー反応を経験し得る。したがって、抗アレルギー剤は、アレルギー反応のリスクを最小限に抑えるために投与されることが多い。いく

つかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及び抗アレルギー剤（例えば、デキサメタゾン（例えば、Ｄｅｃａｄｒｏｎ（登録商標））、ベクロメタゾン（例えば、Ｂｅｃｌｏｖｅｎｔ（登録商標））、ヒドロコルチゾン（別名は、コルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、ヒドロコルチゾンリン酸ナトリウムであり、Ａｌａ－Ｃｏｒｔ（登録商標）、ヒドロコルチゾンリン酸塩、Ｓｏｌｕ－Ｃｏｒｔｅｆ（登録商標）、Ｈｙｄｒｏｃｏｒｔ Ａｃｅｔａｔｅ（登録商標）及びＬａｎａｃｏｒｔ（登録商標）の商品名で販売されている）、プレドニゾロン（Ｄｅｌｔａ－Ｃｏｒｔｅｌ（登録商標）、Ｏｒａｐｒｅｄ（登録商標）、Ｐｅｄｉａｐｒｅｄ（登録商標）及びＰｒｅｌｏｎｅ（登録商標）の商品名で販売されている）、プレドニゾン（Ｄｅｌｔａｓｏｎｅ（登録商標）、Ｌｉｑｕｉｄ Ｒｅｄ（登録商標）、Ｍｅｔｉｃｏｒｔｅｎ（登録商標）及びＯｒａｓｏｎｅ（登録商標）の商品名で販売されている）、メチルプレドニゾロン（別名は、６－メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン酢酸塩、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウムであり、Ｄｕｒａｌｏｎｅ（登録商標）、Ｍｅｄｒａｌｏｎｅ（登録商標）、Ｍｅｄｒｏｌ（登録商標）、Ｍ－Ｐｒｅｄｎｉｓｏｌ（登録商標）及びＳｏｌｕ－Ｍｅｄｒｏｌ（登録商標）の商品名で販売されている）、ジフェンヒドラミン（例えば、Ｂｅｎａｄｒｙｌ（登録商標））、ヒドロキシジン、及びシプロヘプタジンなどの抗ヒスタミン剤、ならびにベータアドレナリン受容体アゴニスト、アルブテロール（例えば、Ｐｒｏｖｅｎｔｉｌ（登録商標））、及びテルブタリン（Ｂｒｅｔｈｉｎｅ（登録商標）などの気管支拡張剤を含むが、これらに限定されないコルチコステロイド）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１７２】

一部の患者は、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤及び／または他の抗がん剤（複数可）の投与中及び投与後に吐き気を経験し得る。したがって、制吐薬は、吐き気（胃上部）及び嘔吐を予防するために使用される。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及び制吐剤（例えば、アプレピタント（Ｅｍｅｎｄ（登録商標））、オンダンセトロン（Ｚｏｆｒａｎ（登録商標））、グラニセトロンＨＣｌ（Ｋｙｔｒｉｌ（登録商標））、ロラゼパム（Ａｔｉｖａｎ（登録商標）、デキサメタゾン（Ｄｅｃａｄｒｏｎ（登録商標））、プロクロルペラジン（Ｃｏｍｐａｚｉｎｅ（登録商標））、カソピタント（Ｒｅｚｏｎｉｃ（登録商標）及びＺｕｎｒｉｓａ（登録商標））、ならびにそれらの組み合わせ）を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１７３】

治療期間中に経験した疼痛を軽減するための薬剤は、多くの場合に患者をより快適にするために処方される。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及び鎮痛剤（例えば、市販の鎮痛剤（例えば、Ｔｙｌｅｎｏｌ（登録商標））、オピオイド鎮痛薬（例えば、ヒドロコドン／パラセタモールまたはヒドロコドン／アセトアミノフェン（例えば、Ｖｉｃｏｄｉｎ（登録商標））、モルヒネ（例えば、Ａｓｔｒａｍｏｒｐｈ（登録商標）またはＡｖｉｎｚａ（登録商標））、オキシコドン（例えば、ＯｘｙＣｏｎｔｉｎ（登録商標）またはＰｅｒｃｏｃｅｔ（登録商標））、塩酸オキシモルホン（Ｏｐａｎａ（登録商標））、フェンタニル（例えば、Ｄｕｒａｇｅｓｉｃ（登録商標））を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１７４】

正常細胞を治療毒性から保護し、臓器毒性を制限するために、細胞保護剤（神経保護薬、フリーラジカルスカベンジャー、心臓保護薬、アントラサイクリン血管外漏出中和剤、栄養素など）が補助療法として使用されてよい。いくつかの実施形態では、疾患または障

害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及び細胞保護剤（例えば、アミフォスチン（Ｅｔｈｙｏｌ（登録商標））、グルタミン、ジメスナ（Ｔａｖｏｃｅｐｔ（登録商標））、メスナ（Ｍｅｓｎｅｘ（登録商標））、デクスラゾキサン（Ｚｉｎｅｃａｒｄ（登録商標）またはＴｏｔｅｃｔ（登録商標））、キサリプロデン（Ｘａｐｒｉｌａ（登録商標））、及びロイコボリン（別名は、カルシウムロイコボリン、シトロボラム因子、及び葉酸））を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。

【０１７５】

コード番号、一般名または商標名によって識別される活性化合物の構造は、標準的な一覧「Ｔｈｅ　Ｍｅｒｃｋ　Ｉｎｄｅｘ」の実際の版から、またはデータベース、例えば、Ｐａｔｅｎｔｓ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ（例えば、ＩＭＳ　Ｗｏｒｌｄ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ）から得ることができる。

【０１７６】

本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤と併用され得る上記化合物は、上記引用される文献を含むがこれらに限定されない当該技術分野に記載されるように調製及び投与され得る。

【０１７７】

一実施形態では、本開示の少なくとも１つの化合物（例えば、ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、表１の化合物）またはその薬学的に許容される塩を、ヒトまたは動物対象への投与に好適な薬学的に許容される担体とともに含む医薬組成物を、単独か、または他の抗がん剤とともにかのいずれかで提供する。

【０１７８】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）を有するか、またはそれと診断されているヒトまたは動物対象を治療する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の本開示の化合物（例えば、表１の化合物）またはその薬学的に許容される塩を本明細書に記載の１つ以上の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【０１７９】

一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積増殖性障害（例えば、がん）の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法であって、有効量（例えば、治療有効量）の本開示の化合物（例えば、表１の化合物）またはその薬学的に許容される塩を本明細書に記載の１つ以上の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【０１８０】

特に、組成物は、併用治療薬としてともに製剤化されるか、または別々に投与されるかのいずれかとなる。

【０１８１】

併用療法において、本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤及び他の抗がん剤（複数可）は、特定の時間制限なしに、同時に（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓｌｙ）、同時に（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔｌｙ）、または連続のいずれかで投与されてもよく、そのような投与は、患者の体内の２つの化合物の治療上有効なレベルを提供する。

【０１８２】

好ましい実施形態では、本開示の化合物（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）ならびに他の抗がん剤（複数可）は、一般に注入によって、または経口的に任意の順序で順次投与される。投薬レジメンは、疾患の段階、患者の体力、個々の薬物の安全性プロファイル、及び個々の薬物の耐性に加えて、組み合わせを投与する、主治医及び医師（複数可）に周知の他の基準に応じて変動する場合がある。本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤及び他の抗がん剤（複数可）は、治療に使用される特定のサイクルに応じて、互いに数分、数時間、数日、または数週間の間隔で投与することができる。加えて、サイクルは、治療サイクル中に、薬物の投与ごとに異なる用量で一方の薬物を他方よりも

頻繁に投与することを含み得る。
【０１８３】
別の実施形態では、本明細書に記載の１つ以上のＰＲＭＴ５阻害剤（複数可）（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）と、本明細書に開示される第２の治療剤と、を含む、キットが提供される。代表的なキットは、（ａ）本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤またはその薬学的に許容される塩（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、（ｂ）例えば、上に示されるような少なくとも１つの他の治療剤を含み、それによって、そのようなキットが添付文書または投与の指示を含む他のラベリングを含み得る。
【０１８４】
本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）はまた、既知の治療プロセス、例えば、ホルモンの投与または特に放射線と併用して使用され得る。本開示の化合物は、特に放射線増感剤として、特に放射線療法に対して低い感度を示す腫瘍の治療のために使用され得る。いくつかの実施形態では、疾患または障害（例えば、がん）を治療する方法であって、それを必要とする患者に本明細書に記載のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、及び放射線を、任意の順序で、投与または同時投与することを含む、方法が提供される。
【０１８５】
患者選択及びモニタリング
一実施形態では、がんを有するか、またはがんと診断されている対象（例えば、がん患者）が、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）による治療的処置に応答することになるかどうかを決定する方法を提供し、
ａ）当該対象から得られた試験試料を、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積を有するヒトがん細胞を検出できる試薬と接触させるステップ、ならびに
ｂ）試験試料を参照（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、
当該試験試料中のＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積の存在によって、対象がＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）による治療的処置に応答することが示される、ステップを含む。
【０１８６】
一実施形態では、がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）による治療的処置に応答することになるかどうかを決定する方法を提供し、
ａ）当該がんを有するか、または当該がんと診断されている対象から得られた試験試料を、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積を有するヒトがん細胞を検出できる試薬と接触させるステップ、ならびに
ｂ）試験試料を参照（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、
当該試験試料中のＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積の存在によって、がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）による治療的処置に応答することが示される、ステップを含む。いくつかの実施形態では、がんは、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、

肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。いくつかの実施形態では、本方法は、がん細胞中のＰＲＭＴ５のレベルを決定するステップをさらに含む。ＰＲＭＴ５阻害剤の治療上有効な投与量を決定する場合、ＰＲＭＴ５の発現レベルが考慮され得る。

【０１８７】

一実施形態では、がん細胞のＰＲＭＴ５阻害（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩による阻害）に対する感受性を決定する方法を提供し、

ａ）当該がん細胞中におけるＭＴＡＰの産生、レベル、活性、発現または存在をアッセイするステップ、

ｂ）がん細胞中におけるＭＴＡＰの産生、レベル、活性、発現または存在を、非がん性または正常対照細胞中におけるＭＴＡＰの産生、レベル、活性、発現または存在とそれぞれ比較するステップであって、

がん細胞中におけるレベル、活性または発現の減少がＭＴＡＰ欠損を示し、ＭＴＡＰ欠損によって、当該がん細胞がＰＲＭＴ５阻害剤に対して感度が高いことが示される、ステップを含む。

いくつかの実施形態では、がんは、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０１８８】

一実施形態では、がん細胞のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）に対する感受性を決定する方法を提供し、

ａ）がん細胞及び正常対照細胞の両方におけるＭＴＡＰ遺伝子またはその遺伝子産物のレベル、活性または発現についてアッセイするステップであって、がん細胞中におけるレベル、活性または発現の減少がＭＴＡＰ欠損を示す、ステップ、ｂ）当該がん細胞中におけるＰＲＭＴ５発現についてアッセイするステップ、ｃ）ＰＲＭＴ５発現を、がん細胞及び正常対照細胞中におけるＰＲＭＴ５発現と比較するステップであって、ＰＲＭＴ５発現の類似性、及び当該がん細胞中における当該ＭＴＡＰ欠損の存在によって、当該細胞がＰＲＭＴ５阻害剤に対して感度が高いことが示される、ステップを含む。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、がんは、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０１９０】

一実施形態では、がん（例えば、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積と関連するがん）を有するか、またはがんと診断されている対象を治療する治療方法を提供し、

ａ）当該対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを（例えば、試料を、当該対象から得られた試験試料中のヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬と接触させることによって）評価するステップであって、ＭＴＡレベルが直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）または間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、

ｂ）試験試料を参照（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、当該試験試料中におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄

積によって、当該対象がＰＲＭＴ５阻害剤による治療的治療に応答することが示される、ステップ、ならびに
ｃ）治療有効量のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）をステップｂ）で特定した対象に投与する、ステップを含む。
【０１９１】
一実施形態では、がん（例えば、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積と関連するがん）の治療を必要とする対象においてそれを実施する方法を提供し、
ａ）当該対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを（例えば、試料を、ヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬と接触させることによって）評価するステップであって、ＭＴＡレベルが直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）または間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、
ｂ）試験試料を参照（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、当該試験試料中におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、当該がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的治療に応答することが示される、ステップ、ならびに
ｃ）治療有効量のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）をステップｂ）で特定した対象に投与する、ステップを含む。
【０１９２】
いくつかの実施形態では、がんは、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。
【０１９３】
いくつかの実施形態では、本方法は、がん細胞中のＰＲＭＴ５のレベルを決定するステップをさらに含む。
【０１９４】
一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積と関連するがんを有するか、またはがんと診断されている対象を治療する治療方法を提供し、
ａ）当該対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを（例えば、試料を、ヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬と接触させることによって）評価するステップであって、ＭＴＡレベルが直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）または間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、
ｂ）試験試料を参照試料（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、当該試験試料中におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、当該がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的治療に応答することが示される、ステップ、ならびに
ｃ）治療有効量のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）を含む組成物をステップｂ）で特定した対象に投与する、ステップを含む。

【０１９５】
一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積と関連するがんの治療を必要とする対象においてそれを実施する方法を提供し、
ａ）当該対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを（例えば、試料を、ヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬と接触させることによって）評価するステップであって、ＭＴＡレベルが直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）または間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、
ｂ）試験試料を参照試料（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、当該試験試料中におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、当該がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的治療に応答することが示される、ステップ、ならびに
ｃ）治療有効量のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）を含む組成物をステップｂ）で特定した対象に投与する、ステップを含む。
【０１９６】
いくつかの実施形態では、がんは、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。
【０１９７】
いくつかの実施形態では、本方法は、がん細胞中のＰＲＭＴ５のレベルを決定するステップをさらに含む。
【０１９８】
一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積と関連するがんを有するか、またはがんと診断されている対象が、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）による治療に応答することになるかどうかを決定する方法を提供し、
ａ）当該対象から得られた試験試料中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを（例えば、試料を、ヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬と接触させることによって）評価するステップであって、ＭＴＡレベルが直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）または間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、
ｂ）試験試料を参照（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、当該試験試料中におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、当該対象がＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的治療に応答することが示される、ステップを含む。
【０１９９】
一実施形態では、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積と関連するがんが、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）による治療に応答することになるかどうかを決定する方法を提供し、
ａ）当該がんを有するか、または当該がんと診断されている対象から得られた試験試料

中のＭＴＡＰ及び／またはＭＴＡのレベルを（例えば、試料を、ヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬と接触させることによって）評価するステップであって、ＭＴＡレベルが直接的に（例えば、ＥＬＩＳＡまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって）または間接的に（例えば、ＳＤＭＡ修飾タンパク質ＥＬＩＳＡもしくはＩＨＣによって、またはＲＮＡスプライシングによって）評価され得る、ステップ、

ｂ）試験試料を参照（例えば、非がん性または正常対照対象から採取した参照試料）と比較するステップであって、当該試験試料中におけるＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積によって、当該がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的治療に応答することが示される、ステップを含む。

【０２００】

いくつかの実施形態では、がんは、神経膠腫、膠芽腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、食道癌（例えば、食道扁平上皮癌または食道腺癌）、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌）、中皮腫、黒色腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ、例えば、肺扁平上皮癌または肺腺癌）、星細胞腫、未分化多形肉腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、白血病、頭頸部癌、胃腺癌、粘液線維肉腫、胆管肉腫、脳、胃、腎臓、乳房、子宮内膜、尿路、肝臓、軟組織、胸膜及び大腸の癌または肉腫である。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、本方法は、がん細胞中のＰＲＭＴ５のレベルを決定するステップをさらに含む。

【０２０２】

試料調製

ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積を検出するためのアッセイをさらに提供する。アッセイは、例えば、体液、例えば、血液（例えば、血清または血漿）、骨髄、脳脊髄液、腹水（ｐｅｒｉｔｏｎｅａｌ　ｆｌｕｉｄ）／胸水、リンパ液、腹水（ａｓｃｉｔｅｓ）、漿液、喀痰、涙液、糞便、及び尿などにおいて、または腫瘍組織などの組織内においてＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積に関連する変異を検出することを含み得る。腫瘍組織は、新鮮な組織または保存された組織（例えば、ホルマリン固定組織、例えば、パラフィン包埋組織）であり得る。

【０２０３】

体液試料は、当該技術分野において既知の方法のいずれかを使用して対象から得られ得る。体液試料から細胞ＤＮＡを抽出する方法は、当該技術分野において周知である。通常、細胞は界面活性剤で溶解される。細胞溶解後、タンパク質が様々なプロテアーゼを使用してＤＮＡから除去される。次いで、ＤＮＡがフェノールで抽出され、アルコール中に沈殿させて水溶液中で溶解される。体液試料から無細胞ＤＮＡを抽出する方法も、当該技術分野において既知である。通常、体液試料中の細胞ＤＮＡは、細胞から分離され、アルコール中に沈殿させて水溶液中で溶解される。

【０２０４】

ＰＲＭＴ５選択性の検出

試料は、一度調製されると、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積について試験され得、それらのいずれかまたは両方によって、試料がＰＲＭＴ５阻害剤による治療に対して感受性が高いことが示される。細胞は、当該技術分野において既知の技術によってＭＴＡが蓄積していると決定され得、ＭＴＡを検出する方法としては、非限定的な例として、Ｓｔｅｖｅｎｓ　ｅｔ　ａｌ．２０１０．Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ａ．１２１７：３２８２－３２８８、及びＫｉｒｏｖｓｋｉ　ｅｔ　ａｌ．２０１１　Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．１７８：１１４５－１１５２、ならびに当該文献で引用される参考文献に記載される、液体クロマトグラフィー－エレクトロスプレーイオン化－タンデム質量分析（ＬＣ－ＥＳＩ－ＭＳ／ＭＳ）が挙げられる。ＭＴＡＰ欠損の検出は、多くの方法、例えば、ＤＮＡシーケンシング、ＲＴ－ＰＣＲを含むＰＣＲベースの方法、マイクロアレイ分析、サザンブロッティング、ノーザンブロッティング、次世代シーケンシング、及びディップスティッ

ク分析によって行われ得る。いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損は、当該技術分野において既知の任意の技術、例えば、抗ＭＴＡＰ抗体もしくはその誘導体を利用する免疫組織化学、及び／またはゲノムシーケンシング、またはＭＴＡＰ配列の少なくとも１２の連続ヌクレオチド（ｎｔ）の配列を含む少なくとも１つのプローブもしくはプライマー（プライマーは約３０ｎｔ以下である）を利用する核酸ハイブリダイゼーション、もしくは増幅によって評価される。

【０２０５】

ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）が、腫瘍組織から抽出したゲノムＤＮＡまたはＲＮＡのいずれかからＭＴＡＰを増幅し、ＭＴＡＰ欠損を特定するために使用され得る。ＰＣＲは、当該技術分野において周知であり、Ｓａｉｋｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　１９８８，２３９：４８７に詳細に記載されている。

【０２０６】

ハイブリダイゼーションによってＭＴＡＰ欠損を検出する方法が提供される。本方法は、試料がＭＴＡＰ核酸にハイブリダイズできないことによって試料中のＭＴＡＰ欠損を特定することを含む。核酸プローブは、放射性同位体、蛍光剤または発色剤などの標識で検出可能に標識される。放射性同位体としては、これらに限定されることなく、^{3}Ｈ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ及び^{35}Ｓなどが挙げられ得る。蛍光剤としては、これらに限定されることなく、ＦＩＴＣ、ｔｅｘａｓ　ｒｅｄ、ローダミンなどが挙げられ得る。

【０２０７】

検出に使用される、ＭＴＡＰ核酸にハイブリダイズできるプローブは、約８ヌクレオチド～約１００ヌクレオチド、約１０ヌクレオチド～約７５ヌクレオチド、約１５ヌクレオチド～約５０ヌクレオチド、または約２０～約３０ヌクレオチドであり得る。キットはまた、患者のがん試料の分析を目的とした説明書も提供し得、ＭＴＡＰ欠損の有無によって、対象がＰＲＭＴ５阻害剤による治療に対して感度が高いか、または感度が悪いかどうかが示される。

【０２０８】

一本鎖高次構造多型（ＳＳＣＰ）も、ＭＴＡＰ欠損を検出するために使用され得る。本技術は、Ｏｒｉｔａ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＮＡＳ　１９８９，８６：２７６６－２７７０に十分に記載されている。

【０２０９】

遺伝子発現の測定

ＭＴＡＰ欠損の評価及びＭＴＡＰ遺伝子発現の測定、ならびにＰＲＭＴ５遺伝子発現の測定は、当該技術分野において既知の任意の方法または試薬を使用して実施され得る。

【０２１０】

遺伝子発現の検出は、例えば、遺伝子から転写されたｍＲＮＡの量または遺伝子から転写されたｍＲＮＡの逆転写から生成されたｃＤＮＡの量または遺伝子によってコードされたポリペプチドもしくはタンパク質の量を検出することを含む、任意の適切な方法によって行われ得る。これらの方法は、試料上で試料ごとに実施され得るか、ハイスループット分析用に変更され得る。例えば、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ（商標）Ｕ１３３マイクロアレイチップを使用する。

【０２１１】

一実施形態では、遺伝子発現は、適切なプローブに特異的にハイブリダイズする、プローブへのハイブリダイゼーションによってそのバイオマーカーについて検出及び定量化される。プローブはまた、当該技術分野において既知の方法を使用して、ハイスループットスクリーニングアッセイに使用するための固体支持体に結合され得る。

【０２１２】

一実施形態では、遺伝子の発現レベルは、核酸試料をプローブ修飾チップに曝露することによって決定される。抽出された核酸は、好ましくは増幅ステップ中に、例えば、蛍光タグで標識される。

【０２１３】

標識した試料のハイブリダイゼーションは、適切なストリンジェンシーレベルで実施される。プローブ－核酸ハイブリダイゼーションの程度は、検出デバイスを使用して定量的に測定される。

【０２１４】

あるいは、遺伝子のコピー数、転写、または翻訳のうちいずれも、既知の技術を使用して決定され得る。例えば、ＰＣＲなどの増幅方法が有用であり得る。ＰＣＲのための一般的な手順は、ＭａｃＰｈｅｒｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，ＰＣＲ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，（ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ ａｔ Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ（１９９１））で教授される。しかしながら、各アプリケーション反応に使用するＰＣＲ条件は、経験的に決定される。反応の成功には、いくつかのパラメータが影響する。それらの中には、アニーリング温度及び時間、伸長時間、Ｍｇ２＋及び／またはＡＴＰ濃度、ｐＨ、ならびにプライマー、鋳型、及びデオキシリボヌクレオチドの相対濃度が含まれる。増幅後、得られたＤＮＡ断片は、アガロースゲル電気泳動とそれに続く臭化エチジウム染色及び紫外線照射による可視化によって検出され得る。一実施形態では、ハイブリダイズした核酸は、試料核酸に結合した１つ以上の標識を検出することによって検出される。標識は、当業者に周知の多数の手段のいずれかによって組み込まれ得る。しかしながら、一実施形態では、標識は、試料核酸の調製における増幅ステップ中に同時に組み込まれる。したがって、例えば、標識プライマーまたは標識ヌクレオチドを用いたポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）は、標識増幅産物を提供することになる。別の実施形態では、標識ヌクレオチド（例えば、フルオレセイン標識ＵＴＰ及び／またはＣＴＰ）を使用する、上に記載されるような転写増幅は、転写された核酸中に標識を組み込む。

【０２１５】

あるいは、標識は、元の核酸試料（例えば、ｍＲＮＡ、ポリＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡなど）に、または増幅が完了した後の増幅産物に直接付加されてよい。標識を核酸に結合させる手段は当業者に周知であり、手段としては、例えば、ニックトランスレーション、または核酸のキナーゼ処理及びその後の核酸リンカーの結合（ライゲーション）によって試料核酸を標識（例えば、フルオロフォア）に結合させる末端標識（例えば、標識ＲＮＡによる）が挙げられる。

【０２１６】

一例では、遺伝子発現は、組織切片または細胞を含有するスライド上のＲＮＡ分子を検出し得るｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーションプロトコールによって（例えば、ＲＮＡｓｃｏｐｅ（登録商標）によって）測定され得る。

【０２１７】

本明細書に開示される方法での使用に好適な検出可能な標識としては、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、電気的、光学的または化学的手段によって検出可能な任意の組成物が挙げられる。有用な標識は、標識されたストレプトアビジンコンジュゲート、磁気ビーズ（例えば、Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（商標））、蛍光色素（例えば、フルオレセイン、テキサスレッド、ローダミン、緑色蛍光タンパク質など）、放射性標識（例えば、^{3}Ｈ、^{125}Ｉ、^{35}Ｓ、^{14}Ｃ、または^{32}Ｐ）酵素（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ及びＥＬＩＳＡで一般的に使用される他のもの）、及びコロイド金または着色ガラスもしくはプラスチック（例えば、ポリスチレン、ポリプロピレン、ラテックスなど）ビーズなどの熱量標識で染色するためのビオチンを含む。

【０２１８】

標識の検出は、当業者には周知である。したがって、例えば、放射性標識は、写真フィルムまたはシンチレーションカウンターを使用して検出されてよく、蛍光マーカーは、発光を検出するための光検出器を使用して検出されてよい。酵素標識は、典型的には酵素に基質を提供し、基質に対する酵素の作用によって生成される反応生成物を検出することによって検出され、熱量測定標識は、着色標識を単に可視化することによって検出される。検出可能な標識は、ＷＯ９７／１０３６５などに記載されるように、ハイブリダイゼーションの前、または後に標的（試料）核酸（複数可）に付加されてよい。これらの検出可能

な標識は、ハイブリダイゼーション前に標的（試料）核酸に直接結合されるか、または組み込まれる。対照的に、「間接標識」は、ハイブリダイゼーション後にハイブリッド二本鎖に結合される。一般に、間接標識は、ハイブリダイゼーション前に標的核酸に結合されている結合部分に結合される。例えば、標的核酸は、ハイブリダイゼーション前にビオチン化されてよい。ハイブリダイゼーション後、アビジン抱合フルオロフォアは、容易に検出される標識を提供するビオチンを有するハイブリッド二本鎖に結合する。核酸を標識し、標識されたハイブリダイゼーション核酸を検出する方法の詳細なレビューについては、Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４：Ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ ｗｉｔｈ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｐｒｏｂｅｓ，Ｐ．Ｔｉｊｓｓｅｎ，ｅｄ．Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ｎ．Ｙ．（１９９３）を参照されたい。

【０２１９】

ポリペプチドの検出

ＭＴＡＰのタンパク質レベルは、タンパク質発現またはタンパク質産物を調べることによって決定される。タンパク質レベルの決定は、対象から得られた試料中のバイオマーカーのポリペプチドを選択的に認識して結合する抗体間で生じる任意の免疫特異的結合の量を測定し、これを対照試料中における少なくとも１つのバイオマーカーの免疫特異的結合の量と比較することを含む。

【０２２０】

様々な技術が、タンパク質分析のために当該技術分野において利用可能である。技術としては、ラジオイムノアッセイ、ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着検定法）、「サンドイッチ」イムノアッセイ、免疫放射定量測定法、ｉｎ ｓｉｔｕイムノアッセイ（例えば、コロイド金、酵素または放射性同位体標識を使用する）、ウェスタンブロット分析、免疫沈降アッセイ、免疫蛍光アッセイ、フローサイトメトリー、免疫組織化学、ＨＰＬＣ、質量分析、共焦点顕微鏡、酵素アッセイ、表面プラズモン共鳴及びＰＡＧＥ－ＳＤＳが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２１】

隣接バイオマーカー

９番染色体上のＭＴＡＰの近傍またはそれに隣接して、いくつかの他のバイオマーカーがある。ＣＤＫＮ２Ａは、通常とはいかないまでも、多くの場合にＭＴＡＰとともに欠失される。この領域の追加の遺伝子または偽遺伝子としては、Ｃ９ｏｒｆ５３、ＥＲＶＦＲＤ－３、ＴＵＢＢ８Ｐ１、ＫＨＳＲＰＰ１、ＭＩＲ３１、及びＭＩＲ３１ＨＧが挙げられる。

【０２２２】

本方法のいくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損である細胞は、ＣＤＫＮ２Ａも欠損している。いくつかの実施形態では、ＭＴＡＰ欠損である細胞は、ＣＤＫＮ２Ａ、Ｃ９ｏｒｆ５３、ＥＲＶＦＲＤ－３、ＴＵＢＢ８Ｐ１、ＫＨＳＲＰＰ１、ＭＩＲ３１、及びＭＩＲ３１ＨＧのうちの１つ以上も欠損している。

【０２２３】

したがって、ＭＴＡＰ欠損について細胞を評価するステップまたは細胞がＭＴＡＰ欠損であるかどうかを決定するステップを含む様々な方法では、本ステップは、細胞がこれらのマーカー：ＣＤＫＮ２Ａ、Ｃ９ｏｒｆ５３、ＥＲＶＦＲＤ－３、ＴＵＢＢ８Ｐ１、ＫＨＳＲＰＰ１、ＭＩＲ３１、及びＭＩＲ３１ＨＧのうちの１つ以上を欠損しているかどうかを決定するステップを含み得る。

【０２２４】

したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、以下を包含する：がんを有するか、またはがんと診断されている対象が、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的処置に応答することになるかどうかを決定する方法を包含し、

ａ）当該対象から得られた試験試料をＭＴＡＰ欠損について評価し、非がん性または正

常対照対象からの参照試料をＭＴＡＰ欠損について評価するステップであって、参照試料と比較して試験試料中のＭＴＡＰ欠損によって、対象がＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）による治療的処置に応答することが示され、ＭＴＡＰ欠損が、以下のバイオマーカー：ＣＤＫＮ２Ａ、Ｃ９ｏｒｆ５３、ＥＲＶＦＲＤ－３、ＴＵＢＢ８Ｐ１、ＫＨＳＲＰＰ１、ＭＩＲ３１、及びＭＩＲ３１ＨＧのうちの１つ以上の欠損を評価することによって評価される、ステップ、を含み、本方法は、以下のステップ：

ｂ）対象中のＭＴＡＰのレベルを決定するステップであって、ステップａ）及びｂ）が任意の順序で実施され得る、ステップ、

ｃ）治療有効量のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）を対象に投与する、ステップ、ならびに

ｄ）ステップｃ）後、対象のＰＲＭＴ５活性のレベルを決定するステップであって、ＰＲＭＴ５活性のレベルの減少が、がんの増殖の阻害と相関し、ステップｃ）及びｄ）がステップａ）及びｂ）後に実施される、ステップをさらに含み得る。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、本開示は、がんが、ＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤）による治療的処置に応答することになるかどうかを決定する方法を包括し、

ａ）当該がんを有するか、または当該がんと診断されている対象から得られた試験試料をＭＴＡＰ欠損について評価し、非がん性または正常対照対象からの参照試料をＭＴＡＰ欠損について評価するステップであって、参照試料と比較して試験試料中のＭＴＡＰ欠損によって、がんがＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）による治療的処置に応答することが示され、ＭＴＡＰ欠損が、以下のバイオマーカー：ＣＤＫＮ２Ａ、Ｃ９ｏｒｆ５３、ＥＲＶＦＲＤ－３、ＴＵＢＢ８Ｐ１、ＫＨＳＲＰＰ１、ＭＩＲ３１、及びＭＩＲ３１ＨＧのうちの１つ以上の欠損を評価することによって評価される、ステップ、を含み、本方法は、以下のステップ：

ｂ）対象中のＭＴＡＰのレベルを決定するステップであって、ステップａ）及びｂ）が任意の順序で実施され得る、ステップ、

ｃ）治療有効量のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合ＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）を対象に投与するステップ、ならびに

ｄ）ステップｃ）後、対象のＰＲＭＴ５活性のレベルを決定するステップであって、ＰＲＭＴ５活性のレベルの減少が、がんの増殖の阻害と相関し、ステップｃ）及びｄ）がステップａ）及びｂ）後に実施される、ステップをさらに含み得る。

【０２２６】

バイオマーカーのアッセイ及びＰＲＭＴ５阻害剤治療

いくつかの患者層別化戦略が、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤（例えば、本開示のＰＲＭＴ５阻害剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）によるＰＲＭＴ５阻害に対して感受性が高い可能性がある患者を見出すために用いられ得、ＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積について試験することを含むが、これに限定されない。

【０２２７】

患者がＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積についてアッセイされ、ＰＲＭＴ５阻害剤による治療に対して感度が高いと予測されると、任意のＰＲＭＴ５阻害剤（例えば、ＭＴＡ不競合、非競合、もしくは混合様式ＰＲＭＴ５阻害剤またはＭＴＡ協同的結合剤、例えば、表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩）の患者への投与は、治療経過全体を通して継続的または間欠的に１用量で実施され得る。投与の最も効果的な手段及び投与量を決定する方法は、当業者には周知であり、療法に使用される組成物、療法の目的、処

置される標的細胞、及び治療される対象とともに変動することになる。単回または複数回投与は、担当医師によって選択される用量レベル及びパターンで実施され得る。好適な投与製剤及び薬剤を投与する方法は、経験的に調整されてよい。

【０２２８】

キット

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の使用方法に関するキットが提供される。

【０２２９】

一実施形態では、ＰＲＭＴ５阻害剤による治療について、ＭＴＡＰ欠損関連癌を有するか、またはそれと診断されている対象の感度を予測するためのキットが提供される。キットは、ｉ）ヒトＭＴＡＰ欠損及び／またはＭＴＡ蓄積癌細胞を検出できる試薬、ならびにｉｉ）当該キットの使用方法に関する説明書を含む。

【実施例】

【０２３０】

本明細書に記載される本発明（複数可）をより完全に理解し得るために、以下の実施例について記載する。本出願に記載される合成実施例及び生物学的実施例を、本明細書で提供される化合物、医薬組成物、及び方法を説明するために提供し、決してそれらの範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。以下の合成実施例では、一連の反応内における実験手順の説明を番号順に列挙する。

略語

概要

ＡＤＤＰ　１，１’－（アゾジカルボニル）ジピペリジン

ａｎｈｙ．　無水

ａｑ．　水性

ｓａｔｄ．　飽和

ｍｉｎ（ｓ）　分（複数可）

ｈｒ（ｓ）　時間（複数可）

ｍＬ　ミリリットル

ｍｍｏｌ　ミリモル（複数可）

ｍｏｌ　モル（複数可）

ＭＳ　質量分析

ＮＭＲ　核磁気共鳴

ＴＬＣ　薄層クロマトグラフィー

ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー

Ｍｅ　メチル

ｉ－Ｐｒ　イソプロピル

ｔ－Ｂｕ　ｔｅｒｔ－ブチル

^{t}ＢｕＸＰｈｏｓ　２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル

Ｐｈ　フェニル

Ｅｔ　エチル

Ｂｚ　ベンゾイル

ＲｕＰｈｏｓ　２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル

スペクトル

Ｈｚ　ヘルツ

δ　化学シフト

Ｊ　結合定数

ｓ　一重線

ｄ　二重線

ｔ　三重線

ｑ　四重線

ｍ　多重線
ｂｒ　幅広線
ｑｄ　二重線の四重線
ｄｑｕｉｎ　五重線の二重線
ｄｄ　二重線の二重線
ｄｔ　三重線の二重線
溶媒及び試薬
ＤＡＳＴ　三フッ化ジエチルアミノ硫黄
ＣＨＣｌ$_3$　クロロホルム
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＭＦ　ジメチルホルムアミド
Ｅｔ$_2$Ｏ　ジエチルエーテル
ＥｔＯＨ　エチルアルコール
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＭｅＯＨ　メチルアルコール
ＭｅＣＮ　アセトニトリル
ＰＥ　石油エーテル
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ｔ－ＢｕＯＫ　カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
９－ＢＢＮ　９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン
ＡｃＯＨ　酢酸
ＨＣｌ　塩酸
Ｈ$_2$ＳＯ$_4$　硫酸
ＮＨ$_4$Ｃｌ　塩化アンモニウム
ＫＯＨ　水酸化カリウム
ＮａＯＨ　水酸化ナトリウム
Ｋ$_2$ＣＯ$_3$　炭酸カリウム
Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$　炭酸ナトリウム
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$　硫酸ナトリウム
ＮａＢＨ$_4$　水素化ホウ素ナトリウム
ＮａＨＣＯ$_3$　重炭酸ナトリウム
ＬｉＨＭＤＳ　リチウムヘキサメチルジシリルアミド
ＮａＢＨ$_4$　水素化ホウ素ナトリウム
Ｅｔ$_3$Ｎ　トリエチルアミン
Ｐｙ　ピリジン
ＰＣＣ　塩化クロム酸ピリジニウム
ＤＭＡＰ　４－（ジメチルアミノ）ピリジン
ＤＩＰＥＡ　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＢＩＮＡＰ　２，２’－ビス（ジフェニルホスファニル）－１，１’－ビナフチル
ｄｐｐｆ　１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ＰＥＰ　ホスホ（エノール）ピルビン酸
ＬＤＨ　乳酸デヒドロゲナーゼ
ＤＴＴ　ＤＬ－ジチオスレイトール
ＢＳＡ　ウシ血清アルブミン
ＮＡＤＨ　β－ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（還元型）
Ｐｄ（ｔ－Ｂｕ$_3$Ｐ）$_2$　ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）
ＡｃＣｌ　塩化アセチル
ｉ－ＰｒＭｇＣｌ　塩化イソプロピルマグネシウム

ＴＢＳＣｌ　ｔｅｒｔ－ブチル（クロロ）ジメチルシラン
（ｉ－ＰｒＯ）$_4$Ｔｉ　チタンテトライソプロポキシド
ＢＨＴ　２，６－ジ－ｔ－ブチル－４－メチルフェノキシド
ＢｚＣｌ　塩化ベンゾイル
ＣｓＦ　フッ化セシウム
ＤＣＣ　ジシクロヘキシルカルボジイミド
ＤＭＰ　デス－マーチンペルヨージナン
ＥｔＭｇＢｒ　エチルマグネシウムブロミド
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＴＥＡ　トリエチルアミン
ＡｌａＯＨ　アラニン
ＴＢＡＦ　フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム
ＴＢＳ　ｔ－ブチルジメチルシリル
ＴＭＳ　トリメチルシリル
ＴＭＳＣＦ$_3$　（トリフルオロメチル）トリメチルシラン
Ｔｓ　ｐ－トルエンスルホニル
Ｂｕ　ブチル
Ｔｉ（Ｏ^{ｉ}Ｐｒ）$_4$　テトライソプロポキシチタン
ＬＡＨ　水素化アルミニウムリチウム
ＬＤＡ　リチウムジイソプロピルアミド
ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ　水酸化リチウム水和物
ＭＡＤ　メチルアルミニウムビス（２，６－ジ－ｔ－ブチル－４－メチルフェノキシド）
ＮＢＳ　Ｎ－ブロモスクシンイミド
Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$　硫酸ナトリウム
Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$　チオ硫酸ナトリウム
ＰＥ　石油エーテル
ＭｅＣＮ　アセトニトリル
Ｂｏｃ　ｔ－ブトキシカルボニル
ＭＴＢＥ　メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル
ＤＩＡＤ　アゾジカルボン酸ジイソプロピル

【０２３１】

全般的な実験ノート：

以下の実施例では、化学試薬を商業的供給元（Ａｌｆａ、Ａｃｒｏｓ、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、ＴＣＩ及びＳｈａｎｇｈａｉ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｒｅａｇｅｎｔ　Ｃｏｍｐａｎｙなど）から購入し、さらに精製することなく使用した。

【０２３２】

いくつかの実施例では、中間体及び最終化合物の精製を、ＨＰＬＣ（Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＯＨ、ＤＡＤ及び質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１２６０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙシステム）を使用して実施した。ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　Ｇｕａｒｄ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ（１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×１０ｍｍ）を備えた、Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　ＯＢＤ　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×１００ｍｍ　材料を０．７ｍＬのＤＭＳＯに溶解した。流量：３０ｍＬ／分。得られた画分の純度を分析用ＬＣＭＳによって確認した。各画分がクロマトグラフィーの直後に溶液形態で得られたため、スペクトルを各画分について記録した。溶媒をＮ$_2$流下で８０℃に加熱して蒸発させた。クロマトグラフィーＬＣＭＳ分析後に基づいて、画分を組み合わせた。固体画分を０．５ｍＬのＭｅＯＨ中に溶解し、事前に重み付けしてマークを付けたバイアル中に移した。得られた溶液を、Ｎ$_2$流下で８０℃に加熱して再度蒸発させた。乾燥後、アセトニトリル－水混合物を使用して生成物を凍結乾燥に供し、最後にＬＣＭＳ及び^{1}ＨＮＭＲによって特徴付けた。

【０２３３】

核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルを、Ｂｒｕｃｋｅｒ ＡＶＡＮＣＥ ＤＲＸ ５００、Ｂｒｕｋｅｒ ４００分光計またはＶａｒｉａｎ ＵＮＩＴＹｐｌｕｓ ４００を使用して記録した。プロトンの化学シフトを、溶媒残留ピーク（$CHCl_3$：７．２７ｐｐｍ）（メタノール－d_4：３．３１ｐｐｍ）（ＤＭＳＯ－d_6：２．５０ｐｐｍ）またはテトラメチルシラン（０．００ｐｐｍ）を内部標準物質として使用し、δスケールで百万分率として報告した。^{13}C ＮＭＲスペクトルの化学シフトを、δスケールで$CDCl_3$（７７．００ｐｐｍ）（メタノール－d_4：４９．１５ｐｐｍ）（ＤＭＳＯ－d_6：３９．５１ｐｐｍ）の中心ピークからｐｐｍで報告した。データを以下の通りに表す：化学シフト、多重度（ｓ＝一重線、ｄ＝二重線、ｔ＝三重線、ｑ＝四重線、ｑｎ＝五重線、ｓｘ＝六重線、ｓｐ＝七重線、ｍ＝多重線、ｂｒ＝幅広線）、結合定数（Ｊ、Ｈｚ）及び統合。

【０２３４】

ある特定の実施例では、質量スペクトルを、ＤＡＤ＼ＥＬＳＤ及びＡｇｉｌｅｎｔ ＬＣ＼ＭＳＤ ＶＬ（Ｇ１９５６Ａ）、ＳＬ（Ｇ１９５６Ｂ）質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １１００ Ｓｅｒｉｅｓ ＬＣ／ＭＳＤシステムまたはＤＡＤ＼ＥＬＳＤ及びＡｇｉｌｅｎｔ ＬＣ／ＭＳＤ ＳＬ（Ｇ６１３０Ａ）、ＳＬ（Ｇ６１４０Ａ）質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ １２００ Ｓｅｒｉｅｓ ＬＣ／ＭＳＤシステム上で記録した。全てのＬＣ／ＭＳデータを、ポジティブ／ネガティブモードの切替えを使用して取得した。

カラムＺｏｒｂａｘ ＳＢ－Ｃ１８ １．８μｍ ４．６×１５ｍｍ Ｒａｐｉｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎカートリッジ（ＰＮ８２１９７５－９３２）
移動相Ａ－アセトニトリル、０．１％ギ酸
Ｂ－水（０．１％ギ酸）
流量 ３ｍｌ／分
勾配 ０分－１００％Ｂ
０．０１分－１００％Ｂ
１．５分－０％Ｂ
１．８分－０％Ｂ
１．８１分－１００％Ｂ
注入量 １μｌ
イオン化モード大気圧化学イオン化（ＡＰＣＩ）
走査範囲ｍ／ｚ ８０～１０００。

【０２３５】

他の例示的な分析用ＬＣ／ＭＳ機器及び条件を以下に記載する：
機器：Ａｇｉｌｅｎｔ ＬＣ１１００－ＭＳ６１００シリーズＧ１９５６Ｂ；カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ－１８、５０＊２．１ｍｍ＊５μｍ；移動相Ａ：０．０５％NH_3－H_2Oを含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；流量：１．０ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：３０℃；ＭＳイオン化：ＥＳＩ．
０－３０ＣＤ：勾配：２分間で０％～３０％のＢ、０．４８分間３０％で保持；
０－６０ＣＤ：勾配：２分間で０％～６０％のＢ、０．４８分間６０％で保持；
１０－８０ＣＤ：勾配：２分間で１０％～８０％のＢ、０．４８分間８０％で保持；
３０－９０ＣＤ：勾配：２分間で３０％～９０％のＢ、０．４８分間９０％で保持；
５０－１００ＣＤ：勾配：２分間で５０％～１００％のＢ、０．４８分間１００％で保持。

【０２３６】

機器：Ａｇｉｌｅｎｔ ＬＣ１１００－ＭＳ６１００シリーズＧ１９５６Ｂ；カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８、３０＊２．１ｍｍ＊３μｍ；移動相Ａ：０．０３７５％ＴＦＡを含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：０．０１８７５％ＴＦＡを含むＭｅＣＮ（ｖ％）：流量：０．８ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：５０℃；ＭＳイ

オン化：ＥＳＩ．
０－３０ＡＢ：勾配：３分間で０％～３０％のＢ、０．５分間３０％で保持；
０－６０ＡＢ：勾配：３分間で０％～６０％のＢ、０．５分間３０％で保持；
１０－８０ＡＢ：勾配：３分間で１０％～８０％のＢ、０．５分間３０％で保持；
３０－９０ＡＢ：勾配：３分間で０％～３０％のＢ、０．５分間３０％で保持；
５０－１００ＡＢ：勾配：３分間で５０％～１００％のＢ、０．５分間１００％で保持。
【０２３７】
機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ２０－ＭＳ２０１０；カラム：Ａｇｉｌｅｎｔ Ｐｕｒｓｉｔ ５ Ｃ１８ ２０＊２．０ｍｍ；移動相Ａ：０．０３７５％のＴＦＡを含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：０．０１８７５％のＴＦＡを含むＭｅＣＮ（ｖ％）；勾配：０．７分間で５～９５％のＢ、０．４分間９５％で保持；流量：１．５ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２５４ｎｍ、２１５ｎｍ；カラム温度：５０℃；ＭＳイオン化：ＥＳＩ．
【０２３８】
機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ２０－ＭＳ２０２０；カラム：Ａｇｉｌｅｎｔ Ｐｕｒｓｉｔ ５ Ｃ１８ ２０＊２．０ｍｍ；移動相Ａ：０．０３７５％のＴＦＡを含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：０．０１８７５％のＴＦＡを含むＭｅＣＮ（ｖ％）；勾配：０．７分間で５～９５％のＢ、０．４分間９５％で保持；流量：１．５ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：５０℃；ＭＳイオン化：ＥＳＩ．
【０２３９】
例示的なＨＰＬＣ機器及び条件
機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ２０；カラム：ＹＭＣ－Ｐａｃｋ ＯＤＳ－Ａ １５０＊４．６ｍｍ；移動相Ａ：０．０６８７５％ＴＦＡを含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：０．０６２５％ＴＦＡを含むＭｅＣＮ（ｖ％）；流量：１．５ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２１５ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：４０℃．
０－３０：勾配：１０分間で０～３０％のＢ、５分間３０％で保持；
０－６０：勾配：１０分間で０～６０％のＢ、５分間６０％で保持；
０－９５：勾配：１０分間で０～９５％のＢ、５分間９５％で保持；
１０－８０：勾配：１０分間で１０～８０％のＢ、５分間８０％で保持；
３０－９０：勾配：１０分間で３０～９０％のＢ、５分間９０％で保持；
５０－１００：勾配：１０分間で５０～１００％のＢ、５分間１００％で保持。
【０２４０】
機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ２０；カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ－１８ ５０＊２．１ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：０．０１％ NH_3－H_2Oを含むH_2O；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；流量：１．２ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２１５ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：４０℃．
０－３０ＣＤ：勾配：６分間で０～３０％のＢ、２分間３０％で保持；
０－６０ＣＤ：勾配：６分間で０～６０％のＢ、２分間６０％で保持；
１０－８０ＣＤ：勾配：６分間で１０～８０％のＢ、２分間８０％で保持；
３０－９０ＣＤ：勾配：６分間で３０～９０％のＢ、２分間９０％で保持；
５０－１００ＣＤ：勾配：６分間で１０～８０％のＢ、２分間１００％で保持。
【０２４１】
機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ２０；カラム：Ｕｌｔｉｍａｔｅ Ｃ１８ ５０＊３ｍｍ、３μｍ；移動相Ａ：０．０６８７５％ＴＦＡを含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：０．０６２５％ＴＦＡを含むＭｅＣＮ（ｖ％）；流量：１．２ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２１５ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：４０℃．
０－３０ＡＢ：勾配：２．５分間で０～３０％のＢ、０．７５分間３０％で保持；
０－６０ＡＢ：勾配：２．５分間で０～６０％のＢ、０．７５分間６０％で保持；
５－９５ＡＢ：勾配：２．５分間で５～９５％のＢ、０．７５分間９５％で保持。
【０２４２】
機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ２０；カラム：Ｕｌｔｉｍａｔｅ Ｃ１８ ５０＊３ｍ

ｍ、３μｍ；移動相Ａ：０．０６８７５％ＴＦＡを含むＨ$_2$Ｏ（ｖ％）；移動相Ｂ：０．０６２５％ＴＦＡを含むＭｅＣＮ（ｖ％）；流量：１．２ｍＬ／分；波長：ＵＶ２２０ｎｍ、２１５ｎｍ、２５４ｎｍ；カラム温度：４０℃．
１０－８０ＡＢ：勾配：４分間で１０～８０％のＢ、２分間８０％で保持。
【０２４３】
例示的なＴＬＣ、濃度及び順相クロマトグラフィー。
分析用薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）を、シリカゲル６０　Ｆ２５４アルミニウムプレートを用いて実施した。可視化を、ＵＶランプ（２５４ｎｍ）下でヨウ素またはエタノール性リンモリブデン酸（ＰＭＡ）もしくは過マンガン酸カリウム（ＫＭｎＯ$_4$）中への浸漬、続いてヒートガンを使用した加熱によって行った。有機溶液を２０～４０℃で回転蒸発によって濃縮した。反応生成物の精製を、一般に２３０～４００メッシュのシリカゲルまたはＡｇｅｌａフラッシュシリカカラムを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによって行った。
【０２４４】
例示的なキラルＳＦＣ分析方法
カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－３　１５０×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．，３μｍ；移動相：Ａ：超臨界ＣＯ$_2$；移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（０．０５％ＤＥＡ）、勾配：５分間で５％～４０％のＢ、２．５分間４０％を保持、次いで２．５分間５％のＢを保持；流量：２．５ｍＬ／分、カラム温度：３５℃、ＡＢＰＲ：１５００ｐｓｉ。
【０２４５】
カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－３　１００×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．，３μｍ；移動相：Ａ：超臨界ＣＯ$_2$　移動相Ｂ：ＥｔＯＨ（０．１％エタノールアミン）、勾配：４．５分間で５％～４０％のＢ、２．５分間４０％を保持、次いで１分間５％のＢを保持；流量：２．８ｍＬ／分、カラム温度：４０℃。
【０２４６】
例示的な分取ＨＰＬＣ分離方法
塩基性条件（ＮＨ$_3$－Ｈ$_2$Ｏ）：機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相Ａ：０．０５％ＮＨ$_3$－Ｈ$_2$Ｏを含むＨ$_2$Ｏ（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で２２％～５２％のＢ、１分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ。
【０２４７】
酸性条件（ＨＣＯＯＨ）：機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：Ａｇｅｌａ　Ｄｕｒａｓｈｅｌｌ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ　５μｍ；移動相Ａ：Ｈ$_2$Ｏ（０．０２２５％ＨＣＯＯＨ）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９分間で７％～３７％のＢ、０分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ。
【０２４８】
酸性条件（ＨＣｌ）：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相Ａ：０．０５％ＨＣｌを含むＨ$_2$Ｏ（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：６．５分間で０％～３０％のＢ、２．５分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）。
【０２４９】
中性条件（ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）：（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相Ａ：１０

ｍｍｏｌ　NH_4HCO_3を含むH_2O；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：１０分間で３９％～６９％のＢ、２．５分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）。

【０２５０】

例示的な大規模分離

塩基性条件：機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－８Ａ　Ｐｕｍｐｓ、Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＳＣＬ－１０Ａ　ＶＰ　Ｓｙｓｔｅｍ　Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｒ、Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＳＰＤ－２０ＡＶ　ＵＶ／ＶＩＳ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相Ａ：水（０．０４％NH_3-H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：２６分間で６５％～９５％のＢ、３分間で１００％のＢを保持；流量：１１０ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ。

【０２５１】

酸性条件（ＴＦＡ）：機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－２０ＡＰ　Ｐｕｍｐｓ、Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＣＢＭ－２０Ａ　Ｓｙｓｔｅｍ　Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｒ　Ｓｈｉｍａｄｚｕ　ＳＰＤ－２０ＡＶ　ＵＶ／ＶＩＳ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　２５０×５０ｍｍ×１０μｍ；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：１５分間で０％～２５％のＢ、４分間で１００％のＢを保持；流量：１２０ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ。

【０２５２】

例示的な分取キラルＳＦＣ法：

本明細書で提供した鏡像異性体／ジアステレオマーの分離／精製の使用に利用可能な、例示的なキラルカラムとしては、ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＡＤ－１０、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＢ、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＢ－Ｈ、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＤ、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＤ－Ｈ、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＦ、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＧ、ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＪ及びＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＫが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５３】

ある特定の実施例では、キラル分離は、以下の条件下で実施した：機器：Ｔｈａｒ　８０；カラム：Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ．２５０×３０ｍｍ　Ｉ．Ｄ．１０μｍ；移動相：超臨界CO_2／ＭｅＯＨ（０．１％NH_3-H_2O、ｖ％）＝６０／４０；流量：７０ｍＬ／分；カラム温度：３８℃；ノズル圧力：１００ｂａｒ；ノズル温度：６０℃；蒸発器温度：２０℃；トリマー温度：２５℃；波長：２２０ｎｍ。

【０２５４】

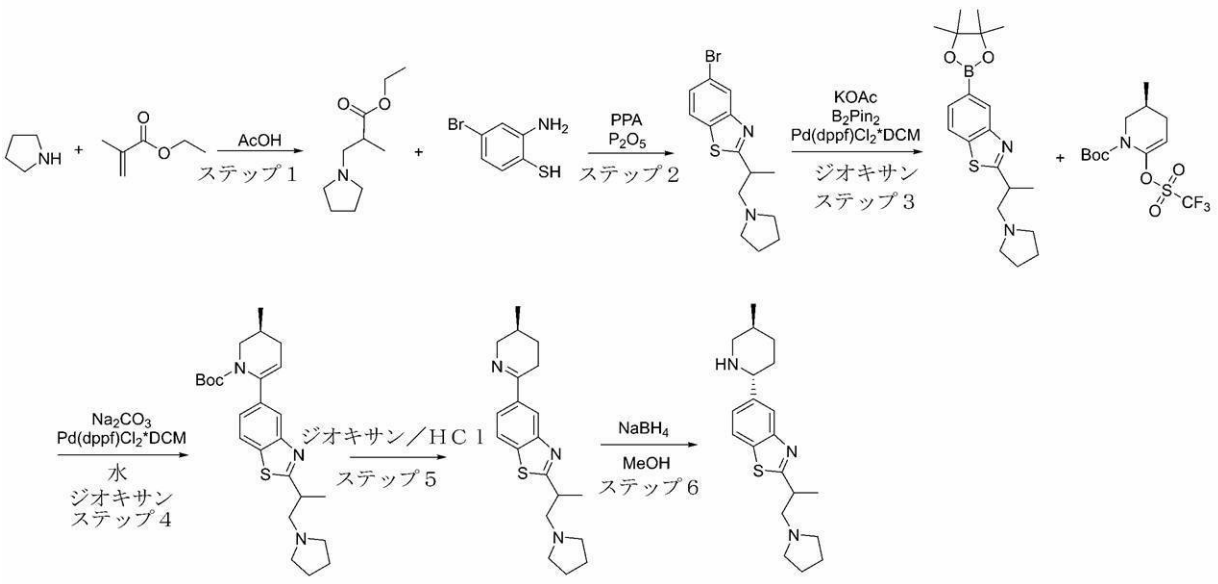
材料及び方法

本明細書に提供される化合物は、以下の一般の方法及び手順を使用して、容易に入手可能な出発材料から調製され得る。典型的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、特に明記しない限り、他のプロセス条件も使用することができることを理解されたい。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、日常的な最適化によって当業者によって決定することができる。

【０２５５】

追加的に、当業者に明らかになるであろうように、従来の保護基は、望ましくない反応を受けることからある特定の官能基を保護することが必要であり得る。特定の官能基に対する好適な保護基の選択、ならびに保護及び脱保護のための好適な条件は、当該技術分野で周知である。例えば、多数の保護基、ならびにそれらの導入及び除去は、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ　ａｎｄ　Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｓｅｃｏｎｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９９１、及び本明細書に引用される参考文献に記載される。

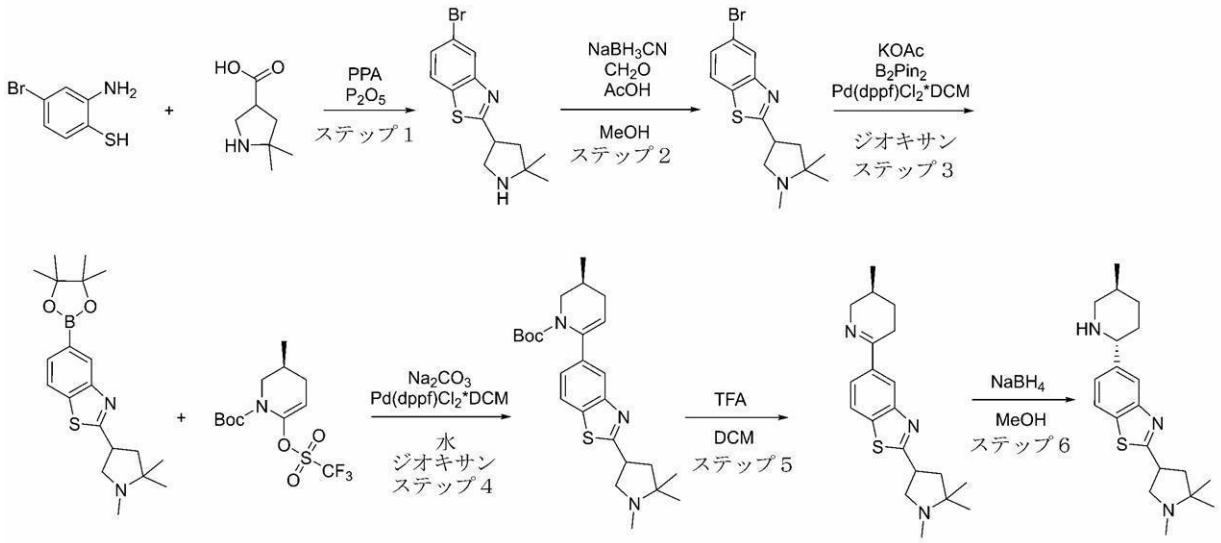
【０２５６】
本明細書に提供される化合物は、既知の標準的な手順によって単離及び精製され得る。そのような手順としては、再結晶、カラムクロマトグラフィー、ＨＰＬＣ、または超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）が挙げられるが、これらに限定されない。以下のスキームは、本明細書に列挙されている代表的なピラゾールの調製に関する詳細とともに提示される。本明細書に提供される化合物は、有機合成の当業者によって、既知または市販の出発材料及び試薬から調製され得る。
【０２５７】
分取ＨＰＬＣのための例示的な一般的な方法：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＲＢｒｉｄｇｅ　ｐｒｅｐ　１０μｍ　Ｃ１８、１９＊２５０ｍｍ。移動相：アセトニトリル、水（NH_4HCO_3）（３０Ｌの水、２４ｇのNH_4HCO_3、３０ｍＬの$NH_3.H_2O$）。流量：２５ｍＬ／分
【０２５８】
分析用ＨＰＬＣのための例示的な一般的な方法：移動相：Ａ：水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）、Ｂ：アセトニトリル勾配：１．６または２分間で５％～９５％Ｂ　流量：１．８または２ｍＬ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、４．６＊５０ｍｍ、３．５μｍ、４５℃。
他のピペリジン中間体合成
３ＥＥＥ．５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール
【化５】



ステップ１：エチル２－メチル－３－（ピロリジン－１－イル）プロパノエートの合成
ピロリジン（７ｇ、９８．４２ｍｍｏｌ、８．１８ｍＬ）、及びエチル２－メチルプロパ－２－エノエート（１０．２１ｇ、８９．４８ｍｍｏｌ、１１．１４ｍＬ）を一緒に混合し、酢酸（５３７．３２ｍｇ、８．９５ｍｍｏｌ、５１２．２２μＬ）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で１７時間撹拌した。完了後、反応混合物をヘキサン（３０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$で洗浄した。この溶液をシリカパッドを通して濾過し、ヘキサン（３＊１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機溶液を減圧下で蒸発させ、エチル２－メチル－３－ピロリジン－１－イル－プロパノエート（１３ｇ、７０．１７ｍｍｏｌ、７８．４２％収率）を得た。
^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）（ｄ，３Ｈ），１．１９（ｔ，３Ｈ），１．６７（ｍ，４Ｈ），２．４３（ｍ，５Ｈ），２．５８（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｍ，２Ｈ）．

ステップ２：５－ブロモ－２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ａによって調製した。収率：５ｇ（２８．４８％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝０．７６０分．
ステップ３：２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：７．７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝１．１５４分．
ステップ４：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：９ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝１．２７３分．
ステップ５：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－［１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４．９８ｇ、１１．２７ｍｍｏｌ）をジオキサン／ＨＣｌ（３０ｍＬ）に溶解し、得られた反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。完了後、溶媒を減圧下で蒸発させて、粗製２－［１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－５－［（３Ｓ）－３－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾールを得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．６７８分．
ステップ６：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝０．５８６分．
３ＦＦ．５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化６】



ステップ１：５－ブロモ－２－（５，５－ジメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール（の合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ａによって調製した。収率：９．５ｇ（９８．８８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝０．９４９分．

ステップ２：５－ブロモ－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定化させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（３．４７ｇ、４２．７３ｍｍｏｌ、３．２０ｍＬ、３７％純度）、及び酢酸（３．６７ｇ、６１．０５ｍｍｏｌ、３．４９ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（２５０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（５，５－ジメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（９．５ｇ、３０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた混合物を、２５℃で１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．９２ｇ、３０．５２ｍｍｏｌ）を、２５℃で一度に加えた（発泡！）。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（１００ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－ブロモ－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（９．５ｇ、２９．２１ｍｍｏｌ、９５．６９％収率）を明るい黄色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝２．５１８分．

ステップ３：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：５．７ｇの粗製物。

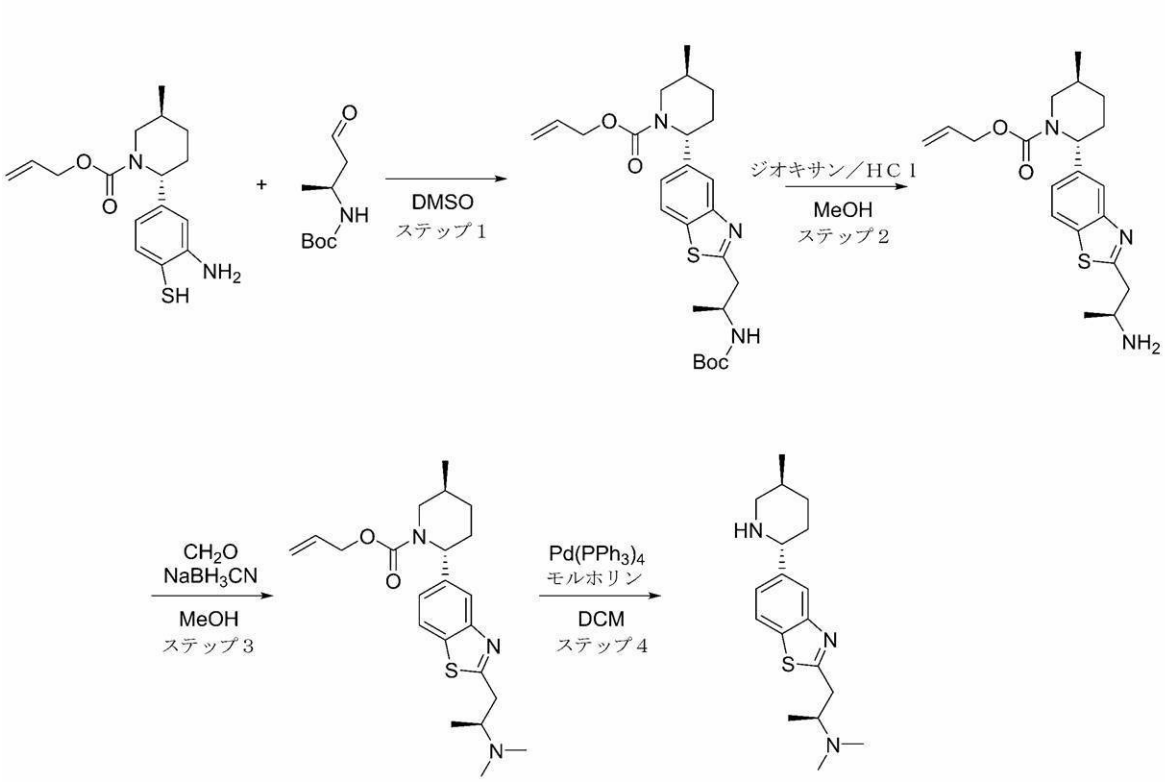
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝１．１７１分．

ステップ４：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：１６．５ｇの粗製物

。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝１．２８９分．
ステップ５：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：４．７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．６３５分．
ステップ６：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
水素化ホウ素ナトリウム（７８０．９４ｍｇ、２０．６４ｍｍｏｌ、７２７．１３μＬ）を、ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中の５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（４．７ｇ、１３．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（２５ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（４ｇ、１１．６４ｍｍｏｌ、８４．６１％収率）を明るい褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。さらに、１ｇの粗製アミンを逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：３５－６０％　０－５分　H_2O／ＭｅＣＮ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ））により精製して、純粋な５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（５３０ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１１．２１％収率）を赤色ガムとして得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝０．７８９分．
３ＧＧＧ．（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミン

【化７】



ステップ１：（２Ｒ，５Ｓ）－アリル２－（２－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

アリル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－アミノ－４－スルファニル－フェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、７．５１ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－メチル－３－オキソ－プロピル］カルバメート（１．６ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）を、アルゴン雰囲気下でＤＭＳＯ（２０ｍＬ）中で一緒に混合し、得られた溶液を９０℃で１６時間加熱した。完了したら、反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）でクエンチした。有機相をブライン（３＊３０ｍＬ）で抽出した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。所望の生成物アリル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３．５ｇ、７．３９ｍｍｏｌ、９８．４５％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４７３．２；実測値　４７４．２；Ｒｔ＝１．５４０分．

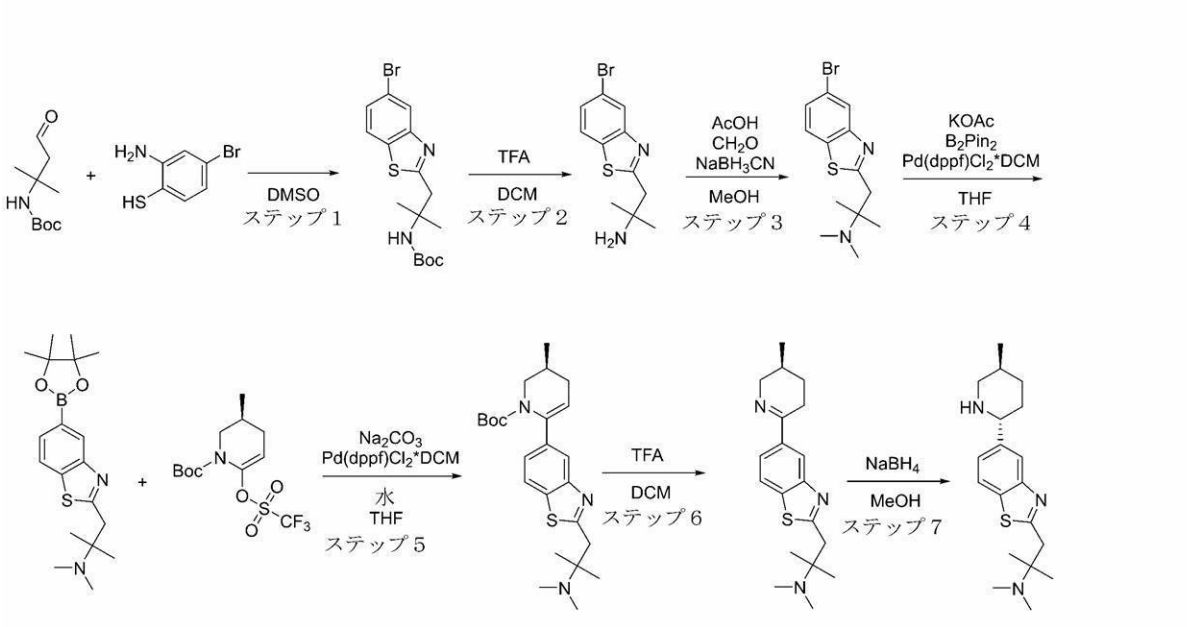
ステップ２：（２Ｒ，５Ｓ）－アリル２－（２－（（Ｓ）－２－アミノプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

アリル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（２Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３．５０ｇ、７．３９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）及びジオキサン／ＨＣｌ（１５ｍＬ）中で２５℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を蒸発させ、粗生成物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、$NaHCO_3$によりｐＨ＝８に中和した。水相を$CHCl_3$（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。所望の生成物アリル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（２Ｓ）－２－アミノプロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、６．６９ｍｍｏｌ、９０．５７％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３７３．２；実測値　３７４．２；

Ｒｔ＝１．１４６分．
ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－アリル２－（２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成
アリル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（２Ｓ）－２－アミノプロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、６．６９ｍｍｏｌ）、及び７～８％ＭｅＯＨで安定化させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（５．４２ｇ、１８０．３２ｍｍｏｌ、５ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中で一緒に混合し、得られた溶液を氷浴中で５℃まで冷却した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２．１０ｇ、３３．４７ｍｍｏｌ）を前の溶液に加え、得られた混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。完了したら、反応混合物を蒸発させ、粗生成物を水（３０ｍＬ）でクエンチした。水相を$CHCl_3$（２＊３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。所望の生成物アリル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、６．２３ｍｍｏｌ、９３．０１％収率）を単離した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４０１．２；実測値　４０２．２；Ｒｔ＝０．９９１分．
ステップ４：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミンの合成
ＤＣＭ（２５ｍＬ）中のアリル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、６．２３ｍｍｏｌ）、及びモルホリン（１．１０ｇ、１２．５８ｍｍｏｌ、１．１ｍＬ）の撹拌溶液に、パラジウム（０）テトラキス（トリフェニルホスフィン）（０．３ｇ、２５９．６１μｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液をアルゴンで２５℃で０．５時間脱気した。反応混合物を２５℃で６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水（２＊２５ｍＬ）で抽出した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。所望の生成物（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－２－アミン（１．９ｇ、５．９８ｍｍｏｌ、９６．１３％収率）を単離した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３１７．２；実測値　３１８．２；Ｒｔ＝０．５０１分．
３ＨＨＨ．Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミン

【化８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－メチルプロパン－２－イル）カルバメートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ｂによって調製した。収率：６．１４ｇ（７６．６６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８５．２；実測値　２８６．２；Ｒｔ＝０．６６８分．

ステップ２：１－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－メチルプロパン－２－アミンの合成

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－１，１－ジメチル－エチル］カルバメート（６．１４ｇ、１５．９３ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（２０ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いでそれを蒸発させ、水に溶解し、Na_2CO_3を加えた。混合物をＤＣＭで２回抽出し、合わせた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、１－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－２－メチル－プロパン－２－アミン（４．５ｇ、１５．７８ｍｍｏｌ、９９．０２％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８５．２；実測値　２８６．２；Ｒｔ＝１．０１０分．

ステップ３：１－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロパン－２－アミンの合成

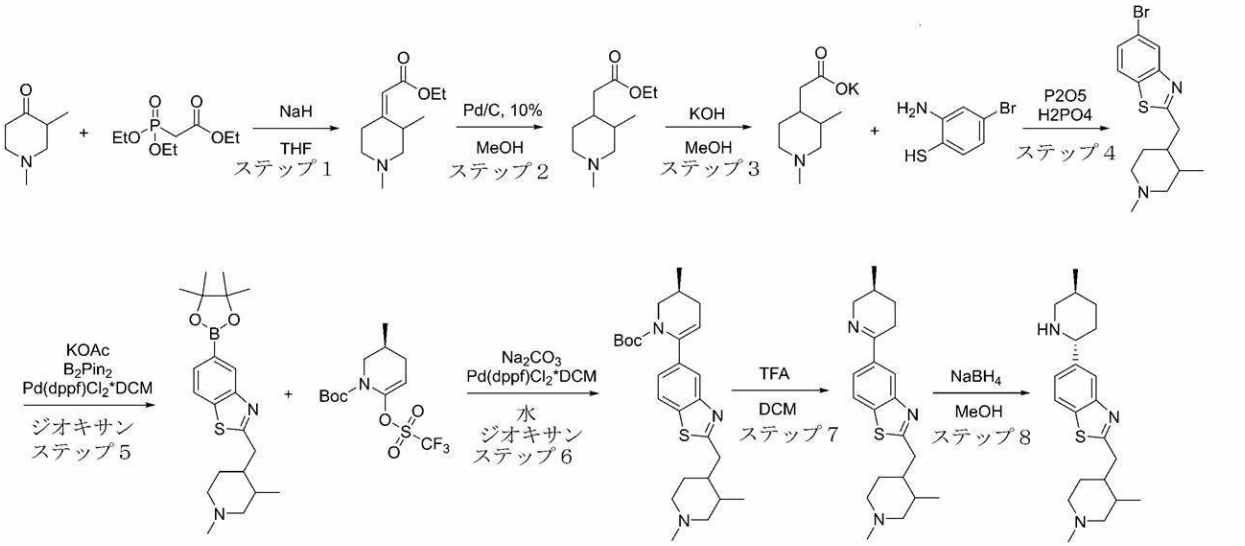
１－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－２－メチル－プロパン－２－アミン（４．５ｇ、１５．７８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（４０．４６ｍＬ）に溶解し、１０～１５％ＭｅＯＨで安定化させたＡＣＳ、３６．５～３８．０％水溶液中の３７％ホルムアルデヒド（５．６９ｇ、１８９．３４ｍｍｏｌ、５．２５ｍＬ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２．９７ｇ、４７．３３ｍｍｏｌ）、及び酢酸（３．７９ｇ、６３．１１ｍｍｏｌ、３．６１ｍＬ）を加えた。反応物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を蒸発させた。次いでH_2Oを加え、それをＤＣＭで２回抽出し、合わせた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、蒸発させて、１－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－プロパン－２－アミン（４．２ｇ、１３．４１ｍｍｏｌ、８４．９８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１３．２；実測値　３１４．２；Ｒｔ＝１．０３４分．

ステップ４：Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１

，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミンの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：４．３７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６０．２；実測値　３６１．２；Ｒｔ＝１．００１分．
ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（２－（ジメチルアミノ）－２－メチルプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２９．２；実測値　４３０．２；Ｒｔ＝１．０４０分．
ステップ６：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－（５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミンの合成
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－［２－（ジメチルアミノ）－２－メチル－プロピル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７ｇ、１６．２９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（２０ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いでそれを蒸発させ、水に溶解し、濾過した。濾液にNa_2CO_3を加えた。混合物をＤＣＭで２回抽出し、合わせた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－［５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－２－アミン（２．０５ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝０．４８１分．
ステップ７：Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミンの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：１．１４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３１．２；実測値　３３２．２；Ｒｔ＝０．７３７分．
３ＩＩＩ．２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化９】



ステップ１：（Ｅ）－エチル２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イリデン）アセテートの合成

ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（１．９０ｇ、８２．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、エチル２－（ジエトキシホスホリル）アセテート（１９．３９ｇ、８６．４９ｍｍｏｌ、１７．２４ｍＬ）を滴下して加え、次いで１，３－ジメチルピペリジン－４－オン（１０ｇ、７８．６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液を１時間後に加えた。得られた反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮した。次いでそれをＭＴＢＥ／水（１５０ｍｌ／３０ｍｌ）で抽出し、有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、蒸発させた。所望の生成物エチル（２Ｅ）－２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジリデン）アセテート（１３．５ｇ、６８．４３ｍｍｏｌ、８７．０４％収率）を黄色の液体として単離した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）１．０７（ｄ，３Ｈ），１．２５（ｔ，３Ｈ），１．９０（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｍ，２Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ）．

ステップ２：エチル ２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）アセテートの合成

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のエチル（２Ｅ）－２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジリデン）アセテート（６ｇ、３０．４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１０％パラジウム炭素（０．５ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。得られた反応混合物を真空化し、水素下（６１．３１ｍｇ、３０．４１ｍｍｏｌ）、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、エチル２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）アセテート（５．４８ｇ、粗製）を得た。

ＧＣＭＳ：［Ｍ］：計算値 １９９．２；実測値 １９９．２；Ｒｔ＝６．７３９分．

ステップ３：カリウム２－（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）アセテートの合成

ＭｅＯＨ（４０．０４ｍＬ）中のエチル２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）アセテート（５．４８ｇ、２７．５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化カリウム（２．３１ｇ、４１．２５ｍｍｏｌ、１．１３ｍＬ）をそれぞれ２５℃で加えた。得られた反応混合物を２５℃で１２時間撹拌し、次に真空中で濃縮して、カリウム；２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）アセテート（８ｇ、粗製）を得た。

ＧＣＭＳ：［Ｍ］：計算値 ２０９．２；実測値 ２０９．２；Ｒｔ＝２．２１１分．

ステップ４：５－ブロモ－２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベ

ンゾ［ｄ］チアゾールの合成
　撹拌したH_3PO_4（２７．７５ｇ、２４０．７０ｍｍｏｌ、１５ｍＬ、８５％純度）に、P_2O_5（４．５ｇ、３１．７０ｍｍｏｌ）を６０℃で加え、次に１２０℃に加熱した。得られた反応混合物を１２０℃で３０分間撹拌した、次いでカリウム；２－（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）アセテート（７．５ｇ、２１．５０ｍｍｏｌ）、及び２－アミノ－４－ブロモベンゼンチオール（４．３９ｇ、２１．５０ｍｍｏｌ）を加え、一晩撹拌した。完了したら、反応混合物を室温まで冷却した。次いで、氷を含むＮａＯＨの溶液を加え、ｐＨ＝１４までクエンチした。所望の生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水で２回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、蒸発させて、５－ブロモ－２－［（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール（５．５ｇ、粗製）を得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３３９．２；実測値　３４０．２；Ｒｔ＝０．９３３分．
ステップ５：２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
　一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：３．８ｇの粗製物。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３８６．２；実測値　３８７．２；Ｒｔ＝１．０１０分．
ステップ６：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
　一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：３．８ｇの粗製物。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４５５．２；実測値　４５６．２；Ｒｔ＝１．１７１分．
ステップ７：２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
　ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－［（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（３．８ｇ、４．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１５ｇ、１３１．５５ｍｍｏｌ、１０．１４ｍＬ）を加え、次いで２０℃で６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水及びＤＣＭで処理した。水層をＤＣＭで２回洗浄した。$NaHCO_3$の水溶液を、溶液の塩基性ｐＨに加え、所望の生成物をＤＣＭ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して、２－［（１，３－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．８ｇ、粗製）を得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝０．５４２分．
ステップ８：２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
　一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：０．５１ｇの粗製物。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５７．２；実測値　３５８．２；Ｒｔ＝０．４８４分．
ステップ９：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソ－Ｎ－（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－７－イル）アセトアミドの合成

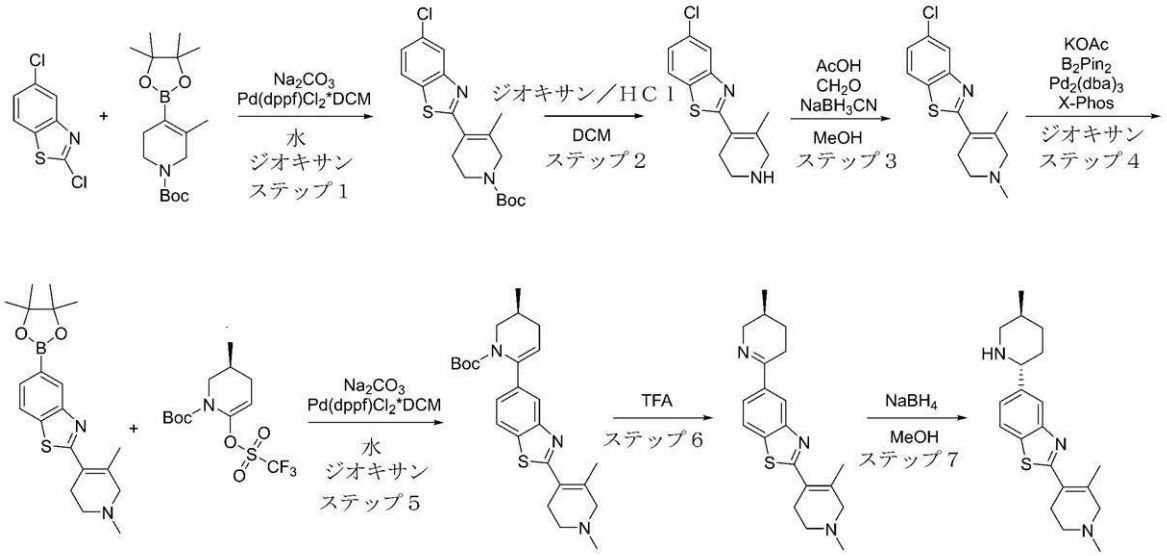
一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ｂによって調製した。収率：８４．９ｍｇ（２６．４２％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－６５％　ＭｅＯＨ；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６７５．２；実測値　６７６．２；Ｒｔ＝３．１２９分．

３ＪＪＪ．２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化１０】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－３－メチル－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

炭酸ナトリウム（１９．４８ｇ、１８３．７５ｍｍｏｌ、７．６９ｍＬ）を、ジオキサン（２００ｍＬ）及び水（６５ｍＬ）中の２，５－ジクロロ－１，３－ベンゾチアゾール（１５ｇ、７３．５０ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２３．７６ｇ、７３．５０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2＊ＤＣＭ（３．００ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下で９５℃で１５時間撹拌した。反応溶液をデカントし、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、それをＭＴＢＥ（３００ｍｌ）で希釈した。得られた濁った溶液を油性残渣からデカントした。ＭＴＢＥを真空中で蒸発させ、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－５－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１８ｇ、４９．３３ｍｍｏｌ、６７．１１％収率）を得た。

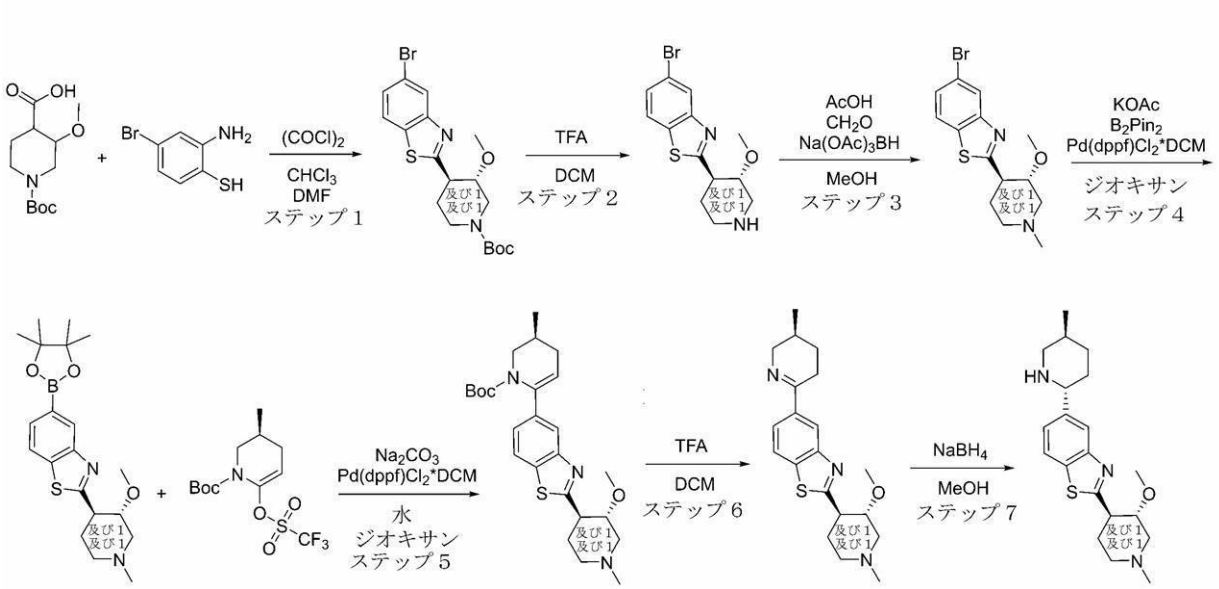
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６４．２；実測値　３６５．２；Ｒｔ＝１．８０２分．

ステップ２：５－クロロ－２－（５－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－５－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１８ｇ、４９．３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８０．００ｇ、２．１９ｍｏｌ、１００ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃

で１４時間撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をＭＴＢＥ（２００ｍｌ）で希釈した。固体を濾過し、ＭＴＢＥで洗浄し、次いで真空中で乾燥させて、５－クロロ－２－（５－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（８．５ｇ、２８．２２ｍｍｏｌ、５７．２０％収率、ＨＣｌ）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ （ｐｐｍ） ２．１２ （ｓ，３Ｈ），２．８５ （ｍ，２Ｈ），３．２６ （ｍ，２Ｈ），３．７５ （ｍ，２Ｈ），７．４９ （ｄ，１Ｈ），８．０８ （ｓ，１Ｈ），８．１６ （ｄ，１Ｈ），９．７３ （ｂｄｓ，２Ｈ）．
ステップ３：５－クロロ－２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の５－クロロ－２－（５－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（８．５ｇ、２８．２２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の撹拌溶液に、７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（３．４３ｇ、４２．３３ｍｍｏｌ、３．１７ｍＬ、３７％純度）、及び無水酢酸ナトリウム（５．７９ｇ、７０．５４ｍｍｏｌ、３．７９ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．９５ｇ、３１．０４ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＭｅＯＨを蒸発させた。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（１５０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（３＊１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－クロロ－２－（１，５－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（６．１ｇ、２１．８８ｍｍｏｌ、７７．５４％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２７８．２；実測値 ２７９．２；Ｒｔ＝１．００６分．
ステップ４：２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
５－クロロ－２－（１，５－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（６．２ｇ、２２．２４ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５．６５ｇ、２２．２４ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（４．３７ｇ、４４．４８ｍｍｏｌ、２．７８ｍＬ）を、ジオキサン（７０ｍＬ）中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１．０２ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ（１．０６ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサン（２＊１０ｍｌ）で洗浄し、廃棄した。合わせた濾液を真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（１００ｍｌ）で希釈し、ＮａＨＳＯ$_{4}$水溶液（３０ｍｌ）で抽出した（３回繰り返した）。合わせた水層を１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１０まで塩基性化し、２－（１，５－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（８ｇ、２１．６０ｍｍｏｌ、９７．１４％収率）の水溶液を得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３７０．２；実測値 ３７１．２；Ｒｔ＝１．１７８分．
ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：６ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４３９．２；実測値 ４４０．２；

Ｒｔ＝１．１４１分．
ステップ６：（Ｓ）－２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－（１，５－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（６ｇ、１３．６５ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（８８．８０ｇ、７７８．７９ｍｍｏｌ、６０．００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。ＴＦＡを真空中で蒸発させた。残渣を水（１５０ｍＬ）で希釈した。得られた濁った溶液を油性残渣からデカントし、次いで$NaHCO_3$で塩基性化した。生成物をＤＣＭ（３＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させた。ＤＣＭを真空中で蒸発させ、２－（１，５－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（３．２ｇ、９．４３ｍｍｏｌ、６９．０６％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３３９．２；実測値　３４０．２；Ｒｔ＝０．５８３分．
ステップ７：２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：２．３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．６２８分．
３ＪＪＪ．２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール
【化１１】



ステップ１：ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－３－メトキシピペリジン－１－カルボキシレートの合成
塩化オキサリル（１．０８ｇ、８．４８ｍｍｏｌ、７４０．１６μＬ）を、$CHCl_3$（６０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－メトキシ－ピペリジン－４－カルボン酸（２ｇ、７．７１ｍｍｏｌ）の撹拌スラリーに一度に加えた。数分後、ＤＭＦ（０．１ｍＬ）（触媒量）を加え、得られた混合物を、透明な溶液が形成され、気体生成物の発生が停止するまで（約１時間）、２５℃で撹拌し、次いで２－アミノ－４－ブロモ

－ベンゼンチオール（１．５７ｇ、７．７１ｍｍｏｌ）をアルゴン下で一度に加えた。得られたスラリーを２５℃で１８時間激しく撹拌し、得られた重いスラリーを１０％炭酸ナトリウム水溶液で中和した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物２．２ｇ（ＬＣＭＳによる５０％純度）を得て、これをヘキサン／ＭＴＢＥ勾配（０－１７％のＭＴＢＥ）を使用したシリカ上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－４－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－３－メトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．３４ｍｍｏｌ、３０．３４％収率）を明るい黄色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４２７．２；実測値　４２８．２；Ｒｔ＝１．６５２分．

ステップ２：ｒａｃ－５－ブロモ－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ＴＦＡ（７．４０ｇ、６４．９０ｍｍｏｌ、５ｍＬ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－４－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－３－メトキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（１０ｍｌ）で希釈し、１０％炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ１０～１１に塩基性化し、次いでＤＣＭ（２＊１５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、５－ブロモ－２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（６５０ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、８４．８９％収率）を明るい黄色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．９７５分．

ステップ３：ｒａｃ－５－ブロモ－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定化させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（２４１．８２ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ、２２３．２９μＬ、３７％純度）、及び酢酸（２３８．５６ｍｇ、３．９７ｍｍｏｌ、２２７．４１μＬ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（６５０ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた混合物を、２５℃で１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１４９．７８ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を、２５℃で一度に加えた（発泡！）。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（５０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊３０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－ブロモ－２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（６００ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、８８．５１％収率）を明るい褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．７５０分．

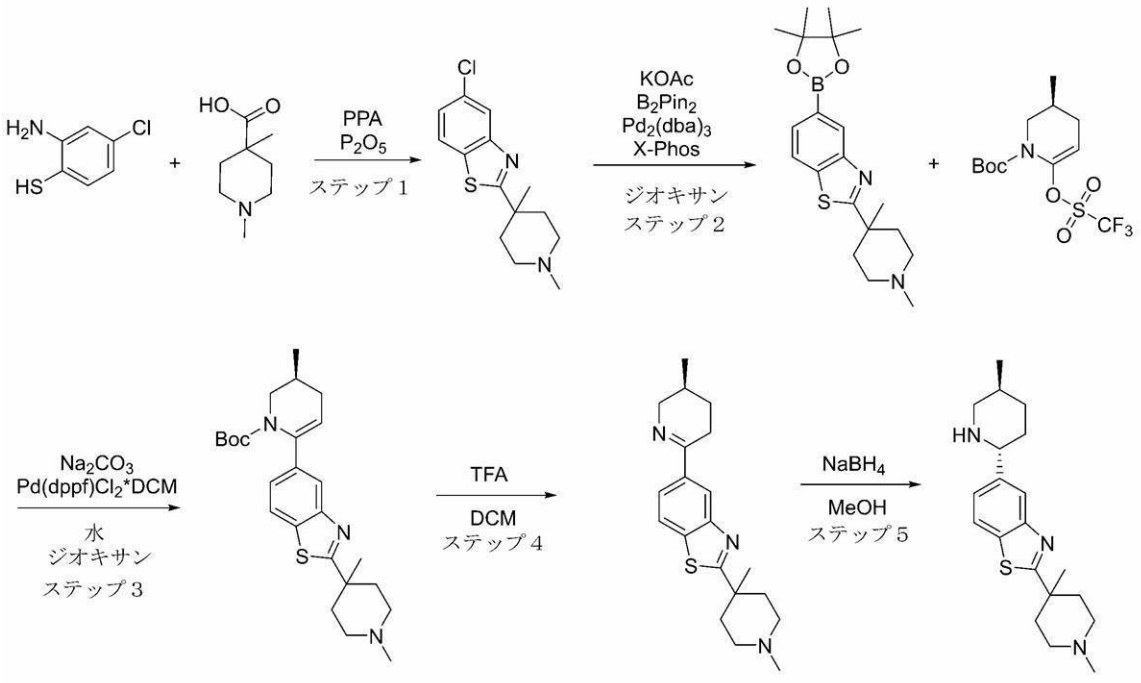
ステップ４：ｒａｃ－２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：６８０ｍｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３８８．２；実測値　３８９．２；Ｒｔ＝１．０１８分．

ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メ

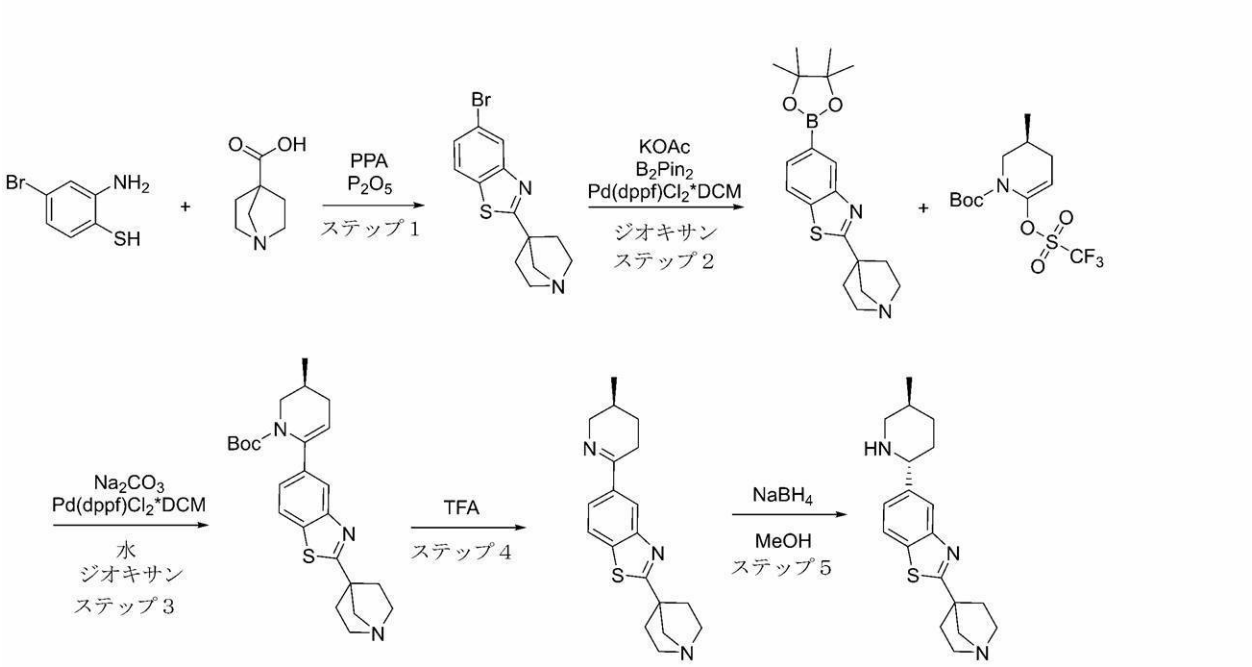
チル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：１．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４５７．２；実測値　４５８．２；Ｒｔ＝１．２４１分．
ステップ６：２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：０．４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３５７．２；実測値　３５８．２；Ｒｔ＝０．６６８分．
ステップ７：２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：３４０ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３５９．２；実測値　３６０．２；Ｒｔ＝０．７２１分．
３ＪＪＪ．２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール
【化１２】



ステップ１：５－クロロ－２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールアミンの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ａによって調製した。収率：３ｇ（４１．３８％）。
ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ（勾配１０－１００％ＭｅＯＨ）を用いるシリカゲルにより精製した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２８０．２；実測値　２８１．２；Ｒｔ＝１．５２９分．
ステップ２：２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合

成
トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（６５２．１８ｍｇ、７１２．２１μｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（１．３６ｇ、２．８５ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（６０．００ｍＬ）中の５－クロロ－２－（１，４－ジメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（４ｇ、１４．２４ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（４．７０ｇ、１８．５２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、酢酸カリウム（２．８０ｇ、２８．４９ｍｍｏｌ、１．７８ｍＬ）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下、１００℃で１５時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で蒸発させ、水（１２０ｍｌ）に注ぎ、ＤＣＭ（２ｘ５０ｍｌ）で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、２－（１，４－ジメチル－４－ピペリジル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（０．９ｇ、２．４２ｍｍｏｌ、１６．９７％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝３．１１９分．
ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：１．３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝１．２８９分．
ステップ４：（Ｓ）－２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：０．７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．７２４分．
ステップ５：２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：０．５５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝１．７７２分．
３ＫＫＫ．２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化１３】



ステップ１：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール（の合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ａによって調製した。収率：３．５ｇ（９２．４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０９．２；実測値　３１０．２；Ｒｔ＝０．９６１分．

ステップ２：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：４ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５６．２；実測値　３５７．２；Ｒｔ＝１．０２５分．

ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２５．２；実測値　４２６．２；Ｒｔ＝１．２５４分．

ステップ４：（Ｓ）－２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール）の合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：６ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝０．６８３分．

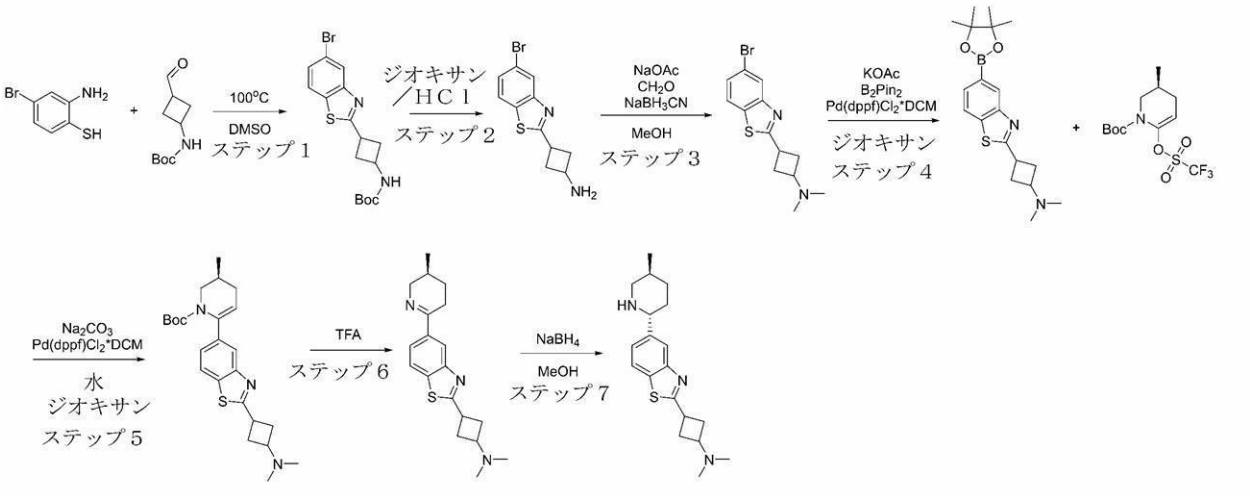
ステップ５：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：２ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．７０９分．

３ＬＬＬ．Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンアミン

【化１４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブチル）カルバメートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ｂによって調製した。収率：５ｇ（５３．２４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３８３．２；実測値　３８４．２；Ｒｔ＝１．４０２分．

ステップ２：３－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンアミンの合成

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）シクロブチル］カルバメート（５ｇ、１３．０４ｍｍｏｌ）を、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２４．００ｇ、６５８．２６ｍｍｏｌ、３０ｍＬ）で処理した。得られた混合物を２５℃で１４時間撹拌した。沈殿物を濾過し、ＭＴＢＥでさらに洗浄した。次いで、真空中で乾燥させて、３－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）シクロブタンアミン（４ｇ、１２．５１ｍｍｏｌ、９５．９３％収率、ＨＣｌ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２８４．２；実測値　２８５．２；Ｒｔ＝０．９３１分．

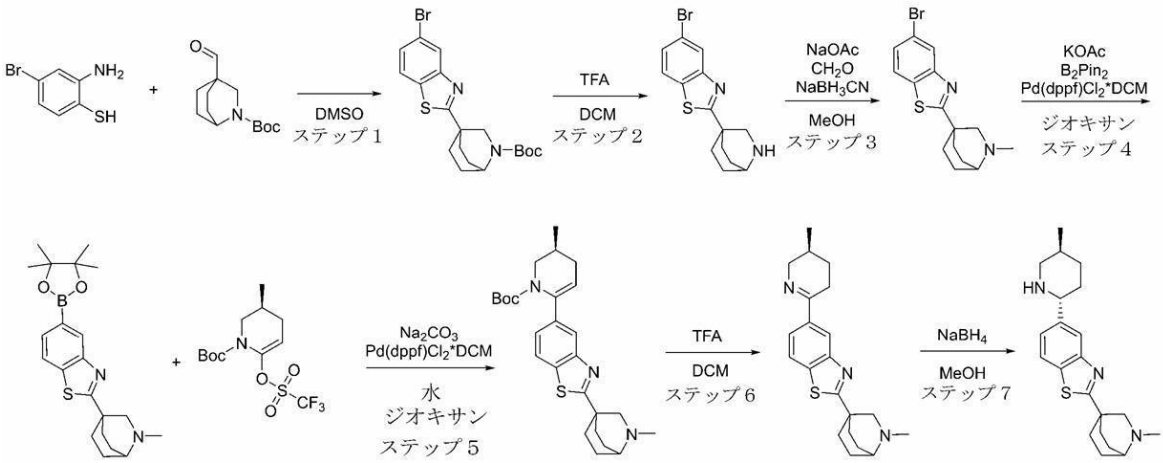
ステップ３：３－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロブタンアミンの合成

ＭｅＯＨ（７１．００ｍＬ）中の３－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）シクロブタンアミン（４ｇ、１２．５１ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の撹拌溶液に、７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（２．５４ｇ、３１．２８ｍｍｏｌ、２．３４ｍＬ、３７％純度）、及び無水酢酸ナトリウム（２．５７ｇ、３１．２８ｍｍｏｌ、１．６８ｍＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．５７ｇ、２５．０３ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＭｅＯＨを蒸発させた。残渣を水（１００ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（３＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させた。ＤＣＭを真空中で蒸発させて、３－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－シクロブタンアミン（３．９ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝０．８２９分．

ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンア

ミンの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５８．２；実測値　３５９．２；Ｒｔ＝１．０２９分．
ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２７．２；実測値　４２８．２；Ｒｔ＝１．０５７分．
ステップ６：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンアミンの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．６３５分．
ステップ７：Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンアミンの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：８０ｍｇ（２．６５％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　４５－４５－８５％　水－ＭｅＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝１．３２４分．
３ＭＭＭ．２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール
【化１５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ｂによって調製した。収率：２．８２ｇ（７９．７％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２３．２；実測値　４２４．２；Ｒｔ＝１．５７２分．
ステップ２：２－（２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ＴＦＡ（７．５６ｇ、６６．２９ｍｍｏｌ、５．１１ｍＬ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモ－３ａ，７ａ－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキシレート（２．８２ｇ、６．６３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２０℃で４時間撹拌した。次に、揮発性物質を減圧下で除去し、２－（２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（３ｇ、粗製、ＴＦＡ）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２３．２；実測値　３２４．２；Ｒｔ＝１．０２５分．

ステップ３：５－ブロモ－２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（１．１２ｇ、１３．７５ｍｍｏｌ、１．０３ｍＬ、３７％純度）、及び酢酸ナトリウム（１．６９ｇ、２０．６３ｍｍｏｌ、１．１１ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の２－（２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（３ｇ、６．８８ｍｍｏｌ、ＴＦＡ）の溶液に加えた。得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（８６４．２７ｍｇ、１３．７５ｍｍｏｌ）を加えた。その後、１８時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１５％K_2CO_3水溶液（３０ｍｌ）とＤＣＭ（５０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、固体K_2CO_3上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、５－ブロモ－２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．３７ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３７．２；実測値　３３８．２；Ｒｔ＝１．０２６分．

ステップ４：２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：２．９５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８４．２；実測値　３８５．２；Ｒｔ＝１．１８３分．

ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：４．１４ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４５３．２；実測値　４５４．２；Ｒｔ＝１．１８９分．

ステップ６：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：１．９８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５３．２；実測値　３５４．２；Ｒｔ＝０．７２３分．

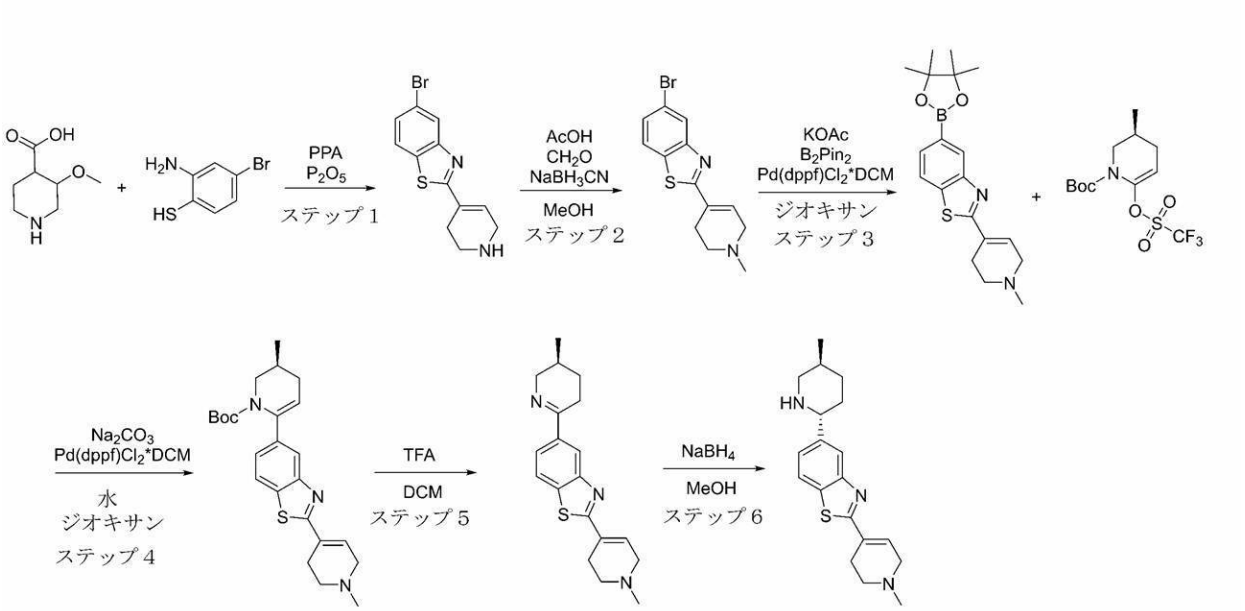
ステップ７：２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：１．７１ｇ（８５．８７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝０．７８１分．

３ＮＮＮ．２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化１６】



ステップ１：５－ブロモ－２－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ａによって調製した。収率：２．５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９５．２；実測値　２９６．２；Ｒｔ＝０．９６１分．

ステップ２：５－ブロモ－２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定化させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（１．０３ｇ、１２．７０ｍｍｏｌ、９５２．０１μＬ、３７％純度）、及び酢酸（１．０２ｇ、１６．９４ｍｍｏｌ、９６９．６０μＬ）を、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．５ｇ、８．４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた混合物を、２５℃で１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（６３８．６２ｍｇ、１０．１６ｍｍｏｌ）を、２５℃で一度に加えた（発泡！）。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（７０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊６０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－ブロモ－２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．５ｇ、８．０８ｍｍｏｌ、９５．４６％収率）を明るい褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０９．２；実測値　３１０．２；Ｒｔ＝２．２４２分．

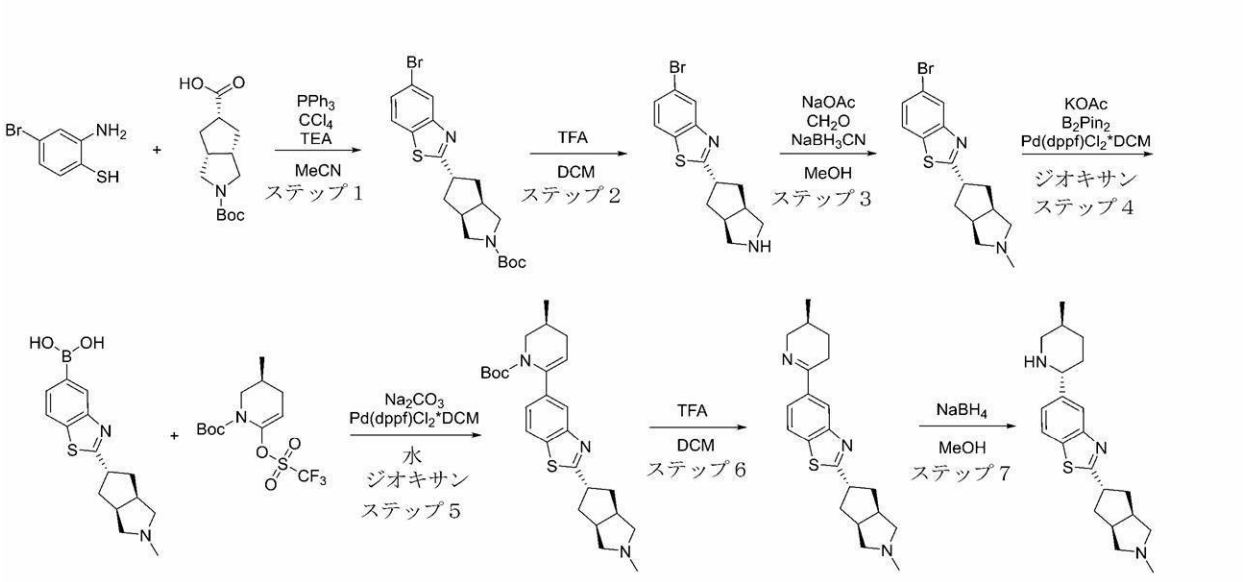
ステップ３：２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：２．８８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５６．２；実測値　３５７．２；

Ｒｔ＝１．１３１分．
ステップ４：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４２５．２；実測値　４２６．２；Ｒｔ＝１．２３６分．
ステップ５：（Ｓ）－２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
ＴＦＡ（２９．６０ｇ、２５９．６０ｍｍｏｌ、２０ｍＬ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７ｇ、１６．４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた溶液を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈した。得られた生成物のＴＦＡ塩の溶液を暗い褐色の油状残渣からデカントし、これを水（２＊２５ｍｌ）でさらにすすいだ。合わせた水溶液を綿パッドを通して濾過して、微量の油状不純物を除去し、次いで１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２に塩基性化し、ＤＣＭ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（２．７ｇ、８．３０ｍｍｏｌ、５０．４４％収率）を褐色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝０．６７３分．
ステップ６：２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：１．４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．７１９分．
３ＯＯＯ．２－（（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化１７】



ステップ１：（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレートの合成

トリフェニルホスフィン（６．１７ｇ、２３．５２ｍｍｏｌ）を、（３ａＲ，６ａＳ）－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－５－カルボン酸（２．５０ｇ、９．８０ｍｍｏｌ）、２－アミノ－４－ブロモ－ベンゼンチオール（２ｇ、９．８０ｍｍｏｌ）、四塩化炭素（８．７４ｇ、５６．８４ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（４．９６ｇ、４９．００ｍｍｏｌ、６．８３ｍＬ）の溶液に一度に加えた。得られた反応混合物を、発熱反応により約５０～６０℃まで短時間温めた。その後、それを２０℃で１８時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をＭＴＢＥ（１００ｍＬ）でトリチュレーションした。得られた軽い沈殿物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ヘキサン／ＭＴＢＥ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－２－カルボキシレート（１．５５ｇ、３．６６ｍｍｏｌ、３７．３６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３６７．２；実測値　３６８．２；Ｒｔ＝１．７３７分．

ステップ２：５－ブロモ－２－（（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ＴＦＡ（４．１７ｇ、３６．６１ｍｍｏｌ、２．８２ｍＬ）を、ＤＣＭ（７．１８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル５－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－２－カルボキシレート（１．５５ｇ、３．６６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２０℃で５時間撹拌した。次いで、それを減圧下で濃縮して、５－ブロモ－２－［（３ａＲ，６ａＳ）－１，２，３，３ａ，４，５，６，６ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（１．２ｇ、２．７５ｍｍｏｌ、７５．１３％収率、ＴＦＡ）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２４．２；実測値　３２５．２；Ｒｔ＝０．９９９分．

ステップ３：５－ブロモ－２－（（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（２２２．９３ｍ

ｇ、７．４２ｍｍｏｌ、２０５．８５μＬ）、及び酢酸ナトリウム（６０９．０７ｍｇ、７．４２ｍｍｏｌ、３９８．６０μＬ）を、ＭｅＯＨ（１９．４０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－［（３ａＲ，６ａＳ）－１，２，３，３ａ，４，５，６，６ａ－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（１．２ｇ、３．７１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（４６６．５８ｍｇ、７．４２ｍｍｏｌ）を加えた。その後、１６時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１５％K_2CO_3水溶液（３０ｍｌ）とＤＣＭ（５０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、固体K_2CO_3上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、５－ブロモ－２－［（３ａＲ，６ａＳ）－２－メチル－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（１．２ｇ、３．５６ｍｍｏｌ、９５．８４％収率）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３３７．２；実測値　３３８．２；Ｒｔ＝０．９１８分．

ステップ４：（２－（（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ボロン酸の合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：０．５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０２．２；実測値　３０３．２；Ｒｔ＝０．６１８分．

ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：０．７ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４５３．２；実測値　４５４．２；Ｒｔ＝１．１５２分．

ステップ６：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：０．５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５３．２；実測値　３５４．２；Ｒｔ＝０．６０３分．

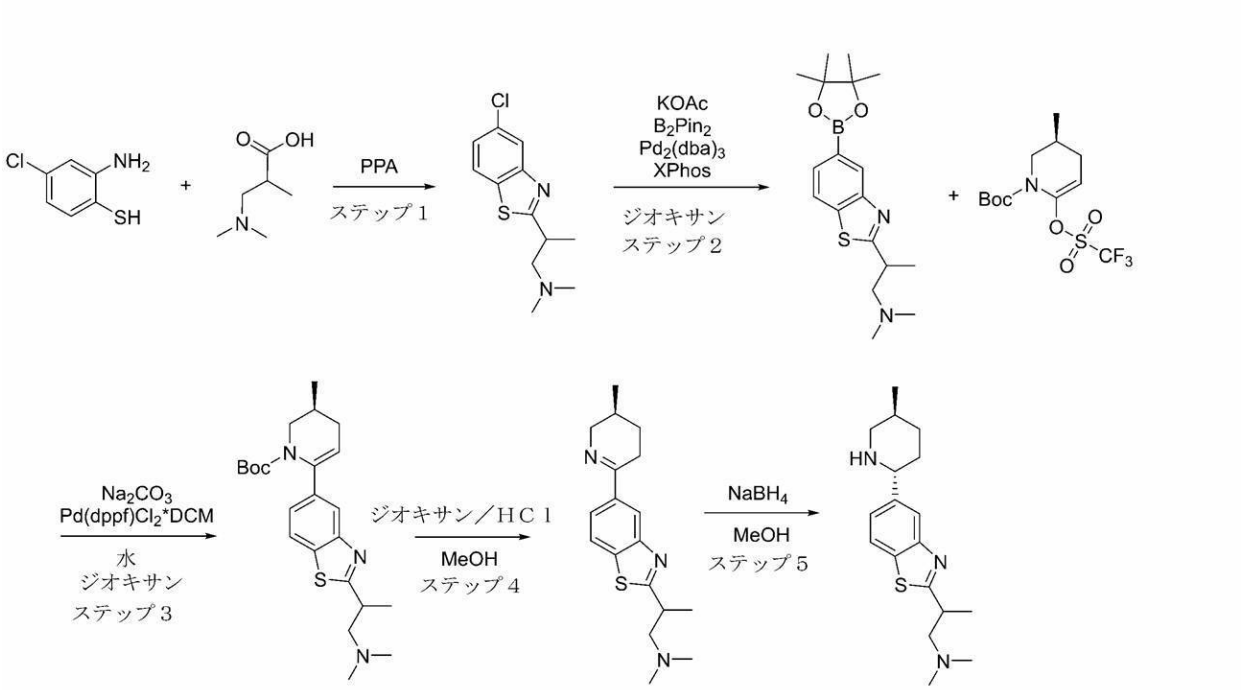
ステップ７：２－（（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：０．３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝０．７１０分．

３ＰＰＰ．Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミン

【化１８】



ステップ１：２－（５－クロロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミンの合成

ＰＰＡ（１０ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロ－ベンゼンチオール（１．５ｇ、９．４０ｍｍｏｌ）、及び２－アミノ－４－クロロ－ベンゼンチオール（１．５ｇ、９．４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、１４０℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、ＮａＯＨによってｐＨ＝８に中和した。水相をＥｔＯＡｃ（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。所望の生成物２－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－プロパン－１－アミン（１．５ｇ、５．８９ｍｍｏｌ、６２．６６％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２５４．２；実測値　２５５．２；Ｒｔ＝０．６７２分．

ステップ２：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成

ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－（５－クロロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－プロパン－１－アミン（１．５ｇ、５．８９ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．５０ｇ、５．８９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１．０８ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ（１．１２ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液をアルゴンで５０℃で０．５時間脱気した。酢酸カリウム（１．２ｇ、１２．２３ｍｍｏｌ、７６４．３３μＬ）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、水相を$CHCl_3$（２＊５０ｍＬ）で抽出した。有機相を１０％ＨＣｌ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。水相を$NaHCO_3$によりｐＨ＝８に中和し、$CHCl_3$（２＊５０ｍＬ）で抽出した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空中で蒸発させた。所望の生成物Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－１－アミン（１．４ｇ、４．０４ｍｍｏｌ、６８．６７％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４６．２；実測値　３４７．２；Ｒｔ＝１．１２１分．

ステップ３：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：０．７ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４１５．２；実測値　４１６．２；Ｒｔ＝１．２３８分．

ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びジオキサン／ＨＣｌ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－［２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７００．００ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を蒸発させ、粗生成物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、$NaHCO_3$でｐＨ＝８に中和した。水相を$CHCl_3$（２＊２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。所望の生成物Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－１－アミン（０．５ｇ、１．５８ｍｍｏｌ、９４．１０％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１５．２；実測値　３１６．２；Ｒｔ＝０．６６６分．

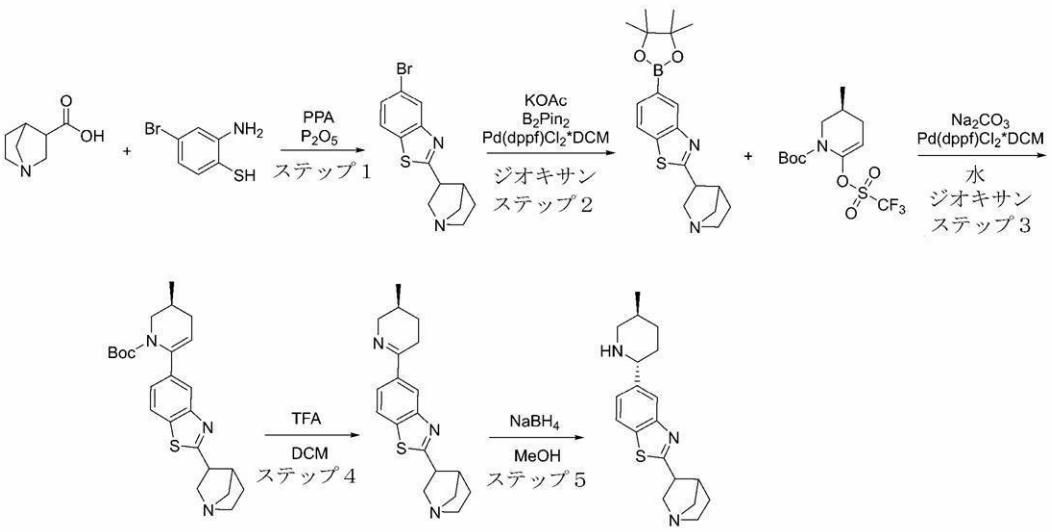
ステップ５：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：０．５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１７．２；実測値　３１８．２；Ｒｔ＝０．４７１分．

３ＱＱＱ．２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール（ｃ）の合成

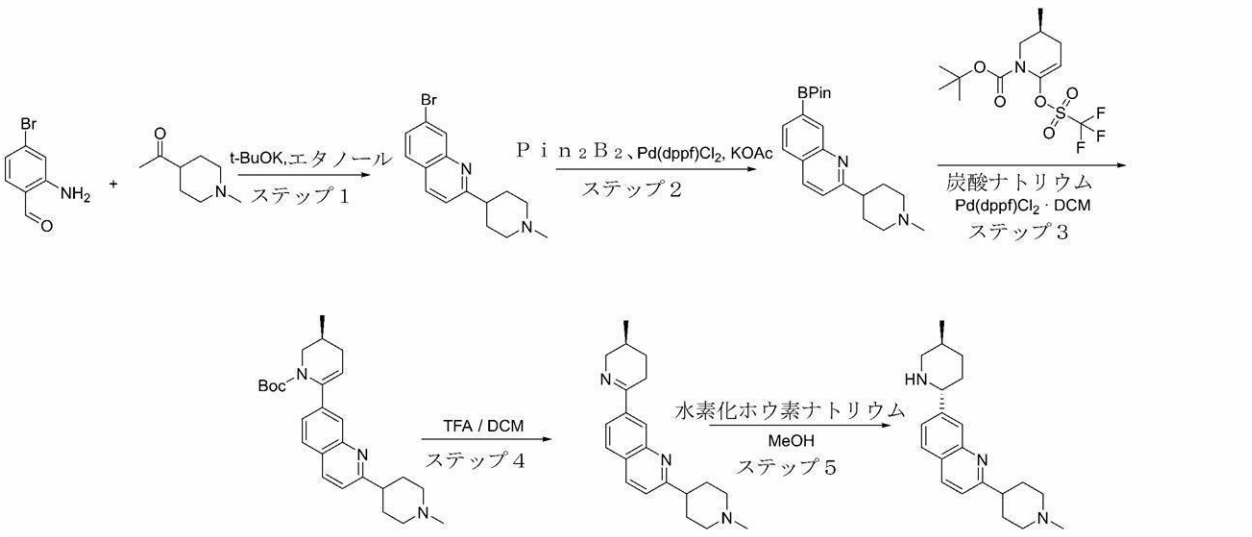
【化１９】



ステップ１：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ａによって調製した。収率：１．４ｇの粗製物

。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０８．２；実測値　３０９．２；Ｒｔ＝０．９１５分．
ステップ２：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：１．８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５６．２；実測値　３５７．２；Ｒｔ＝１．１３８分．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：１．４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２５．２；実測値　４２６．２；Ｒｔ＝０．９２０分．
ステップ４：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：０．６ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝０．５３４分．
ステップ５：２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール（ｃ）の合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：０．６ｇの粗製物。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．７００分．
３ＲＲＲ．２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン
【化２０】



ステップ１：７－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）キノリン（
２－アミノ－４－ブロモ－ベンズアルデヒド（１．３ｇ、６．５０ｍｍｏｌ）、１－（１－メチル－４－ピペリジル）エタノン（９１７．７２ｍｇ、６．５０ｍｍｏｌ）、及びナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．２５ｇ、１３．００ｍｍｏｌ）を、エタノール（２０ｍＬ）中で混合し、８０℃で１２時間撹拌した。ＲＭを真空中で濃縮し、次いでＤＣ

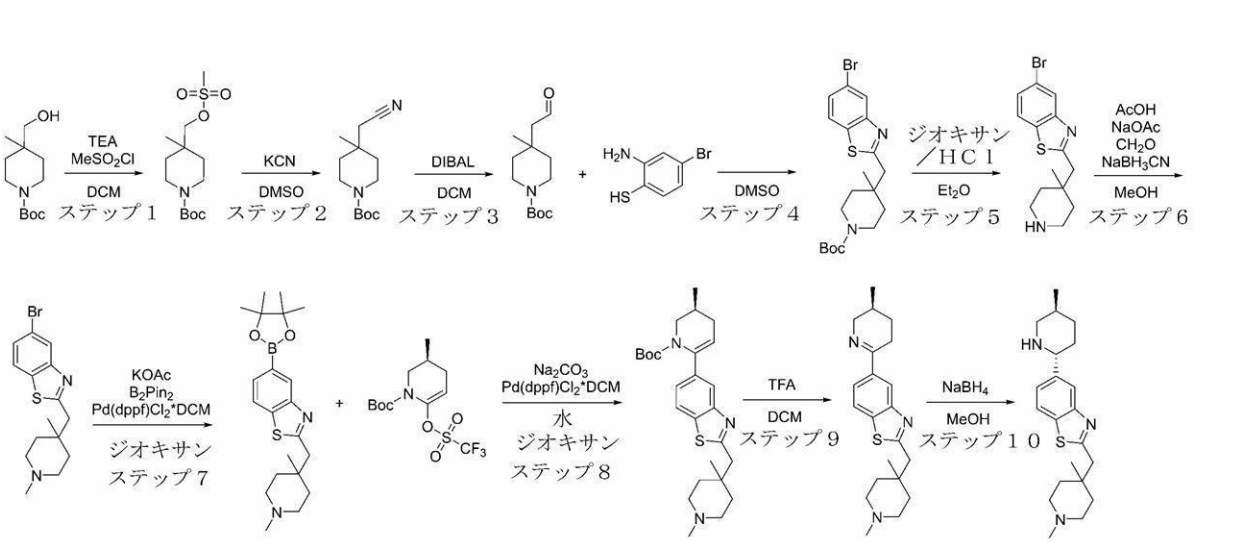
Ｍで処理し、水で洗浄した。有機相をＮａ２ＳＯ４上で乾燥させ、蒸発させて、７－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）キノリン（１．６５ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０４．１；実測値　３０５；Ｒｔ＝０．９３４分．
ステップ２：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン
ジオキサン（３０．０３ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）キノリン（１．９５ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）（３００ｍｇ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２．１１ｇ、８．３１ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（１．８８ｇ、１９．１７ｍｍｏｌ、１．２０ｍＬ）の混合物を、アルゴンで１０分間脱気した。次に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２＊ＤＣＭ（５２１．７５ｍｇ、６３８．９０μｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で１２時間加熱した。反応混合物を濾過し、次いで真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥ－Ｈｅｘ（１：１）の混合物で処理し、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン（３ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５２．３；実測値　３５３．２；Ｒｔ＝１．１１９分．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート
２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン（２．８ｇ、７．９５ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２．５３ｇ、２３．８４ｍｍｏｌ、９９８．１５μＬ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．７４ｇ、７．９５ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２＊ＤＣＭ（０．５ｇ、６１２．７５μｍｏｌ）を、アルゴン下でＨ２Ｏ（１５ｍＬ）及びジオキサン（５０ｍＬ）中で混合し、７５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、所望の生成物をＤＣＭで抽出し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、真空中で濃縮した。ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２１．３；実測値　４２２．２；Ｒｔ＝１．１７４分．
ステップ４：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（４ｇ、９．４９ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（４０ｍＬ）に溶解し、ＣＦ３ＣＯＯＨ（１５ｇ、９．４９ｍｍｏｌ）を加えた。ＲＭを２時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をＭＴＢＥで２回処理した。黒色のガムを$NaHCO_3$の水溶液で処理し、次いでＤＣＭで抽出した。有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、次いで真空中で濃縮して、２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン（１ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２１．２；実測値　３２２．２；Ｒｔ＝０．６８２分．
ステップ５：２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン
メタノール（３０ｍＬ）中の２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン（１ｇ、２．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１８８．３０ｍｇ、４．９８ｍｍｏ

ｌ、１７５．３３μＬ）を加え、次いで一晩撹拌した。ＲＭを真空中で濃縮し、次いでＤＣＭで処理し、濾過し、蒸発させて、２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（０．７５ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２３．２；実測値　３２４．２；Ｒｔ＝０．７０５分．

３ＳＳＳ．２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール

【化２１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－４－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＤＣＭ（１７．２１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（ヒドロキシメチル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（８．９７ｇ、３５．２０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（４．２７ｇ、４２．２５ｍｍｏｌ、５．８９ｍＬ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（４．４４ｇ、３８．７３ｍｍｏｌ、３．００ｍＬ）を０℃で少しずつ加え、室温まで温めた。得られた溶液を１０％水性ＨＣｌ及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、蒸発させて乾燥させ、ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－４－（メチルスルホニルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９ｇ、２９．２８ｍｍｏｌ、８３．１６％収率）を褐色がかったガムとして得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　（ｓ，３Ｈ），　１．３４　（ｍ，　２Ｈ），　１．４３　（ｓ，　９Ｈ），　１．４８　（ｍ，２Ｈ），　２．９９　（ｓ，　３Ｈ），　３．１４　（ｍ，　２Ｈ），　３．６６　（ｍ，２Ｈ），　３．９４　（ｓ，　２Ｈ）．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

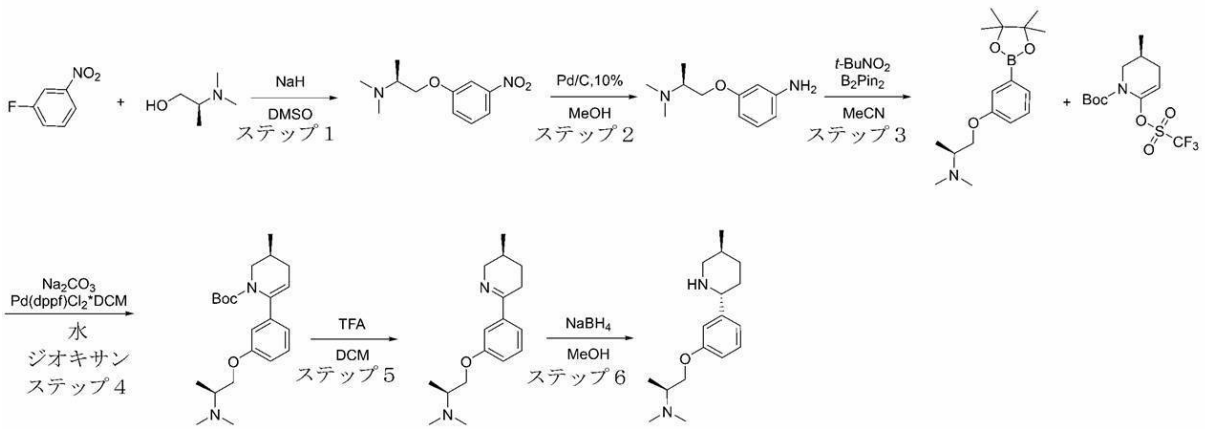
ＤＭＳＯ（７５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－４－（メチルスルホニルオキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、３２．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、シアン化カリウム（８．４７ｇ、１３０．１２ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１３０℃で１２時間加熱した。得られた混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（７．３ｇ、粗製）を黄色のガムとして得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　（ｐｐｍ）　１．１４　（ｓ，３Ｈ），　１．４４　（ｓ，　９Ｈ），　１．４６　（ｍ，　４Ｈ），　２．２９　（ｓ，２Ｈ），　３．２２　（ｍ，　２Ｈ），　３．５７　（ｍ，　２Ｈ）．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－

カルボキシレートの合成
ＤＣＭ（２５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（シアノメチル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（６．９３ｇ、２９．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、－３０℃でＤＩＢＡＬ（１０．３４ｇ、７２．６９ｍｍｏｌ、７２．６９ｍＬ）をゆっくりと加え、混合物を同じ温度で３０分間撹拌した。１５ｍＬのメタノールを加え、続いて２５ｍＬの飽和クエン酸溶液を加え、反応混合物を室温で１５分間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を２５０ｍＬのＤＣＭで希釈した。有機層をブライン溶液で洗浄し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４．２ｇ、粗製）を明るい黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ （ｐｐｍ） １．１３ （ｓ，３Ｈ），１．４０ （ｓ，９Ｈ），１．５２ （ｍ，４Ｈ），２．３４ （ｓ，２Ｈ），３．２９ （ｍ，２Ｈ），３．５１ （ｍ，２Ｈ），９．８４ （ｓ，１Ｈ）．
ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）メチル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ｂによって調製した。収率：４．８ｇ（８１．０５％）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ （ｐｐｍ） １．０８ （ｓ，３Ｈ），１．４３ （ｓ，９Ｈ），１．４６ （ｍ，２Ｈ），１．５７ （ｍ，２Ｈ），３．０４ （ｓ，２Ｈ），３．２３ （ｍ，２Ｈ），３．６６ （ｍ，２Ｈ），７．４４ （ｄ，１Ｈ），７．６７ （ｄ，１Ｈ），８．１２ （ｓ，１Ｈ）．
ステップ５：５－ブロモ－２－（（４－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
Ｅｔ$_{2}$Ｏ（２０．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）メチル］－４－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（５．４ｇ、１２．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（２４．００ｇ、６５８．２４ｍｍｏｌ、３０．００ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を６時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、さらに精製することなく次のステップで使用した。５－ブロモ－２－［（４－メチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール（４．５ｇ、粗製、２ＨＣｌ）をベージュ色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３２５．２；実測値 ３２６．２；Ｒｔ＝２．３２５分．
ステップ６：５－ブロモ－２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
７～８％ＭｅＯＨで安定化させたホルムアルデヒド、３７％ｗ／ｗ水溶液（１．０１ｇ、１２．４３ｍｍｏｌ、９３１．６３μＬ、３７％純度）、及び酢酸（２．０４ｇ、３３．９０ｍｍｏｌ、１．９４ｍＬ）を、ＭｅＯＨ中の５－ブロモ－２－［（４－メチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール（４．５ｇ、１１．３０ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及び無水酢酸ナトリウム（１．８５ｇ、２２．６０ｍｍｏｌ、１．２１ｍＬ）の溶液に加えた。得られた混合物を２１℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．４２ｇ、２２．６０ｍｍｏｌ）をそれに加えた。その後、８時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１０％ＮａＯＨ水溶液（２０ｍｌ）とＤＣＭ（４０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、蒸発させた。５－ブロモ－２－［（１，４－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール（４．３ｇ、粗製）を黄色のガムとして得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３３９．２；実測値 ３４０．２；Ｒｔ＝２．４７４分．
ステップ７：２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（４，４

，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：４．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８６．２；実測値　３８７．２；Ｒｔ＝２．４９０分．
ステップ８：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：７．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４５５．２；実測値　４５６．２；Ｒｔ＝３．５７２分．
ステップ９：（Ｓ）－２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
ＤＣＭ（１８．６６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－［（１，４－ジメチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７．５ｇ、１６．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（９．３８ｇ、８２．３０ｍｍｏｌ、６．３４ｍＬ）を一度に加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌し続けた。反応混合物を水性ＮａＯＨ（３０％）でクエンチした。水をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4上で乾燥させ、蒸発させて、残渣を得て、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。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝１．４２４分．
ステップ１０：２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：０．７７ｇ（１５．３１％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５７．２；実測値　３５８．２；Ｒｔ＝０．６６５分．
３ＴＴＴ．Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミン
【化２２】



ステップ１：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－ニトロフェノキシ）プロパン－２－アミンの合成
水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（４０５．１５ｍｇ、１０．１３ｍｍｏｌ、６０％純度）を、ＤＭＳＯ（７ｍＬ）に加え、得られた混合物を３０分間撹拌

した。ＤＭＳＯ（２．５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オール（９５０ｍｇ、９．２１ｍｍｏｌ）の溶液を、前の混合物に滴下して加え、得られた混合物を３０分間撹拌した。１－フルオロ－３－ニトロ－ベンゼン（１．３０ｇ、９．２１ｍｍｏｌ、９８０．６５μＬ）を前の混合物に滴下して加え、得られた混合物を１．５時間撹拌した。反応混合物を水性NH_4Cl（５０ｍｌ）でクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３＊４０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（勾配、０％～５０％のＭＴＢＥ中のＭｅＯＨ）により精製して、（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－ニトロフェノキシ）プロパン－２－アミン（１．１４ｇ、５．０７ｍｍｏｌ、５５．１１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２２４．２；実測値　２２５．２；Ｒｔ＝０．７５８分．

ステップ２：（Ｓ）－３－（２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）アニリンの合成

（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－ニトロフェノキシ）プロパン－２－アミン（１．１４ｇ、５．０７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、パラジウム、１０％炭素上、タイプ４８７、乾燥（２７０．０２ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）をそれに加えた。得られた混合物を真空化し、水素で３回再充填した。反応混合物を１ａｔｍ（バルーン）で一晩水素化した。アリコートのＬＣＭＳに従うと、２５％の出発物質が残った。２００ｍｇの１０％Ｐｄ／Ｃを反応混合物に加え、得られた混合物を真空化し、水素で３回再充填した。反応混合物を１ａｔｍ（バルーン）で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、３－［（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］アニリン（９４８ｍｇ、４．８８ｍｍｏｌ、９６．１６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　１９４．２；実測値　１９５．２；Ｒｔ＝０．２０３分．

ステップ３：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成

３－［（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］アニリン（８１７ｍｇ、４．２１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１１．２５ｍＬ）に溶解し、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．１７ｇ、４．６３ｍｍｏｌ）をそれに加え、続いてｔｅｒｔ－ブチルナイトライト、工業用９０％（６５０．５０ｍｇ、６．３１ｍｍｏｌ、７５０．２８μＬ）を加えた。得られた混合物を８０℃（油浴）で一晩加熱した。１２％の出発物質がＬＣＭＳによって残っていた。ｔｅｒｔ－ブチルナイトライト、工業用９０％（６５０．５０ｍｇ、６．３１ｍｍｏｌ、７５０．２８μＬ）、及びビス（ピナコラート）ジボロン（１．１７ｇ、４．６３ｍｍｏｌ）の追加の部分を反応混合物に加え、得られた混合物を８０℃で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（５０ｍｌ）に溶解し、得られた溶液を３％ＨＣｌ溶液（２＊１０ｍｌ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］プロパン－２－アミン（１．６２ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０５．２；実測値　３０６．２；Ｒｔ＝０．９０１分．

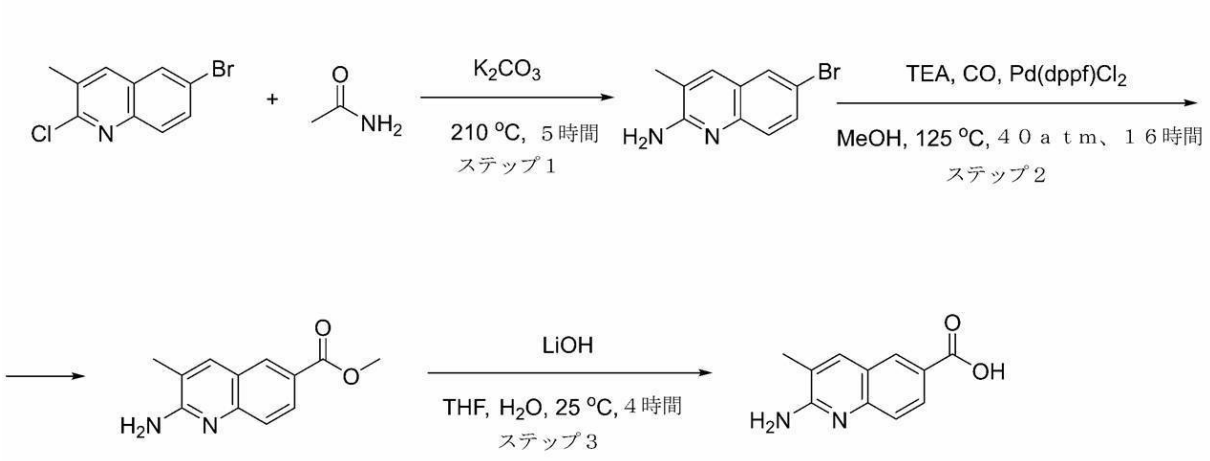
ステップ４：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ２によって調製した。収率：０．１６ｇ（８．０５％）。

ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＭＴＢＥ／ＭｅＯＨ　０－５０％を用いるシリカゲルにより精製した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７４．２；実測値　３７５．２；Ｒｔ＝１．０７５分．

ステップ５：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ３によって調製した。収率：１５２ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２７４．２；実測値 ２７５．２；Ｒｔ＝０．４１４分．
ステップ６：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ４によって調製した。収率：１２１ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２７６．２；実測値 ２７７．２；Ｒｔ＝０．６６６分．
中間体１．２－アミノ－３－メチル－キノリン－６－カルボン酸
【化２３】



ステップ１：６－ブロモ－３－メチル－キノリン－２－アミンの合成
６－ブロモ－２－クロロ－３－メチル－キノリン（１０ｇ、３８．９８ｍｍｏｌ）、アセトアミド（４０．００ｇ、６７７．１９ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム、無水物、９９％（３０．００ｇ、２１７．０７ｍｍｏｌ、１３．１０ｍＬ）の混合物を、２１０℃で５時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水に注いだ。形成された沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、７０℃で一晩乾燥させて、６－ブロモ－３－メチル－キノリン－２－アミン（１２ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋３Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２３９．０；実測値 ２３９．０；Ｒｔ＝０．８６３分．
ステップ２：メチル２－アミノ－３－メチル－キノリン－６－カルボキシレートの合成
粗製６－ブロモ－３－メチル－キノリン－２－アミン（１８ｇ、７５．９２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（９．２２ｇ、９１．１０ｍｍｏｌ、１２．７０ｍＬ）、及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２．２８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）に溶解した。反応混合物を、酸化炭素（２．２８ｇ、７５．９２ｍｍｏｌ、２．１１ｍＬ）雰囲気で１２５℃、４０ａｔｍで１６時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、混合物を水（２００ｍｌ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２＊２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、蒸発させて、メチル２－アミノ－３－メチル－キノリン－６－カルボキシレート（５．２ｇ、２４．０５ｍｍｏｌ、３１．６８％収率）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（ｄｍｓｏ，４００ ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）２．２７（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），６．７８（ｓ，２Ｈ），７．５２（ｍ，１Ｈ），７．９３－７．９９（ｍ，２Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２１７．１；実測値 ２１８．

２；Ｒｔ＝０．８１２分．

ステップ３：２－アミノ－３－メチル－キノリン－６－カルボン酸の合成

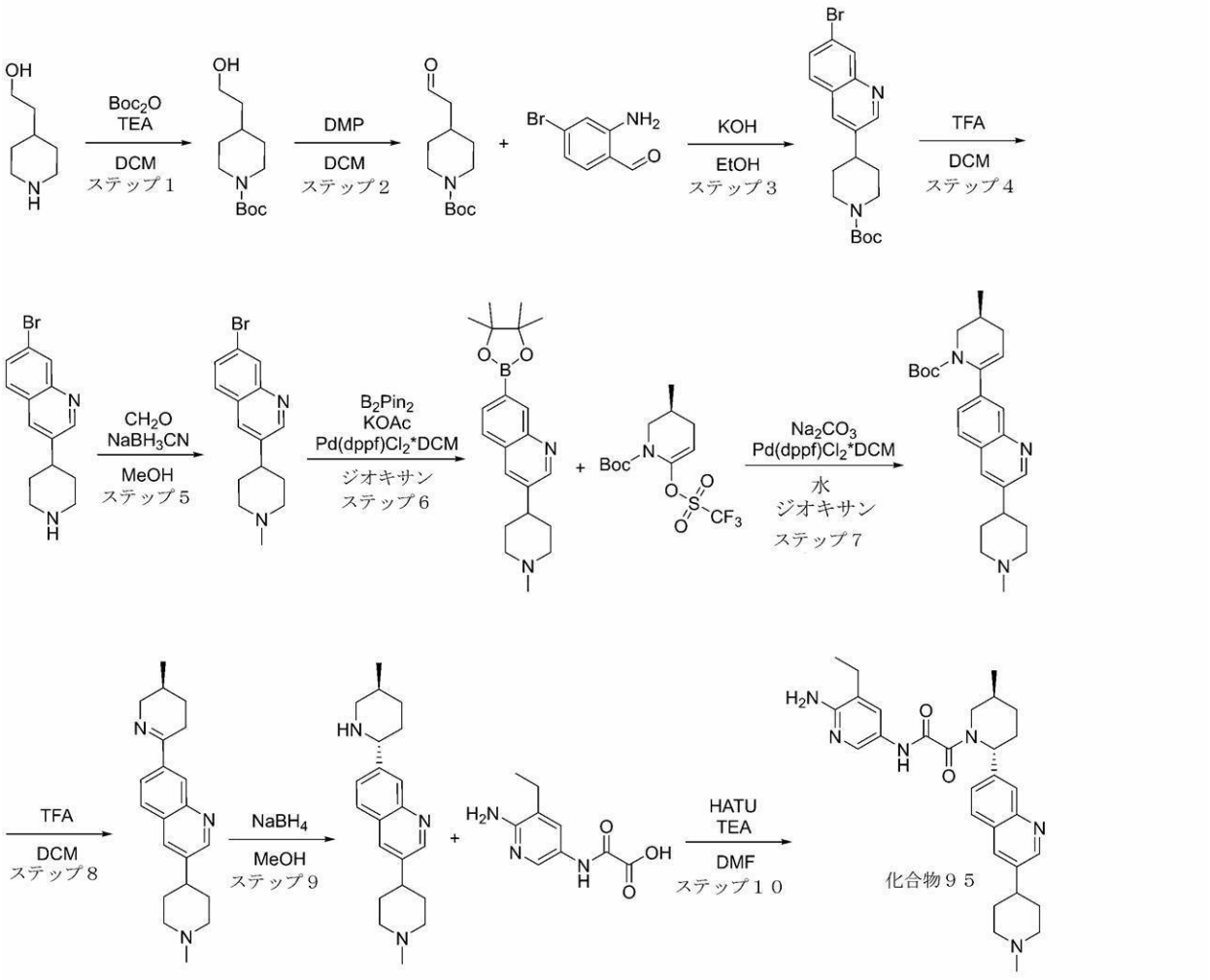
ＴＨＦ（２０ｍＬ）／$Ｈ_2Ｏ$（１５ｍＬ）中のメチル２－アミノ－３－メチル－キノリン－６－カルボキシレート（５．２ｇ、２４．０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム一水和物、９８％（２．３２ｇ、５５．３１ｍｍｏｌ、１．５４ｍＬ）を加え、得られた混合物を２５℃で４時間撹拌した。ＴＨＦを蒸発させた。残渣（水溶液）を硫酸水素ナトリウムでわずかに酸性のｐＨに酸性化した。生成物をＥｔＯＡｃ（２＊１００ｍＬ）で抽出し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させた。ＥｔＯＡｃを蒸発させて、２－アミノ－３－メチル－キノリン－６－カルボン酸（３．７ｇ、１８．３０ｍｍｏｌ、７６．０９％収率）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （ｄｍｓｏ，４００ ＭＨｚ）：δ （ｐｐｍ） ２．２７ （ｓ，３Ｈ），６．７８ （ｓ，２Ｈ），７．５２ － ７．５５ （ｄ，１Ｈ），７．９３ （ｓ，１Ｈ），７．９６ － ７．９９ （ｄ，１Ｈ），８．３２ （ｓ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[Ｍ＋Ｈ]^+$ ｍ／ｚ：計算値 ２０３．２；実測値 ２０３．２；Ｒｔ＝０．５６４分．

実施例１．化合物９５ Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化２４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（４．２９ｇ、１９．６５ｍｍｏｌ、４．５１ｍＬ）を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－（４－ピペリジル）エタノール（３．１ｇ、１８．７１ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、及びＴＥＡ（４．７３ｇ、４６．７８ｍｍｏｌ、６．５２ｍＬ）の溶液に滴下して加えた。得られた溶液を２６℃で１４時間撹拌し、水で希釈した。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３．７６ｇ、粗製）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０１　（ｍ，２Ｈ），　１．２７　（ｓ，　１Ｈ），　１．４５　（ｓ，　９Ｈ），　１．５２　（ｍ，２Ｈ），　１．６１　（ｍ，　２Ｈ），　２．５５　（ｍ，　１Ｈ），　２．７２　（ｍ，２Ｈ），　３．６９　（ｍ，　２Ｈ），　４．０９　（ｍ，　２Ｈ）．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３．７６ｇ、１６．４０ｍｍｏｌ）の溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（８．３５ｇ、１９．６８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を２５℃で１４時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、１００ｍｌの水及び５０ｍｌのＭＴＢＥを加えた。形成された沈殿物を濾過した。有機層を分離し、水槽を２＊５０ｍｌのＭＴＢＥで抽出した。有機層を合わせ、水性$NaHCO_3$（２＊１００ｍｌ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、混雑な混合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３．７６ｇ、粗製）を得て、これを次のステップで使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　（ｐｐｍ）　１．４４　（ｓ，９Ｈ），　１．５８　（ｍ，　２Ｈ），　２．０３　（ｍ，　１Ｈ），　２．３７　（ｍ，２Ｈ），　２．７２　（ｍ，　２Ｈ），　３．２０　（ｍ，　２Ｈ），　４．０４　（ｍ，２Ｈ），　９．７７　（ｍ，　１Ｈ）．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモキノリン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の水酸化カリウム（１６７．８６ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ、８２．１２μＬ）の溶液を、ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、８．８０ｍｍｏｌ）、及び２－アミノ－４－ブロモ－ベンズアルデヒド（１．７６ｇ、８．８０ｍｍｏｌ）の混合物に滴下して加えた。混合物を加熱還流し、次いで３時間還流を維持した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮して、ＥｔＯＨを除去し、次いで水を加え、混合物をＤＣＭ（３ｘ５０ｍｌ）で抽出して、合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ　８０ｇ　SiO_2、０～１００％のヘキサン－ＭＴＢＥ、流量＝７０ｍＬ／分、ｃｖ＝４９．８）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－３－キノリル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、３．８３ｍｍｏｌ、４３．５７％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３９１．２；実測値　３９２．２；Ｒｔ＝１．５７２分．

ステップ４：７－ブロモ－３－（ピペリジン－４－イル）キノリンの合成

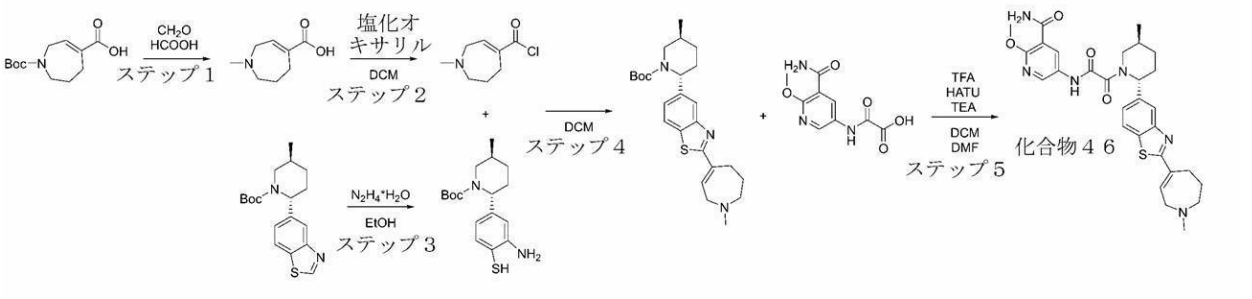
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－３－キノリル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、３．５８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）及びＴＦＡ（５ｍＬ）の混合物に溶解した。得られた溶液を２２℃で１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、$NaHCO_3$で塩基性化し、ＤＣＭで抽出し（３回）、合わせたＤＣＭ層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、７－ブロモ－３－（４－ピペリジル）キノリン（０．７ｇ、２．４０ｍｍｏｌ、６７．１９％収率）を得た。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２９１．２；実測値　２９２．２；

Ｒｔ＝０．８９６分．
ステップ５：７－ブロモ－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリンの合成
７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（８３６．１９ｍｇ、１０．３０ｍｍｏｌ、７７２．１０μＬ、３７％純度）を、ＭｅＯＨ（１９．５１ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（４－ピペリジル）キノリン（０．６ｇ、２．０６ｍｍｏｌ）、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム（６４７．４２ｍｇ、１０．３０ｍｍｏｌ）の混合物に加え、次いで濃縮した。残渣を$NaHCO_3$の水溶液で処理し、所望の生成物を２＊３０ｍｌのＤＣＭで抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮して、７－ブロモ－３－（１－メチル－４－ピペリジル）キノリン（０．５３ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３０５．２；実測値 ３０６．２；Ｒｔ＝０．８０３分．
ステップ６：３－（１－メチルピペリジン－４－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリンの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ１によって調製した。収率：０．４５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３５２．２；実測値 ３５３．２；Ｒｔ＝０．８６９分．
ステップ７：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ２によって調製した。収率：０．６ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ４２１．２；実測値 ４２２．２；Ｒｔ＝１．０２３分．
ステップ８：（Ｓ）－７－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリンの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ３によって調製した。収率：０．３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３２１．２；実測値 ３２２．２；Ｒｔ＝０．６５１分．
ステップ９：７－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリンの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ４によって調製した。収率：０．２１ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３２３．２；実測値 ３２４．２；Ｒｔ＝０．５０２分．
ステップ１０：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物９５）の合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ａによって調製した。収率：９．６ｍｇ（２．６４％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０．６－８．６分 ０－１００％ ＭｅＣＮ＋ＦＡ ３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＣＮ）。
化合物９５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）１．０３－１．３８（ｍ，８Ｈ），１．７０－１．８５（ｍ，４Ｈ），２．０７－２．４０（ｍ，８Ｈ），２．７２－２．９５（ｍ，４Ｈ），３．５１－４．０８（ｍ，２Ｈ），５．３７－５．７７（ｍ，４Ｈ），７．４３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．８８－８．１５（ｍ，４Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），１０．５４－１０．５９（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５１４．２；実測値 ５１５．２；Ｒｔ＝１．８９２分．

実施例２．化合物４６　２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化２５】



ステップ１：１－メチル－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－カルボン酸の合成

７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（６７２．６７ｍｇ、８．２９ｍｍｏｌ、６２１．１１μＬ、３７％純度）を、ギ酸（１２．２０ｇ、２２５．３１ｍｍｏｌ、１０ｍＬ、８５％純度）中の１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２，３，４，７－テトラヒドロアゼピン－５－カルボン酸（８００ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を８０℃で１４時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、１－メチル－２，３，４，７－テトラヒドロアゼピン－５－カルボン酸（０．８ｇ、粗製）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１５５．２；実測値　１５６．２；Ｒｔ＝０．１８８分．

ステップ２：１－メチル－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－カルボニルクロリドの合成

塩化オキサリル（３．２７ｇ、２５．７７ｍｍｏｌ、２．２５ｍＬ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の１－メチル－２，３，４，７－テトラヒドロアゼピン－５－カルボン酸（０．８ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去した。残渣をクロロホルム（２０ｍｌ）に溶解させ、再び真空中で濃縮して、１－メチル－２，３，４，７－テトラヒドロアゼピン－５－カルボニルクロリド（０．９５ｇ、４．５２ｍｍｏｌ、８７．７２％収率、ＨＣｌ）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．４９　（ｍ，１Ｈ），　２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　２．２１　（ｍ，　１Ｈ），　２．８３　（ｓ，３Ｈ），　２．９２　（ｍ，　１Ｈ），　３．３３　（ｍ，　１Ｈ），　３．７６　（ｍ，１Ｈ），　４．２８　（ｍ，　２Ｈ），　８．０２　（ｍ，　１Ｈ）．

ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アミノ－４－メルカプトフェニル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

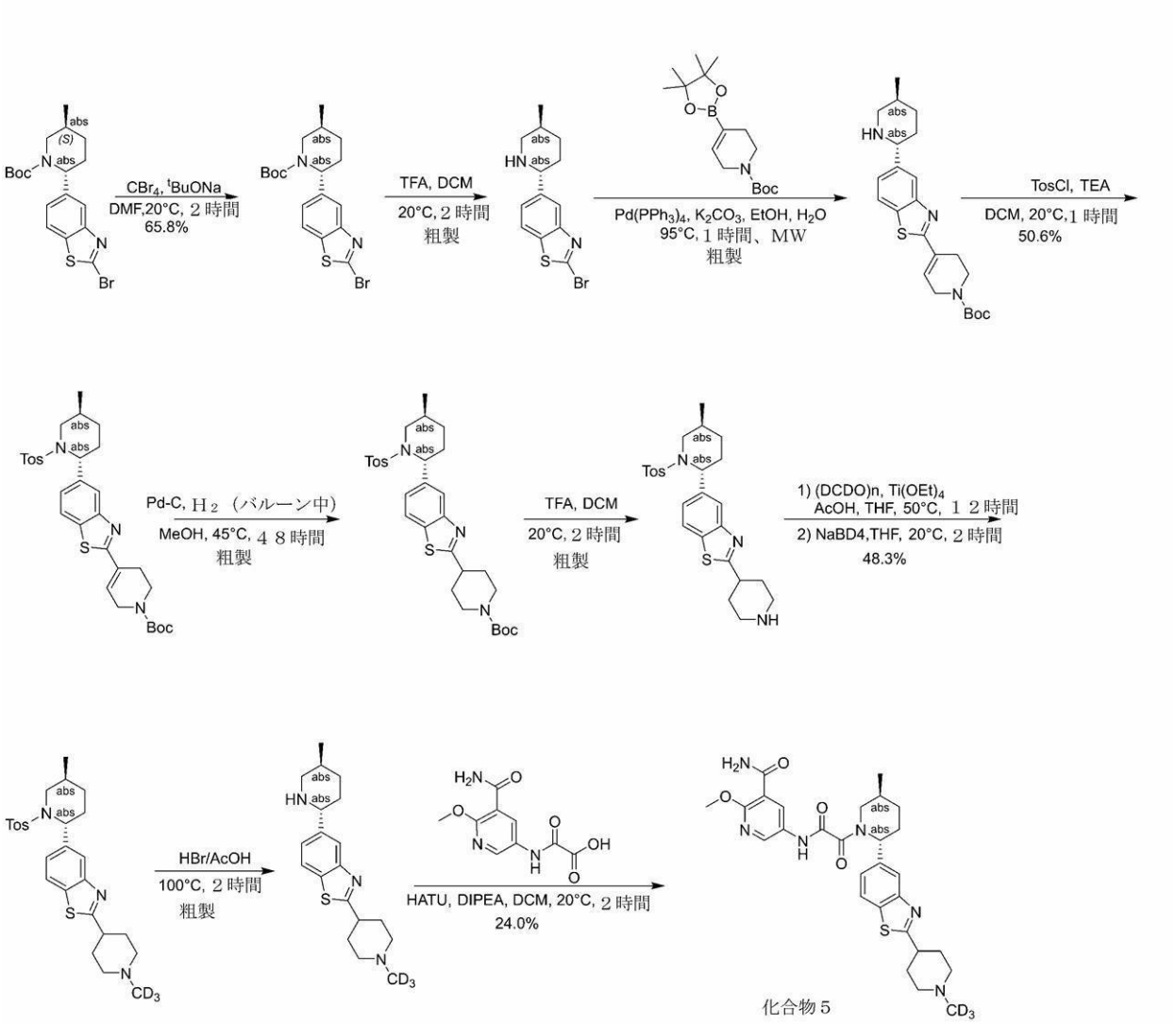
ヒドラジン水和物（６．３２ｇ、１２６．３３ｍｍｏｌ、６．１６ｍＬ）を、ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（４．２ｇ、１２．６３ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を７８℃で７２時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（５０ｍｌ）で希釈し、ＭＴＢＥ（２×４０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－アミノ－４－スルファニル－フェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（４ｇ、１２．４０ｍｍｏｌ、９８．１９％収率）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ（ジスルフィド）－Ｂｏｃ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５４２．

２；実測値　５４３．２；Ｒｔ＝１．８００分．
ステップ４：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（２－（１－メチル－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の１－メチル－２，３，４，７－テトラヒドロアゼピン－５－カルボニルクロリド（２７４ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液を、ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－アミノ－４－スルファニル－フェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（４２０．５４ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）の溶液にアルゴン下で滴下して加えた。得られた混合物を２５℃で２４時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をＨＰＬＣ（５０－５０－１００％　０－１－６分　H_2O／ＭｅＣＮ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５ｕｍ）に供し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－２，３，４，７－テトラヒドロアゼピン－５－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２５ｍｇ、５６．６１μｍｏｌ、４．３４％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝１．２６４分．
ステップ５：２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－２，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－アゼピン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド（化合物４６）の合成
ＴＦＡ（１４８．００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、０．１ｍＬ）を、ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－２，３，４，７－テトラヒドロアゼピン－５－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２５ｍｇ、５６．６１μｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解した。２－［（５－カルバモイル－６－メトキシ－３－ピリジル）アミノ］－２－オキソ－酢酸（１７．６０ｍｇ、７３．５９μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（５７．２８ｍｇ、５６６．０９μｍｏｌ、７８．９０μＬ）をこの溶液に加え、続いてＨＡＴＵ（３０．１３ｍｇ、７９．２５μｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。次いで、それをＨＰＬＣ（４０－４０－９０％　０－１－６分　H_2O／ＭｅＯＨ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５ｕｍ）に供し、２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－２，３，４，７－テトラヒドロアゼピン－５－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（１３ｍｇ、２３．１０μｍｏｌ、４０．８１％収率）を得た。
化合物４６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０２　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．３２　－　１．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　－　１．９２　（ｍ，　４Ｈ），　２．０７　－　２．３１　（ｍ，　４Ｈ），　２．４５　（ｍ，　２Ｈ），　２．８２　（ｍ，　２Ｈ），　３．４９　－　４．０５　（ｍ，　５Ｈ），　５．２７　－　５．６９　（ｍ，　１Ｈ），　６．９４　－　６．９６　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．４１　（ｄ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　１Ｈ），　７．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８５　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　－　８．０３　（ｄ，　１Ｈ），　８．４１　－　８．５８　（ｍ，　２Ｈ），　１１．１１　（ｓ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５６２．２；実測値　５６３．２；Ｒｔ＝２．８０６分
実施例３．化合物５　２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリジュウテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カル

ボキサミド

【化２６】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（４．３０ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）、CBr_4（４．３０ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（２０ｍＬ）の混合物に、ナトリウム；２－メチルプロパン－２－オレート（５．２ｇ、５４．１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ＊２）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（３．５ｇ、６５．８％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$ｍ／ｚ　計算値　４１１．１、実測値　３５５．０（ｔ－Ｂｕ分解質量）．

ステップ２：２－ブロモ－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（９ｍＬ）、及びＴＦＡ（２ｍＬ、２６．０ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を飽和Na_2CO_3水溶液でｐＨ＝９に調整し、次

いで混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－ブロモ－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（７５０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ　計算値　３１３．０、実測値　３１２．９．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及びH_2O（５ｍＬ）中の２－ブロモ－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（６５０ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（８５０ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）の混合物に、$Pd(PPh_3)_4$（２６０ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（９１０ｍｇ、６．５８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をマイクロ波下、９５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量：３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．０ｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ　計算値　４１４．２、実測値　４１４．１．

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．０８ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１．０８ｍＬ、７．７５ｍｍｏｌ）の混合物に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（６０５ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７５０ｍｇ、５０．６％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５６８．２、実測値　５６８．３．

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７１０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）、及びＰｄ／Ｃ（６００ｍｇ、５０ｗｔ％の水を含む１０ｗｔ％のＰｄ）の混合物を水素下（バルーン中）、４５℃で４８時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］

ピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５７０．２、実測値　５１４．２（ｔ－Ｂｕ分解質量）．

ステップ６：２－（４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、０．９０６ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（６ｍＬ）、及びＴＦＡ（０．７ｍＬ、９．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をNH_3-H_2O（１２Ｎ）でｐＨ＝８に調整した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（６００ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得て、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。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４７０．２、実測値　４７０．３

ステップ７：５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－２－［１－（トリジュウテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の２－（４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（６００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の混合物を、ＡｃＯＨ（０．０５ｍＬ、１．２８ｍｍｏｌ）、$(DCDO)_n$（２２３ｍｇ、６．３６ｍｍｏｌ）、及びエタノール；チタニウム（４＋）（７．８９ｍｍｏｌ、１．６５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を５０℃で１２時間撹拌した。$NaBD_4$（９０ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１３％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－２－［１－（トリジュウテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（３００ｍｇ、４８．３％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４８７．２、実測値　４８７．１．

ステップ８：５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［１－（トリジュウテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成

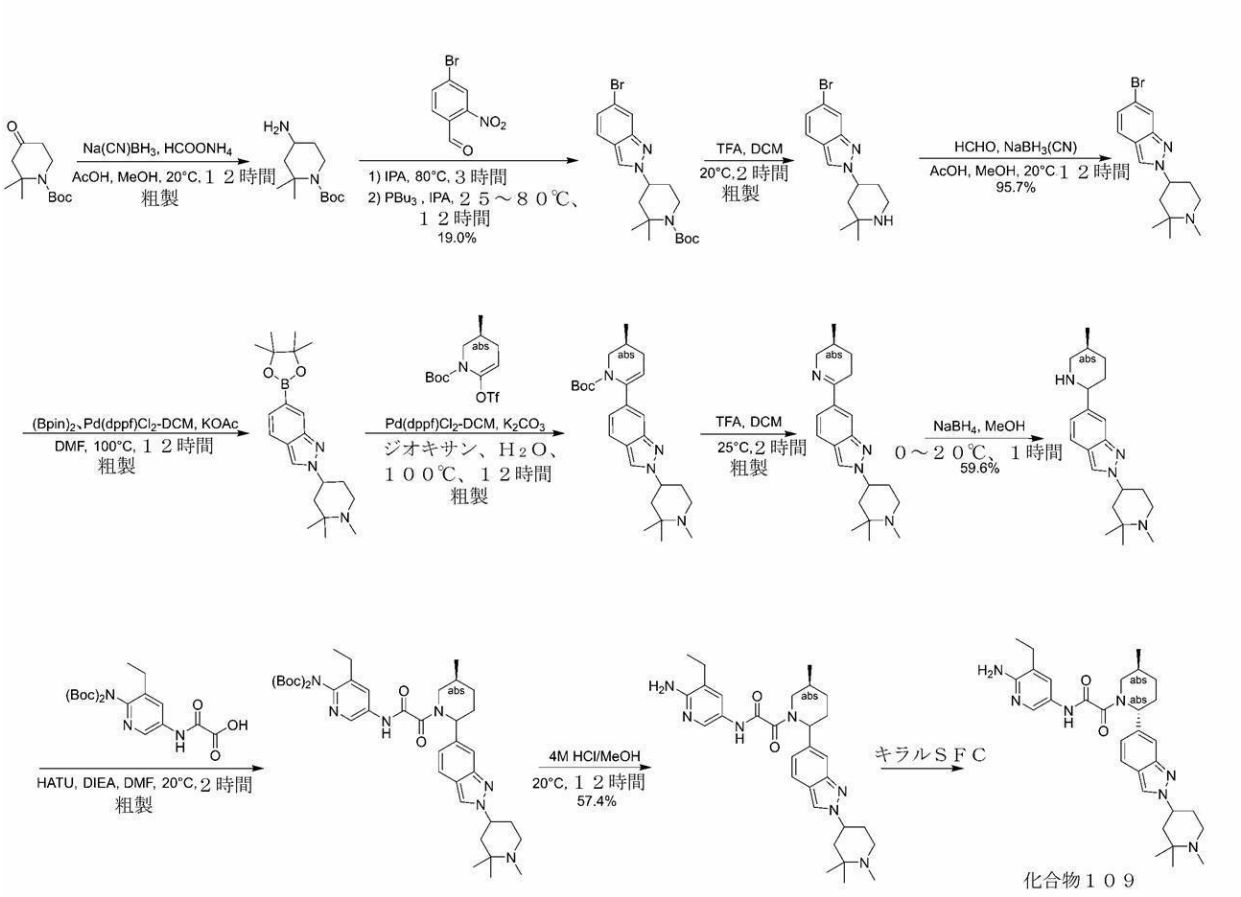
５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－２－［１－（トリジュウテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（３００ｍｇ、０．６１６ｍｍｏｌ）、ＨＢｒ／ＡｃＯＨ（２ｍＬ、０．６１６ｍｍｏｌ、３３ｗｔ％）の混合物を、１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、ＨＢｒ／ＡｃＯＨを除去し、飽和Na_2CO_3水溶液でｐＨ＝９に調節した。溶液を２５℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［１－（トリジュウテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（２００ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３３．２、実測値　３３３．２．

ステップ９：２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリジュウテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミ

ド　化合物５）の合成
　５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［１－（トリジュウテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（１５０ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）、２－［（５－カルバモイル－６－メトキシ－３－ピリジル）アミノ］－２－オキソ－酢酸（１５０ｍｇ、０．６２７ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（５ｍＬ）、ＨＡＴＵ（２１０ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．３００ｍＬ、１．７２ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：２＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　C_{18}　７５＊４０ｍｍ＊３ｕｍ；移動相Ａ：０．０５％NH_3－H_2Oを含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で３０％～６０％のＢ、３分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、生成物（８０ｍｇ、９０％、１０％の単一の不純物を含む）を白色の固体として得た。混合物をＳＦＣ（機器：Ｂｅｒｇｅｒ、ＭＵＬＴＩＧＲ　ＡＭ－ＩＩ；カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬ　ＯＤ－Ｈ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ＊５ｕｍ）；移動相：超臨界ヘキサン－ＩＰＡ（０．１％　NH_3、ＥｔＯＨ　ｖ％）＝５５／４５；流量：８０ｍＬ／分；カラム温度：３８℃；ノズル圧力：１００ｂａｒ；ノズル温度：６０℃；蒸発器温度：２０℃；トリマー温度：２５℃；波長：２２０ｎｍ）により精製した。画分を減圧下で濃縮し、次いで一晩凍結乾燥して、２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリジュウテリオメチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（６０ｍｇ、２４．０％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－d_4）　δ　ｐｐｍ　８．５７　－　８．７２　（ｍ，　１Ｈ），　８．３２　－　８．５４　（ｍ，　１Ｈ），　７．８７　－　８．０１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３９　－　７．５５　（ｍ，　１Ｈ），　５．４６　－　５．８９　（ｍ，　１Ｈ），　４．００　－　４．１７　（ｍ，　４Ｈ），　３．４３　－　３．８０　（ｍ，　１Ｈ），　３．１０　－　３．２５　（ｍ，　１Ｈ），　３．００　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１１．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．１６　－　２．３７　（ｍ，　６Ｈ），　１．８８　－　２．０２　（ｍ，　４Ｈ），　１．４７　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１１．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５５４．３、実測値　５５４．３；ＨＰＬＣ：９６．３０％@２５４ｎｍ；ＳＦＣ：９８．２％ｄｅ．

実施例４．化合物１０９　Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド

【化２７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノ－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチル－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）、及びＨＣＯＯＮＨ$_4$（５．５０ｇ、８７．２ｍｍｏｌ）の溶液に、酢酸（０．１３０ｍＬ、２．２７ｍｍｏｌ）、及びＮａ（ＣＮ）ＢＨ$_3$（２８０ｍｇ、４．４６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、ＭｅＯＨを除去した。残渣をＨ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ＊３）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、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノ－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、粗製）を無色の油として得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_4$）δ ｐｐｍ ３．８１ － ３．９４ （ｍ，１Ｈ），３．４４ （ｄｔ，Ｊ ＝ １２．５，４．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．２２ － ３．３０ （ｍ，１Ｈ），２．０６ － ２．１６ （ｍ，１Ｈ），１．８０ － １．８８ （ｍ，１Ｈ），１．６６ － １．７６ （ｍ，１Ｈ），１．４９ － １．６３ （ｍ，４Ｈ），１．４６ （ｓ，９Ｈ），１．３４ － １．４１ （ｍ，３Ｈ）．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモインダゾール－２－イル）－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＩＰＡ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－アミノ－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）、及び４－ブロモ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（５００ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、８０℃で３時間撹拌した。次いで、トリブチルホスファン（１．６２ｍＬ、６．５７ｍｍｏｌ）を２５℃で上記混合物に加え、次いで、反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出し

た。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１５％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモインダゾール－２－イル）－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１７０ｍｇ、１９．０％収率）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－d_4）　δ　ｐｐｍ　８．３４　（ｄ，　Ｊ　＝　０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　－　７．８４　（ｍ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．０　－　４．４　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２　－３．４８　（ｍ，　１Ｈ），　２．２７　－　２．３９　（ｍ，　２Ｈ），　２．０６　－　２．１７　（ｍ，　１Ｈ），　１．９７　－　２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　１．５９　（ｓ，　３Ｈ），　１．４９　（ｓ，　１２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　[Ｍ＋Ｈ]$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４０８．１、実測値　４０８．１．

ステップ３：６－ブロモ－２－（２，２－ジメチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－ブロモインダゾール－２－イル）－２，２－ジメチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．４９０ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２ｍＬ）、及びＴＦＡ（２ｍＬ、２６．０ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、６－ブロモ－２－（２，２－ジメチル－４－ピペリジル）インダゾール（１５０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。

ステップ４：６－ブロモ－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の６－ブロモ－２－（２，２－ジメチル－４－ピペリジル）インダゾール（１５０ｍｇ、０．４８７ｍｍｏｌ）の混合物を、Na_2CO_3でｐＨ＝７に調整し、次いでＡｃＯＨ（０．０２ｍＬ、０．３５０ｍｍｏｌ）、ＨＣＨＯ（３０ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）、及び$Na(CN)BH_3$（９０．０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１３％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、６－ブロモ－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール（１５０ｍｇ、９５．７％収率）を無色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　[Ｍ＋Ｈ]$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２４．１、実測値　３２４．０．

ステップ５：６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－ブロモ－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール（１１０ｍｇ、０．３４１ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－ＤＣＭ（３３．０ｍｇ、０．０４０４ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１３０ｍｇ、０．５１２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を密閉し、真空下で脱気し、N_2で３回パージし、次いで窒素雰囲気下、１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（３０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４＊２ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１３％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、６

－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール（１３０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７０．３、実測値　３７０．２．

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ジオキサン（４ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中の６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール（１３０ｍｇ、０．３５２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、０．４６３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１４６ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－ＤＣＭ（４０ｍｇ、４９．０μｍｏｌ）の混合物を窒素下、１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１４％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、粗製）を褐色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４３９．３、実測値　４３９．３．

ステップ７：６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（７０．０ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１ｍＬ）、及びＴＦＡ（１ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール（５０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。

ステップ８：６－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール（５０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）の混合物を、Na_2CO_3でｐＨ＝７に調整し、次いで$NaBH_4$（１０ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと加えた。得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｐｈｅｒｃｉａｌ　Ｃ１８、６０ｇ、４０－６０μｍ、１２０Å；０～６０％のＭｅＣＮを含むＭｅＣＮ／水（０．０５ｖ　％NH_3－H_2O）、３５ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、６－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール（３０ｍｇ、５９．６％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１４．３、実測値　３１４．３．

ステップ９：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート）の合成

６－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール（３０．０ｍｇ、８８．１μｍｏｌ）、２－［［６－［ビス

（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－エチル－３－ピリジル］アミノ］－２－オキソ－酢酸（４０ｍｇ、９７．７μｍｏｌ）、ＤＭＦ（２ｍＬ）、ＨＡＴＵ（４０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．０５ｍＬ、０．２８７ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート（６０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。

ステップ１０：Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート（６０ｍｇ、８２．０μｍｏｌ）、及びＨＣｌ／ＭｅＯＨ（４Ｍ、３ｍＬ）の混合物を、２０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物をNH_3－H_2O（１２Ｎ）でｐＨ＝８に調整し、次いで混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：２＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　７５＊４０ｍｍ＊３ｕｍ；移動相Ａ：NH_4HCO_3を含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で３５％～６５％のＢ、０分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２５ｍｇ、５７．４％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$　ｍ／ｚ：計算値　５３２．３、実測値　５３２．３．

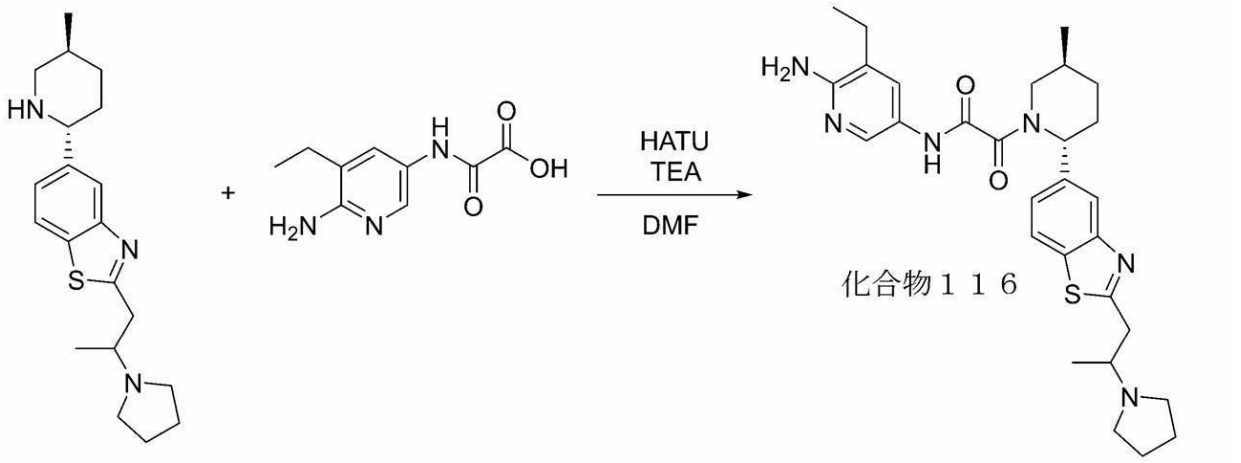
ステップ１１：Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１０９）の合成

Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２５．０ｍｇ、４７．０μｍｏｌ）を、ＳＦＣ－２２（機器：Ｂｅｒｇｅｒ、ＭＵＬＴＩＧＲ　ＡＭ－ＩＩ；カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ＊１０μｍ）；移動相：超臨界ヘキサン－ＩＰＡ（０．１％NH_3、ＭｅＯＨ　ｖ％）＝５０／５０；流量：８０ｍＬ／分；カラム温度：３８℃；ノズル圧力：１００ｂａｒ；ノズル温度：６０℃；蒸発器温度：２０℃；トリマー温度：２５℃；波長：２２０ｎｍ）により精製した。画分を減圧下で濃縮し、次いで一晩凍結乾燥して、Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１１．４ｍｇ、４５．６％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－d_4）　δ　ｐｐｍ　８．１８　－　８．３１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９０　－　８．１５　（ｍ，　１Ｈ），　７．６１　－　７．８０　（ｍ，　２Ｈ），　７．４３　－　７．６０　（ｍ，　１Ｈ），　７．０２　－　７．１８　（ｍ，　１Ｈ），　５．４０　－　５．８０　（ｍ，　１Ｈ），　３．７３　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１３．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．３７　－　３．５１　（ｍ，　１Ｈ），　２．７２　－　２．９０　（ｍ，　２Ｈ），　２．３９　－　２．５７　（ｍ，　２Ｈ），　２．３３　（ｓ，　５Ｈ），　２．２１　（ｂｒ　ｓ，　３Ｈ），　１．９０　－　２．１１　（ｍ，　４Ｈ），　１．４７　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１０．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．２６　（ｓ，　５Ｈ），　１．

１７（ｓ，４Ｈ），１．１４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ５３２．３、実測値 ５３２．３；ＨＰＬＣ：１００％@２５４ ｎｍ．

実施例５．化合物１１６ Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化２８】



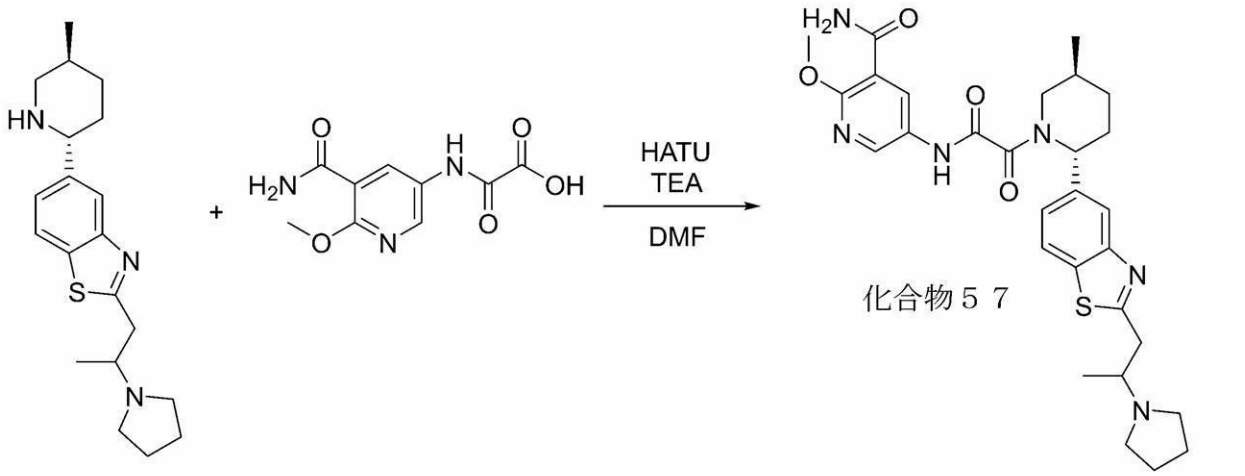
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－（２－ピロリジン－１－イルプロピル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（３００．００ｍｇ、８７３．２９μｍｏｌ）、２－［（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）アミノ］－２－オキソ－酢酸（２２８．３７ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（３５３．４７ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ、４８６．８８μＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（４４８．２７ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム ２５－２５－５５％ ０－１－６分H_2O／ＭｅＣＮ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ） 標的質量５３４ カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８ ５ｕｍ １３０ Ａ）により精製して、７２ｍｇ（８４％）の粗生成物を得て、これをシス不純物からＳＦＣ（Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ ＰＥＩ（１９＊１００、５ｍｋｍ） 流量５０ｍｌ／分）により精製して、Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－ピロリジン－１－イルプロピル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２７ｍｇ、５０．４９μｍｏｌ、５．７８％収率）を得た。

化合物１１６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）１．０７（ｍ，９Ｈ），１．３６（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｓ，５Ｈ），１．８７（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｍ，４Ｈ），２．６１（ｍ，４Ｈ），２．９５（ｍ，１Ｈ），３．１３（ｍ，２Ｈ），４．０４（ｍ，１Ｈ），５．６４（ｍ，３Ｈ），７．３６（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｍ，２Ｈ），１０．５５（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５３４．２；実測値 ５３５．２；Ｒｔ＝２．０２４分．

実施例６．化合物５７ ２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－（ピロリジン－１－イル）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化２９】



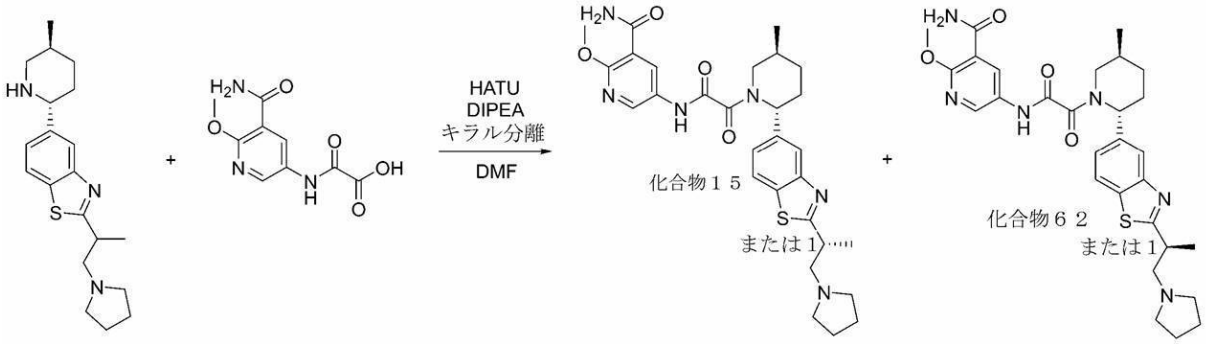
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－（２－ピロリジン－１－イルプロピル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．２ｇ、５８２．１９μｍｏｌ）、２－［（５－カルバモイル－６－メトキシ－３－ピリジル）アミノ］－２－オキソ－酢酸（１６７．１０ｍｇ、６９８．６３μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（２３５．６５ｍｇ、２．３３ｍｍｏｌ、３２４．５９μＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（２８７．７８ｍｇ、７５６．８５μｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣ（デバイス（移動相、カラム）：システム　１５－６５％　０－５分　H_2O／ＭｅＣＮ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）　標的質量３９１．３６　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、１００ｍｇの粗生成物を得て、これをシス不純物から精製して（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；ヘキサン－ＭｅＯＨ－ＩＰＡ、５０－２５－２５；１２ｍｌ／分）、２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（２－ピロリジン－１－イルプロピル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（６９ｍｇ、１２２．１９μｍｏｌ、２０．９９％収率）を得た。

化合物５７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　１．０４　（ｍ，　３Ｈ），　１．１８　（ｍ，　２Ｈ），　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．７９　（ｍ，　６Ｈ），　２．２５　（ｍ，　２Ｈ），　２．８６　（ｍ，　５Ｈ），　３．４１　（ｍ，　３Ｈ），　３．９４　（ｍ，　５Ｈ），　５．５０　（ｍ，　１Ｈ），　７．４０　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．７３　（ｍ，　２Ｈ），　７．８８　（ｍ，　１Ｈ），　８．０７　（ｍ，　１Ｈ），　８．５１　（ｍ，　２Ｈ），　１１．０８　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５６４．２；実測値　５６５．２；Ｒｔ＝２．４２３分．

実施例７．化合物６２及び化合物１５　２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化３０】



５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＥＥＥにより得た。

５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．２ｇ、５８２．１９μｍｏｌ）、２－［（５－カルバモイル－６－メトキシ－３－ピリジル）アミノ］－２－オキソ－酢酸（１３９．２５ｍｇ、５８２．１９μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２２５．７３ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、３０４．２２μＬ）を２５℃で一緒に混合して撹拌した。ＨＡＴＵ（２８７．７８ｍｇ、７５６．８５μｍｏｌ）をそれに加え、得られた反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣクロマトグラフィー（デバイス（移動相、カラム）：システム　６０－６０－８０％　０－１－６分　H_2O／ＭｅＯＨ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）　ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、粗生成物（１０３．８ｍｇ）を得た。

得られた粗生成物をキラルカラムクロマトグラフィー（カラム：ＣｈｉｒａｌｐａｋＩＣ－ＩＩＩ（２５０＊２１ｍｍ、５ｍｋｍ）、ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、１０ｍｌ／分）して、２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（１Ｓ）－１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（０．０３９９６ｇ、７０．７６μｍｏｌ、１２．１５％収率）（ＲＴ＝５１．０９分）、及び２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（１Ｒ）－１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（０．０３９０８ｇ、６９．２１μｍｏｌ、１１．８９％収率）（ＲＴ＝９８．８７分）を得た。

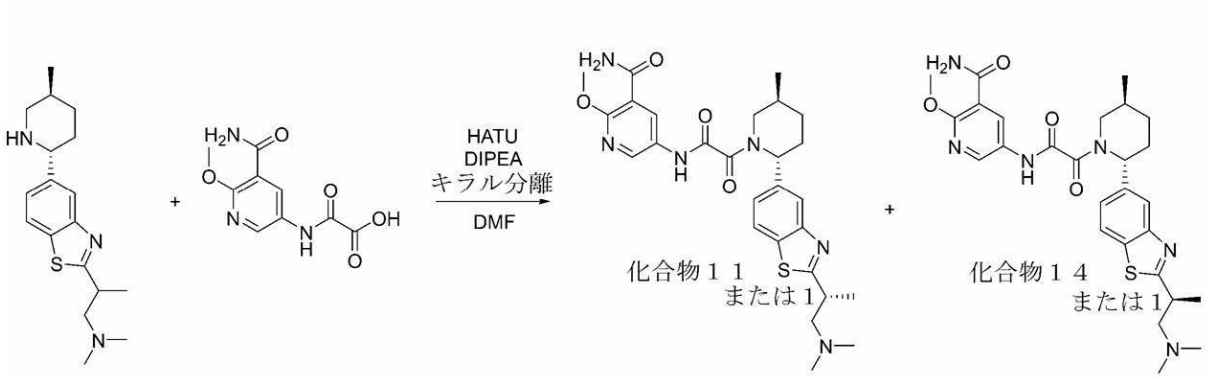
分析用条件（カラム：ＩＣ、移動相としてＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、０．６ｍｌ／分）における化合物６２のＲｅｌ時間は４１．１４分、化合物１５については８０．２１分であった。

化合物６２：保持時間：４１．１４分

１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　５００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０４　（ｍ，　３Ｈ），　１．３７　（ｍ，　４Ｈ），　１．６９　（ｍ，　５Ｈ），　１．８８　（ｍ，　１Ｈ），　２．１４　（ｍ，　１Ｈ），　２．３１　（ｍ，　１Ｈ），　２．５８　（ｍ，　４Ｈ），　２．６３　（ｍ，　１Ｈ），　２．８３　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２　（ｍ，　２Ｈ），　３．９４　（ｍ，　４Ｈ），　５．４９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３７　（ｍ，　１Ｈ），　７．７２　（ｍ，　２Ｈ），　７．８７　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　（ｍ，　１Ｈ），　８．５１　（ｍ，　２Ｈ），　１１．０７　（ｍ，　１Ｈ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５６４．２；実測値　５６５．２；Ｒｔ＝２．３１５分．

化合物１５：保持時間：８０．２１分
１Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，５００ ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）１．０４（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｍ，４Ｈ），１．６６（ｍ，５Ｈ），１．８８（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｍ，３Ｈ），２．５８（ｍ，６Ｈ），２．８３（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｍ，４Ｈ），５．４９（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｍ，２Ｈ），７．８８（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｍ，１Ｈ），８．４９（ｍ，２Ｈ），１１．０７（ｍ，１Ｈ）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５６４．２；実測値 ５６５．２；Ｒｔ＝２．３１１分．
実施例８．化合物１４及び化合物１１ ５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド
【化３１】



Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－１－アミンの合成を３ＰＰＰにより得た。
ＤＭＦ（８ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－２－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］プロパン－１－アミン（０．１ｇ、３１４．９７μｍｏｌ）、２－［（５－カルバモイル－６－メトキシ－３－ピリジル）アミノ］－２－オキソ－酢酸（０．０９ｇ、３７６．２８μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１４８．４０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、０．２ｍＬ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．１５ｇ、３９４．５０μｍｏｌ）を５～１０℃で加えた。得られた反応混合物を２５℃で２４時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣクロマトグラフィー（デバイス（移動相、カラム）：システム ４０－４０－８５％ ０－１－６分 H_2O／ＭｅＯＨ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ） 標的質量５３８ カラム：ＹＭＣ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ １００×２０ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、粗生成物（７５ｍｇ）を得た。
得られた粗生成物をキラルカラムクロマトグラフィー（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ－ＩＩＩ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）、ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、１０ｍｌ／分）により精製して、２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（^{1}Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（３０ｍｇ、５５．６９μｍｏｌ、１７．６８％収率）、及び２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（^{1}Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）－１－メチル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（３０ｍｇ、５５．６９μｍｏｌ、１７．６８％収率）を得た。
分析用条件（カラム：ＩＣ、移動相としてＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、０．６ｍｌ

／分）における化合物１４のＲｅｌ時間は７０．３８分、化合物１１については３４．６２分であった。

化合物１４：保持時間：７０．３８分

１Ｈ　ＮＭＲ（６００　ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ　１．００－１．０９（ｍ，３Ｈ），１．３１－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．６８－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．９６（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｓ，６Ｈ），２．２６－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．８６（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．４９－４．０５（ｍ，４Ｈ），５．２６－５．７４（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．０７（ｍ，１Ｈ），８．３９－８．４９（ｍ，１Ｈ），８．４９－８．６１（ｍ，１Ｈ），１１．０２－１１．１４（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３８．２；実測値　５３９．２；Ｒｔ＝１．０４０分．

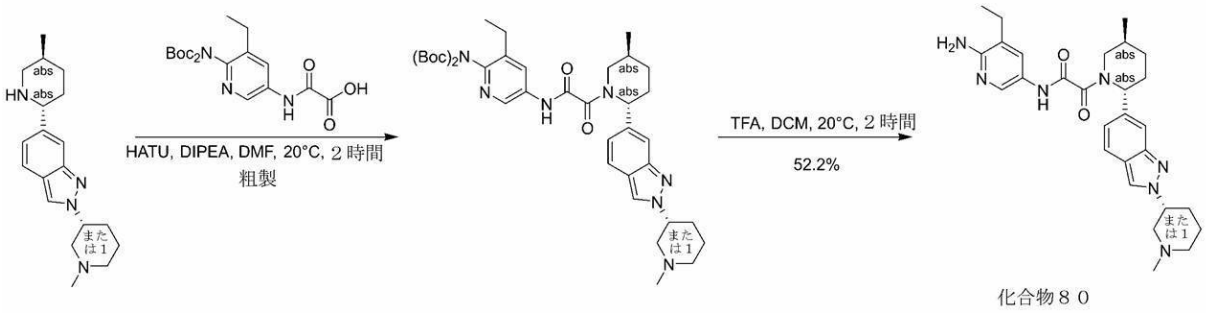
化合物１１：保持時間：３４．６２分

１Ｈ　ＮＭＲ（６００　ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ　１．００－１．０８（ｍ，３Ｈ），１．３１－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．９４（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｓ，６Ｈ），２．２７－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．８８（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．５０－４．０５（ｍ，４Ｈ），５．２８－５．７４（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．９２（ｍ，１Ｈ），８．０１－８．０８（ｍ，１Ｈ），８．３９－８．４９（ｍ，１Ｈ），８．４９－８．６１（ｍ，１Ｈ），１０．９７－１１．１５（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３８．２；実測値　５３９．２；Ｒｔ＝１．０３７分．

実施例９．化合物８０　Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド

【化３２】



化合物８０

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメートの合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］インダゾール（４０ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）、及び２－［［６－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－エチル－３－ピリジル］アミノ］－２－オキソ－酢酸（６０．００ｍｇ、０．１４７ｍｍ

ｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（５８ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（７０．０μＬ、０．４０２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート（９０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。

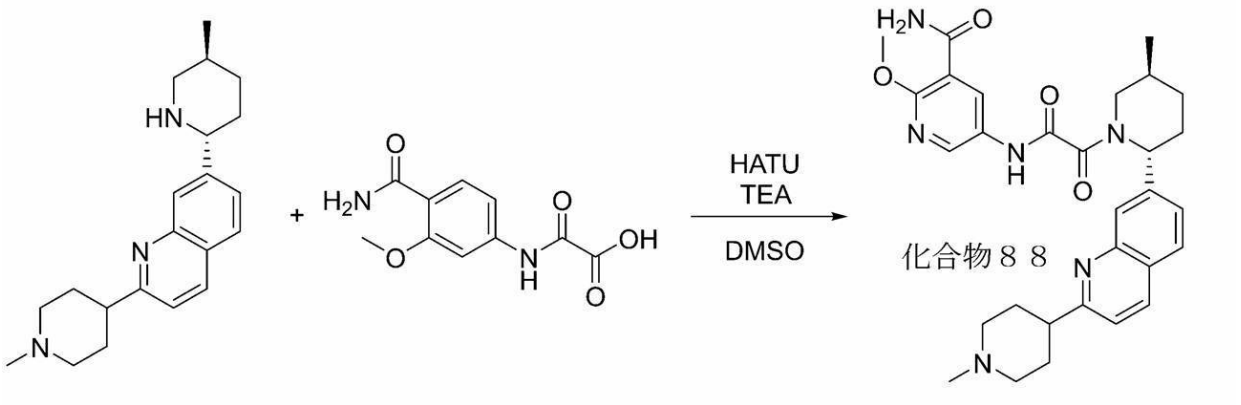
ステップ２：Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物８０）の合成

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート（９０ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２ｍＬ）、及びＴＦＡ（２ｍＬ、２６．０ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をNH_3-H_2O（１２Ｎ）溶液でｐＨ＝８に調整した。混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：２＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　C_{18}　７５＊４０ｍｍ＊３ｕｍ；移動相Ａ：０．０５％NH_3-H_2Oを含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で３２％～６２％のＢ、０分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製した。

化合物８０：Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（３３．６ｍｇ、トランス相対化学での単一の未知の鏡像異性体、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－d_4）　δ　ｐｐｍ　８．２９　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．１１　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　７．７１　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　８．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４１　－　７．６７　（ｍ，　２Ｈ），　７．０２　－　７．１７　（ｍ，　１Ｈ），　５．３５　－　５．８０　（ｍ，　１Ｈ），　３．６７　－　４．１０　（ｍ，　１Ｈ），　３．４１　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０９　－　３．２４　（ｍ，　１Ｈ），　２．８８　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１１．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．４６　－　２．６１　（ｍ，　２Ｈ），　２．１２　－　２．４４　（ｍ，　７Ｈ），　１．６９　－　２．１１　（ｍ，　６Ｈ），　１．４４　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１０．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．２４　（ｂｒ　ｔ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　１．０９　－　１．２０　（ｍ，　４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　$[M+H]^+$　ｍ／ｚ：計算値５０４．３、実測値　５０４．３；ＨＰＬＣ：１００％@２５４　ｎｍ；ＳＦＣ：９９．７％ｅｅ．

実施例１０．化合物８８　２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化３３】



２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリンの合成を３ＲＲＲにより得た。

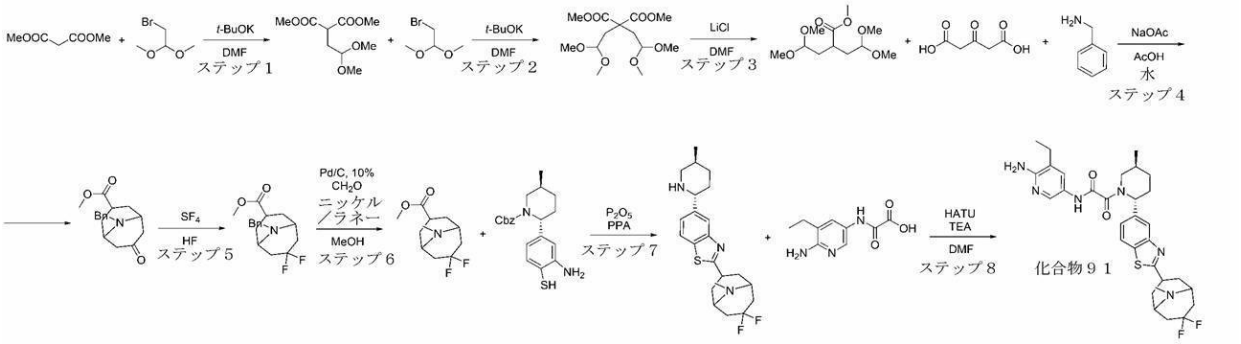
前段階からの粗生成物２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン（１００．００ｍｇ、２１６．４０μｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中のＴＥＡ（１０９．４９ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１５０．８１μＬ）と混合し、次に２－［（５－カルバモイル－６－メトキシ－３－ピリジル）アミノ］－２－オキソ－酢酸（６２．１１ｍｇ、２５９．６８μｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（９８．７４ｍｇ、２５９．６８μｍｏｌ）を加え、一晩撹拌した。ＲＭを水で処理し、所望の生成物を濾過し、水で洗浄し、ＭｅＯＨに溶解し、次いでＨＰＬＣ（２－１０分　３０％水　ＭｅＣＮ＋ＦＡ　３０／分；ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ　カラム　ＳｕｎＦｉｒｅ　１９＊１００ｍｍ）に供した。２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－７－キノリル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（２８．２ｍｇ、４７．７４μｍｏｌ、２２．０６％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。

化合物８８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０５　（ｄｄ，　３Ｈ），　１．３９　（ｔ，　１Ｈ），　１．７２　（ｄ，　１Ｈ），　１．９０　（ｄ，　５Ｈ），　２．１３　（ｄ，　２Ｈ），　２．２７　（ｄ，　３Ｈ），　２．３４　（ｓ，　１Ｈ），　２．８４　（ｄ，　２Ｈ），　２．９６　（ｓ，　２Ｈ），　３．９４　（ｄ，　４Ｈ），　５．５７　（ｄ，　１Ｈ），　７．４９　（ｍ，　２Ｈ），　７．７８　（ｍ，　３Ｈ），　７．９４　（ｄｄ，　１Ｈ），　８．２４　（ｍ，　２Ｈ），　８．５２　（ｍ，　２Ｈ），　１１．１０　（ｄ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５４４．２；実測値　５４５．２；Ｒｔ＝２．２６６分

実施例１１．化合物９１　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（７，７－ジフルオロ－９－メチル－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化３４】



ステップ１：ジメチル２－（２，２－ジメトキシエチル）マロネートの合成

ジメチルプロパンジオエート（１３．７ｇ、１０３．７０ｍｍｏｌ、１１．８５ｍＬ）を、ＤＭＦ（１５０ｍＬ）に懸濁し、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１２．２２ｇ、１０８．８８ｍｍｏｌ）をそれに加えた。添加が終了したら、温度を６０℃まで上げ、２－ブロモ－１，１－ジメトキシ－エタン（１７．５３ｇ、１０３．７０ｍｍｏｌ、１２．２６ｍＬ）をそれに加えた。温度を９０℃まで上げ、一晩維持した。反応混合物をH_2O（５００ｍｌ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍｌ）で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、ジメチル２－（２，２－ジメトキシエチル）プロパンジオエート（１７．８ｇ、粗製）を得た。

^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）２．１８（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｓ，６Ｈ），３．５５（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｓ，６Ｈ），４．３６（ｍ，１Ｈ）．

ステップ２：ジメチル２，２－ビス（２，２－ジメトキシエチル）マロネートの合成

ジメチル２－（２，２－ジメトキシエチル）プロパンジオエート（１６．４ｇ、７４．４７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１３０．３２ｍＬ）に懸濁し、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（８．７７ｇ、７８．１９ｍｍｏｌ）をそれに加えた。添加が終了したら、温度を６０℃まで上げ、２－ブロモ－１，１－ジメトキシ－エタン（１２．５９ｇ、７４．４７ｍｍｏｌ、８．８０ｍＬ）をそれに加えた。温度を１２０℃まで上げ、一晩維持した。反応混合物を室温まで冷却し、H_2O（２００ｍｌ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３ｘ１００ｍｌ）で抽出し、有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、ジメチル２，２－ビス（２，２－ジメトキシエチル）プロパンジオエート（１７．７５ｇ、粗製）を得た。

^1H ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）２．２５（ｍ，４Ｈ），３．２８（ｓ，１２Ｈ），３．６６（ｓ，６Ｈ），４．３８（ｍ，２Ｈ）．

ステップ３：メチル２－（２，２－ジメトキシエチル）－４，４－ジメトキシブタノエートの合成

ジメチル２，２－ビス（２，２－ジメトキシエチル）プロパンジオエート（１７．７５ｇ、５７．５７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１５０ｍＬ）に溶解し、塩化リチウム（塩）（４．８８ｇ、１１５．１４ｍｍｏｌ）をそれに加えた。温度を１５０℃まで上げ、一晩維持した。反応混合物を室温まで冷却し、H_2O（２００ｍｌ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３ｘ１５０ｍｌ）で抽出し、有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、メチル２－（２，２－ジメトキシエチル）－４，４－ジメトキシ－ブタノエート（１１．６５ｇ、粗製）を得た。

^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）１．７４（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｓ，１２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），４．３７（ｍ，２Ｈ）．

ステップ４：メチル９－ベンジル－７－オキソ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン

－３－カルボキシレートの合成
酢酸（１０ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）の混合物中のメチル２－（２，２－ジメトキシエチル）－４，４－ジメトキシ－ブタノエート（５．５ｇ、２１．９７ｍｍｏｌ）を、１時間還流加熱し、次いで室温まで冷却した。フェニルメタンアミン（２．３５ｇ、１６．４０ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、及び３－オキソペンタン二酸（３．２１ｇ、２１．９７ｍｍｏｌ）、無水酢酸ナトリウム（８．１１ｇ、９８．８９ｍｍｏｌ、５．３１ｍＬ）、及び水（５０ｍＬ）を加え、反応物を５０℃で１６時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、K_2CO_3　５０％を使用してｐＨ＝６．８に酸性化し、混合物を酢酸エチル（３×３０）で抽出し、合わせた有機画分をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、メチル９－ベンジル－３－オキソ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－カルボキシレート（３．５ｇ、１２．１８ｍｍｏｌ、５５．４３％収率）を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ；１２０ｇ　SiO_2、０～１００％のＨＥＸ－ＥｔＯＡｃ、流量＝８０ｍＬ／分、ｃｖ＝１０．１）により精製した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２８７．２；実測値　２８８．２；Ｒｔ＝０．７３８分．
ステップ５：メチル９－ベンジル－７，７－ジフルオロ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－カルボキシレートの合成
メチル９－ベンジル－３－オキソ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－カルボキシレート（２．５ｇ、８．７０ｍｍｏｌ）、及びＨＦ（５ｍＬ）を、ハステロイオートクレーブに入れた。それを－１９６℃まで冷却し、真空化し、大部分の四フッ化硫黄（２．８２ｇ、２６．１０ｍｍｏｌ）を縮合した。オートクレーブを２０℃で１０時間保持し、気体生成物を放出し、反応混合物をK_2CO_3／H_2Oに注いだ。生成物をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた抽出物を水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、蒸発させて、メチル９－ベンジル－３，３－ジフルオロ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－カルボキシレート（２．４ｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０９．２；実測値　３１０．２；Ｒｔ＝０．８３８分．
ステップ６：メチル７，７－ジフルオロ－９－メチル－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－カルボキシレートの合成
前段階のラネーニッケルからの硫黄不純物を中和するために、活性触媒（４ｇ、８．０８ｍｍｏｌ）を、４０ｍＬのＭｅＯＨ中のメチル９－ベンジル－７，７－ジフルオロ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－カルボキシレート（２．５ｇ、８．０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加えた。得られた懸濁液を室温で１８時間撹拌した。完了後、反応混合物を少量のシリカゲルを通して濾過し、減圧下で蒸発させて、１．２ｇの黄色の油を得た。次いで、油をＭｅＯＨ（２５．００ｍＬ）に溶解し、パラジウム、１０％炭素上、タイプ４８７、乾燥（８６．００ｍｇ、８０８．１５μｍｏｌ）、及び７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（２．４３ｇ、８０．８１ｍｍｏｌ、２．２４ｍＬ）を撹拌溶液に加えた。得られた懸濁液をH_2（１ａｔｍ）下２０℃で２００時間撹拌した。変換を、毎日アリコートによってモニタリングした。完全な変換後、得られた懸濁液を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、メチル７，７－ジフルオロ－９－メチル－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－カルボキシレート（０．６２５ｇ、粗製）を得た。
ＧＣＭＳ：［Ｍ］：計算値　２３３．２；実測値　２３３．２；Ｒｔ＝７．８８６分．
ステップ７：２－（７，７－ジフルオロ－９－メチル－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
五酸化リン（Ｖ）（２ｇ、１４．０９ｍｍｏｌ、８６９．５７μＬ）を、リン酸（１．７０ｇ、１４．７４ｍｍｏｌ、１ｍＬ、８５％純度）中のメチル７，７－ジフルオロ－９－メチル－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－カルボキシレート（５６ｍｇ、２４０．０８μｍｏｌ）の撹拌溶液に少しずつ加えた。溶液が均質になった後、ベンジル

（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－アミノ－４－スルファニル－フェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（８５．５８ｍｇ、２４０．０８μｍｏｌ）をそれに加えた。得られた混合物を１２０℃で１８時間撹拌した。次いで、それを冷却し、水／砕いた氷で希釈し、２０％ＮａＯＨ水溶液でｐＨ　１０に塩基化した。得られたスラリーをＤＣＭ（２×１５ｍｌ）で抽出した。有機層を分離し、K_2CO_3上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（７，７－ジフルオロ－９－メチル－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－イル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（９０ｍｇ、２２１．９２μｍｏｌ、９２．４４％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４０５．２；実測値　４０６．２；Ｒｔ＝０．６１２分．

ステップ８：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（７，７－ジフルオロ－９－メチル－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物９１）の合成

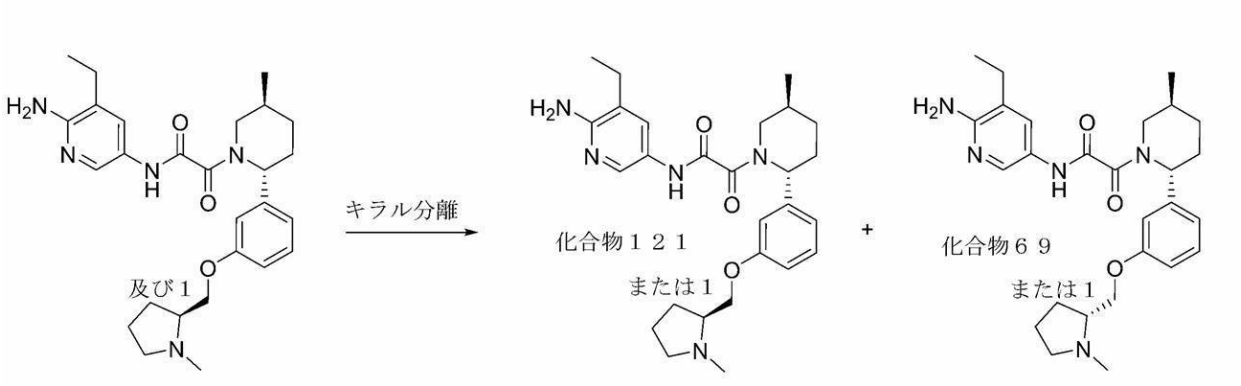
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（７，７－ジフルオロ－９－メチル－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－イル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（９０．００ｍｇ、２２１．９２μｍｏｌ）、２－［（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）アミノ］－２－オキソ－酢酸（５１．０７ｍｇ、２４４．１２μｍｏｌ）、及びＴＥＡ（８９．８３ｍｇ、８８７．６９μｍｏｌ、１２３．７３μＬ）の撹拌混合物に、ＨＡＴＵ（９７．０４ｍｇ、２５５．２１μｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を３０℃で４時間撹拌した。次いで、それをＨＰＬＣ（第１の実行：４０－６５％　０－５分　H_2O／ＭｅＣＮ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５ｕｍ．第２の実行：１０－６０％　０－５分　H_2O／ＭｅＣＮ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５ｕｍ．第３の実行：５－３０％　０－５分　H_2O／ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　１８　ＳＭＢ１００－５Ｔ　１００×１９ｍｍ　５ｕｍ）に供して、Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（７，７－ジフルオロ－９－メチル－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１２．８ｍｇ、１９．９１μｍｏｌ、８．９７％収率、ＨＣＯＯＨ）を得た。

化合物９１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．９９　－　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．０６　－　１．１７　（ｍ，　３Ｈ），　１．２６　－　１．４６　（ｍ，　１Ｈ），　１．６３　－　１．７７　（ｍ，　１Ｈ），　１．７９　－　１．９２　（ｍ，　１Ｈ），　１．９１　－　２．０２　（ｍ，　２Ｈ），　２．０５　－　２．２３　（ｍ，　５Ｈ），　２．２６　－　２．４２　（ｍ，　５Ｈ），　２．４２　－　２．４５　（ｍ，　３Ｈ），　２．７０　－　３．０９　（ｍ，　１Ｈ），　３．１８　－　３．２３　（ｍ，　２Ｈ），　３．４７　－　３．５２　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．７８　－　３．８９　（ｍ，　１Ｈ），　４．０１　－　４．０７　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．２４　－　５．６１　（ｍ，　１Ｈ），　５．６２　－　５．７７　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．５７　（ｍ，　１Ｈ），　７．８３　－　７．９３　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　－　８．１７　（ｍ，　２Ｈ），　１０．４３　－　１０．６５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５９６．２；実測値　５９７．２；Ｒｔ＝１．３２３分．

実施例１２．化合物６９及び化合物１２１　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化３５】



ラセミＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［［ｒａｃ－（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（４７．１ｍｇ、９８．２０μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０．流量：１２ｍＬ／分）して、Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［［ｒｅｌ－（２Ｒ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１６．５５ｍｇ、３４．５１μｍｏｌ、３５．１４％収率）（ＲＴ＝４８．６６分）、及びＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［［ｒｅｌ－（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］フェニル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２２．９７ｍｇ、４７．８９μｍｏｌ、４８．７７％収率）（ＲＴ＝１５．５１分）を得た。

分析用条件（カラム：ＩＡ、移動相としてＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、０．６ｍｌ／分）における化合物６９のＲｅｌ時間は３７．５１分、化合物１２１については１２．９９分であった。

化合物６９：保持時間：３７．５１分

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９９　－　１．０３　（ｍ，　３Ｈ），　１．０７　－　１．１３　（ｍ，　３Ｈ），　１．２７　－　１．３６　（ｍ，　１Ｈ），　１．５５　－　１．６９　（ｍ，　４Ｈ），　１．７９　－　２．０５　（ｍ，　３Ｈ），　２．１４　－　２．２４　（ｍ，　２Ｈ），　２．３２　－　２．３４　（ｍ，　３Ｈ），　２．３９　－　２．４１　（ｍ，　１Ｈ），　２．７５　－　３．２６　（ｍ，　３Ｈ），　３．４０　－　４．０２　（ｍ，　４Ｈ），　５．０８　－　５．５７　（ｍ，　１Ｈ），　５．５７　－　５．６７　（ｍ，　２Ｈ），　６．７５　－　６．９２　（ｍ，　３Ｈ），　７．２４　－　７．３２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４１　－　７．５４　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　－　８．０８　（ｍ，　１Ｈ），　１０．４７　－　１０．５５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４７９．２；実測値　４８０．２；Ｒｔ＝０．８７３分．

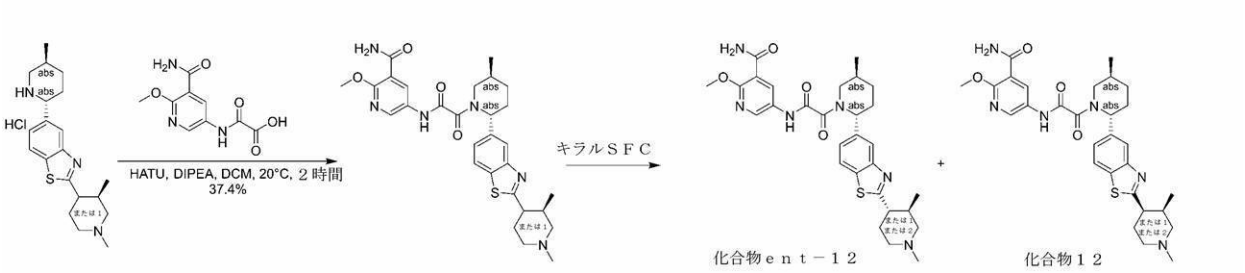
化合物１２１：保持時間：１２．９９分

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９５　－　１．０３　（ｍ，　３Ｈ），　１．０６　－　１．１４　（ｍ，　３Ｈ），　１．２５　－　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．５４　－　１．６９　（ｍ，　４Ｈ），　１．７７　－　２．２５　（ｍ，　６Ｈ），　２．２８　－　２．３４　（ｍ，　３Ｈ），　２．３８　－　２．４２　（ｍ，　１Ｈ），　２．７３　－　３．２７　（ｍ，　３Ｈ），　３．４４　－　４．０４　（ｍ，　３Ｈ），　５．０８　－　５．５６　（ｍ，　１Ｈ），　５．５６　－　５．６９　（ｍ，　２Ｈ），　６．７８　－　６．９３　（ｍ，　３Ｈ），　７．２４　－　７．３０　（ｍ，　１Ｈ），　７．４１　－　７．５１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－

８．１０（ｍ，１Ｈ），１０．４７－１０．５９（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ４７９．２；実測値 ４８０．２；Ｒｔ＝０．８７２分．

実施例１３．化合物１２ ２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物ｅｎｔ－１２）、及び２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド

【化３６】



ステップ１：２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミドの合成

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－［（５－カルバモイル－６－メトキシ－３－ピリジル）アミノ］－２－オキソ－酢酸（８５ｍｇ、３５５．３７μｍｏｌ）、２－［ｒａｃ－（３Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（８０ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１３０ｍｇ、０．３４２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１３０μＬ、０．７４６ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。残渣を分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１ Ｌｉｑｕｉｄ Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ ３２２ Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ １５６ ＵＶ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｃ１８ ８０×４０ｍｍ×３μｍ；移動相Ａ：０．０５％NH_3－H_2Oを含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で４０％～７０％のＢ、０分間で１００％のＢを保持；流量：３０ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（５０ｍｇ、３７．４％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ５６５．３、実測値 ５６５．３

ステップ２：２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物ｅｎｔ－１２）、及び２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物１２）の合成

２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）を、キラルＳＦＣ（機器：Ｂｅｒｇｅｒ、ＭＵＬＴＩＧＲ

ＡＭ－ＩＩ；カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＯＤ　２５０×３０ｍｍ　Ｉ．Ｄ．１０μｍ；移動相：超臨界CO_2／ＥｔＯＨ（０．１％NH_3・H_2O、ｖ％）＝４０／４０；流量：８０ｍＬ／分；カラム温度：３８℃；ノズル圧力：１００ｂａｒ；ノズル温度：６０℃；蒸発器温度：２０℃；トリマー温度：２５℃；波長：２２０ｎｍ）により精製して、化合物ｅｎｔ－１２及び化合物１２を得た。

化合物ｅｎｔ－１２

２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－（３Ｒ，４Ｓ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（４０ｍｇ、ピーク１、保持時間＝３．６５１分、トランス相対化学での単一の未知の鏡像異性体、白色の固体）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－d_4）　δ　ｐｐｍ　８．３８　－　８．９０　（ｍ，　２　Ｈ），　７．８４　－　８．１１　（ｍ，　２　Ｈ），　７．４６　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１　Ｈ），　５．４３　－　５．９６　（ｍ，　１　Ｈ），　４．０２　－　４．２２　（ｍ，　３　Ｈ），　３．４０　－　３．８６　（ｍ，　１　Ｈ），　３．１３　（ｂｒ　ｔ，　Ｊ　＝　１３．３　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．８５　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　９．３　Ｈｚ，　１　Ｈ），　２．４７　（ｓ，　３　Ｈ），　１．７８　－　２．４２　（ｍ，　９　Ｈ），　１．４８　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１３．１　Ｈｚ，　１　Ｈ），　１．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３　Ｈ），　０．８８　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　３　Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５６５．３、実測値　５６５．３；ＨＰＬＣ：９９．９％@２５４ｎｍ；９８．８６％ｅｅ．

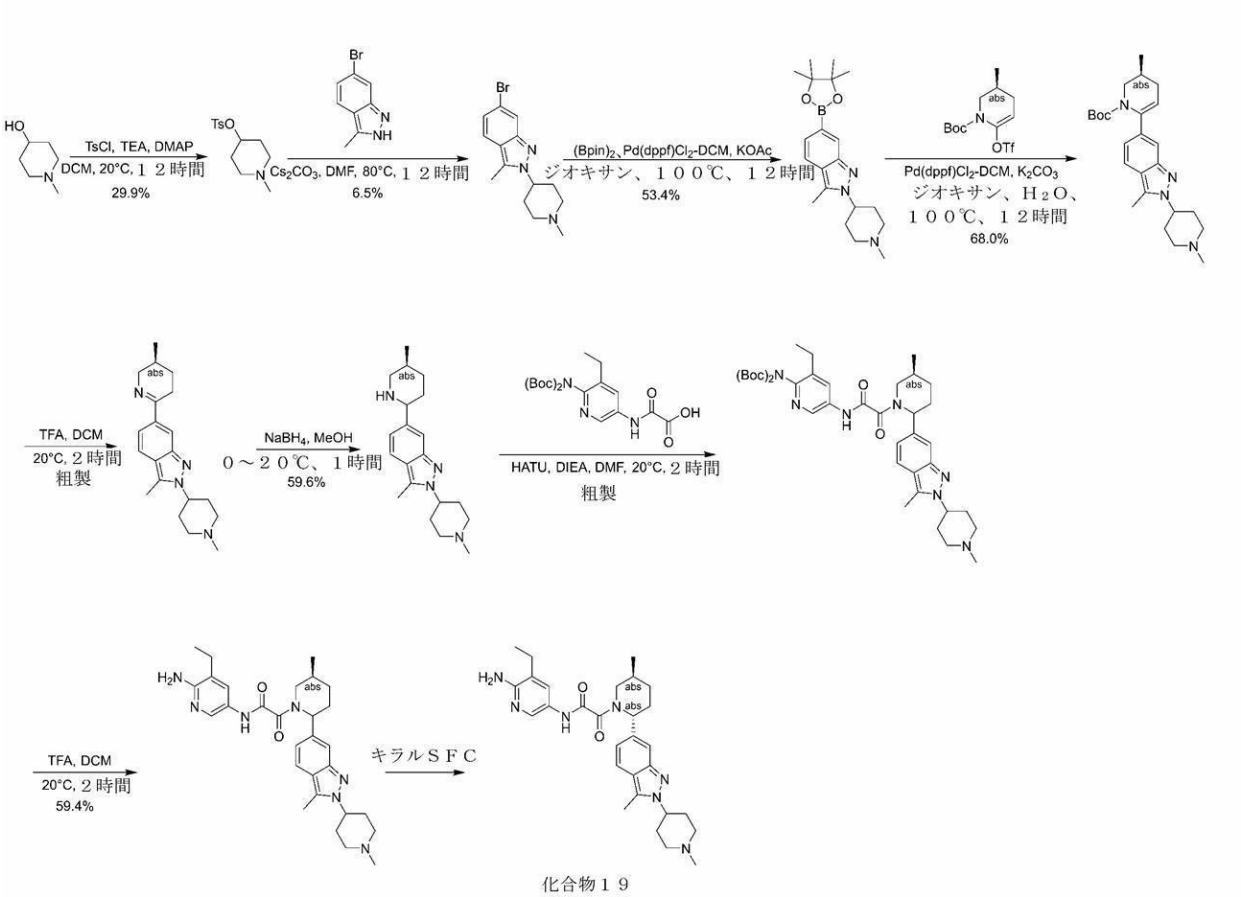
化合物１２

２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒｅｌ－３Ｒ，４Ｒ）－１，３－ジメチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（１１ｍｇ、ピーク２、保持時間＝４．１７７分、トランス相対化学での単一の未知の鏡像異性体、白色の固体）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－d_4）　δ　ｐｐｍ　８．３８　－　８．７２　（ｍ，　１　Ｈ），　７．８４　－　８．０６　（ｍ，　２　Ｈ），　７．２６　－　７．７１　（ｍ，　２　Ｈ），　５．３６　－　６．０４　（ｍ，　１　Ｈ），　３．９８　－　４．２７　（ｍ，　３　Ｈ），　３．３５　－　３．８８　（ｍ，　２　Ｈ），　２．７７　－　３．２７　（ｍ，　２　Ｈ），　１．８１　－　２．５８　（ｍ，　９　Ｈ），　１．４８　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１２．８　Ｈｚ，　１　Ｈ），　１．２８　（ｓ，　１　Ｈ），　１．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３　Ｈ），　０．９３　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３　Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ：計算値　５６５．３、実測値　５６５．４；ＨＰＬＣ：１００．０％@２５４ｎｍ；９９．４％ｅｅ．

実施例１４．化合物１９　Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド

【化３７】



化合物１９

ステップ１：（１－メチル－４－ピペリジル）４－メチルベンゼンスルホネートの合成

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の１－メチルピペリジン－４－オール（５ｇ、４３．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（０．１３０ｍｏｌ、１８．２ｍＬ）、ＤＭＡＰ（１．０６　ｇ、８．６８ｍｍｏｌ）、及び４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（９．１０ｇ、４７．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ＊２）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝４０ｍＬ／分、I_2）により精製して、（１－メチル－４－ピペリジル）４　－メチルベンゼンスルホネート（３．５ｇ、２９．９％収率）を無色の油として得た。

ステップ２：６－ブロモ－３－メチル－１－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾールの合成

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の６－ブロモ－３－メチル－２Ｈ－インダゾール（３ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）の溶液に、（１－メチル－４－ピペリジル）４－メチルベンゼンスルホネート（４．２１ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１３．９ｇ、４２．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下９０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ＊２）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、６－ブロモ－３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール（２．１ｇ、４７．９％収率）、及び６－ブ

ロモ－３－メチル－１－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール（２ｇ、粗製）の混合物を褐色の油として得て、これを分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：２＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　C_{18}　７５＊４０ｍｍ＊３μｍ；移動相Ａ：０．０５％NH_3－H_2Oを含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で３７％～６７％のＢ、２分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、６－ブロモ－３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール（１３０ｍｇ、６．５０％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，メタノール－d_4）　δ　ｐｐｍ　７．７０　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．９，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　４．４６　－　４．５７　（ｍ，　１Ｈ），　３．０５　－　３．１３　（ｍ，　２Ｈ），　２．６５　（ｓ，　３Ｈ），　２．３０　－　２．４３　（ｍ，　７Ｈ），　１．９１　－　２．１４　（ｍ，　２Ｈ）．

ステップ３：３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成

ジオキサン（５ｍＬ）中の６－ブロモ－３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール（１３０ｍｇ、０．４２１ｍｍｏｌ）の溶液に、$(Bpin)_2$（１５６ｍｇ、０．６１４ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１２５ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２－ＤＣＭ（３６ｍｇ、０．０４４１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素雰囲気下１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（３０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（８０ｍｇ、５３．４％収率）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５６．２、実測値　３５６．２．

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ジオキサン（３ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中の３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（８０ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１０５ｍｇ、０．３０４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（９０ｍｇ、０．６５１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－ＤＣＭ（２６ｍｇ、０．０３１８ｍｍｏｌ）の混合物を窒素下、１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（６５ｍｇ、６８．０％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４２５．３、実測値　４２５．３．

ステップ５：３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カル

ボキシレート（６５ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１ｍＬ）、及びＴＦＡ（１ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（５０ｍｇ、粗製）を褐色の油として得た。

ステップ６：３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾールの合成

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール（５０ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）の混合物を、Na_2CO_3でｐＨ＝７に調整し、次いで$NaBH_4$（１０ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと加えた。得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｐｈｅｒｃｉａｌ Ｃ１８、６０ｇ、４０－６０μｍ、１２０Å；０～５０％のＭｅＣＮを含むＭｅＣＮ／水（０．０５ｖ ％NH_3－H_2O）、２５ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（３０ｍｇ、５９．６％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ：計算値 ３２７．３、実測値 ３２７．２．

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメートの合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）－６－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（３０ｍｇ、９１．９μｍｏｌ）、及び２－［［６－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－エチル－３－ピリジル］アミノ］－２－オキソ－酢酸（４５ ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（４２ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０５０ｍＬ、０．２８７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート（７０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得て、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。

ステップ８：Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート（７０ｍｇ、９７．５μｍｏｌ）、ＤＣＭ（１ｍＬ）、及びＴＦＡ（１ｍＬ、１３．０ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をNH_3－H_2O（１２Ｎ）でｐＨ＝９に調整し、次いで混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ ＧＸ－２８１ Ｌｉｑｕｉｄ Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ ３２２ Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ １５６ ＵＶ検出器；カラム：２＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ C_{18} ７５＊４０ｍｍ＊３ｕｍ；移動相Ａ：０．０５％NH_3－H_2Oを含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：９．５分間で３２％～６２％のＢ、２分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［

３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（３０ｍｇ、５９．４％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５１８．３、実測値　５１８．３．

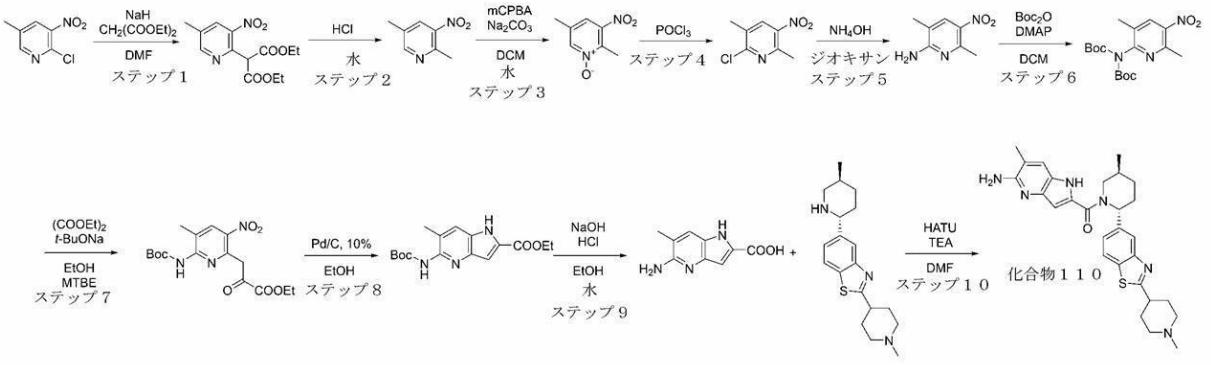
ステップ９：Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミドの合成

Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（３０ｍｇ、５７．９μｍｏｌ）を、ＳＦＣ（機器：Ｂｅｒｇｅｒ、ＭＵＬＴＩＧＲ　ＡＭ－ＩＩ；カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＳ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ＊５ｕｍ）；移動相：超臨界ヘキサン－ＩＰＡ（０．１％　NH_3、ＭｅＯＨ　ｖ％）＝６０／４０；流量：８０ｍＬ／分；カラム温度：３８℃；ノズル圧力：１００ｂａｒ；ノズル温度：６０℃；蒸発器温度：２０℃；トリマー温度：２５℃；波長：２２０ｎｍ）により精製した。画分を減圧下で濃縮し、次いで一晩凍結乾燥した。

化合物１９：Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－メチル－２－（１－メチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１７．８ｍｇ、トランス相対化学での単一の既知の鏡像異性体、ピーク２、保持時間：５．６６７分、白色の固体）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－d_4）　δ　ｐｐｍ　７．８７　－　８．１２　（ｍ，　１Ｈ），　７．６４　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　７．５２　（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），　６．９８　－　７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　５．３７　－　５．７８　（ｍ，１Ｈ），　３．７０　－　４．０７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　８．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．０８　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　８．９　Ｈｚ，　２Ｈ），２．６６　（ｂｒ　ｓ，　３Ｈ），　２．５２　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，２Ｈ），　２．３２　－　２．４５　（ｍ，　１０Ｈ），　１．９９　（ｂｒ　ｓ，　４Ｈ），　１．４６　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　１０．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．２５　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３Ｈ），　１．１３　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５１８．３、実測値　５１８．３；ＨＰＬＣ：１００％@２５４　ｎｍ；ＳＦＣ：９９．７％ｅｅ．

実施例１５．化合物１１０（５－アミノ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル）（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）メタノン

【化３８】



ステップ１：ジエチル２－（５－メチル－３－ニトロピリジン－２－イル）マロネートの合成

ＤＭＦ（２５０ｍＬ）中の水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（１２．１７ｇ、３０４．２３ｍｍｏｌ、６０％純度）の撹拌スラリーに、ジエチルマロネート

（４６．４１ｇ、２８９．７４ｍｍｏｌ、４３．９９ｍＬ）をアルゴン下、５～１０℃で滴下して加えた。次いで、ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の２－クロロ－５－メチル－３－ニトロ－ピリジン（２５ｇ、１４４．８７ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加え、反応混合物を８０℃までゆっくりと温め、この温度で５時間撹拌した。反応混合物を冷却し、水（１２００ｍｌ）に注ぎ、２Ｎ水性塩酸でｐＨ５～６に酸性化した。得られた混合物をＭＴＢＥ（２＊４００ｍｌ）で抽出した。合わせたＭＴＢＥ抽出物を水（３＊１００ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製ジエチル２－（５－メチル－３－ニトロ－２－ピリジル）プロパンジオエート（６４ｇ、粗製）を黄色の油（ジエチルマロネートとの混合物でほぼ純粋な生成物）として得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９６．２；実測値　２９７．２；Ｒｔ＝１．０８１分．

ステップ２：２，５－ジメチル－３－ニトロピリジンの合成

ジエチル２－（５－メチル－３－ニトロ－２－ピリジル）プロパンジオエート（６４ｇ、２１６．０２ｍｍｏｌ）を、塩酸、３６％　ｗ／ｗ水溶液（２９５．００ｇ、２．９１ｍｏｌ、２５０ｍＬ、３６％純度）、及び水（２５０ｍＬ）の混合物に加えた。得られた乳濁液を還流凝縮器で１２５℃で１５時間激しく撹拌した。次いで、得られた混合物（水素化ナトリウム（前のステップから）からの油状グリースを含む黄色の溶液）を冷却し、２０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ８に塩基性化した（砕いた氷を加え、４０℃未満の温度を維持した）。得られた油状生成物をジクロロメタン（２＊３００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製２，５－ジメチル－３－ニトロ－ピリジン（２２ｇ、１４４．５９ｍｍｏｌ、６６．９４％収率）を黄色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１５２．２；実測値　１５３．２；Ｒｔ＝０．８３５分．

ステップ３：２，５－ジメチル－３－ニトロピリジン１－オキシドの合成

３－クロロ過安息香酸（３０ｇ、１３９．０８ｍｍｏｌ、８０％純度）を、０℃まで冷却し、ＤＣＭ（５００ｍＬ）中の２，５－ジメチル－３－ニトロ－ピリジン（２２ｇ、１４４．５９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃まで温め、１５時間撹拌した。次いで、水（１５０ｍＬ）中の炭酸ナトリウム（１５．３３ｇ、１４４．５９ｍｍｏｌ、６．０５ｍＬ）の溶液を、反応混合物にゆっくりと加えた（発泡！）。得られた混合物をさらに分離漏斗内で振盪し（穏やかに！）、有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、２，５－ジメチル－３－ニトロ－１－オキシド－ピリジン－１－イウム（２１ｇ、１２４．８９ｍｍｏｌ、８６．３７％収率）を黄色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１６８．２；実測値　１６９．２；Ｒｔ＝０．７０２分．

ステップ４：２－クロロ－３，６－ジメチル－５－ニトロピリジンの合成

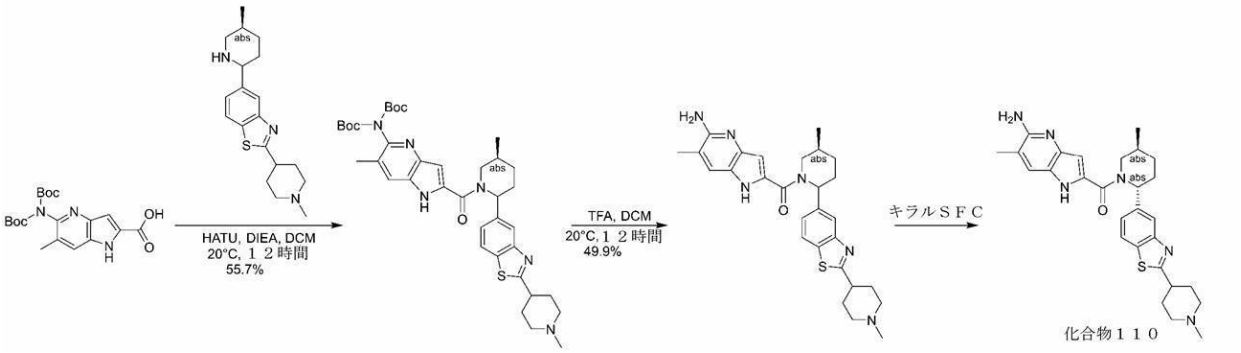
２，５－ジメチル－３－ニトロ－１－オキシド－ピリジン－１－イウム（１８ｇ、１０７．０５ｍｍｏｌ）を、２５℃で撹拌しながら、リン（Ｖ）オキシ塩化物（１６４．００ｇ、１．０７ｍｏｌ、１００ｍＬ）にゆっくりと加えた。得られた混合物を還流凝縮器で１００℃で３時間撹拌した。得られた溶液を冷却し、真空中で濃縮した。砕いた氷を残渣に加え、得られた混合物をＤＣＭ（２＊１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を氷冷水（２＊５０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物（１７．５ｇ）を得て、これをヘキサン／ＭＴＢＥ勾配（０－１００％ＭＴＢＥ）を使用するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－３，６－ジメチル－５－ニトロ－ピリジン（７ｇ、３７．５１ｍｍｏｌ、３５．０４％収率）を黄色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１８６．２；実測値　１８７．２；Ｒｔ＝１．１２４分．

ステップ５：３，６－ジメチル－５－ニトロピリジン－２－アミンの合成
水酸化アンモニウム、２８％NH_3（５４．００ｇ、１．５４ｍｏｌ、６０ｍＬ）を、ジオキサン（４０ｍＬ）中の２－クロロ－３，６－ジメチル－５－ニトロ－ピリジン（７ｇ、３７．５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた混合物を９０℃で６０時間オートクレーブ中で撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮して乾燥させた。残渣を水（５０ｍｌ）で希釈し、沈殿物を濾過し、水（２＊１０ｍｌ）及びＭＴＢＥ（２＊５ｍｌ）で連続的に洗浄し、空気乾燥させ、３，６－ジメチル－５－ニトロ－ピリジン－２－アミン（５．７ｇ、３４．１０ｍｍｏｌ、９０．８９％収率）を明るい黄色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M]^+$ ｍ／ｚ：計算値　１６７．２；実測値　１６８．２；Ｒｔ＝０．６４１分．
ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（３，６－ジメチル－５－ニトロ－２－ピリジル）カルバメートの合成
ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１５．０８ｇ、６９．０９ｍｍｏｌ、１５．８６ｍＬ）を、ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の３，６－ジメチル－５－ニトロ－ピリジン－２－アミン（５．５ｇ、３２．９０ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（１３７．５０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の撹拌スラリーに２５℃で一度に加えた。得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌して、透明な溶液を形成した。反応混合物を分液漏斗に移し、水（２＊５０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（３，６－ジメチル－５－ニトロ－２－ピリジル）カルバメート（１２ｇ、３２．６６ｍｍｏｌ、９９．２７％収率）を明るい黄色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M-t-Bu]^+$ ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝１．４５１分．
ステップ７：エチル３－（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－メチル－３－ニトロピリジン－２－イル）－２－オキソプロパノエートの合成
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（３，６－ジメチル－５－ニトロ－２－ピリジル）カルバメート（２．７５ｇ、７．４９ｍｍｏｌ）を、無水ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中のナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．６５ｇ、１７．１７ｍｍｏｌ）の新たに調製した溶液に２５℃で一度に加えた。得られた混合物を２５℃で１５分間撹拌し（赤色溶液が形成された）、次いでジエチルオキサレート（２．６ｇ、１７．７９ｍｍｏｌ、２．４１ｍＬ）を一度に加え、反応混合物を２５℃で１２０時間撹拌し、次いでＭＴＢＥ（７０ｍＬ）で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、次いで水（２０ｍＬ）に懸濁し、１Ｎ水性塩酸でｐＨ３～４に慎重に酸性化した。得られた沈殿物を濾過し、水（２＊５ｍｌ）で洗浄し、空気乾燥させて、エチル３－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－メチル－３－ニトロ－２－ピリジル］－２－オキソ－プロパノエート（１ｇ、２．７２ｍｍｏｌ、３６．３７％収率）を黄色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M]^+$ ｍ／ｚ：計算値　３６７．２；実測値　３６８．２；Ｒｔ＝１．４０４分．
ステップ８：エチル５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレートの合成
ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中のエチル３－［６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－５－メチル－３－ニトロ－２－ピリジル］－２－オキソ－プロパノエート（９００ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）、及びパラジウム、１０％炭素上（５０ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）の混合物を、水素雰囲気（バルーン圧力）下、５０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を冷却し、単離した。パラジウム触媒を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、粗製エチル５－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（９００ｍｇ、粗製）を明るい黄色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M-t-Bu]^+$ ｍ／ｚ：計算値　２６３．２；実測値　２

６４．２；Ｒｔ＝２．３６２分．
ステップ９：５－アミノ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸の合成
水（２．９８ｍＬ）中の水酸化ナトリウム、パール（４５０．８８ｍｇ、１１．２７ｍｍｏｌ、２１１．６８μＬ）の溶液を、ＥｔＯＨ（９．９３ｍＬ）中のエチル５－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（９００ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（１０ｍｌ）で希釈し、６Ｎ水性塩酸でｐＨ４～５に酸性化した。得られた混合物を真空中で濃縮して乾燥させた。Ｈ－ＮＭＲは、部分的なｂｏｃ保護切断のみを示し、エステルは変化しなかった。残渣を水（２０ｍＬ）中の塩酸の溶液、３６％ｗ／ｗ水溶液（５．９０ｇ、１６１．８２ｍｍｏｌ、５ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を７０℃で１２時間撹拌した（大部分の反応混合物が溶液になった後）。１２時間後、沈殿物が形成された。反応混合物を２５℃まで冷却し、沈殿物を濾過し、水（２＊１ｍｌ）で洗浄し、６０℃で乾燥させて、５－アミノ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、８７８．５５μｍｏｌ、３１．１７％収率、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１９１．２；実測値　１９２．２；Ｒｔ＝０．５５６分．
ステップ１０：（５－アミノ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル）（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）メタノンの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：４９．７ｍｇ（２２．５１％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４０－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
化合物１１０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０１　（ｄ，３Ｈ），　１．２７　－　１．３４　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．７２　（ｍ，１Ｈ），　１．７６　－　１．８３　（ｍ，　２Ｈ），　１．８８　－　２．０８　（ｍ，６Ｈ），　２．１２　（ｓ，　３Ｈ），　２．１７　（ｓ，　３Ｈ），　２．１９　－　２．２９　（ｍ，　２Ｈ），　２．８０　－　２．８６　（ｍ，　２Ｈ），　３．００　－　３．０８　（ｍ，　１Ｈ），　４．１７　（ｄ，　１Ｈ），　５．２６　（ｓ，　２Ｈ），５．８２　（ｔ，　１Ｈ），　６．３１　（ｓ，　１Ｈ），　７．３１　（ｓ，　１Ｈ），７．３８　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．８５　（ｓ，　１Ｈ），　８．０６　（ｄ，　１Ｈ），　１１．２９　（ｄ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５０２．２；実測値　５０３．２；Ｒｔ＝２．２２２分．
実施例１６．化合物１１０（５－アミノ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル）－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］メタノン

【化３９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［６－メチル－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル］カルバメートの合成

５－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、０．５１１ｍｍｏｌ）、２－（１－メチル－４－ピペリジル）－５－［（５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（２００ｍｇ、０．６０７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３００ｍｇ、０．７８９ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピル－プロパン－２－アミン（０．５ｍＬ、２．８７ｍｍｏｌ）、及びＤＣＭ（５ｍＬ）の混合物を、２０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ＊２）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～３０％のＭｅＯＨを含むＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［６－メチル－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル］カルバメート（２００ｍｇ、５５．７％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ：計算値　７０３．４、実測値　７０３．４．

ステップ２：（５－アミノ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル）－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］メタノンの合成

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［６－メチル－２－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］ピペリジン－１－カルボニル］－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル］カルバメート（２００ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（０．１５ｍＬ、１．９９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（機器：Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ、Ｇｉｌｓｏｎ　３２２　Ｐｕｍｐ、Ｇｉｌｓｏｎ　１５６　ＵＶ検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　８０×４０ｍｍ×３μｍ；移動相Ａ：１０ｍｍ　NH_4HCO_3を含むH_2O（ｖ％）；移動相Ｂ：ＭｅＣＮ；勾配：７．８分間で２２％～５２％のＢ、１分間で１００％のＢを保持；流量：２５ｍＬ／分；カラム温度：３０℃；波長：２２０ｎｍ、２５４ｎｍ）により精製して、（５－アミノ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル）－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］メタノン（５０ｍｇ、

４９．９％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５０３．３、実測値 ５０３．３；ＨＰＬＣ：９８．８０％@２２０ｎｍ、９８．９３％@２５４ｎｍ．

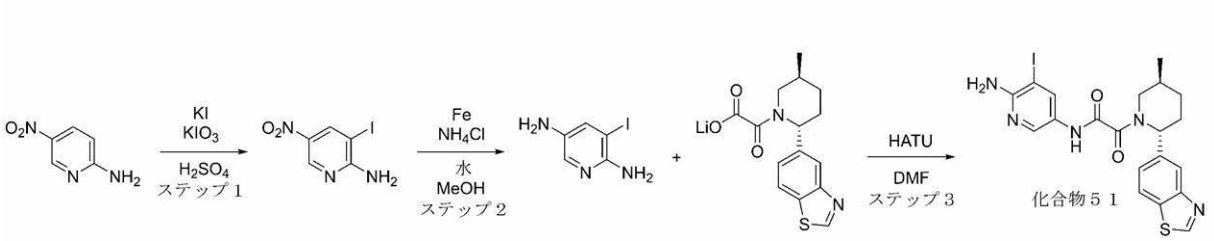
ステップ３：（５－アミノ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル）－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］メタノン（化合物１１０）の合成

（５－アミノ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル）－［（５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］メタノン（５０ｍｇ、０．０９９５ｍｍｏｌ）を、キラルＳＦＣ（機器：Ｂｅｒｇｅｒ、Ｍｕｌｔｉｇｒ ＡＭ－ＩＩ；カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＯＤ－３（５０ｍｍ×４．６ｍｍ×３μｍ；移動相：超臨界CO_2／ＥｔＯＨ（０．０５％ＤＥＡ、ｖ％）＝６０／４０；流量：４ｍＬ／分；カラム温度：３８℃；ノズル圧力：１００ｂａｒ；ノズル温度：６０℃；蒸発器温度：２０℃；トリマー温度：２５℃；波長：２２０ｎｍ）により精製して、化合物１１０を得た。

化合物１１０：５－アミノ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－イル）－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］メタノン（３８ｍｇ、ピーク２、トランス相対化学での単一の既知の鏡像異性体、保持時間：１．４８６分、白色の固体）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ｐｐｍ ８．０１（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｓ，１），５．９５（ｓ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１３．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，３．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．２０－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝１２．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．４４－２．５２（ｍ，５Ｈ），２．３２－２．３９（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｓ，５Ｈ），１．９７－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．８２－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５０３．３、実測値 ５０３．２；ＨＰＬＣ：１００％@２２０ｎｍ、１００％@２５４ｎｍ；９９．８％ｅｅ．

実施例１７．化合物５１ Ｎ－（６－アミノ－５－ヨードピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化４０】



ステップ１：３－ヨード－５－ニトロピリジン－２－アミンの合成

５－ニトロピリジン－２－アミン（０．７ｇ、５．０３ｍｍｏｌ）、ヨウ素酸カリウム（４３０．７３ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）、及びヨウ化カリウム、９９％（８３５．３１ｍｇ、５．０３ｍｍｏｌ、２６７．７３μＬ）を、２Ｎ硫酸（１０ｍＬ）中で混合した。混合物を８０℃で一晩撹拌し、その後Na_2CO_3溶液を加えて、ｐＨを約１０に調整した。得られた固体を濾過によって収集し、水及びエタノールで連続的に洗浄し、次いで真空中で乾燥させて、３－ヨード－５－ニトロ－ピリジン－２－アミン（１．２ｇ、４．５３ｍｍｏｌ、８９．９９％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２６５．２；実測値　２６６．２；Ｒｔ＝１．０７９分．

ステップ２：３－ヨードピリジン－２，５－ジアミンの合成

３－ヨード－５－ニトロ－ピリジン－２－アミン（０．５ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、鉄粉末（１．０５ｇ、１８．８７ｍｍｏｌ、１３４．０６μＬ）、及び塩化アンモニウム（１．０１ｇ、１８．８７ｍｍｏｌ、６５９．６２μＬ）を、水（７ｍＬ）及びＭｅＯＨ（７ｍＬ）の混合物に加えた。得られた反応混合物を９０℃で４０時間撹拌した。完了後、沈殿物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、薄いシリカパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて乾燥させ、純粋な生成物３－ヨードピリジン－２，５－ジアミン（５０ｍｇ、２１２．７４μｍｏｌ、１１．２８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２３５．２；実測値　２３６．２；Ｒｔ＝０．２８９分．

ステップ３：Ｎ－（６－アミノ－５－ヨードピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物５１）の合成

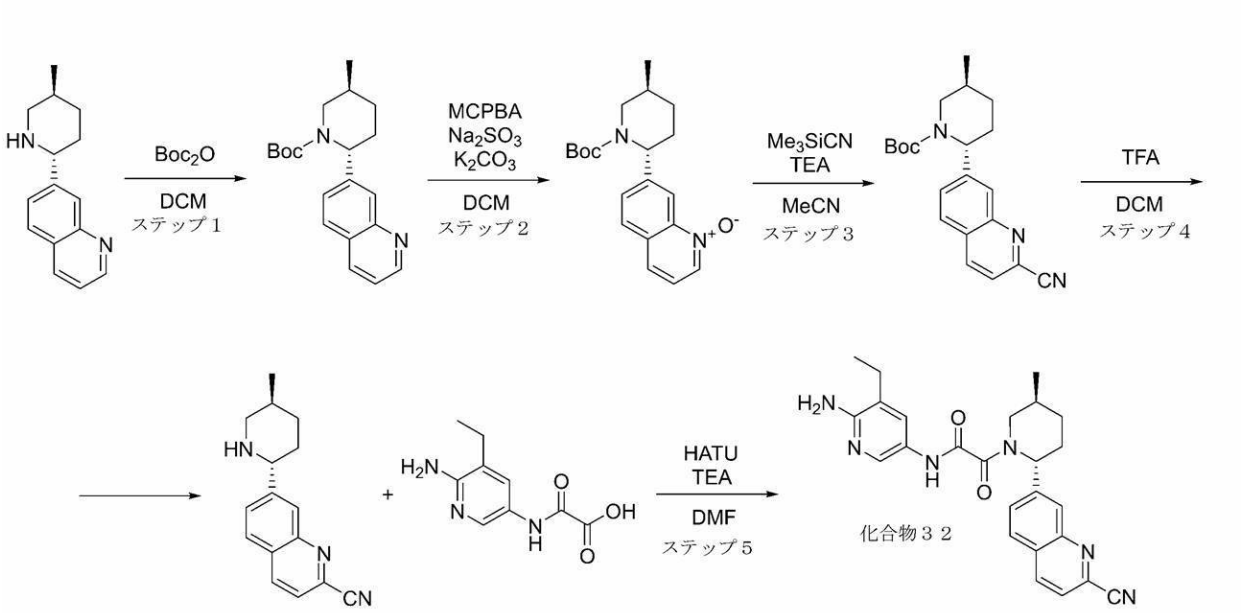
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の３－ヨードピリジン－２，５－ジアミン（５０ｍｇ、２１２．７４μｍｏｌ）、［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセチル］オキシリチウム（６６．０１ｍｇ、２１２．７４μｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（９７．０７ｍｇ、２５５．２９μｍｏｌ）を一度に加えた。得られた混合物を２２℃で１８時間撹拌し、次いで逆相ＨＰＬＣ（２－１０分　５０－６５％　ＭｅＯＨ＋NH_3　流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　ＭｅＯＨ）、カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８）に供して、Ｎ－（６－アミノ－５－ヨード－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５８．８ｍｇ、１１２．７８μｍｏｌ、５３．０１％収率）を得た。

化合物５１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　１．０２　（ｍ，　３Ｈ），　１．３６　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８８　（ｍ，　１Ｈ），　２．１４　（ｍ，　１Ｈ），　２．３１　（ｍ，　１Ｈ），　２．８１　（ｍ，　１Ｈ），　３．７８　（ｍ，　１Ｈ），　５．５２　（ｍ，　１Ｈ），　５．９６　（ｍ，　２Ｈ），　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　８．０２　（ｍ，　１Ｈ），　８．１７　（ｍ，　３Ｈ），　９．４０　（ｓ，　１Ｈ），　１０．７５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５２１．２；実測値　５２２．２；Ｒｔ＝３．２０８分．

実施例１８．化合物３２　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シアノキノリン－７－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化４１】



ステップ１：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（キノリン－７－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（６０７．５４ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ、６３８．８４μＬ）を、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の７－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）キノロン（６００ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で１４時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をヘキサン（２０ｍｌ）から結晶化して、（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（キノリン－７－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４７５ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、５４．８９％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２６．２；実測値　３２７．２；Ｒｔ＝１．０５５分．

ステップ２：７－（（２Ｒ，５Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－メチルピペリジン－２－イル）キノリン１－オキシドの合成

ＭＣＰＢＡ（４０８．０５ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ、８０％純度）を、ＤＣＭ（１８．７５ｍＬ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（キノリン－７－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４７５ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の溶液に少しずつ加えた。得られた混合物を２５℃で１８時間撹拌した。次いで、水（１５ｍｌ）に溶解した亜硫酸ナトリウム（１ｇ、７．９３ｍｍｏｌ、３７９．７９μＬ）、及び炭酸カリウム（２ｇ、１４．４７ｍｍｏｌ、８７３．３６μＬ）を反応混合物に加えた。撹拌を１０分間継続し、次いで、有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、７－（（２Ｒ，５Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－メチルピペリジン－２－イル）キノリン１－オキシド（５３０ｍｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４２．２；実測値　３４３．２；Ｒｔ＝１．２６０分．

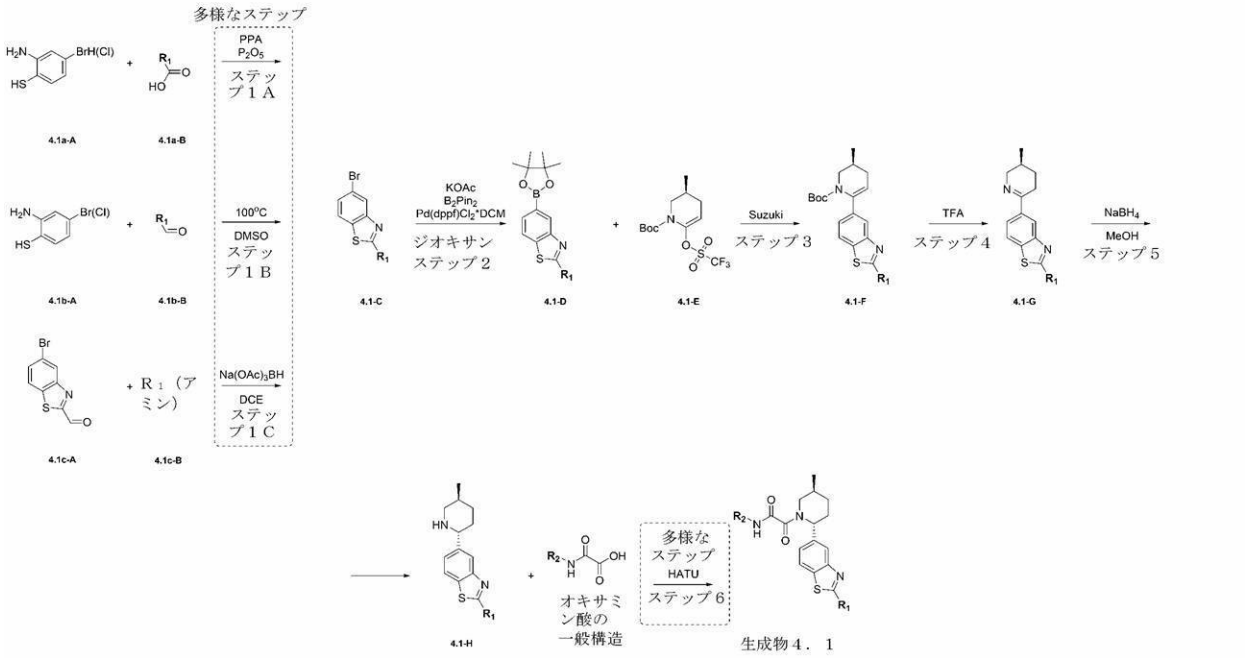
ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－シアノキノリン－７－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

トリメチルシリルシアニド（３８３．８７ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の７－（（２Ｒ，５Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－メチルピペリジン－２－イル）キノリン１－オキシド（５３０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（４６９．８５ｍｇ、４．６４ｍｍｏｌ、６４７．１８μＬ）の溶液に滴下して加えた。得られた混合物を８０℃で２０時間撹拌した。次いで、それを減圧下で蒸発させ、（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－シアノキノリン－７－イル）－５－メチ

ルピペリジン－１－カルボキシレート（５５０ｍｇ、粗製）を残した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３５１．２；実測値 ３５２．２；Ｒｔ＝１．５０４分．
ステップ４：７－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）キノリン－２－カルボニトリルの合成
ＴＦＡ（１．７８ｇ、１５．６５ｍｍｏｌ、１．２１ｍＬ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シアノ－７－キノリル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（５５０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で１４時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を１５％K_2CO_3（１０ｍｌ）水溶液とＤＣＭ（２０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、K_2CO_3上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］キノリン－２－カルボニトリル（３６０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、９１．５３％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２５１．２；実測値 ２５２．２；Ｒｔ＝０．８６７分．
ステップ５：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－シアノキノリン－７－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物３２）の合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ａによって調製した。収率：１１０ｍｇ（３４．７１％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分 ３５－８０％ 水－ＭｅＣＮ＋０．１％ NH_4OH ３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＣＮ）。
化合物３２：^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ （ｐｐｍ） １．０２ － １．１４ （ｍ，６Ｈ），１．３３ － １．４４ （ｍ，１Ｈ），１．６５ － １．７５ （ｍ，１Ｈ），１．８４ － １．９６ （ｍ，１Ｈ），２．１０ － ２．２７ （ｍ，１Ｈ），２．３１ － ２．３５ （ｍ，１Ｈ），２．３７ － ２．４５ （ｍ，２Ｈ），２．７９ － ３．２９ （ｍ，１Ｈ），３．４９ － ４．１８ （ｍ，１Ｈ），５．４０ － ５．６３ （ｍ，１Ｈ），５．６３ － ５．８６ （ｍ，２Ｈ），７．３８ － ７．５５ （ｍ，１Ｈ），７．７１ － ７．８７ （ｍ，１Ｈ），７．９５ － ８．０３ （ｍ，１Ｈ），８．０３ － ８．１０ （ｍ，２Ｈ），８．１２ － ８．２０ （ｍ，１Ｈ），８．６１ － ８．７０ （ｍ，１Ｈ），１０．４３ － １０．７３ （ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４４２．２；実測値 ４４３．２；Ｒｔ＝２．３８５分．

【化４２】

スキーム４．１



ステップ１Ａ：４．１－Ｃの合成

リン酸（４当量）及び五酸化リン（４当量）を一緒に混合した。反応懸濁液を室温で１０分間撹拌し、次いで４．１ａ－Ａ（１当量）、続いて４．１ａ－Ｂ（１．２当量）をＡｒ下で加えた。溶液を１１０℃で１８時間撹拌し、次いで水でトリチュレーションし、ｐＨ＝１０まで塩基性化し（ＮａＯＨ、１０％水溶液）、ＤＣＭで２回抽出し、真空中で乾燥及び蒸発させて、４．１－Ｃを得た。

ステップ１Ｂ：４．１－Ｃの合成

ＤＭＳＯ中の４．１ｂ－Ａ（１当量）の撹拌溶液に、４．１ｂ－Ｂ（１当量）を加えた。得られた混合物を１００℃で１４時間撹拌した。反応混合物を冷水に注ぎ、ＭＴＢＥで２回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。ＭＴＢＥを真空中で蒸発させ、４．１－Ｃを得た。

ステップ１Ｃ：４．１－Ｃの合成

１，２－ジクロロエタン中の４．１ｃ－Ａ（１当量）の撹拌溶液に、４．１ｃ－Ｂ（２当量）を加え、２５℃で２時間撹拌し、ナトリウム（トリスアセトキシ）ボロハイドライド（２当量）を加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を蒸発させ、水でクエンチし、K_2CO_3によってｐＨ＝１０に中和した。水相を$CHCl_3$で２回抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、４．１－Ｃを得た。（アミン塩を使用する場合、各酸当量当たり１．５当量のＴＥＡを、それぞれのアミンの溶液に加えた）

ステップ２：４．１－Ｄの合成

４．１－Ｃ（１当量）、B_2Pin_2（１．１当量）、及びＫＯＡｃ（２当量）をジオキサン中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いで$Pd(dppf)Cl_2$*ＤＣＭ（０．０５当量）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１４時間撹拌し、次いで冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサンで２回洗浄した。溶媒を蒸発させて、４．１－Ｄを得た。

ステップ３：４．１－Ｆの合成

４．１－Ｄ（１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．２当量）、炭酸ナトリウム（３当量）を、ジオキサン－水混合物（３：１）中で一

緒に混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＊ＤＣＭ（８１９．８６ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下９０℃で一晩撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥで希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（５＊５０ｍｌ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮し、４．１－Ｆを得た。

ステップ４：４．１－Ｇの合成

ＴＦＡ（１５当量）中の４．１－Ｆ（１当量）の溶液を室温で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。冷水を残渣に加え、得られた混合物をＤＣＭで２回抽出した。ＤＣＭ層を廃棄し、水層をｐＨ１１まで塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、４．１－Ｇを得た。

ステップ５：４．１－Ｈの合成

４．１－Ｇ（１当量）をＭｅＯＨに溶解し、得られた溶液を氷浴中で０℃まで冷却した。ナトリウムボロハイドライド（２当量）を前の溶液に少しずつ加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、得られた混合物をＤＣＭで２回抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、４．１－Ｈを得た。

ステップ６Ａ：生成物４．１の合成

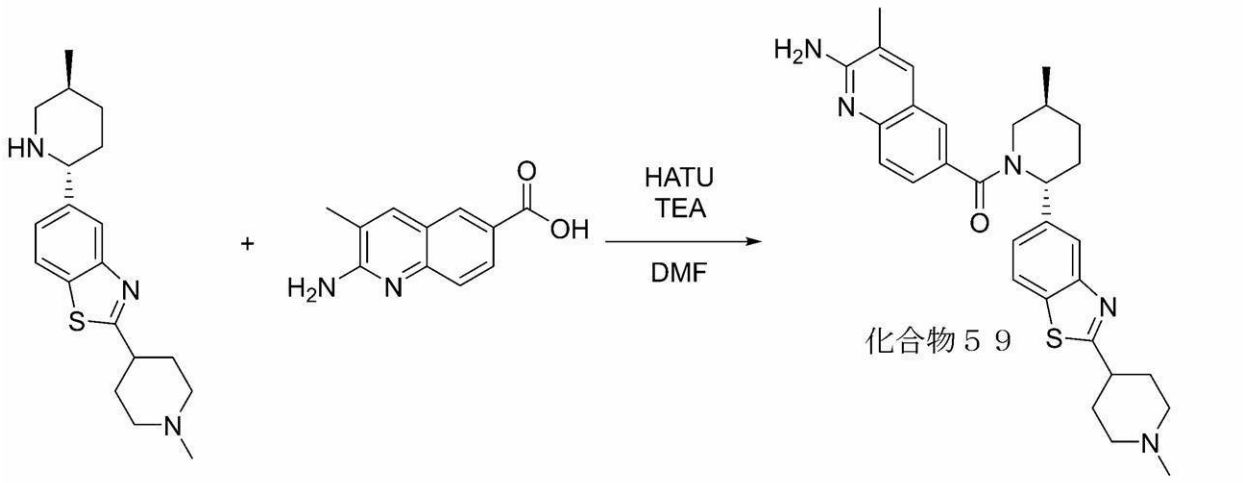
４．１－Ｈ（１当量）、オキサミン酸（１当量）、及びＴＥＡ（２．５当量、アミン塩を使用する場合は各酸当量当たり＋１．０当量）を、ＤＭＦ中で一緒に混合した。そこにＨＡＴＵ（１．５当量）を加え、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣによって精製して、生成物４．１を得た。

ステップ６Ｂ：生成物４．１の合成

ＤＩＰＥＡ（２．５当量、アミン塩を使用する場合は各酸当量当たり＋１．０当量）を、ＤＭＦ中のそれぞれのアミンまたはその塩（４．１－Ｈ）（１当量）及びオキサミン酸（１当量）の溶液に加えた。得られた混合物を５分間撹拌し、続いてＤＭＦ中のＨＡＴＵ（１．１当量）の溶液を加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の完了をＬＣＭＳによりモニターした後、得られた懸濁液を減圧下で濃縮した。得られた濾液をＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１９＊１００　５ｍｋｍカラム及び移動相としてＨ$_2$Ｏ－ＭｅＯＨ）に供して、純粋な生成物（生成物４．１）を得た。

実施例１９．化合物５９（２－アミノ－３－メチルキノリン－６－イル）（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）メタノン

【化４３】



化合物５９

５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＣＣＣにより得た。２－アミノ－３－メチル－キノリン－６－カルボン酸の合成を中間体１により得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：５１ｍｇ（２９．７４％）。

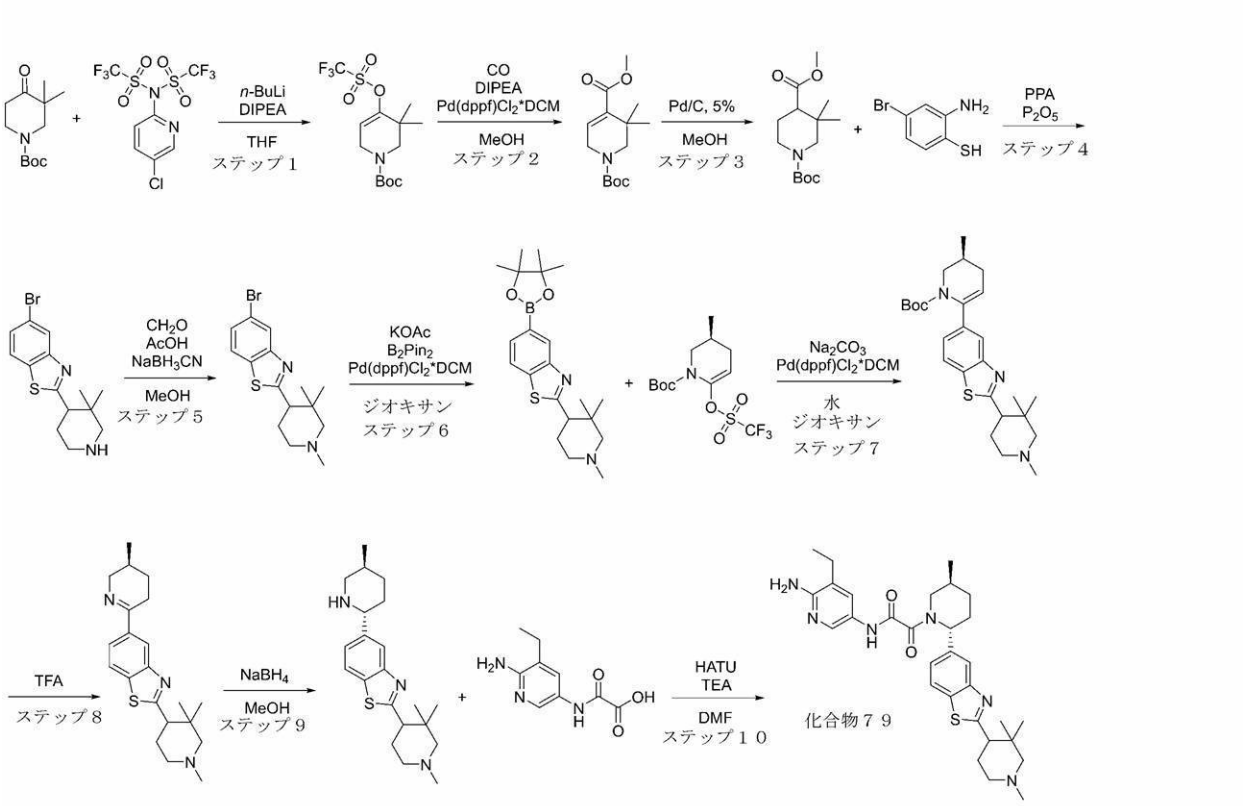
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　３０－３０－５５％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　NH_4OH；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物５９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．９３　－　１．０３　（ｍ，　３Ｈ），　１．３０　－　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．７５　－　１．８４　（ｍ，　３Ｈ），　２．００　－　２．０８　（ｍ，　４Ｈ），　２．１７　－　２．１９　（ｍ，　６Ｈ），　２．１９　－　２．２３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２４　－　２．３０　（ｍ，　１Ｈ），　２．８０　－　２．８６　（ｍ，　２Ｈ），　３．０２　－　３．０８　（ｍ，　１Ｈ），　３．０９　－　３．１７　（ｍ，　１Ｈ），　３．５６　－　３．９５　（ｍ，　１Ｈ），　５．４１　－　５．７２　（ｍ，　１Ｈ），　６．４３　（ｓ，　２Ｈ），　７．３７　（ｄ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．４７　（ｍ，　２Ｈ），　７．６９　（ｓ，　１Ｈ），　７．７８　（ｓ，　１Ｈ），　７．８６　（ｓ，　１Ｈ），　８．０６　（ｄ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５１３．２；実測値　５１４．２；Ｒｔ＝１．９０５分．

実施例２０．化合物７９Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化４４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル５，５－ジメチル－４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

ＬＤＡは、２００ｍＬのテトラヒドロフラン中のＤＩＰＥＡ（１４．４７ｇ、１４２．９８ｍｍｏｌ、２０．１５ｍＬ）の溶液を、再販可能なＣｈｅｍＳｅａｌボトル（８．４

５ｇ、１３１．９８ｍｍｏｌ、６０ｍＬ）中のアルゴン下で包装されたヘキサン中のｎ－ブチルリチウム、２．２Ｍと反応させることによって、インサイツで生成した。この溶液を－７８℃まで冷却した後、反応温度を－７０℃を下回るように維持しながら、１００ｍｌのＴＨＦ中のｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジメチル－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（２５ｇ、１０９．９９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下して加えた。添加が完了した後、反応混合物を－７８℃で１時間撹拌し、次いで１００ｍＬのテトラヒドロフラン中のＮ－（５－クロロ－２－ピリジル）－１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－（トリフルオロメチルスルホニル）メタンスルホンアミド（４３．１９ｇ、１０９．９９ｍｍｏｌ）の溶液を５分間にわたって加えた。溶液を０℃まで温め、９０分間撹拌し、１５０ｍｌのNH_4Cl水溶液に注ぎ、１０分間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（３＊３０ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を溶出液としてＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘ（１：９、ｖ：ｖ）を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｒｔ＝０．５）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジメチル－４－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（１８ｇ、５０．０９ｍｍｏｌ、４５．５４％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３５９．２；実測値　３６０．２；Ｒｔ＝１．６５０分．

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－５，５－ジメチル－５，６－ジヒドロピリジン－１，４（２Ｈ）－ジカルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジメチル－４－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－２，６－ジヒドロピリジン－１－カルボキシレート（１８ｇ、５０．０９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（７．７７ｇ、６０．１１ｍｍｏｌ、１０．４７ｍＬ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$＊ＤＣＭ（２．０５ｇ、２．５０ｍｍｏｌ）を、乾燥ＭｅＯＨ（３５０ｍＬ）に溶解した。反応混合物を高圧容器内で４０ａｔｍ　ＣＯ（４８．１５ｇ、１．５０ｍｏｌ、６０．８７ｍＬ）の圧力で８０℃で１７時間加熱した。次いで、溶媒を蒸発させて乾燥させ、混合物を２００ｍｌの水に注いだ。混合物をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出し、有機物をNa_2SO_4上で乾燥させ、薄いSiO_2パッドを通して濾過し、蒸発させて乾燥させ、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ４－メチル３，３－ジメチル－２，６－ジヒドロピリジン－１，４－ジカルボキシレート（１５ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２６９．２；実測値　２７０．２；Ｒｔ＝１．４８６分．

ステップ３：１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル３，３－ジメチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレートの合成

Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ４－メチル３，３－ジメチル－２，６－ジヒドロピリジン－１，４－ジカルボキシレート（１５ｇ、５５．６９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）に溶解し、パラジウム、５％活性炭ペースト上、５Ｒ４３７（４ｇ、３７．５９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をH_2下５０℃、４０ｐｓｉで７０時間撹拌し、セライトを通して濾過し、蒸発させて乾燥させ、Ｏ１－ｔｅｒｔ－ブチルＯ４－メチル３，３－ジメチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（１０ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２７１．２；実測値　２７２．２；Ｒｔ＝１．３４７分．

ステップ４：５－ブロモ－２－（３，３－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ａによって調製した。収率：１．８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝１．０４４分．

ステップ５：５－ブロモ－２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定化させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（５９７．７２

ｍｇ、１９．９１ｍｍｏｌ、５５１．９１μＬ）、及び酢酸（６８３．１１ｍｇ、１１．３８ｍｍｏｌ、６５１．２０μＬ）を、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（３，３－ジメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．８５ｇ、５．６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた混合物を、２５℃で０．５時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（７１４．８５ｍｇ、１１．３８ｍｍｏｌ）を、２５℃で一度に加えた（発泡！）。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊２０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－ブロモ－２－（１，３，３－トリメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．３ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３３９．２；計算値　３４０．２；Ｒｔ＝１．０４０分．

ステップ６：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：１．６ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３８６．２；実測値　３８７．２；Ｒｔ＝０．９４４分．

ステップ７：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：１．２ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４５５．２；実測値　４５６．２；Ｒｔ＝１．３１６分．

ステップ８：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：０．４ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝０．７２６分．

ステップ９：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：０．５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３５７．２；実測値　３５８．２；Ｒｔ＝０．６３４分．

ステップ１０：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物７９）の合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：２３．１ｍｇ（１５．０５％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－５分　２０－６０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

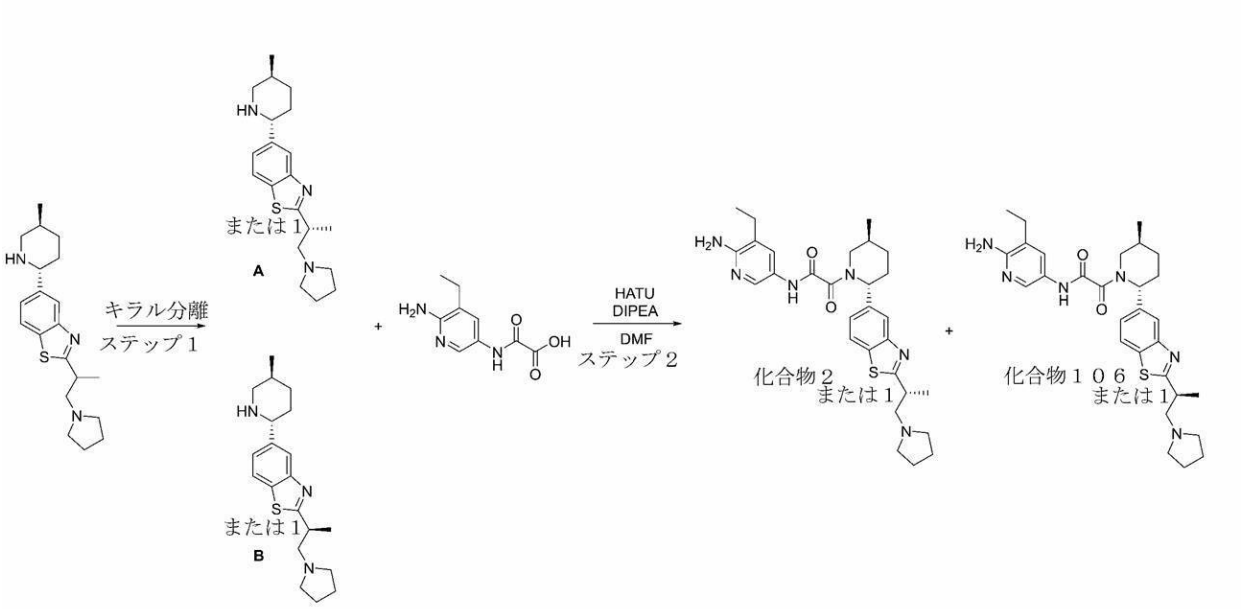
化合物７９：１Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　０．９２　－　１．００　（ｍ，　６Ｈ），　１．０１　－　１．１４　（ｍ，　６Ｈ），　１．２９　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．５９　－　１．８５　（ｍ，　４Ｈ），　１．８５　－　１．９７　（ｍ，　２Ｈ），　２．０６　－　２．１４　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　（ｓ，　３Ｈ），　２．１７　－　２．２３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２６　－　２．３４　（ｍ，　１Ｈ），　２．３６　－　２．４４　（ｍ，　２Ｈ），　２．７８　－　２．８３

（ｍ，　０．３Ｈ），　２．８６　－　２．９３　（ｍ，　２Ｈ），　３．２１　－　３．２７　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．４７　－　４．０６　（ｍ，　１Ｈ），　５．２５　－　５．６０　（ｍ，　１Ｈ），　５．６１　－　５．７１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３２　－　７．４３　（ｍ，　１Ｈ），　７．４３　－　７．５４　（ｍ，　１Ｈ），　７．８５　－　７．９５　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　－　８．１０　（ｍ，　２Ｈ），　１０．４９　－　１０．６４　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５４８．２；実測値　５４９．２；Ｒｔ＝２．０２５分．

実施例２１．化合物２及び化合物１０６　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化４５】



ステップ１：キラル分離

ラセミ５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．５ｇ、１．４６ｍｍｏｌ）（純度＝７２．４％）を、逆相ＨＰＬＣ（システム　４０－９０％　０－５分　H_2O／ＭｅＯＨ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）；カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００×２０ｍｍ、５ｕｍ）で精製した。得られたラセミ体（ｍ＝０．１５ｇ、純度＝９７．４％）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、９０－５－５；１７ｍｌ／分）して、５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［（１Ｒ）－１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．０４９１４ｇ、１４３．０５μｍｏｌ、９．８３％収率）（ＲＴ＝９．４分）、及び５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［（１Ｓ）－１－メチル－２－ピロリジン－１－イル－エチル］－１，３－ベンゾチアゾール（４７．０６ｍｇ、１３６．９９μｍｏｌ、９．４１％収率）（ＲＴ＝１１．３１分）を得た。

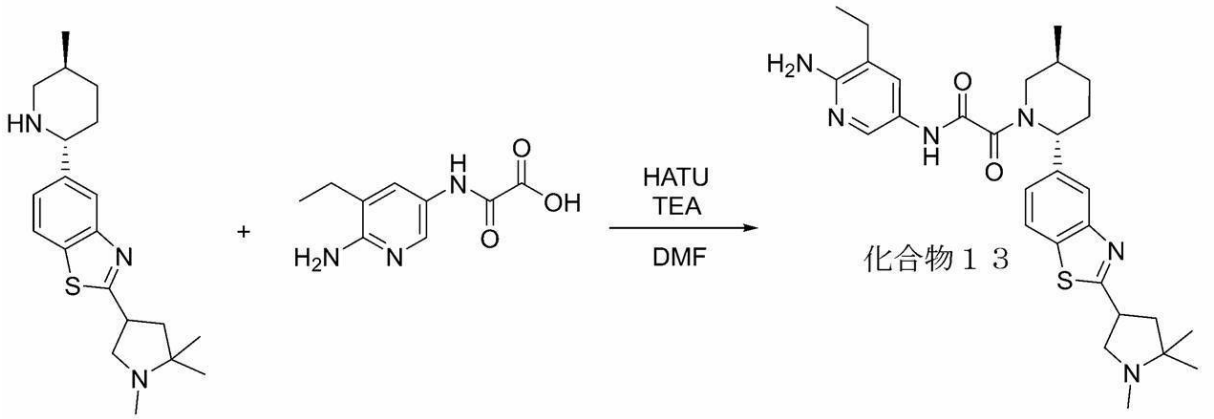
分析用条件（カラム：ＯＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、９０－５－５、０．６ｍｌ／分）におけるＡのＲｅｌ時間は９．３８分、Ｂについては１０．６６分であった。

Ａ：保持時間：９．３８分

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；

Ｒｔ＝１．７０８分．
Ｂ：保持時間：１０．６６分
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝１．７１２分．
ステップ２：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－（ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物２及び化合物１０６）の合成
　一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ｂによって調製した。収率：化合物２については４２．６ｍｇ（５５．６９％）、化合物１０６については３７．４ｍｇ（５０．９８％）であった。
　ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－６分　４５－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
化合物２：１Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０１　－　１．１４（ｍ，　６Ｈ），　１．３１　－　１．４０　（ｍ，　４Ｈ），　１．６４　－　１．７３（ｍ，　５Ｈ），　１．８１　－　１．９２　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　２．２２（ｍ，　１Ｈ），　２．２３　－　２．３６　（ｍ，　２Ｈ），　２．３８　－　２．４１（ｍ，　１Ｈ），　２．４３　－　２．４６　（ｍ，　２Ｈ），　２．５２　－　２．５６（ｍ，　２Ｈ），　２．６１　－　２．６６　（ｍ，　１Ｈ），　２．７７　－　３．２７（ｍ，　２Ｈ），　３．４０　－　３．４５　（ｍ，　１Ｈ），　３．４６　－　４．１０（ｍ，　１Ｈ），　５．２６　－　５．７４　（ｍ，　３Ｈ），　７．３０　－　７．４２（ｍ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．５６　（ｍ，　１Ｈ），　７．８４　－　７．９２（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．１０　（ｍ，　２Ｈ），　１０．４２　（ｓ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３４．２；実測値　５３５．２；Ｒｔ＝２．２６９分．
化合物１０６：Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０１　－　１．１５　（ｍ，　６Ｈ），　１．３１　－　１．４１　（ｍ，　４Ｈ），　１．６３　－　１．７３　（ｍ，　５Ｈ），　１．８２　－　１．９２　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　－　２．３６　（ｍ，　３Ｈ），　２．３９　－　２．４６　（ｍ，　３Ｈ），　２．５１　－　２．５５　（ｍ，　２Ｈ），　２．６１　－　２．６７　（ｍ，　１Ｈ），　２．７６　－　３．２５　（ｍ，　２Ｈ），　３．３９　－　３．４４　（ｍ，　１Ｈ），　３．４７　－　４．０８　（ｍ，　１Ｈ），　５．２４　－　５．７３　（ｍ，　３Ｈ），　７．３０　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４３　－　７．５３　（ｍ，　１Ｈ），　７．８３　－　７．９３　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．０９　（ｍ，　２Ｈ），　１０．１７　（ｓ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋１］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３４．２；実測値　５３５．２；Ｒｔ＝２．２７１分．
実施例２２．化合物１３　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化４６】



５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＦＦＦにより得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：４００ｍｇ（５７．１１％）。

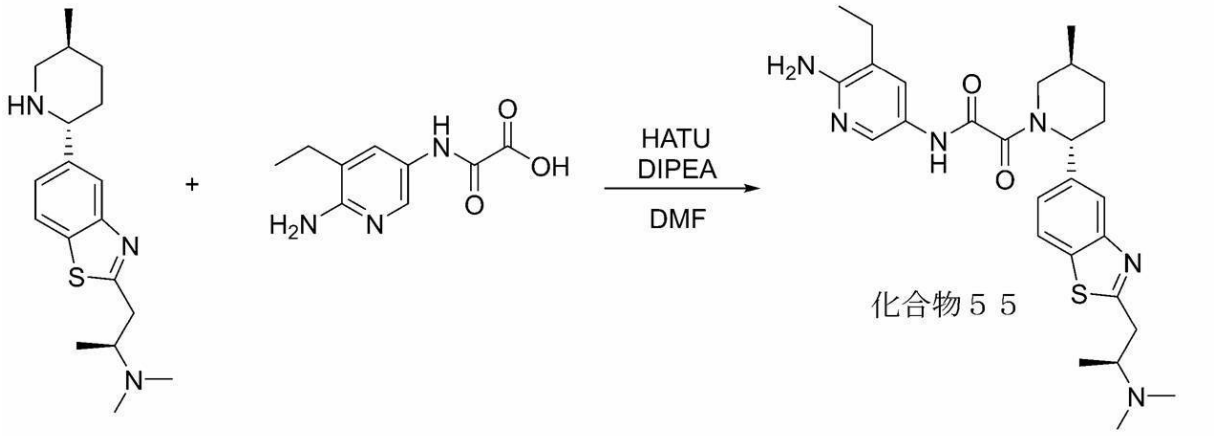
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　６０－６０－７５％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％　NH_4OH；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物１３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．９８　－　１．１４　（ｍ，　１２Ｈ），　１．２７　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６３　－　１．７５　（ｍ，　１Ｈ），　１．８１　－　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１．９４　－　２．１５　（ｍ，　２Ｈ），　２．１７　（ｓ，　３Ｈ），　２．１９　－　２．３６　（ｍ，　３Ｈ），　２．３９　－　２．４２　（ｍ，　１Ｈ），　２．７２　－　３．１２　（ｍ，　３Ｈ），　３．４６　－　４．０６　（ｍ，　２Ｈ），　５．２１　－　５．７２　（ｍ，　３Ｈ），　７．２９　－　７．４１　（ｍ，　１Ｈ），　７．４１　－　７．５３　（ｍ，　１Ｈ），　７．７９　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９４　－　８．０７　（ｍ，　２Ｈ），　１０．４７　－　１０．６０　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５３４．２；実測値　５３５．２；Ｒｔ＝２．１１１分．

実施例２３．Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの化合物５５

【化４７】



（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミンの合成を３ＧＧＧにより得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ｂによって調製した。収率：１８ｍｇ（５．６２％）。

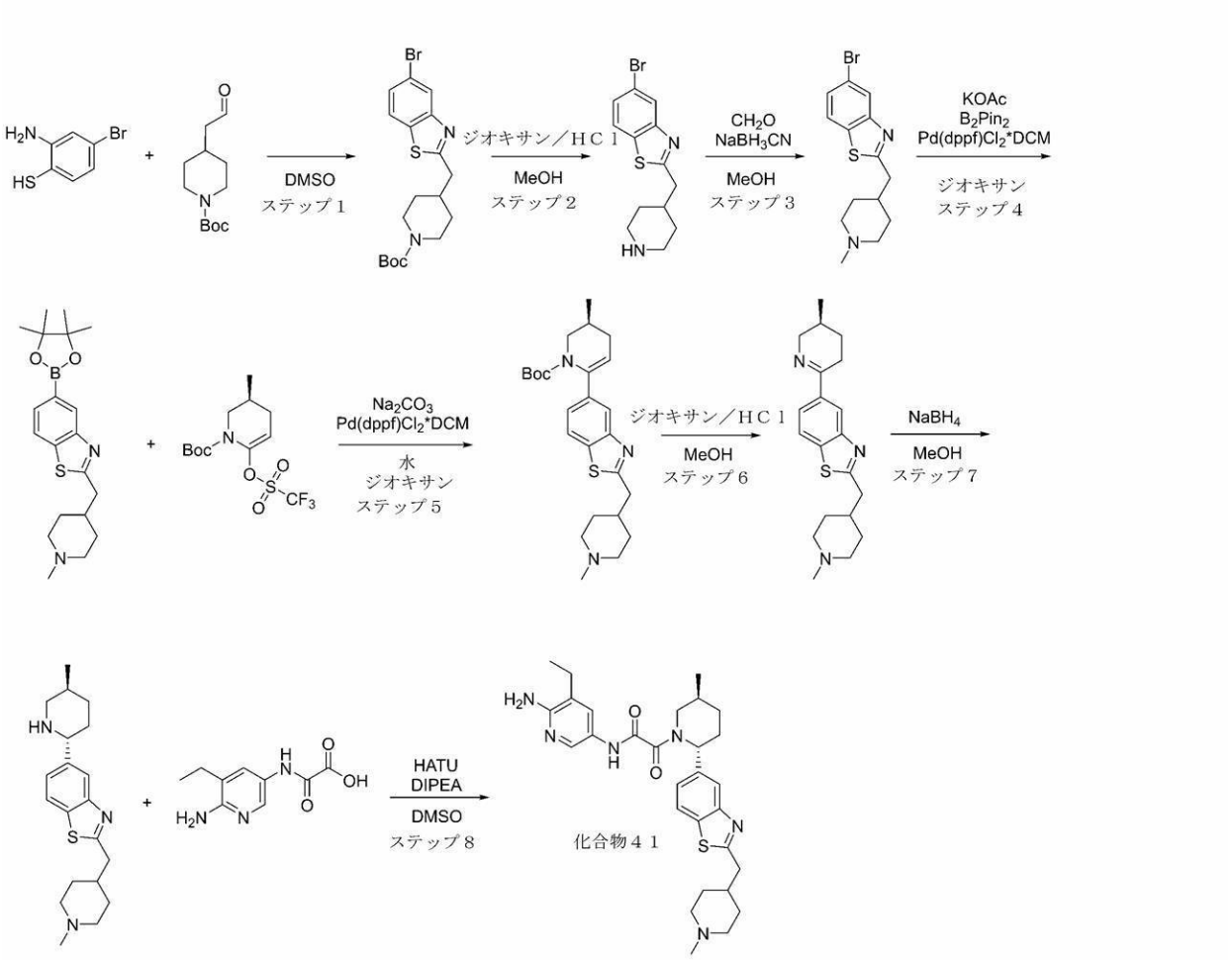
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　３０－８０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％NH_4OH；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物５５：^1H ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）０．９７ － １．００（ｍ，３Ｈ），１．０１ － １．０５（ｍ，３Ｈ），１．０６ － １．１５（ｍ，３Ｈ），１．３０ － １．４５（ｍ，１Ｈ），１．６３ － １．７４（ｍ，１Ｈ），１．８０ － １．９２（ｍ，１Ｈ），１．９７ － ２．１８（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，６Ｈ），２．２５ － ２．３３（ｍ，１Ｈ），２．３６ － ２．４３（ｍ，２Ｈ），２．７７ － ２．８１（ｍ，０．３Ｈ），２．９７ － ３．０７（ｍ，２Ｈ），３．１４ － ３．２６（ｍ，１．７Ｈ），３．４９ － ４．０９（ｍ，１Ｈ），５．２３ － ５．６１（ｍ，１Ｈ），５．６１ － ５．７６（ｍ，２Ｈ），７．２９ － ７．４１（ｍ，１Ｈ），７．４１ － ７．５５（ｍ，１Ｈ），７．７９ － ７．８９（ｍ，１Ｈ），７．９７ － ８．０９（ｍ，２Ｈ），１０．４５ － １０．５９（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M]^+$ ｍ／ｚ：計算値　５０８．２；実測値　５０９．２；Ｒｔ＝１．０９３分．

実施例２４．化合物４１　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化４８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート）の合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ｂによって調製した。収率：２．１ｇ（３８．６８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４１１．２；実測値　４１２．２；Ｒｔ＝１．１２８分．

ステップ２：５－ブロモ－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－［（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、５．１１ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（１０２．１０ｍｍｏｌ）中のＭｅＯＨ（１６．３６ｍＬ）及びＨＣｌの混合物に溶解し、次いで１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を$NaHCO_3$の水溶液で処理し、所望の生成物をＤＣＭ（２＊４０ｍｌ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、５－ブロモ－２－（４－ピペリジルメチル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．６ｇ、５．１４ｍｍｏｌ、１００．７０％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝０．９６６分．

ステップ３：５－ブロモ－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．６２ｇ、２５．７０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（４－ピペリジルメチル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．６ｇ、５．１４ｍｍｏｌ）、及びホルマリン（２．０９ｇ、２５．７０ｍｍｏｌ、１．９３ｍＬ、３７％純度）の混合物に加え、一晩撹拌し、次いで濃縮した。残渣をＮａＨ

CO_3の水溶液で処理し、所望の生成物をＤＣＭ（２＊３０ｍｌ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮して、５－ブロモ－２－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール（１，５ｇ、４．６１ｍｍｏｌ、８９．７１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝１．０１２分．

ステップ４：２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：１．８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝１．１３９分．

ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：２．１ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝１．２３１分．

ステップ６：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（５４．３４ｍｍｏｌ、３０ｍＬ）をそれに加えた。次いで、それを室温で２時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて、２－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］－５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．９ｇ、２．６４ｍｍｏｌ、９６．９９％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．６９４分．

ステップ７：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：０．９８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝０．６３７分．

ステップ８：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物４１）の合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ｂによって調製した。収率：１３．７ｍｇ（８．１％）。

ＨＰＬＣ条件：

第１の実行：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　１０－４０％　ＭｅＯＨ＋NH_3、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋NH_3）。

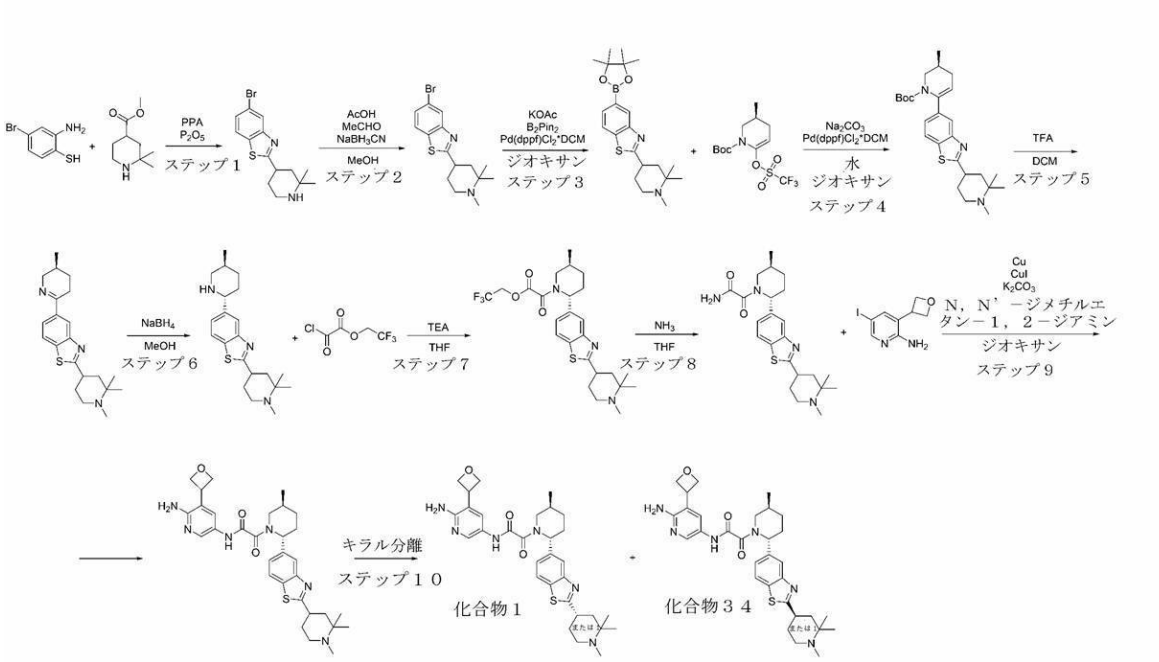
第２の実行：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　１０－４０％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

化合物４１：１Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．００　－　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．０６　－　１．１６　（ｍ，　３Ｈ），　１．２７　－　１．４２　（ｍ，　３Ｈ），　１．６０　－　１．７２　（ｍ，　３Ｈ），　１．７５　－　１．８９　（ｍ，　２Ｈ），　１．９２　－　１．９９　（ｍ，　２Ｈ），　２．０５　－　２．１４　（ｍ，　１Ｈ），　２．１７　（ｓ，　３Ｈ），　２．２２　－　２．３６　（ｍ，　２Ｈ），　２．３７　－　２．４５　（ｍ，　２Ｈ），　２．７６　－　２．８０　（ｍ，　２Ｈ），　３．００　－　３．０３　（ｍ，　２Ｈ），　３．４９　－　３．５０　（ｍ，　０．７Ｈ），　４．０３　－　４．０６　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．２５　－　５．６０　（ｍ，　１Ｈ），　５．６１　－　５．７１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．５４　（ｍ，　１Ｈ），　７．８２　－　７．９２　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．０９　（ｍ，　２Ｈ），　１０．４９　－　１０．６５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３４．２；実測値　５３５．２；Ｒｔ＝２．２６０分．

実施例２５．化合物１及び化合物３４　Ｎ－（６－アミノ－５－（オキセタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化４９】



ステップ１：５－ブロモ－２－（２，２－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ａによって調製した。収率：９．５ｇ（５９．６１％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．２１　（ｓ，３Ｈ），　１．２５　（ｓ，　３Ｈ），　１．６３　（ｍ，　３Ｈ），　２．１２　（ｍ，２Ｈ），　３．０３　（ｍ，　２Ｈ），　３．４３　（ｍ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，１Ｈ），　７．７０　（ｄ，　１Ｈ），　８．１１　（ｓ，　１Ｈ）．

ステップ２：５－ブロモ－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（２．６３ｇ、８７．６２ｍｍｏｌ、２．４３ｍＬ）、及び酢酸（５．２６ｇ、８７．６２ｍｍｏｌ、５．０２ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（２７．２６ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（２，２－ジメチル－

４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（９．５ｇ、２９．２１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３．６７ｇ、５８．４１ｍｍｏｌ）をそれに加えた。その後、５６時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１０％K_2CO_3水溶液（５０ｍｌ）とＤＣＭ（８０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、固体K_2CO_3上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、５－ブロモ－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（９ｇ、２６．５３ｍｍｏｌ、９０．８２％収率）を残した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ （ｐｐｍ） １．１９ （ｓ，３Ｈ），１．３２ （ｓ，３Ｈ），２．０８ （ｍ，４Ｈ），２．４６ （ｓ，３Ｈ），２．８２ （ｍ，１Ｈ），３．０５ （ｍ，１Ｈ），３．４１ （ｍ，１Ｈ），７．４５ （ｄ，１Ｈ），７．７０ （ｄ，１Ｈ），８．０８０８ （ｓ，１Ｈ）．

ステップ３：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：１２ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３８６．２；実測値 ３８７．２；Ｒｔ＝１．０６３分．

ステップ４：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：１１ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ４５５．２；実測値 ４５６．２；Ｒｔ＝３．３６５分．

ステップ５：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：８．５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３５５．２；実測値 ３５６．２；Ｒｔ＝０．５１０分．

ステップ６：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：７ｇ（８１．８９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３５７．２；実測値 ３５８．２；Ｒｔ＝０．７７３分．

ステップ７：２，２，２－トリフルオロエチル２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセテートの合成

一般的な手順スキーム４．２ステップ１によって調製した。収率：０．８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５１１．２；実測値 ５１２．２；Ｒｔ＝１．１９９分．

ステップ８：２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

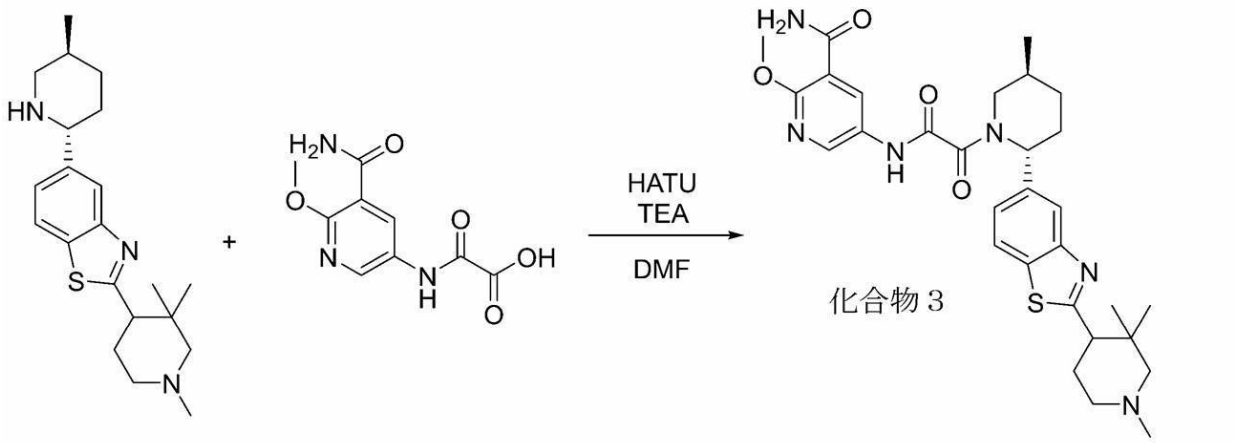
一般的な手順スキーム４．２ステップ２によって調製した。収率：０．６ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ４２８．２；実測値 ４２９．２；Ｒｔ＝１．９８４分．

ステップ９：Ｎ－（６－アミノ－５－（オキセタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－

４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキーム４．２ステップ３Ａによって調製した。収率：１７４ｍｇ（１３．０１％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分 ３０－３０－５０％ 水－ＭｅＣＮ＋０．１％ NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＣＮ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５７６．２；実測値 ５７７．２；Ｒｔ＝２．３３７分．
ステップ１０：キラル分離（化合物１及び化合物３４）
ラセミＮ－［６－アミノ－５－（オキセタン－３－イル）－３－ピリジル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０１７４ｇ、３０．０６μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＡ－ＩＩＩ（２５０－２０ｍｍ－５ｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２０－３０ 流量：１２ｍＬ／分）して、Ｎ－［６－アミノ－５－（オキセタン－３－イル）－３－ピリジル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．００６０７ｇ、１０．４９μｍｏｌ、３４．８９％収率）、及びＮ－［６－アミノ－５－（オキセタン－３－イル）－３－ピリジル］－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］－２，３－ジヒドロ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０５７７５ｇ、１２４．６０ｕｍｏｌ、５０．２２％収率）を得た。
分析用条件（カラム：ＩＡ、移動相としてＭｅＯＨ－ＩＰＡ、５０－５０、０．６ｍｌ／分）における化合物１のＲｅｌ時間は５３．７５分、化合物３４については７０．５５分であった。
化合物１：保持時間：５３．７５分
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５７６．２；実測値 ５７７．２；Ｒｔ＝０．８９８分．
化合物３４：保持時間：７０．５５分
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５７６．２；実測値 ５７７．２；Ｒｔ＝０．８９７分
実施例２６．化合物３ ２－メトキシ－５－（２－（（５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化５０】



５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，３，３－トリメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を実施例５（化合物７９）、ステップ１～９により得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：１８．８ｍｇ（１１．６２％）。

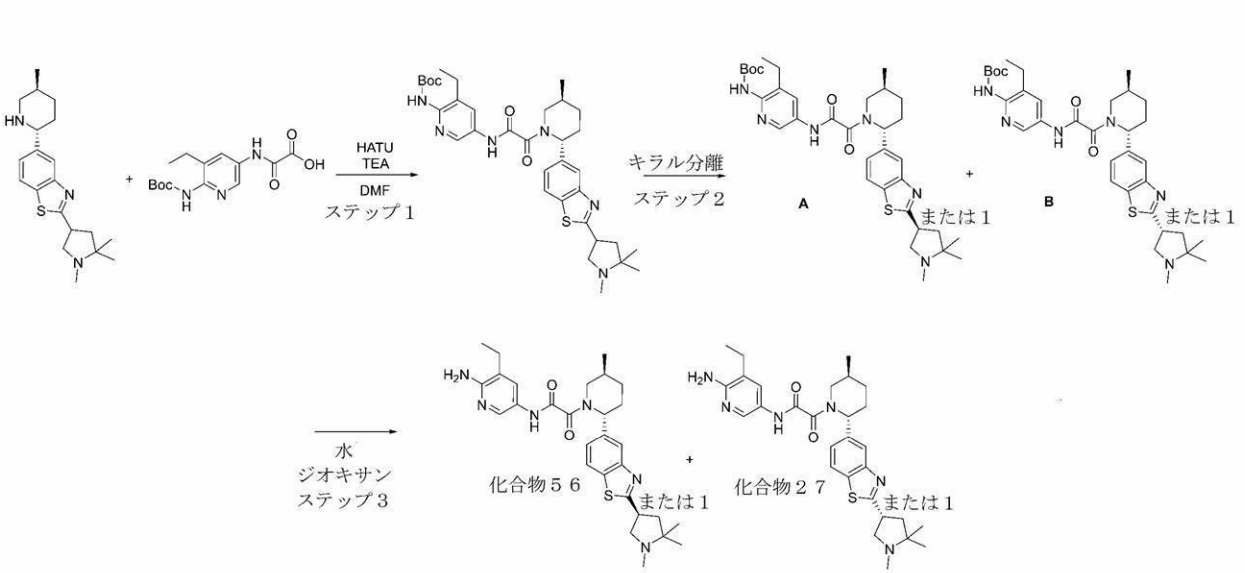
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－５分　２５－６５％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．９１　－　０．９５　（ｍ，　３Ｈ），　０．９７　－　１．００　（ｍ，　３Ｈ），　１．００　－　１．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　－　１．８２　（ｍ，　３Ｈ），　１．８３　－　１．９４　（ｍ，　２Ｈ），　２．０６　－　２．１３　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　（ｓ，　３Ｈ），　２．１６　－　２．２３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２８　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．３７　－　２．４５　（ｍ，　１Ｈ），　２．８４　－　３．２４　（ｍ，　３Ｈ），　３．３８　－　３．５６　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．８８　－　３．９８　（ｍ，　３Ｈ），　４．００　－　４．０７　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．１５　－　５．８３　（ｍ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．６５　－　７．８０　（ｍ，　２Ｈ），　７．８８　－　７．９６　（ｍ，　１Ｈ），　８．００　－　８．１２　（ｍ，　１Ｈ），　８．３６　－　８．６２　（ｍ，　２Ｈ），　１０．９０　－　１１．３０　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５７８．２；実測値　５７９．２；Ｒｔ＝２．６７９分．

実施例２７．化合物５６及び化合物２７　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化５１】



５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＦＦＦにより得た。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３－エチル－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ピリジン－２－イル）カルバメートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：１２１ｍｇ（３２．７４％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　５０－１００％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％　NH_4OH；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６３４．２；実測値　６３５．２；Ｒｔ＝２．８９６分．

ステップ２：キラル分離

ラセミｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート（１２１ｍｇ、１９０．６０μｍｏｌ）を、分取キラルＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ－ＩＩ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ　６０－２０－２０　流量：１２ｍＬ／分）に供して、粗製の第１の鏡像異性体（ＲＴ＝３４．１６６分、３７ｍｇ）、粗製の第２の鏡像異性体（ＲＴ＝４１．４４８分、４４ｍｇ）、及びラセミ体（２２ｍｇ）を得た。粗製の第１の鏡像異性体を、分取キラルＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＪ－Ｉ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５；流量：１２ｍｌ／分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート（２１ｍｇ、３３．０８μｍｏｌ、１７．３６％収率）（ＲＴ＝８．２９５分）を明るい黄色のガムとして得た。粗製の第２の鏡像異性体を、分取キラルＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ－ＩＩ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、６０－２０－２０；流量：１２ｍｌ／分）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１，５，５－トリメチルピロ

リジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート（２４ｍｇ、３７．８１μｍｏｌ、１９．８３％収率）（ＲＴ＝３８．０２２分）を明るい黄色のガムとして得た。

分析用条件（カラム：ＩＡ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、６０－２０－２０、０．６ｍｌ／分）におけるＡのＲｅｌ時間は２９．５９分、Ｂについては３６．６８分であった。

Ａ：保持時間：２９．５９分。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６３４．２；実測値　６３５．２；Ｒｔ＝１．２１０分．

Ｂ：保持時間：３６．６８分。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　６３４．２；実測値　６３５．２；Ｒｔ＝１．２１２分．

ステップ３：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物５６及び化合物２７）の合成

１．４－ジオキサン（０．７ｍＬ）及び水（０．７ｍＬ）の混合物中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート（２１ｍｇ、３３．０８μｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート（２４．００ｍｇ、３７．８１μｍｏｌ）の溶液を、９０℃で２４時間撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣を凍結乾燥して、化合物５６　Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１５ｍｇ、２８．０５μｍｏｌ、８４．８０％収率）、及び化合物２７　Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１５ｍｇ、２８．０５μｍｏｌ、７４．２０％収率）を明るい黄色の固体として得た。

化合物５６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９６　－　１．１５　（ｍ，　１２Ｈ），　１．３２　－　１．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．６５　－　１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．９２　（ｍ，　１Ｈ），　１．９６　－　２．０１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　２．２１　（ｍ，　４Ｈ），　２．２２　－　２．３５　（ｍ，　２Ｈ），　２．３９　－　２．４２　（ｍ，　１Ｈ），　２．７７　－　３．１２　（ｍ，　３Ｈ），　３．４５　－　４．０８　（ｍ，　３Ｈ），　５．２４　－　５．７２　（ｍ，　３Ｈ），　７．３１　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．５３　（ｍ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　－　８．０８　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５０　－　１０．６２　（ｍ，　１Ｈ）．

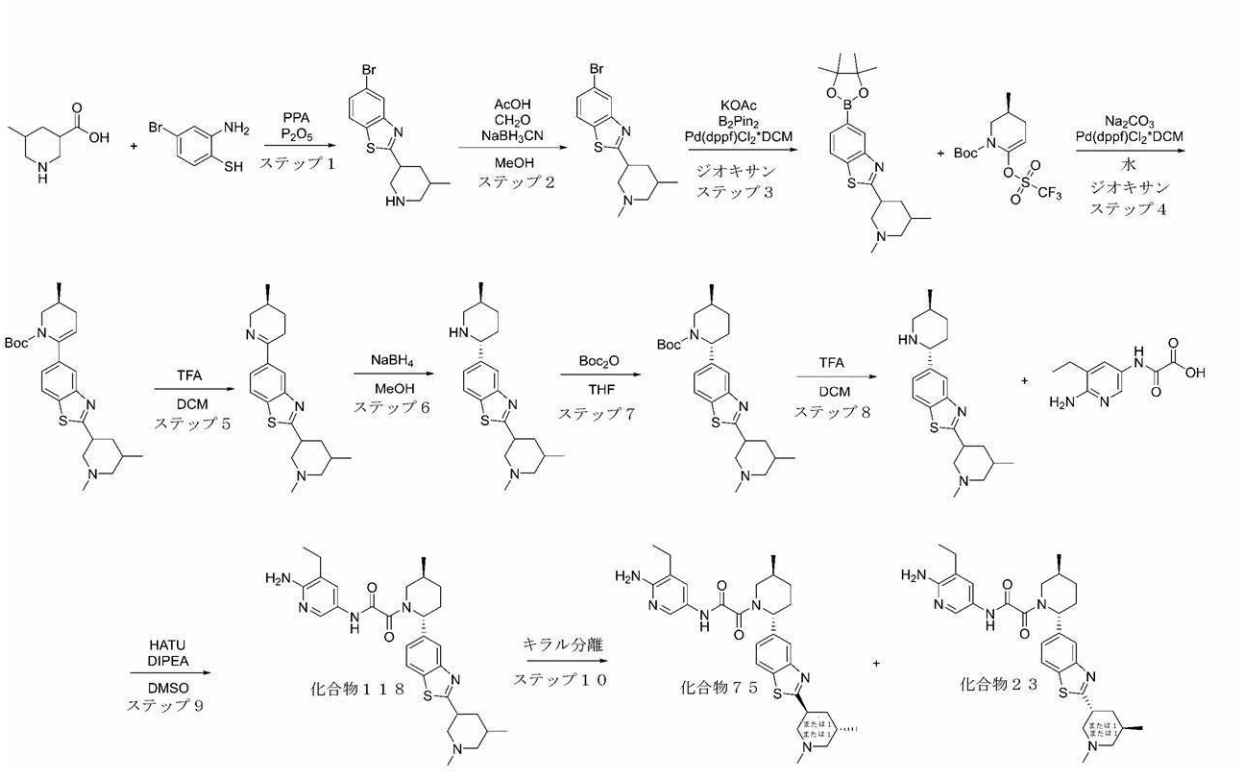
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５３４．２；実測値　５３５．２；Ｒｔ＝１．１８３分．

化合物２７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９９　－　１．１４　（ｍ，　１２Ｈ），　１．３２　－　１．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９１　（ｍ，　１Ｈ），　１．９８　（ｄｄ，　１Ｈ），　２．０５　－　２．２０　（ｍ，　４Ｈ），　２．２０　－　２．３５　（ｍ，　３Ｈ），　２．３９　－　２．４２　（ｍ，　１Ｈ），　２．７７　－　３．１１　（ｍ，　３Ｈ），　３．４５　－　４．０９　（ｍ，　２Ｈ），　５．２３　－　５．７６　（ｍ，　３Ｈ），　７．３０　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．５３　（ｍ，　１Ｈ），　７．８１　－　７．８８　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８

－８．０９（ｍ，２Ｈ），１０．５１－１０．６４（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ５３４．２；実測値 ５３５．２；Ｒｔ＝１．１８３分．

実施例２８．化合物１１８、化合物７５、及び化合物２３ Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化５２】



ステップ１：５－ブロモ－２－（５－メチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ａによって調製した。収率：３．１ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ３１１．２；実測値 ３１２．２；Ｒｔ＝２．５７０分．

ステップ２：５－ブロモ－２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］の合成

ホルムアルデヒド（８０８．２８ｍｇ、９．９６ｍｍｏｌ、７４６．３３μＬ）（水中の３７％溶液）を、ＭｅＯＨ（２８．８６ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（５－メチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（３．１ｇ、９．９６ｍｍｏｌ）、及び酢酸（１．２０ｇ、１９．９２ｍｍｏｌ、１．１４ｍＬ）の撹拌溶液に加え、得られた混合物を２５℃で１時間撹拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（６２５．９２ｍｇ、９．９６ｍｍｏｌ）を一度に加え、２５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＮａＯＨ（水中の２０％、１０ｍＬ）と混合し、ＭＴＢＥ（２×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、粗製５－ブロモ－２－（１，５－ジメチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．０５ｇ、３．２３ｍｍｏｌ、３２．４１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ３２５．２；実測値 ３２６．２；Ｒｔ＝１．０３８分．

ステップ３：２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－（４，４，５，５－

テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：１．１ｇ（９６．１％）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝２．７７２分．
ステップ４：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：１．２ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝３．１００分．
ステップ５：２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：０．６ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝１．５３５分．
ステップ６：２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：０．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝０．６７３分．
ステップ７：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成
ＴＨＦ（２．６７ｍＬ）中の２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール（０．５５ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（３４９．４３ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、３６７．４３μＬ）を加えた。得られた混合物を２５℃で８時間撹拌し、ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０Ａ；移動相：７０－９５％　０－５分　H_2O／ＭｅＯＨ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分）により精製して、（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（０．４３ｇ、９６９．２５μｍｏｌ、６０．５４％収率）（２つのジアステレオマーを分離した）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４３．２；実測値　４４４．２；Ｒｔ＝３．１７８分．
ステップ８：２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
ＴＦＡ（５３９．７２ｍｇ、４．７３ｍｍｏｌ、３６４．６７μＬ）を、ＤＣＭ中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，５－ジメチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．２１ｇ、４７３．３５μｍｏｌ）の混合物に加え、２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、水（２ｘ５０ｍＬ）でトリチュレーションし、合わせた水相をコットンウールを通して濾過し、ｐＨをＮａＯＨ（２０％、１０ｍＬ）で１１に調整し、ＤＣＭ（３ｘ３０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、２－（１，５－ジメチル－３－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（０．１６ｇ、４６５．７６μｍｏｌ、９８．３９％収率）（約１：３のジアステレオマーのラセミ混合物）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；

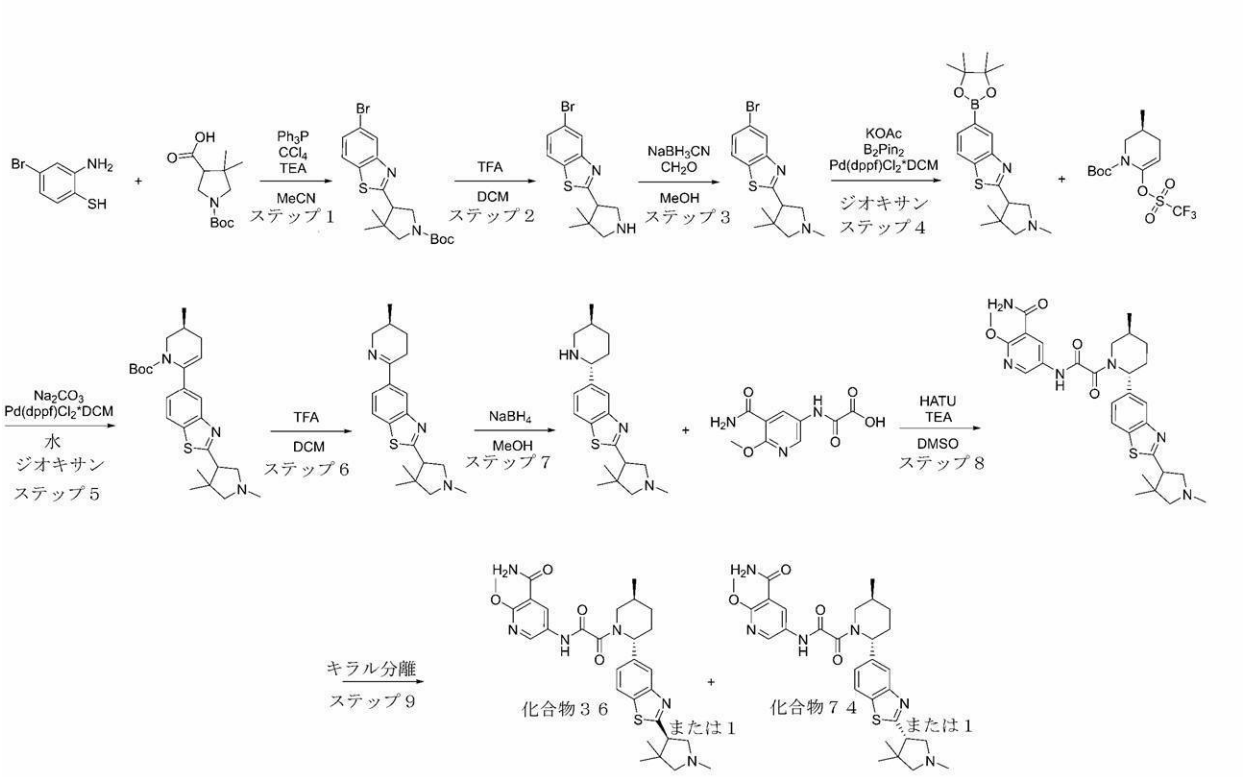
Ｒｔ＝１．６４６分．
ステップ９：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１１８）の合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ｂによって調製した。収率：４５ｍｇ（１８．０７％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分 ４０－４０－９０％ 水－ＭｅＯＨ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ）。
化合物１１８：^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ （ｐｐｍ） ０．８９ （ｄ，３Ｈ），０．９９ － １．２０ （ｍ，７Ｈ），１．２９ － １．４１ （ｍ，１Ｈ），１．５２ （ｔ，１Ｈ），１．５９ － ２．２０ （ｍ，７Ｈ），２．２２ （ｓ，３Ｈ），２．２４ － ２．３７ （ｍ，２Ｈ），２．３８ － ２．４２ （ｍ，１Ｈ），２．７５ － ３．２０ （ｍ，３Ｈ），３．４６ － ４．０５ （ｍ，１Ｈ），５．２６ － ５．７４ （ｍ，３Ｈ），７．２８ － ７．５４ （ｍ，２Ｈ），７．８１ － ７．９４ （ｍ，１Ｈ），７．９６ － ８．１０ （ｍ，２Ｈ），１０．４６ － １０．６１ （ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５３４．２；実測値 ５３５．２；Ｒｔ＝２．４０４分．
ステップ１０：キラル分離（化合物７５及び化合物２３）
ラセミＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１，５－ジメチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（０．０４５ｇ、８４．１６μｍｏｌ））を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）、移動相：ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、流量：１２ｍｌ／分）して、Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ，５Ｓ）－１，５－ジメチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１２．８ｍｇ、２３．９４μｍｏｌ、２８．４４％収率）（ＲＴ＝３０．３０５分）、及びＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］シクロヘキシル］アセトアミド（１２．１ｍｇ、２２．６７μｍｏｌ、２６．９４％収率）（ＲＴ＝３７．６７分）を得た。
分析用条件（カラム：ＩＣ、移動相としてＭｅＯＨ－ＩＰＡ、５０－５０、０．６ｍｌ／分）における化合物７５のＲｅｌ時間は３０．３０分、化合物２３については３７．６５分であった。
化合物７５：保持時間：３０．３０分
^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ （ｐｐｍ） ０．９０ （ｍ，３Ｈ），１．０３ （ｍ，３Ｈ），１．１３ （ｍ，３Ｈ），１．３６ （ｍ，１Ｈ），１．５２ （ｍ，１Ｈ），１．７０ （ｍ，１Ｈ），１．７９ （ｍ，１Ｈ），１．８７ （ｍ，１Ｈ），２．００ （ｍ，１Ｈ），２．１１ （ｍ，２Ｈ），２．２２ （ｓ，４Ｈ），２．３６ （ｍ，４Ｈ），２．７８ （ｍ，２Ｈ），３．１６ （ｍ，１Ｈ），３．８５ （ｍ，１Ｈ），５．６５ （ｍ，３Ｈ），７．４１ （ｍ，２Ｈ），７．８９ （ｍ，１Ｈ），８．０４ （ｍ，２Ｈ），１０．５６ （ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５３４．２；実測値 ５３５．２；Ｒｔ＝２．３３８分．
化合物２３：保持時間：３７．６５分

^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ （ｐｐｍ） ０．８９ （ｄ，３Ｈ），１．０２ （ｍ，３Ｈ），１．１３ （ｍ，３Ｈ），１．３６ （ｍ，１Ｈ），１．５２ （ｍ，１Ｈ），１．７０ （ｍ，１Ｈ），１．８４ （ｍ，２Ｈ），１．９９ （ｍ，１Ｈ），２．１１ （ｍ，２Ｈ），２．２２ （ｓ，４Ｈ），２．３７ （ｍ，４Ｈ），２．７８ （ｍ，２Ｈ），３．１６ （ｍ，１Ｈ），３．６６ （ｍ，１Ｈ），５．６５ （ｍ，３Ｈ），７．４１ （ｍ，２Ｈ），７．８９ （ｍ，１Ｈ），８．０４ （ｍ，２Ｈ），１０．５６ （ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５３４．２；実測値 ５３５．２；Ｒｔ＝２．３３０分．

実施例２９．化合物７４及び化合物３６ ２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，４，４－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化５３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－３，３－ジメチルピロリジン－１－カルボキシレートの合成

トリフェニルホスフィン（７．７６ｇ、２９．５９ｍｍｏｌ）を、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４，４－ジメチル－ピロリジン－３－カルボン酸（３ｇ、１２．３３ｍｍｏｌ）、２－アミノ－４－ブロモ－ベンゼンチオール（２．５２ｇ、１２．３３ｍｍｏｌ）、四塩化炭素（１１．００ｇ、７１．５２ｍｍｏｌ、６．９２ｍＬ）、及びＴＥＡ（６．２４ｇ、６１．６５ｍｍｏｌ、８．５９ｍＬ）の溶液に一度に加えた。得られた反応混合物を、発熱反応により約５０～６０℃まで短時間温めた。その後、それを３０℃で１２時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をＭＴＢＥ（１００ｍＬ）でトリチュレーションした。得られた沈殿物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、勾配ヘキサン－ＭＴＢＥ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－３，３－ジメチル－ピロリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、３．６５ｍｍｏｌ、２９．５７％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝１．７５４分．

ステップ２：５－ブロモ－２－（４，４－ジメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－３，３－ジメチル－ピロリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１５ｍＬ）及びＴＦＡ（１５ｇ、１３１．５５ｍｍｏｌ、１０．１４ｍＬ）の混合物に溶解し、次いで１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を$NaHCO_3$の水溶液で処理し、所望の生成物をＤＣＭ（２＊４０ｍｌ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、５－ブロモ－２－（４，４－ジメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．１ｇ、３．５３ｍｍｏｌ、９６．９２％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝１．０１６分．

ステップ３：５－ブロモ－２－（１，４，４－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．１１ｇ、１７．６７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（４，４－ジメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（１．１ｇ、３．５３ｍｍｏｌ）、及びホルマリン（１．４３ｇ、１７．６７ｍｍｏｌ、１．３２ｍＬ、３７％純度）の混合物に加え、一晩撹拌し、次いで濃縮した。残渣を$NaHCO_3$の水溶液で処理し、所望の生成物を２＊３０ｍｌのＤＣＭで抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮して、５－ブロモ－２－（１，４，４－トリメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（０．８ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝１．０９１分．

ステップ４：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，４，４－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：１．２５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝１．２１２分．

ステップ５：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１，４，４－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：１．６４ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝１．３４１分．

ステップ６：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１，４，４－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：１．１５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．７１０分．

ステップ７：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，４，４－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：０．９ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝０．７５８分．

ステップ８：２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，４，４－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミドの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：７８．２ｍｇ（２１．１４％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０％　水－ＭｅＣＮ＋ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５６４．２；実測値　５６５．２；Ｒｔ＝２．７０８分．

ステップ９：キラル分離（化合物７４及び化合物３６）

ラセミ２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，４，４－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド（６５ｍｇ、１１５．１１ｕｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ　ＩＩＩ（２５０＊２０、５ｍｋｍ）；ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０；１２ｍｌ／分）して、２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｓ）－１，４，４－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド（１８．１ｍｇ、３２．５０μｍｏｌ）、及び２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｒ）－１，４，４－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド（２２．８ｍｇ、４０．３８μｍｏｌ）を得た。

分析用条件（カラム：ＩＡ、移動相としてＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、０．６ｍｌ／分）における化合物７４のＲｅｌ時間は２７．４３分、化合物３６については４４．４５分であった。

化合物７４：保持時間：２７．４３分

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．６８　－　０．７７　（ｍ，　３Ｈ），　１．０１　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．２２　－　１．２７　（ｍ，　３Ｈ），　１．３２　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６７　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０８　－　２．２２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２９　－　２．３６　（ｍ，　３Ｈ），　２．８３　－　２．８６　（ｍ，　０．３Ｈ），　２．８７　－　３．２３　（ｍ，　３Ｈ），　３．２４　－　３．２７　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．３３　－　３．３８　（ｍ，　２Ｈ），　３．４３　－　３．５４　（ｍ，　１．７Ｈ），　３．８９　－　４．００　（ｍ，　３Ｈ），　４．０２　－　４．０６　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．２４　－　５．７２　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．７８　（ｍ，　２Ｈ），　７．８６　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　８．００　－　８．０８　（ｍ，　１Ｈ），　８．３７　－　８．６１　（ｍ，　２Ｈ），　１０．９５　－　１１．２１　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５６４．２；実測値　５６５．２；Ｒｔ＝１．６４８分．

化合物３６：保持時間：４４．４５分

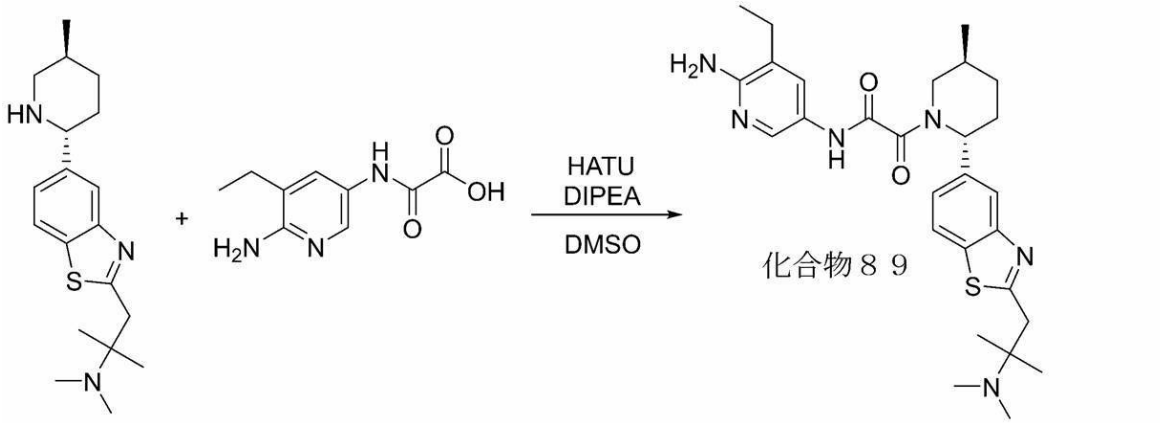
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７０　－　０．７９　（ｍ，　３Ｈ），　０．９７　－　１．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．２１　－　１．２８　（ｍ，　３Ｈ），　１．３２　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６７　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．８５　－　１．９４　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　－　２．３１　（ｍ，　２Ｈ），　２．３１　－　２．３３　（ｍ，　３Ｈ），　２．３８　－

２．４６（ｍ，２Ｈ），３．００－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．５４（ｍ，１．７Ｈ），３．９０－３．９９（ｍ，３Ｈ），４．０２－４．０６（ｍ，０．３Ｈ），５．２２－５．７５（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．０８（ｍ，１Ｈ），８．３６－８．６０（ｍ，２Ｈ），１１．０１－１１．２７（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５６４．２；実測値　５６５．２；Ｒｔ＝１．６４３分．

実施例３０．化合物８９　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）－２－メチルプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化５４】



Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミンの合成を３ＨＨＨにより得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：３０ｍｇ（６．３４％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３５－５０％　水－ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$）。

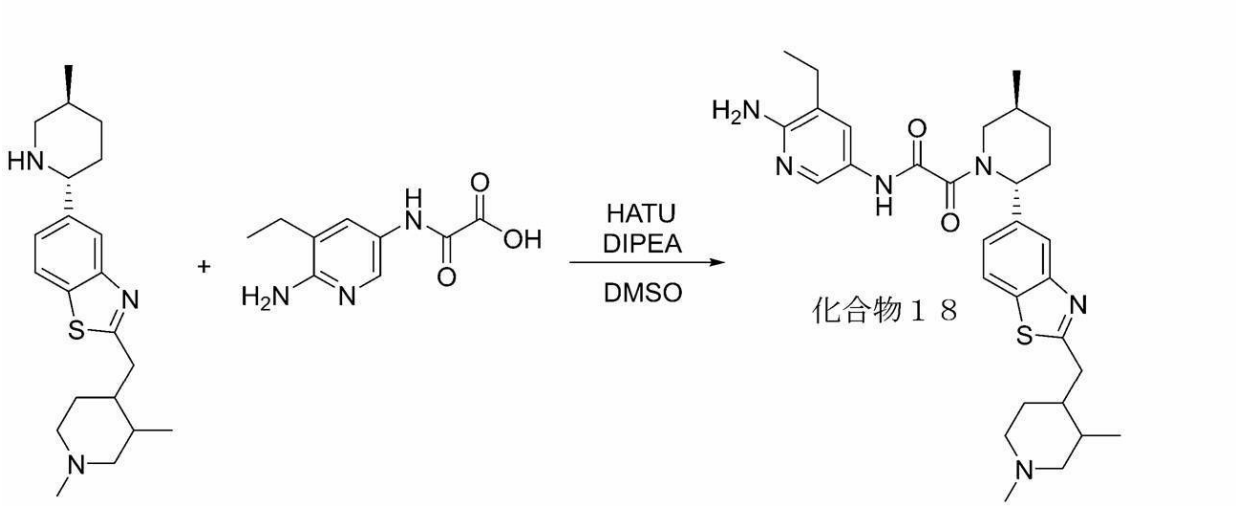
化合物８９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０２－１．１４（ｍ，１２Ｈ），１．３０－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．９３（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｓ，６Ｈ），２．２８－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．８１（ｍ，０．３Ｈ），３．１７－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．２８（ｍ，０．７Ｈ），３．４６－４．０９（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．６１（ｍ，１Ｈ），５．６１－５．７３（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．９７－８．１０（ｍ，２Ｈ），１０．５５（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５２２．２；実測値　５２３．２；Ｒｔ＝２．２３５分．

実施例３１．化合物１８　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベン

ゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化５５】



２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＩＩＩにより得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ｂによって調製した。収率：１０２ｍｇ（３９．１０％）。

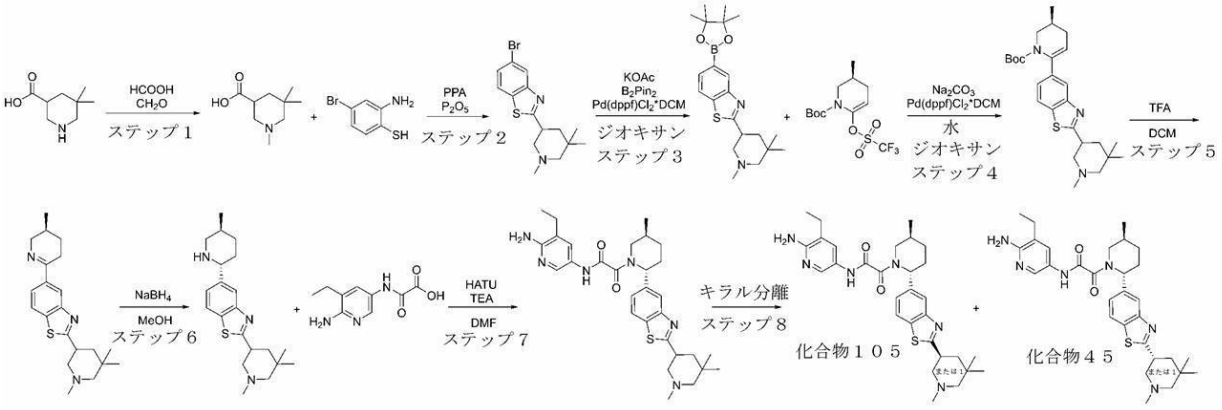
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－６５　ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物１８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９６　（ｍ，　３Ｈ），　１．０３　（ｍ，　３Ｈ），　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　（ｍ，　１Ｈ），　１．４７　（ｍ，　３Ｈ），　１．７２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８３　（ｍ，　２Ｈ），　２．０１　（ｓ，　１Ｈ），　２．０８　（ｍ，　４Ｈ），　２．１８　（ｍ，　１Ｈ），　２．３６　（ｍ，　４Ｈ），　２．６８　（ｍ，　１Ｈ），　２．８２　（ｍ，　１Ｈ），　３．００　（ｍ，　１Ｈ），　３．６９　（ｍ，　１Ｈ），　５．６４　（ｍ，　３Ｈ），　７．４２　（ｍ，　２Ｈ），　７．８７　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５４８．２；実測値　５４９．２；Ｒｔ＝１．８４８分．

実施例３２．化合物４５及び化合物１０５　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

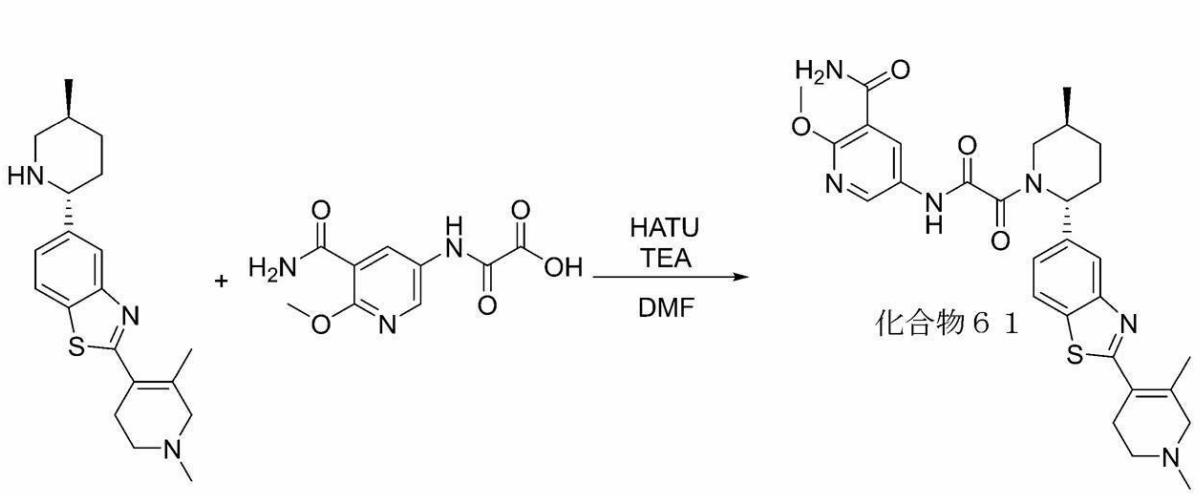
【化５６】



ステップ１：１，５，５－トリメチルピペリジン－３－カルボン酸の合成
７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（２．１０ｇ、２５．８２ｍｍｏｌ、１．９３ｍＬ、３７％純度）を、ギ酸（水中の８５％）（１８．３０ｇ、３３７．９７ｍｍｏｌ、１５ｍＬ、８５％純度）中の５，５－ジメチルピペリジン－３－カルボン酸（２．５ｇ、１２．９１ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の溶液に加えた。触媒量のNa_2CO_3（２０～３０ｍｇ）を加え、得られた溶液を１００℃で２４時間撹拌した。次いで、それを減圧下で濃縮した。残渣を再溶解し、濃塩酸（１０ｍｌ）と共蒸発させて、微量のパラホルム及びギ酸を除去した。得られた白色の固体を真空中で乾燥させ、１，５，５－トリメチルピペリジン－３－カルボン酸（２．５ｇ、１２．０４ｍｍｏｌ、９３．２５％収率、ＨＣｌ）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　１７１．２；実測値　１７２．２；Ｒｔ＝０．３７４分．
ステップ２：５－ブロモ－２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ａによって調製した。収率：３．７１ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３３９．２；実測値　３４０．２；Ｒｔ＝０．７８６分．
ステップ３：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：４．４５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３８６．２；実測値　３８７．２；Ｒｔ＝０．９９５分．
ステップ４：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：６．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４５５．２；実測値　４５６．２；Ｒｔ＝１．３３５分．
ステップ５：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：３．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；

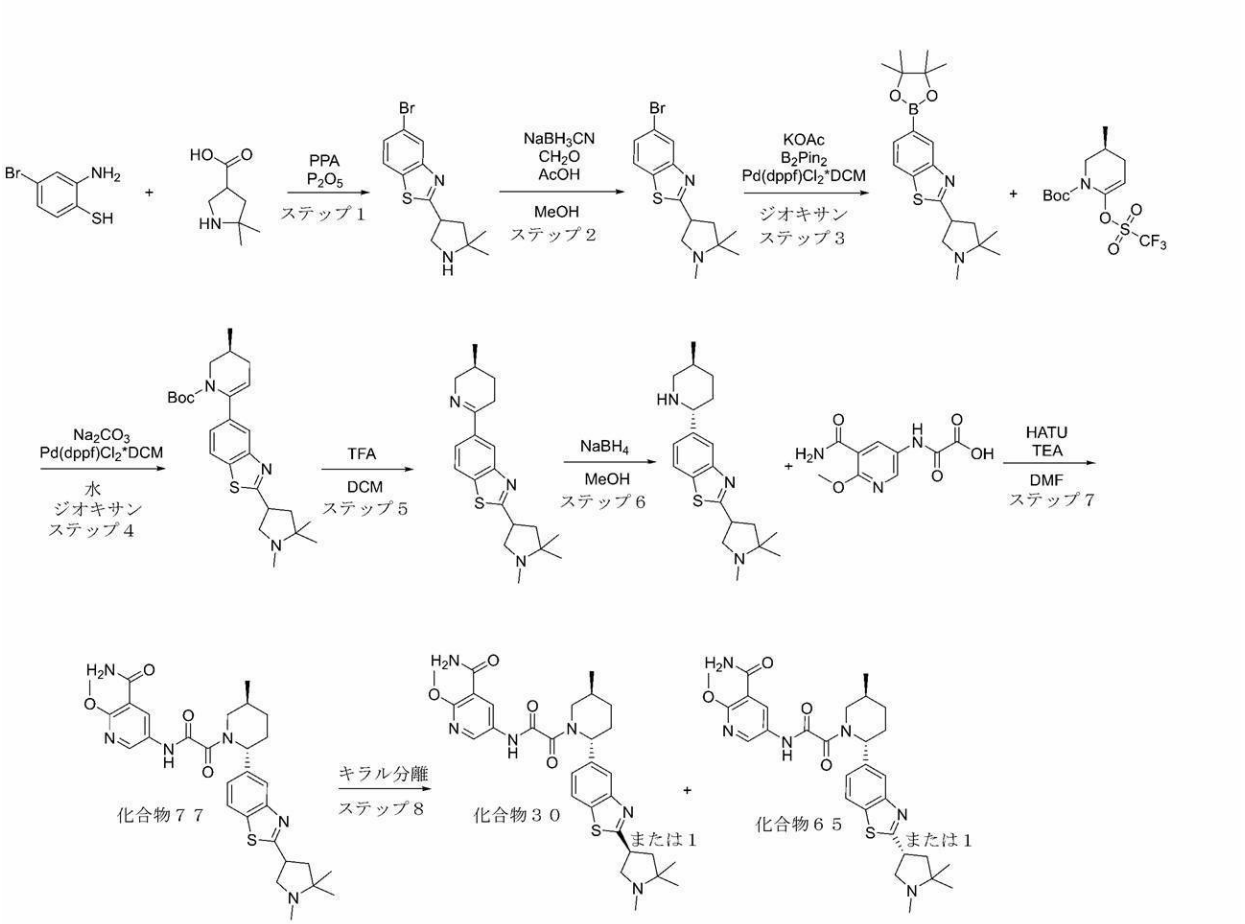
Ｒｔ＝０．７７４分．
ステップ６：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：３．１ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３５７．２；実測値 ３５８．２；Ｒｔ＝０．７４３分．
ステップ７：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：４９８ｍｇ（６０．０９％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分 ２５－７５％ 水－ＭｅＣＮ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＣＮ）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ （ｐｐｍ）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５４８．２；実測値 ５４９．２；Ｒｔ＝２．５０８分．
ステップ８：キラル分離（化合物４５及び化合物１０５）
ラセミＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，５，５－トリメチル－３－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（３６０ｍｇ、６５６．０５μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ ＩＩＩ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０．流量：１２ｍＬ／分）して、Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１，５，５－トリメチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１３４ｍｇ、２４４．２０μｍｏｌ、７４．４４％収率）（ＲＴ＝２４．６７分）、及びＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１，５，５－トリメチル－３－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１２３ｍｇ、２２４．１５μｍｏｌ、６８．３３％収率）（ＲＴ＝２９．９９分）を得た。
分析用条件（カラム：ＩＣ、移動相としてＭｅＯＨ－ＩＰＡ、５０－５０、０．６ｍｌ／分）における化合物４５のＲｅｌ時間は２８．１１分、化合物１０５については２３．１７分であった。
化合物４５：保持時間：２８．１１分
^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ （ｐｐｍ） ０．９７ （ｍ，６Ｈ），１．１０ （ｍ，６Ｈ），１．３７ （ｍ，２Ｈ），１．６７ （ｍ，２Ｈ），１．９０ （ｍ，３Ｈ），２．０７ （ｍ，１Ｈ），２．１９ （ｓ，３Ｈ），２．３９ （ｍ，４Ｈ），２．９７ （ｍ，２Ｈ），３．６６ （ｍ，２Ｈ），５．６５ （ｍ，３Ｈ），７．４１ （ｍ，２Ｈ），７．８８ （ｍ，１Ｈ），８．０４ （ｍ，２Ｈ），１０．５６ （ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５４８．２；実測値 ５４９．２；Ｒｔ＝２．１７０分．
化合物１０５：保持時間：２３．１７分
^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6） δ （ｐｐｍ） ０．９７ （ｍ，６Ｈ），１．１０ （ｍ，６Ｈ），１．３６ （ｍ，２Ｈ），１．６７ （ｍ，２Ｈ），１．９０ （ｍ，３Ｈ），２．０７ （ｍ，１Ｈ），２．１９ （ｓ，３Ｈ），２．３９ （ｍ，４Ｈ），２．９６ （ｍ，２Ｈ），３．６６ （ｍ，２Ｈ），５．６４ （ｍ，３Ｈ），７．４１ （ｍ，２Ｈ），７．８８

（ｍ，　１Ｈ），　８．０４　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５６　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５４８．２；実測値　５４９．２；Ｒｔ＝２．１４７分．
実施例３３．化合物６１　５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド
【化５７】



　２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＪＪＪにより得た。
　一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：４．４ｍｇ（１．７８％）。
　ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－６分　５０－７０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％　NH_4OH；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
化合物６１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　１．０２　－　１．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．３２　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　２．１６　（ｍ，　４Ｈ），　２．１８　－　２．３３　（ｍ，　４Ｈ），　２．５４　－　２．５７　（ｍ，　２Ｈ），　２．６２　－　２．６６　（ｍ，　２Ｈ），　２．８３　－　３．０４　（ｍ，　３Ｈ），　３．５２　－　４．０６　（ｍ，　４Ｈ），　５．２７　－　５．７５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３６　－　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．７６　（ｍ，　２Ｈ），　７．８８　－　７．９５　（ｍ，　１Ｈ），　８．０４　－　８．１２　（ｍ，　１Ｈ），　８．３９　－　８．６０　（ｍ，　２Ｈ），　１０．６７　（ｓ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５６２．２；実測値　５６３．２；Ｒｔ＝２．６８８分．
実施例３４．２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミドの化合物７７、化合物３０、及び化合物６５

【化５８】



ステップ１：５－ブロモ－２－（５，５－ジメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ａによって調製した。収率：９．５ｇ（９８．８８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝０．９４９分．

ステップ２：５－ブロモ－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定化させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（３．４７ｇ、４２．７３ｍｍｏｌ、３．２０ｍＬ、３７％純度）、及び酢酸（３．６７ｇ、６１．０５ｍｍｏｌ、３．４９ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（２５０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（５，５－ジメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（９．５ｇ、３０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた混合物を、２５℃で１時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．９２ｇ、３０．５２ｍｍｏｌ）を、２５℃で一度に加えた（発泡！）。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（１００ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－ブロモ－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（９．５ｇ、２９．２１ｍｍｏｌ、９５．６９％収率）を明るい黄色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝２．５１８分．

ステップ３：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾー

ルの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：５．７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝１．１７１分．
ステップ４：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：１６．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝１．２８９分．
ステップ５：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：４．７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．６３５分．
ステップ６：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
水素化ホウ素ナトリウム（７８０．９４ｍｇ、２０．６４ｍｍｏｌ、７２７．１３μＬ）を、ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中の５－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（４．７ｇ、１３．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（２５ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（４ｇ、１１．６４ｍｍｏｌ、８４．６１％収率）を明るい褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。さらに、１ｇの粗製アミンを逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５ｕｍ；移動相：３５－６０％　０－５分　H_2O／ＭｅＣＮ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ））により精製して、純粋な５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（５３０ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１１．２１％収率）を赤色ガムとして得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４３．２；実測値　３４４．２；Ｒｔ＝０．７８９分．
ステップ７：２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミドの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：１８４ｍｇ（４４．７７％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　６０－６０－８５％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
化合物７７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．９６　－　１．０１　（ｍ，　３Ｈ），　１．０１　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．０６　－　１．１１　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６５　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９５　－　２．０４　（ｍ，　１Ｈ），　２．０６　－　２．１５　（ｍ，　１Ｈ），

２．１７（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．８１－２．８７（ｍ，０．３Ｈ），３．００－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｓ，０．７Ｈ），３．４８－３．５５（ｍ，０．７Ｈ），３．７４－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．９０－４．０１（ｍ，３Ｈ），４．０１－４．０７（ｍ，０．３Ｈ），５．２３－５．７６（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．９７－８．０９（ｍ，１Ｈ），８．３８－８．６５（ｍ，２Ｈ），１０．８６－１１．２９（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５６４．２；実測値　５６５．２；Ｒｔ＝２．７８２分．

ステップ８：キラル分離（化合物３０及び化合物６５）

ラセミ２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（９０ｍｇ、１５９．３８μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ　ＩＩ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５；流量：１２ｍｌ／分）して、２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（２８ｍｇ、４９．５８μｍｏｌ、３１．１１％収率）（ＲＴ＝９０．５９分）、及び２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１，５，５－トリメチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（３２ｍｇ、５６．６７μｍｏｌ、３５．５６％収率）（ＲＴ＝８０．０６分）を得た。

分析用条件（カラム：ＩＣ、移動相としてＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０、０．６ｍｌ／分）における化合物６５のＲｅｌ時間は４３．６７分、化合物３０については３８．４３分であった。

化合物６５：保持時間：４３．６７分

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）０．９６－１．０１（ｍ，３Ｈ），１．０２－１．０８（ｍ，６Ｈ），１．３０－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．０３（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．２０－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．８２－３．２４（ｍ，３Ｈ），３．４９－４．０５（ｍ，５Ｈ），５．２０－５．７９（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．９７－８．０８（ｍ，１Ｈ），８．３８－８．６２（ｍ，２Ｈ），１０．９９－１１．１４（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５６４．２；実測値　５６５．２；Ｒｔ＝２．５４４分．

化合物３０：保持時間：３８．４３分

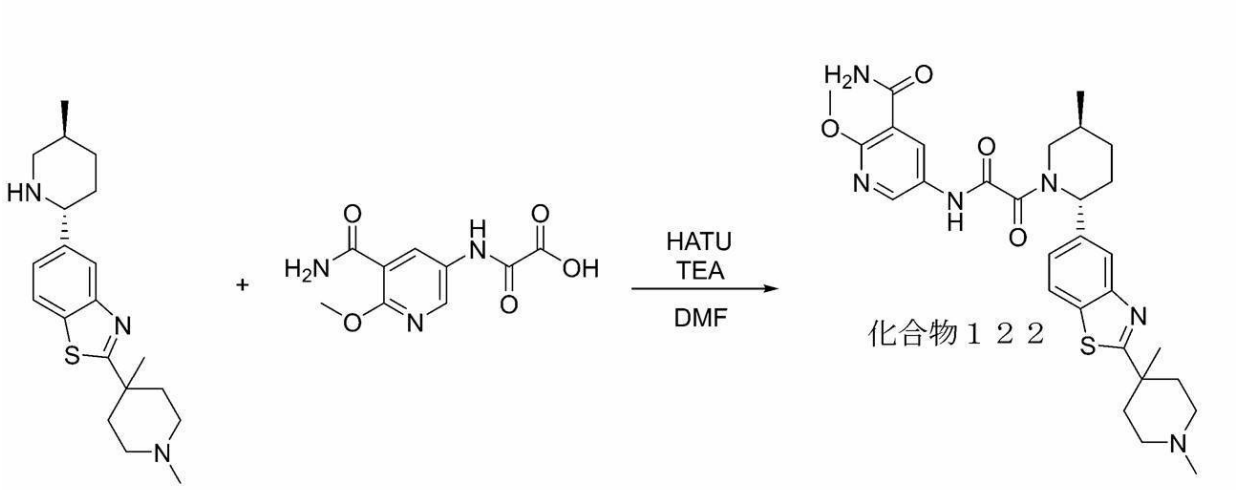
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）０．９９（ｓ，３Ｈ），１．０１－１．０９（ｍ，６Ｈ），１．２９－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．２０－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．８０－３．１２（ｍ，３Ｈ），３．４５－４．０８（ｍ，５Ｈ），５．２５－５．７２（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．９７－８．０７

（ｍ，　１Ｈ），　８．３６　－　８．６２　（ｍ，　２Ｈ），　１０．９９　－　１１．１４　（ｍ，　１Ｈ）．

　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５６４．２；実測値　５６５．２；Ｒｔ＝２．５２９分．

実施例３５．化合物１２２　５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド

【化５９】



　２－（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成をＩＩＩにより得た。

　一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：８１ｍｇ（２４．６４％）。

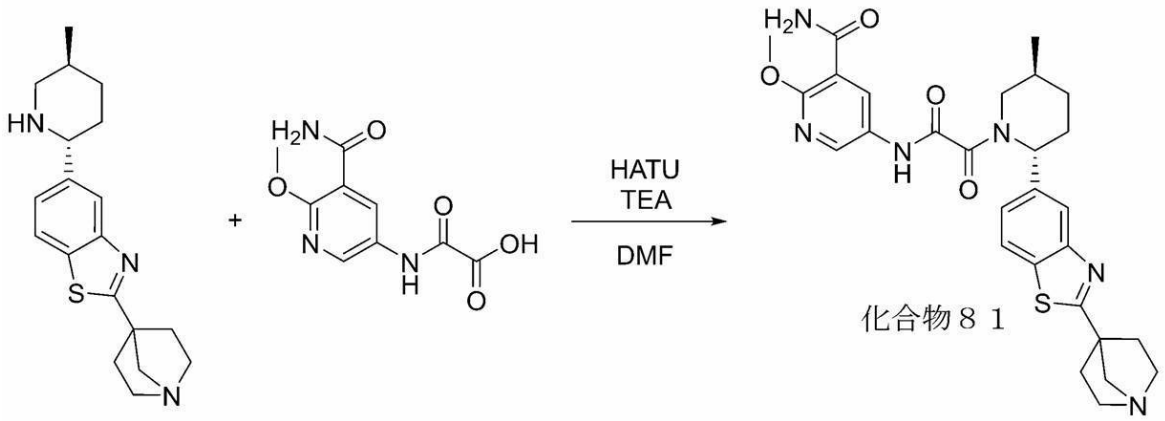
　ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　５０－８０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物１２２：１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０３　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．３４　－　１．４２　（ｍ，　４Ｈ），　１．７２　－　２．１１　（ｍ，　９Ｈ），　２．２２　－　２．３７　（ｍ，　４Ｈ），　２．８４　－　２．８６　（ｍ，　１Ｈ），　３．５０　－　４．０６　（ｍ，　５Ｈ），　５．２８　－　５．７０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３６　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．６９　－　７．７４　（ｍ，　２Ｈ），　７．８８　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　８．０４　－　８．０８　（ｍ，　１Ｈ），　８．４２　－　８．５８　（ｍ，　２Ｈ），　１１．０３　－　１１．１２　（ｍ，　１Ｈ）．

　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５６４．２；実測値　５６５．２；Ｒｔ＝２．０９３分．

実施例３６．化合物８１　５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド

【化６０】



２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＫＫＫにより得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：６１ｍｇ（８．０９％）。

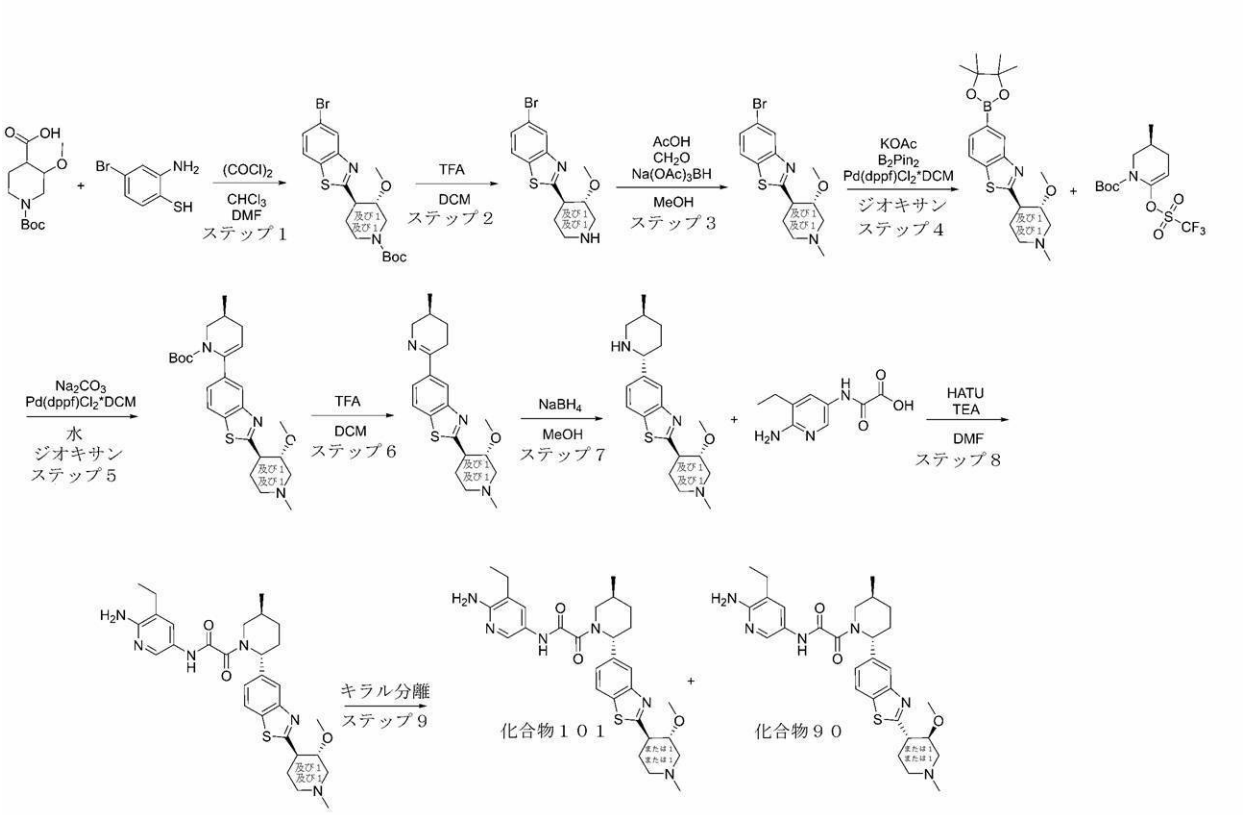
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－６分　５０－５０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物８１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．９８　－　１．０７　（ｍ，　３Ｈ），　１．３２　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．８０　（ｍ，　３Ｈ），　１．８２　－　１．９４　（ｍ，　１Ｈ），　２．０６　－　２．２０　（ｍ，　３Ｈ），　２．２８　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．６６　－　２．７３　（ｍ，　２Ｈ），　２．７２　－　２．７８　（ｍ，　２Ｈ），　２．８１　－　２．８８　（ｍ，　０．４Ｈ），　３．０１　－　３．０８　（ｍ，　２Ｈ），　３．２１　－　３．２６　（ｍ，　０．６Ｈ），　３．４６　－　３．５４　（ｍ，　０．６Ｈ），　３．９０　－　４．００　（ｍ，　３Ｈ），　４．０２　－　４．０５　（ｍ，　０．４Ｈ），　５．２４　－　５．７８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．７８　（ｍ，　２Ｈ），　７．８５　－　７．９７　（ｍ，　１Ｈ），　８．０１　－　８．１２　（ｍ，　１Ｈ），　８．３６　－　８．４９　（ｍ，　１Ｈ），　８．４９　－　８．６２　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９３　－　１１．１６　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５４８．２；実測値　５４９．２；Ｒｔ＝２．４８２分．

実施例３７．化合物９０及び化合物１０１　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化６１】



ステップ１～７を３ＩＩＩにより得た。

ステップ８：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：７８ｍｇ（１４．９８％）。

ＨＰＬＣ条件：

第１の実行：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－５分　４０－４０－６０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

第２の実行：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　１０－１０－５０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　ＮＨ$_4$ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５５０．２；実測値　５５１．２；Ｒｔ＝１．７１３分．

ステップ９：キラル分離（化合物９０及び化合物１０１）

ラセミＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（７８ｍｇ、１４１．６３μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５；流量：１２ｍｌ／分）して、粗製の第１の画分（ＲＴ＝１１．７８４分）、及び化合物９０　Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ，４Ｓ）－３－メトキシ－１－メチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（２４．５ｍｇ、４４．４９μｍｏｌ、３１．４１％収率）（第２の画分、ＲＴ＝２９．０２７分）をベージュ色の固体として得た。粗製の第１の画分を分取キラル

ＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ－ＩＩＩ（２５０＊２０、５ｍｋｍ）；移動相：ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－５０；流量：１０ｍｌ／分）（ＲＴ＝２９．５８９分）により再精製し、次いで分取キラルＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０＊２０、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、８０－１０－１０；流量：１４ｍｌ／分）により再度再精製して、化合物１０１　Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１８ｍｇ、３２．６８μｍｏｌ、２３．０８％収率）（ＲＴ＝３３．５５７分）を黄色の固体として得た。

分析用条件（カラム：ＯＪ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＭｅＯＨ－ＩＰＡ、５０－２５－２５、０．６ｍｌ／分）における化合物９０のＲｅｌ時間は２０．６５分、化合物１０１については１２．９５分であった。

化合物９０：保持時間：２０．６５分

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０１　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．０６　－　１．１７　（ｍ，　３Ｈ），　１．３０　－　１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．６７　－　１．７５　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　１．９４　（ｍ，　２Ｈ），　２．０４　－　２．１７　（ｍ，　３Ｈ），　２．１７　－　２．２４　（ｍ，　４Ｈ），　２．３０　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．３８　－　２．４５　（ｍ，　２Ｈ），　２．６５　－　２．８６　（ｍ，　２Ｈ），　２．８６　－　３．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．２１　（ｓ，　３Ｈ），　３．４７　－　３．５２　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．６９　－　３．７８　（ｍ，　１Ｈ），　４．０１　－　４．１１　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．１７　－　５．６２　（ｍ，　１Ｈ），　５．６２　－　５．７７　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．４３　（ｍ，　１Ｈ），　７．４３　－　７．５７　（ｍ，　１Ｈ），　７．８２　－　７．９３　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．１５　（ｍ，　２Ｈ），　１０．４５　－　１０．７０　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５５０．２；実測値　５５１．２；Ｒｔ＝１．１３９分．

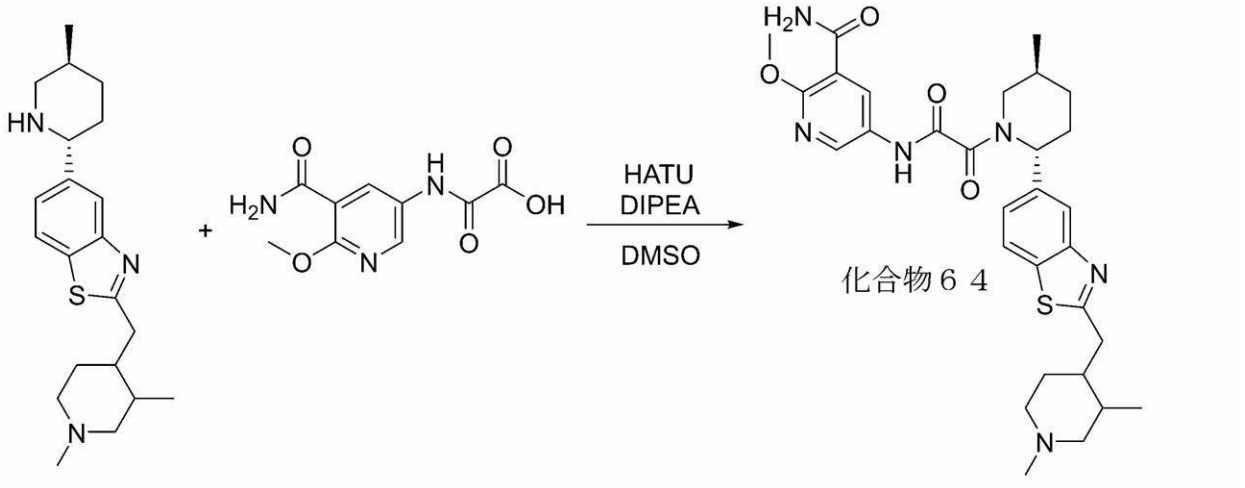
化合物１０１：保持時間：１２．９５分

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０１　－　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．０５　－　１．１７　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．８０　－　１．９３　（ｍ，　２Ｈ），　１．９８　－　２．１７　（ｍ，　３Ｈ），　２．１７　－　２．２９　（ｍ，　４Ｈ），　２．２９　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．３６　－　２．４４　（ｍ，　２Ｈ），　２．６１　－　２．８４　（ｍ，　２Ｈ），　２．８４　－　３．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．２１　（ｓ，　３Ｈ），　３．４５　－　３．５１　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．７０　－　３．７６　（ｍ，　１Ｈ），　４．０１　－　４．０８　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．２５　－　５．６２　（ｍ，　１Ｈ），　５．６１　－　５．７５　（ｍ，　２Ｈ），　７．２８　－　７．４３　（ｍ，　１Ｈ），　７．４３　－　７．５５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９６　－　８．１２　（ｍ，　２Ｈ），　１０．４９　－　１０．６０　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５５０．２；実測値　５５１．２；Ｒｔ＝１．１４４分．

実施例３８．化合物６４　５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド

【化６２】



２－（（１，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＩＩＩにより得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ｂによって調製した。収率：６５ｍｇ（２３．６２％）。

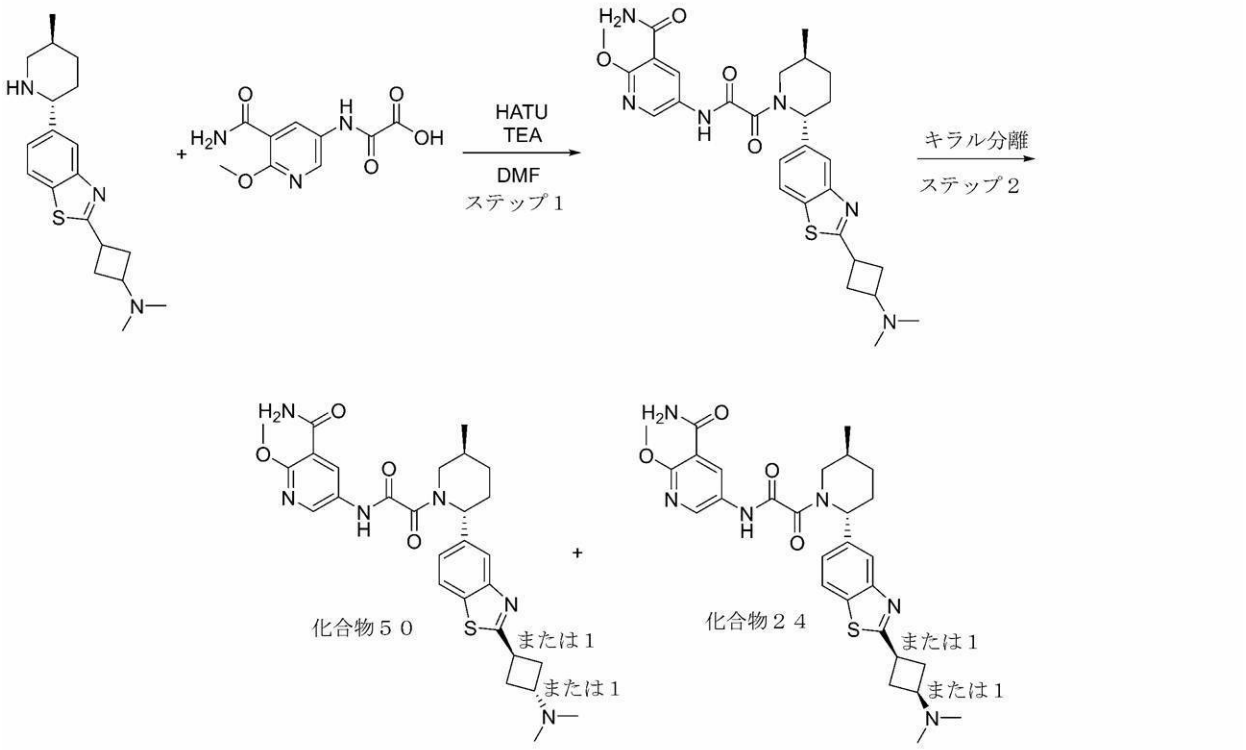
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－６５％　水－ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物６４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．００　（ｍ，　６Ｈ），　１．３２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６０　（ｍ，　５Ｈ），　１．８６　（ｍ，　２Ｈ），　２．０２　（ｓ，　１Ｈ），　２．０９　（ｍ，　５Ｈ），　２．３０　（ｍ，　１Ｈ），　２．６７　（ｍ，　２Ｈ），　２．９２　（ｍ，　２Ｈ），　３．９５　（ｍ，　４Ｈ），　５．４９　（ｄ，　１Ｈ），　７．３８　（ｍ，　１Ｈ），　７．７２　（ｍ，　２Ｈ），　７．８８　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　（ｍ，　１Ｈ），　８．５１　（ｍ，　２Ｈ），　１１．０７　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５７８．２；実測値　５７９．２；Ｒｔ＝２．２６３分．

実施例３９．化合物５０及び化合物２４　５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシベンズアミド

【化６３】



Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンアミンの合成を３ＬＬＬにより得た。

ステップ１：５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミドの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：９７ｍｇ（３０．７６％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　３０－３０－８０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５５０．２；実測値　５５１．２；Ｒｔ＝２．６６６分．

ステップ２：キラル分離（化合物５０及び化合物２４）

ラセミ５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド（９７ｍｇ、１７６．５ｕｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５．流量：１５ｍＬ／分）して、５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド（２７ｍｇ、４９．１２μｍｏｌ、５５．６７％収率）（ＲＴ＝３７．２１分）、及び５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（１ｓ，３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド（３０ｍｇ、５４．５８μｍｏｌ、６１．８６％収率）（ＲＴ＝２４．５３分）を得た。

分析用条件（カラム：ＯＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２

５－２５、０．６ｍｌ／分）における化合物５０のＲｅｌ時間は１５．５７分、化合物２４については１３．０５分であった。

化合物５０：保持時間：１５．５７分

１Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，６００ ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）１．０４（ｍ，３Ｈ），１．３６（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｓ，６Ｈ），２．１２（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｍ，４Ｈ），３．８２（ｍ，５Ｈ），５．４９（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｍ，２Ｈ），７．８８（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｍ，１Ｈ），８．５１（ｍ，２Ｈ），１１．０７（ｍ，１Ｈ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５５０．２；実測値 ５５１．２；Ｒｔ＝０．９５５分．

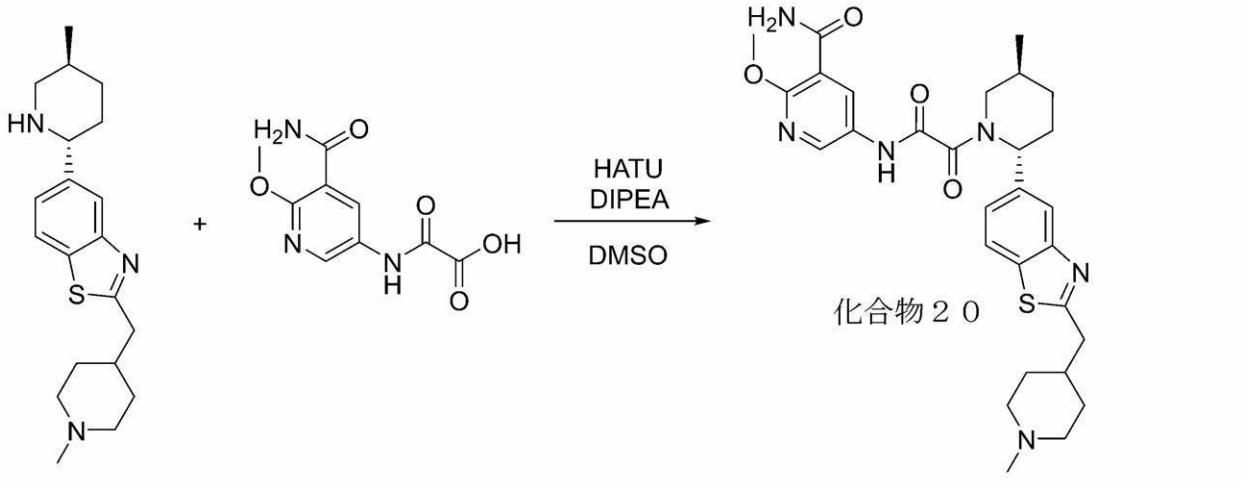
化合物２４：保持時間：１３．０５分

１Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，６００ ＭＨｚ）：δ（ｐｐｍ）１．０４（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｍ，７Ｈ），２．３２（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｍ，５Ｈ），２．９１（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｍ，５Ｈ），５．５０（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｍ，１Ｈ），７．７３（ｍ，２Ｈ），７．９０（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｍ，１Ｈ），８．５１（ｍ，２Ｈ），１１．０８（ｍ，１Ｈ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５５０．２；実測値 ５５１．２；Ｒｔ＝０．８４５分．

実施例４０．化合物２０ ２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化６４】



２－［（１－メチル－４－ピペリジル）メチル］－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成を実施例１４、ステップ１～７により得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ｂによって調製した。収率：１５ｍｇ（８．４４％）。

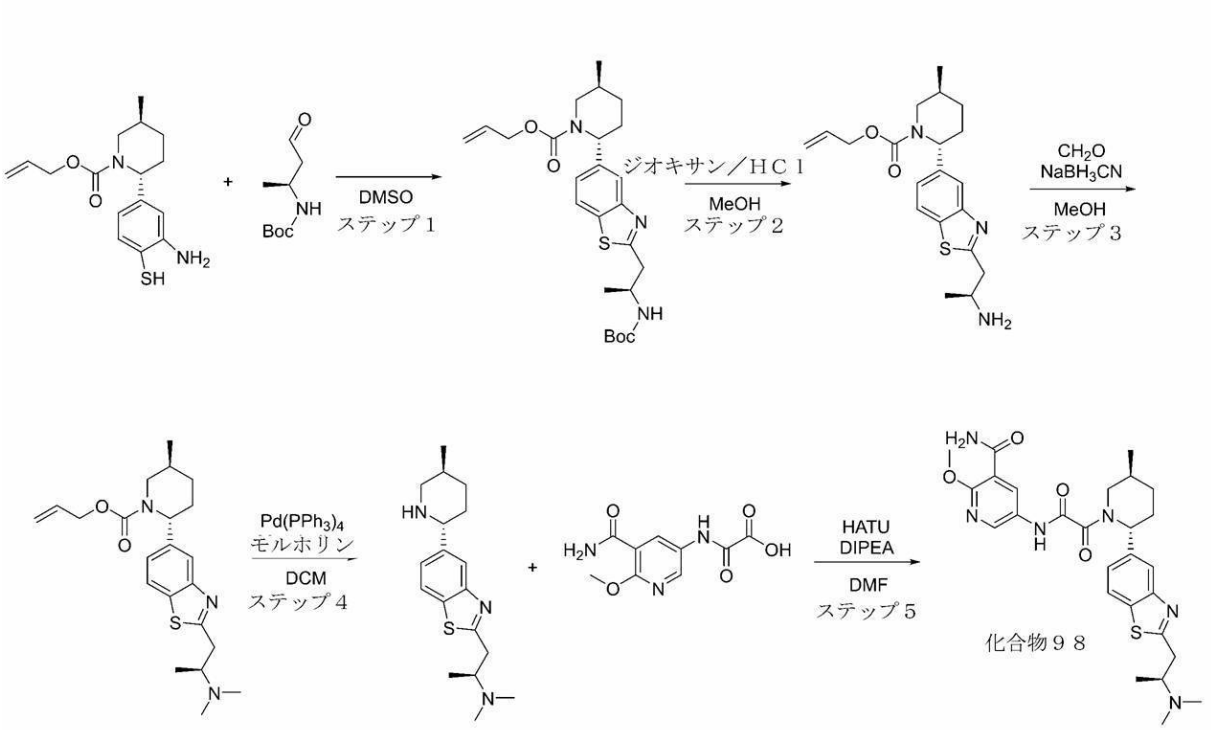
ＨＰＬＣ条件：

第１の実行：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分 １０－４０％ ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$）。

第２の実行：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　１０－４０％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

実施例４１．化合物９８　５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド

【化６５】



（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミンの合成を３ＧＧＧにより得た。

ステップ５：５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド（化合物９８）の合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ｂによって調製した。収率：５９ｍｇ（１７．３９％）。

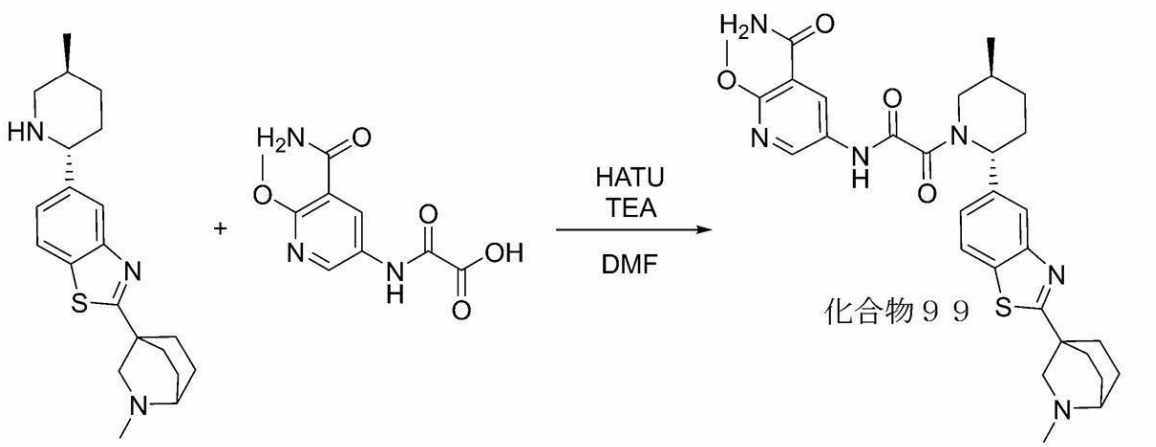
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　３０－８０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物９８：^1H ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）１．０２（ｍ，６Ｈ），１．３６（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｍ，６Ｈ），２．３０（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｍ，３Ｈ），３．２１（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｍ，４Ｈ），５．４９（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｍ，２Ｈ），７．８５（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｍ，１Ｈ），８．５０（ｍ，２Ｈ），１１．０８（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M]^+$ ｍ／ｚ：計算値　５３８．２；実測値　５３９．２；Ｒｔ＝２．３４３分．

実施例４２．化合物９９　２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチ

ンアミド
【化６６】



２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＭＭＭにより得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：１０８ｍｇ（３３．２９％）。

ＨＰＬＣ条件：

第１の実行：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４５－９５％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

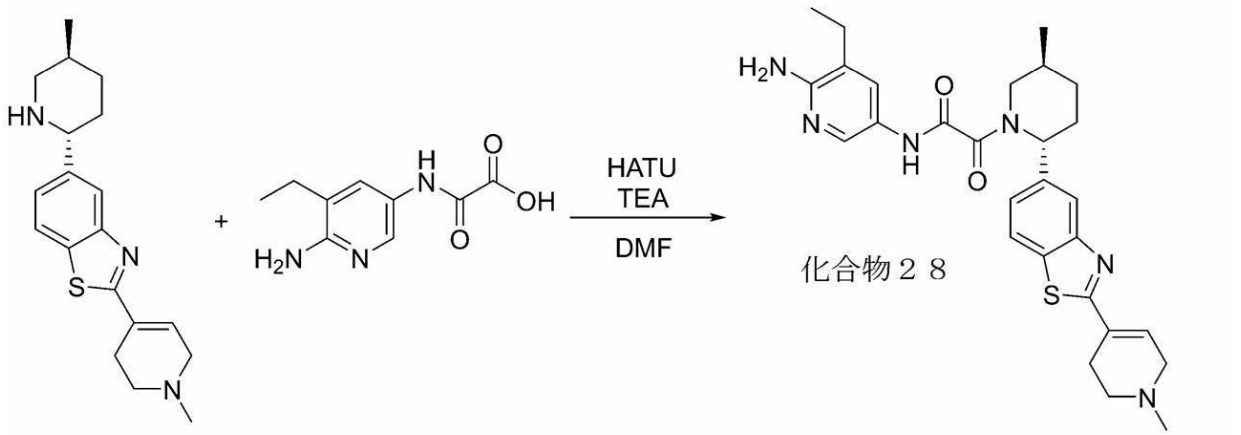
第２の実行：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　３０－５５％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　９９：１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ（ｐｐｍ）　１．０３　（ｍ，　３Ｈ），　１．３６　（ｍ，　１Ｈ），　１．５８　（ｍ，　２Ｈ），　１．７０　（ｍ，　１Ｈ），　１．９６　（ｍ，　７Ｈ），　２．１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．３０　（ｍ，　３Ｈ），　２．５８　（ｍ，　２Ｈ），　２．９１　（ｍ，　３Ｈ），　３．９４　（ｍ，　４Ｈ），　５．４９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３８　（ｍ，　１Ｈ），　７．７３　（ｍ，　２Ｈ），　７．８８　（ｍ，　１Ｈ），　８．０５　（ｍ，　１Ｈ），　８．４９　（ｍ，　２Ｈ），　１１．０７　（ｍ，　１Ｈ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５７６．２；実測値　５７７．２；Ｒｔ＝２．５３２分．

実施例４３．化合物２８　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化６７】



２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＮＮＮにより得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：９８ｍｇ（３０．９４％）。

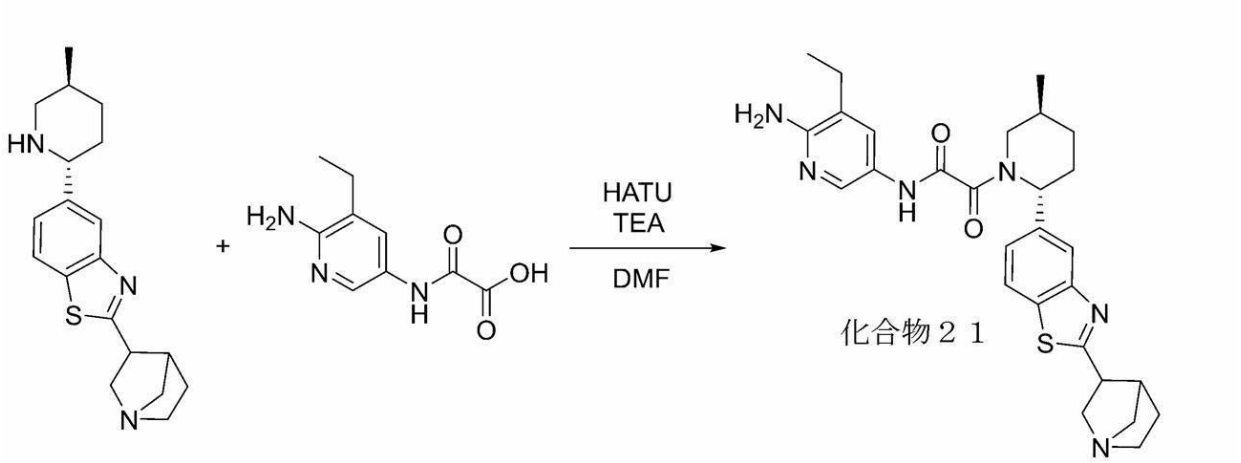
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３５－５０％　水－ＭｅＯＨ＋NH_3；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋NH_3）。

化合物２８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　１．０３　（ｍ，　３Ｈ），　１．１２　（ｍ，　３Ｈ），　１．３６　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０８　（ｍ，　１Ｈ），　２．１８　（ｍ，　１Ｈ），　２．２９　（ｓ，　３Ｈ），　２．３４　（ｄ，　２Ｈ），　２．４１　（ｍ，　２Ｈ），　２．５８　（ｍ，　２Ｈ），　２．６７　（ｍ，　２Ｈ），　２．８３　（ｍ，　１Ｈ），　３．７６　（ｄｄ，　１Ｈ），　５．６４　（ｍ，　３Ｈ），　６．７５　（ｓ，　１Ｈ），　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．８８　（ｍ，　１Ｈ），　８．０４　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５１８．２；実測値　５１９．２；Ｒｔ＝２．００４分．

実施例４４．化合物２１　２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－オキソアセトアミド

【化６８】



２－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＱＱＱにより得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：３１．３ｍｇ（１２．３８％）。

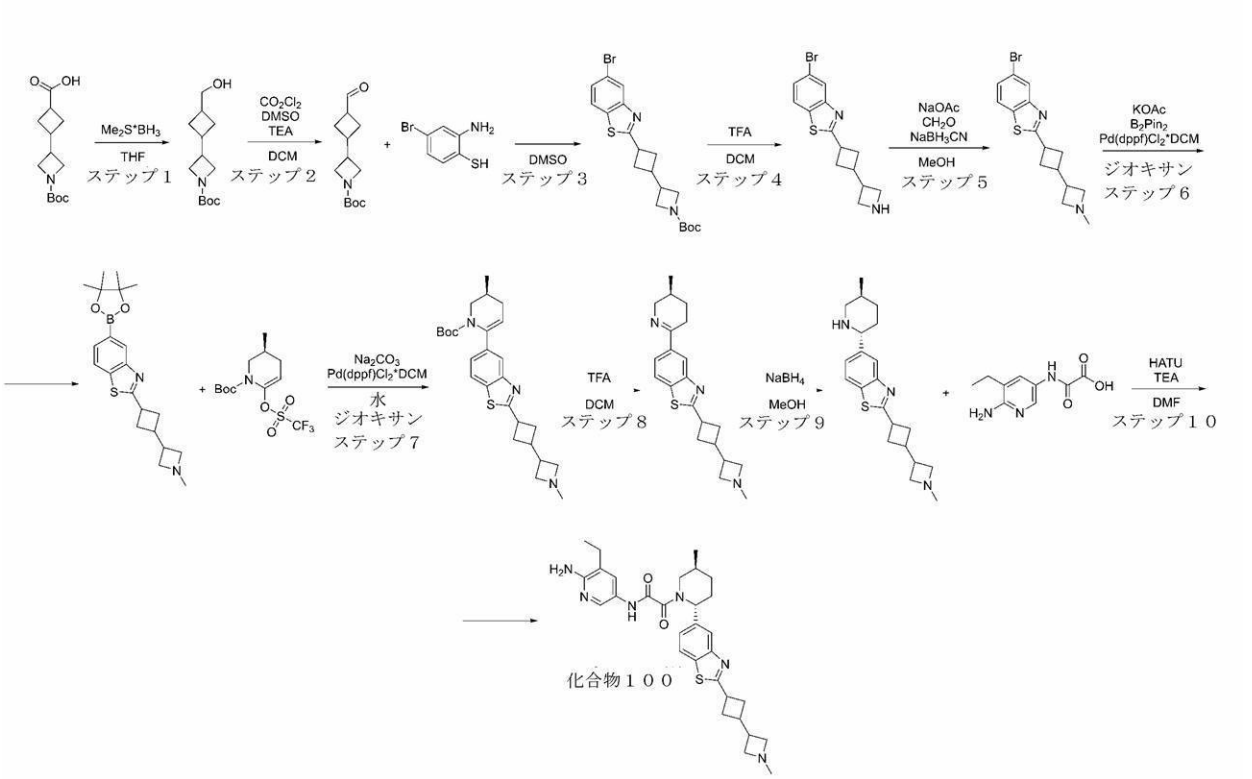
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４０－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

化合物２１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７３　－　１．０４　（ｍ，　３Ｈ），　１．０６　－　１．１７　（ｍ，　３Ｈ），　１．２５　－　１．３９　（ｍ，　２Ｈ），　１．５４　－　１．６５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６５　－　１．７７　（ｍ，　１Ｈ），　１．８１　－　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　－　２．２２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２３　－　２．３５　（ｍ，　２Ｈ），　２．３９　－　２．４６　（ｍ，　２Ｈ），　２．６０　－　２．７１　（ｍ，　２Ｈ），　２．７１　－　２．９４　（ｍ，　２Ｈ），　２．９４　－　３．０４　（ｍ，　１Ｈ），　３．０４　－　３．１８　（ｍ，　２Ｈ），　３．４０　－　４．０９　（ｍ，　２Ｈ），　５．２３　－　５．６１　（ｍ，　１Ｈ），　５．６０　－　５．８０　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．５６　（ｍ，　１Ｈ），　７．８０　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　７．９５　－　８．１４　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５５　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５１８．２；実測値　５１９．２；Ｒｔ＝２．１２９分．

実施例４５．化合物１００　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（３－（１－メチルアゼチジン－３－イル）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化６９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（ヒドロキシメチル）シクロブチル）アゼチジン－１－カルボキシレートの合成

ボランジメチルスルフィド複合体（６６９．５０ｍｇ、８．８１ｍｍｏｌ、８３５．８３μＬ）を、ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の３－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアゼチジン－３－イル）シクロブタンカルボン酸（１．５ｇ、５．８８ｍｍｏｌ）の溶液にアルゴン下で滴下して加えた。得られた混合物を２０℃で１８時間撹拌した。次いで、反応物をＭｅＯＨ（１０ｍｌ）を滴下して加えることによってクエンチした。H_2の発生が停止したら、揮発性物質を減圧下で除去し、ｔｅｒｔ－ブチル３－［３－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］アゼチジン－１－カルボキシレート（１．４２ｇ、５．８８ｍｍｏｌ、１００．００％収率）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　１４１．２；実測値　１４２．２；Ｒｔ＝１．２０５分．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ホルミルシクロブチル）アゼチジン－１－カルボキシレートの合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のジメチルスルホキシド（８６６．０８ｍｇ、１１．０８ｍｍｏｌ、７８６．６３μＬ）溶液を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の塩化オキサリル（８４４．１５ｍｇ、６．６５ｍｍｏｌ、５８０．１８μＬ）の溶液に－７５℃で滴下して加えた。添加が完了した後、１５分間撹拌を続け、その後ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－［３－（ヒドロキシメチル）シクロブチル］アゼチジン－１－カルボキシレート（１．０７ｇ、４．４３ｍｍｏｌ）の溶液をそれに滴下して加えた。得られた溶液を－７５℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（２．２４ｇ、２２．１７ｍｍｏｌ、３．０９ｍＬ）を内部温度を－６０℃を下回るように維持しながら滴下して加えた。３０分後、冷却浴から取り除き、反応混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をヘキサン（５０ｍｌ）で抽出した。不溶性固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ホルミルシクロブチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（１．０５ｇ、４．３９ｍｍｏｌ、９８．９６％収率）を残した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　（ｐｐｍ）　１．４２　（ｓ，９Ｈ），　１．８９　（ｍ，　２Ｈ），　２．１９　（ｍ，　１Ｈ），　２．３８　（ｍ，

１Ｈ），２．６０（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｍ，２Ｈ），９．７５（ｄ，１Ｈ）

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブチル）アゼチジン－１－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ｂによって調製した。収率：１．６８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４２３．２；実測値　４２４．２；Ｒｔ＝１．６３７分．

ステップ４：２－（３－（アゼチジン－３－イル）シクロブチル）－５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ＴＦＡ（４．５２ｇ、３９．６８ｍｍｏｌ、３．０６ｍＬ）を、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－［３－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）シクロブチル］アゼチジン－１－カルボキシレート（１．６８ｇ、３．９７ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた溶液を２０℃で５時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、２－［３－（アゼチジン－３－イル）シクロブチル］－５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（１．７５ｇ、粗製、ＴＦＡ）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２３．２；実測値　３２４．２；Ｒｔ＝０．８１３分．

ステップ５：５－ブロモ－２－（３－（１－メチルアゼチジン－３－イル）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

酢酸ナトリウム（１．９７ｇ、２４．０７ｍｍｏｌ、１．２９ｍＬ）、及び７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（６５１．０５ｍｇ、８．０２ｍｍｏｌ、６０１．１５μＬ、３７％純度）を、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の２－［３－（アゼチジン－３－イル）シクロブチル］－５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（１．７５ｇ、４．０１ｍｍｏｌ、ＴＦＡ）の溶液に加えた。１時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（５０４．１６ｍｇ、８．０２ｍｍｏｌ）をそれに加え、得られた混合物を２０℃で１５時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１５％K_2CO_3水溶液（３０ｍｌ）とＤＣＭ（３０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、固体K_2CO_3上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、５－ブロモ－２－［３－（１－メチルアゼチジン－３－イル）シクロブチル］－１，３－ベンゾチアゾール（１．２７ｇ、３．７７ｍｍｏｌ、９３．８７％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３３７．２；実測値　３３８．２；Ｒｔ＝０．９６１分．

ステップ６：２－（３－（１－メチルアゼチジン－３－イル）シクロブチル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：１．８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３８４．２；実測値　３８５．２；Ｒｔ＝１．２０２分．

ステップ７：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（３－（１－メチルアゼチジン－３－イル）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：２．４ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４５３．２；実測値　４５４．２；Ｒｔ＝１．２７７分．

ステップ８：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（３－（１－メチルアゼチジン－３－イル）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：１．２６ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５３．２；実測値　３５４．２；Ｒｔ＝０．７２９分．

ステップ９：２－（３－（１－メチルアゼチジン－３－イル）シクロブチル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：１．１５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５５．２；実測値　３５６．２；Ｒｔ＝０．７３２分．

ステップ１０：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（３－（１－メチルアゼチジン－３－イル）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１００）の合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：２０ｍｇ（１３．５５％）。

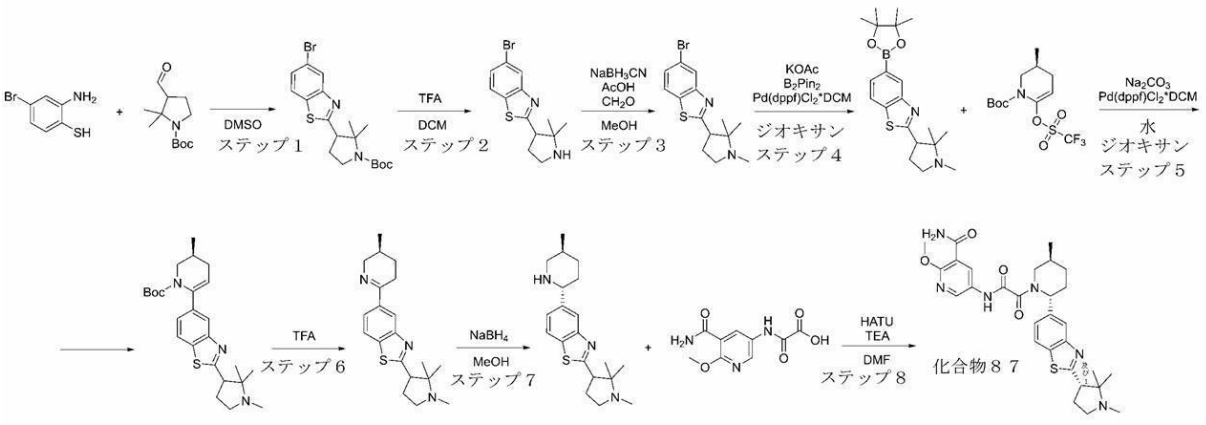
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４０－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物１００：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．００　－　１．１４　（ｍ，　６Ｈ），　１．３０　－　１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．６５　－　１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１．９５　－　２．１２　（ｍ，　２Ｈ），　２．１３　－　２．２６　（ｍ，　４Ｈ），　２．２７　－　２．３６　（ｍ，　２Ｈ），　２．３８　－　２．４３　（ｍ，　２Ｈ），　２．５４　－　２．５８　（ｍ，　１Ｈ），　２．６１　－　２．８７　（ｍ，　３Ｈ），　２．９３　－　３．２５　（ｍ，　３Ｈ），　３．３８　－　４．０８　（ｍ，　３Ｈ），　５．２４　－　５．７３　（ｍ，　３Ｈ），　７．３１　－　７．５４　（ｍ，　２Ｈ），　７．８３　－　７．９３　（ｍ，　１Ｈ），　７．９５　－　８．０９　（ｍ，　２Ｈ），　１０．４９　－　１０．６０　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５４６．２；実測値　５４７．２；Ｒｔ＝２．２１８分．

実施例４６．化合物８７　２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（ｒａｃ－（Ｓ）－１，２，２－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化７０】

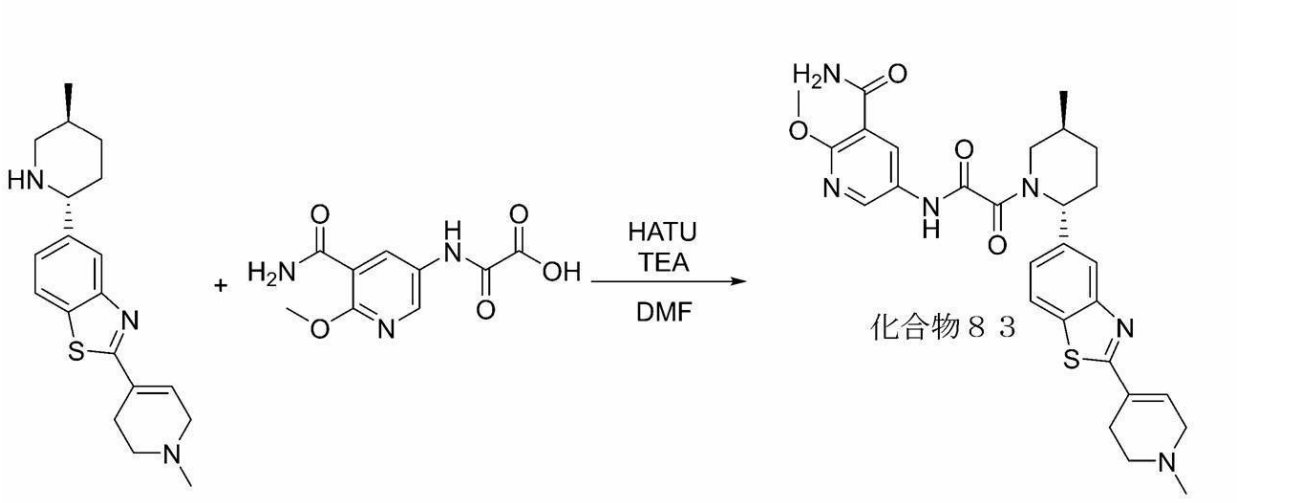


ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ｂによって調製した。収率：５．９６ｇの粗製

物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝１．７７３分．
ステップ２：５－ブロモ－２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
ＴＦＡ（１６．５２ｇ、１４４．８９ｍｍｏｌ、１１．１６ｍＬ）を、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－２，２－ジメチル－ピロリジン－１－カルボキシレート（５．９６ｇ、１４．４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で一度に加えた。得られた溶液を２５℃で２時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を氷水（５０ｍｌ）で希釈し、１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１１に塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭ（２＊７５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－ブロモ－２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（４．１６ｇ、粗製）を赤色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝０．９５５分．
ステップ３：５－ブロモ－２－（１，２，２－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
７～８％ＭｅＯＨで安定化させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（１．５５ｇ、１９．０５ｍｍｏｌ、１．４３ｍＬ、３７％純度）、及び酢酸（１．５５ｇ、２５．７５ｍｍｏｌ、１．４７ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１１９．１０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（２，２－ジメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（３．６６ｇ、１１．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に２５℃で加えた。得られた混合物を、２５℃で０．５時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．４８ｇ、２３．５２ｍｍｏｌ）を、２５℃で一度に加えた（発泡！）。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を１０％水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊２０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製５－ブロモ－２－（１，２，２－トリメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（３．３５ｇ、粗製）を明るい黄色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２５．２；実測値　３２６．２；Ｒｔ＝０．９８４分．
ステップ４：５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：２．９８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝１．１４６分．
ステップ５：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１，２，２－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：３．１ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４４１．２；実測値　４４２．２；Ｒｔ＝１．１３７分．
ステップ６：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：１．８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；

Ｒｔ＝０．４８７分．
ステップ７：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：１．０８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３４３．２；実測値 ３４４．２；Ｒｔ＝０．５３１分．
ステップ８：２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（ｒａｃ－（Ｓ）－１，２，２－トリメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミドの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：７８．２ｍｇ（２１．１４％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分 ３０％ 水－ＭｅＣＮ＋ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＣＮ）。
化合物８７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）０．６２ － ０．７０（ｍ，３Ｈ），０．９８ － １．０６（ｍ，３Ｈ），１．１３ － １．１８（ｍ，３Ｈ），１．３１ － １．４４（ｍ，１Ｈ），１．６５ － １．７９（ｍ，１Ｈ），１．８２ － １．９７（ｍ，１Ｈ），２．０５ － ２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１７ － ２．２２（ｍ，４Ｈ），２．２４ － ２．３６（ｍ，２Ｈ），２．７３ － ２．８１（ｍ，１Ｈ），２．８２ － ２．８７（ｍ，１Ｈ），３．４１ － ３．４６（ｍ，２Ｈ），３．４９ － ３．５３（ｍ，０．７Ｈ），３．８９ － ３．９９（ｍ，３Ｈ），４．０２ － ４．０６（ｍ，０．３Ｈ），５．２４ － ５．７３（ｍ，１Ｈ），７．３０ － ７．４５（ｍ，１Ｈ），７．６０ － ７．７８（ｍ，２Ｈ），７．８５ － ７．９４（ｍ，１Ｈ），７．９８ － ８．０９（ｍ，１Ｈ），８．３９ － ８．５９（ｍ，２Ｈ），１０．９７ － １１．１５（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５６４．２；実測値 ５６５．２；Ｒｔ＝２．００３分．
実施例４７．化合物８３ ２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド
【化７１】



化合物８３

２－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２

Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＪＪＪにより得た。

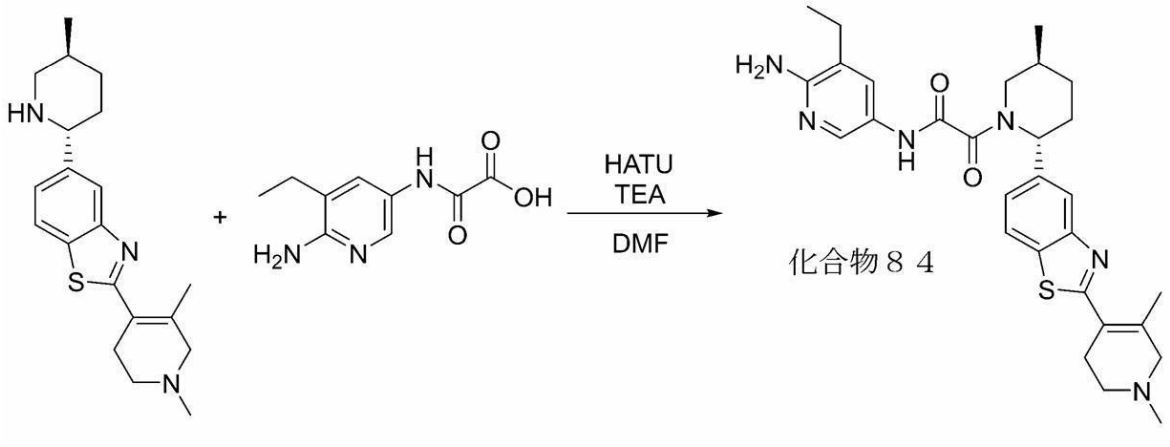
ＨＡＴＵ（８０１．１３ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（６００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、２－［（５－カルバモイル－６－メトキシ－３－ピリジル）アミノ］－２－オキソ－酢酸（５４７．７７ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１．１１ｇ、１０．９９ｍｍｏｌ、１．５３ｍＬ）の撹拌混合物に０．５時間にわたって少量ずつ２５℃で加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いで逆相ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００×２０ｍｍ、５ｕｍ；移動相：２０－２０－４０％　０－１－６分　H_2O／ＭｅＣＮ／０．１％NH_4OH；流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ））に供して、ＬＣＭＳによる８７％純度の２４９ｍｇの生成物を得て、これを分取キラルＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＳ－Ｈ（２５０＊４．６ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５；流量：１４ｍｌ／分）により精製して、粗生成物（ＲＴ＝２１．８３９分）を得て、これを分取キラルＨＰＬＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０＊２０，５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５；流量：１４ｍｌ／分）により再度精製して、化合物８３　２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（７１ｍｇ、１２９．４１μｍｏｌ、７．０６％収率）（ＲＴ＝４２．１４２分）を明るい黄色の固体として得た。

化合物８３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　１．０１　－　１．０７　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６２　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．０５　－　２．２３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２９　（ｓ，　３Ｈ），　２．３１　－　２．３７　（ｍ，　１Ｈ），　２．５６　－　２．６０　（ｍ，　２Ｈ），　２．６１　－　２．７３　（ｍ，　２Ｈ），　２．８１　－　２．８６　（ｍ，　０．３Ｈ），　３．０４　－　３．１８　（ｍ，　２Ｈ），　３．１８　－　３．２７　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．４９　－　３．５４　（ｍ，　０７Ｈ），　３．９０　－　３．９７　（ｍ，　３Ｈ），　４．０２　－　４．０６　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．２０　－　５．７８　（ｍ，　１Ｈ），　６．７１　－　６．７９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．４７　（ｍ，　１Ｈ），　７．６７　－　７．７６　（ｍ，　２Ｈ），　７．８３　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　－　８．０９　（ｍ，　１Ｈ），　８．４１　－　８．５９　（ｍ，　２Ｈ），　１１．００　－　１１．１５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５４８．２；実測値　５４９．２；Ｒｔ＝２．６４３分．

実施例４８．化合物８４　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化７２】



２－（１，５－ジメチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＪＪＪにより得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：３１ｍｇ（９．９４％）。

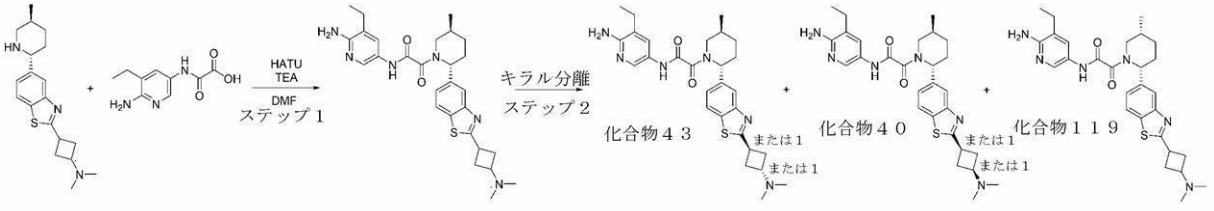
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－５分　３０－３０－７０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　ＮＨ$_4$ＯＨ；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

化合物８４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０２　－　１．１５　（ｍ，　６Ｈ），　１．３０　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　－　１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　２．２４　（ｍ，　４Ｈ），　２．２４　－　２．３７　（ｍ，　５Ｈ），　２．３８　－　２．４４　（ｍ，　１Ｈ），　２．５６　－　２．７１　（ｍ，　５Ｈ），　３．０４　（ｓ，　２Ｈ），　３．４７　－　４．０８　（ｍ，　１Ｈ），　５．２５　－　５．７４　（ｍ，　３Ｈ），　７．３５　－　７．５７　（ｍ，　２Ｈ），　７．８７　－　７．９６　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．１４　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５１　－　１０．６３　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５３２．２；実測値　５３３．２；Ｒｔ＝０．８２９分．

実施例４９．化合物４３、化合物４０、及び化合物１１９　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化７３】



Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンアミンの合成を３ＬＬＬにより得た。

ステップ１：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ

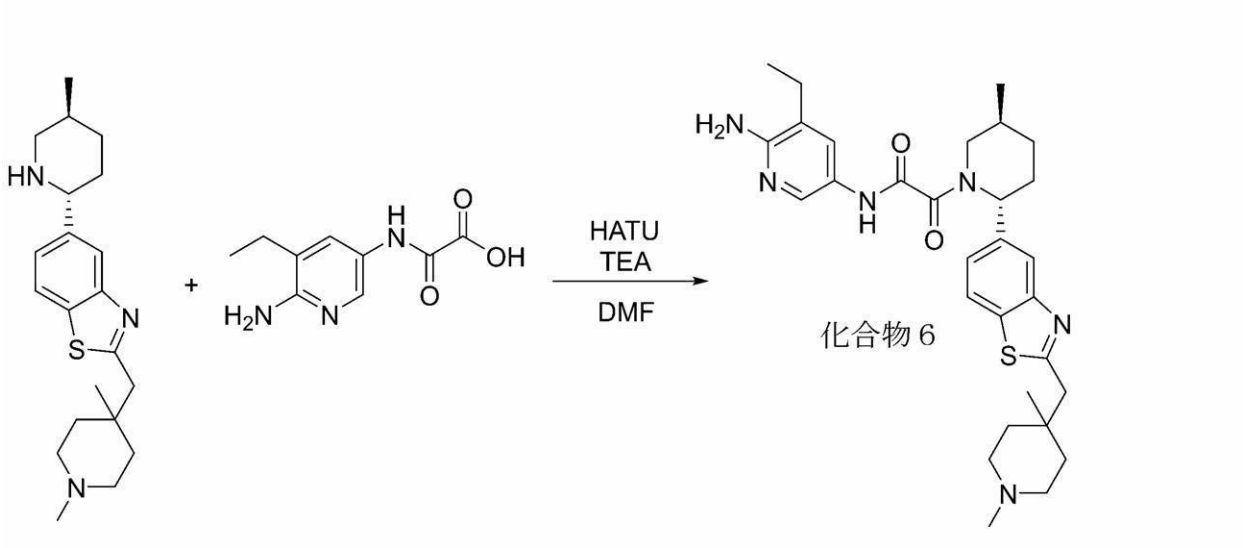
）－２－（２－（３－（ジメチルアミノ）シクロブチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：１７８ｍｇ（２９．２６％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９　ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４０－９０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５２０．２；実測値　５２１．２；Ｒｔ＝１．８５７分．
ステップ２：キラル分離（化合物４３、化合物４０、及び化合物１１９）
ラセミＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）シクロブチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１７８ｍｇ、３４１．８６μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０＊２０、５ｍｋｍ）、ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、８０－１０－１０、１２ｍｌ／分）して、Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）シクロブチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５９ｍｇ、１１３．３１μｍｏｌ、３３．１５％収率）、Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）シクロブチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（５８ｍｇ、１１１．３９μｍｏｌ、３２．５８％収率）、及びＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｒ）－２－［２－［３－（ジメチルアミノ）シクロブチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（１５ｍｇ、２８．８１μｍｏｌ、８．４３％収率）を得た。
分析用条件（カラム：ＯＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５、０．６ｍｌ／分）における化合物４３のＲｅｌ時間は１６．９２分、化合物４０については１９．２４分、及び化合物１１９については１５．６７分であった。
化合物４３：保持時間：１５．５７分
１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　５００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０８　（ｍ，　６Ｈ），　１．３４　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　（ｍ，　１Ｈ），　１．８６　（ｍ，　１Ｈ），　２．０５　（ｓ，　６Ｈ），　２．４０　（ｍ，　７Ｈ），　２．９１　（ｍ，　２Ｈ），　３．８３　（ｍ，　３Ｈ），　５．６４　（ｍ，　３Ｈ），　７．４１　（ｍ，　２Ｈ），　７．９０　（ｍ，　１Ｈ），　８．０４　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５５　（ｍ，　１Ｈ）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５２０．２；実測値　５２１．２；Ｒｔ＝０．７１８分．
化合物４０：保持時間：１９．２４分
１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　５００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０８　（ｍ，　６Ｈ），　１．３５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　（ｍ，　１Ｈ），　１．８７　（ｍ，　１Ｈ），　２．０６　（ｓ，　６Ｈ），　２．１４　（ｍ，　２Ｈ），　２．４０　（ｍ，　６Ｈ），　２．７３　（ｍ，　２Ｈ），　３．６２　（ｍ，　２Ｈ），　５．６４　（ｍ，　３Ｈ），　７．４２　（ｍ，　２Ｈ），　７．８８　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５５　（ｍ，　１Ｈ）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５２０．２；実測値　５２１．２；Ｒｔ＝０．７１３分．
化合物１１９：保持時間：１５．６７分
１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　０．７５　（ｍ，　３Ｈ），　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．６８　（ｍ，　２Ｈ），　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．０５　（ｍ，　６Ｈ），　２．１３　（ｍ，　２Ｈ），　２．４０

（ｍ，４Ｈ），２．５７（ｍ，３Ｈ），２．７５（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｍ，２Ｈ），５．６８（ｍ，３Ｈ），７．３７（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｍ，２Ｈ），１０．６０（ｍ，１Ｈ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５２０．２；実測値　５２１．２；Ｒｔ＝０．７２６分．

実施例５０．化合物６　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化７４】



３ＳＳＳによる２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：８３．９ｍｇ（５４．６７％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　５０－７５％　水－ＭｅＣＮ＋ＮＨ$_3$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

化合物６：

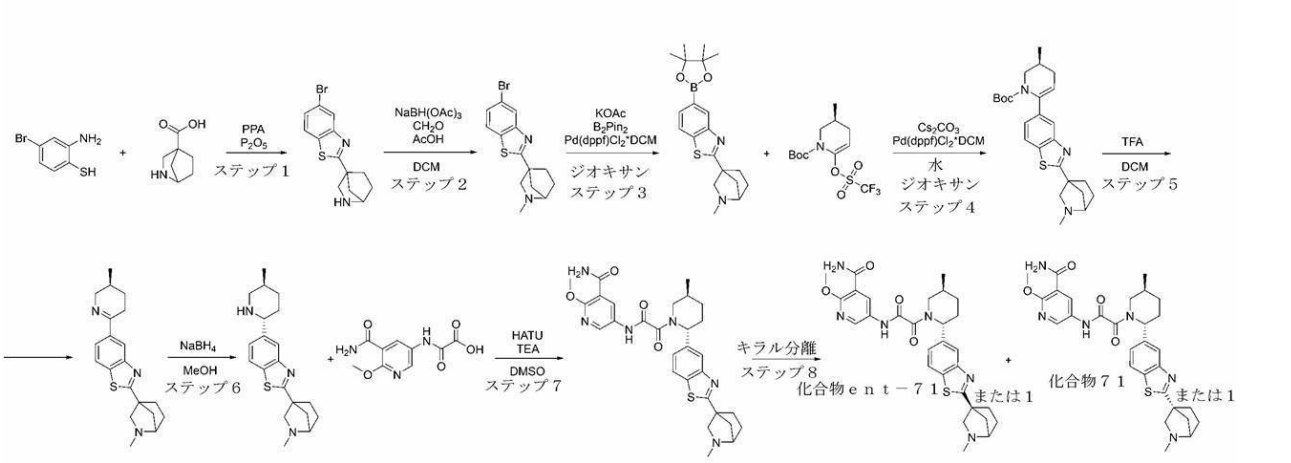
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７４　－１．０４　（ｍ，　６Ｈ），　１．０５　－　１．１４　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－１．４２　（ｍ，　３Ｈ），　１．５３　－　１．６１　（ｍ，　２Ｈ），　１．６６　－１．７４　（ｍ，　１Ｈ），　１．８１　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．０２　－２．１３　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　（ｓ，　３Ｈ），　２．１６　－　２．３０　（ｍ，　３Ｈ），　２．３１　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．３９　－　２．４５　（ｍ，　３Ｈ），　２．７７　－　２．８２　（ｍ，　０．３Ｈ），　３．０３　（ｓ，　２Ｈ），　３．２０　－　３．２８　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．４７　－　４．０９　（ｍ，　１Ｈ），　５．２５　－　５．６０　（ｍ，　１Ｈ），　５．６０　－　５．７３　（ｍ，　２Ｈ），　７．３１　－　７．４３　（ｍ，　１Ｈ），　７．４３　－　７．５５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８５　－　７．９６　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　－　８．１１　（ｍ，　２Ｈ），　１０．４１　－　１０．７２　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５４８．２；実測値　５４９．２；Ｒｔ＝０．９５５分

実施例５１．化合物ｅｎｔ－７１及び化合物７１　２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタ

ン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化７５】



ステップ１：２－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ａによって調製した。収率：２．５７ｇ（８４．８１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０９．２；実測値　３１０．２；Ｒｔ＝０．８０８分．

ステップ２：５－ブロモ－２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中の２－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール（２．５７ｇ、８．３１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ホルムアルデヒド（１．０１ｇ、１２．４７ｍｍｏｌ、９３４．１５μＬ、３７％純度）、及び酢酸（２．００ｇ、３３．２４ｍｍｏｌ、１．９０ｍＬ）をそれぞれ２５℃で加えた。得られた反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いで、ナトリウムビス（アセチルオキシ）ボラヌイジルアセテート（３．５２ｇ、１６．６２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２時間撹拌し続けた。完了したら、反応混合物を５０ｍｌのＮａＨＣＯ$_3$溶液でクエンチした。次いで、有機相を５０ｍＬの水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、５－ブロモ－２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール（２．１ｇ、６．５０ｍｍｏｌ、７８．１７％収率）を褐色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２３．２；実測値　３２４．２；Ｒｔ＝０．８６８分．

ステップ３：２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：２ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７０．２；実測値　３７１．２；Ｒｔ＝１．００４分．

ステップ４：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：２ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４３９．２；実測値　４４０．２；Ｒｔ＝１．０５４分．

ステップ５：５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－

イル）－２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：１．３３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３９．２；実測値　３４０．２；Ｒｔ＝０．７１２分．
ステップ６：２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：１８０ｍｇ（６７．２７％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３５－５０％　水－ＭｅＣＮ＋NH_3、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４１．２；実測値　３４２．２；Ｒｔ＝０．６３８分．
ステップ７：２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）の合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：３５０ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５６２．２；実測値　５６３．２；Ｒｔ＝０．９２１分．
ステップ８：キラル分離（化合物ｅｎｔ－７１及び化合物７１）
ラセミ２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド（１０８ｍｇ、１９１．９４ｕｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０×２０ｍｍ、５ｍｋｍ）　移動相：ヘキサン：ＭｅＯＨ：ＩＰＡ、７０：１５：１５　流量：１２ｍｌ／分）して、２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（４Ｓ）－２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド（３１．２ｍｇ、５５．４５μｍｏｌ）、及び２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（４Ｒ）－２－メチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド（２３．６ｍｇ、４１．９４μｍｏｌ）を得た。
分析用条件（カラム：ＯＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５、０．６ｍｌ／分）における化合物ｅｎｔ－７１のＲｅｌ時間は２０．７９分、化合物７１については２４．２５分であった。
化合物ｅｎｔ－７１：保持時間：２０．７９分
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．８４　－　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．１０　－　１．１９　（ｍ，　１Ｈ），　１．２１　－　１．２４　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．３６　（ｍ，　１Ｈ），　１．６７　－　１．７８　（ｍ，　２Ｈ），　１．７９　－　１．９５　（ｍ，　４Ｈ），　１．９９　－　２．２１　（ｍ，　３Ｈ），　２．３４　－　２．４１　（ｍ，　３Ｈ），　２．８２　－　３．１７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４８　－　３．５２　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．９１　－　３．９８　（ｍ，　３Ｈ），　４．０１　－　４．０７　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．２５　－　５．７６　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．４９　（ｍ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．７８　（ｍ，　２Ｈ），　７．８３　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），

８．００　－　８．１４　（ｍ，　１Ｈ），　８．３８　－　８．６０　（ｍ，　２Ｈ），　１０．９８　－　１１．１８　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　５６２．２；実測値　５６３．２；Ｒｔ＝１．３３７分．

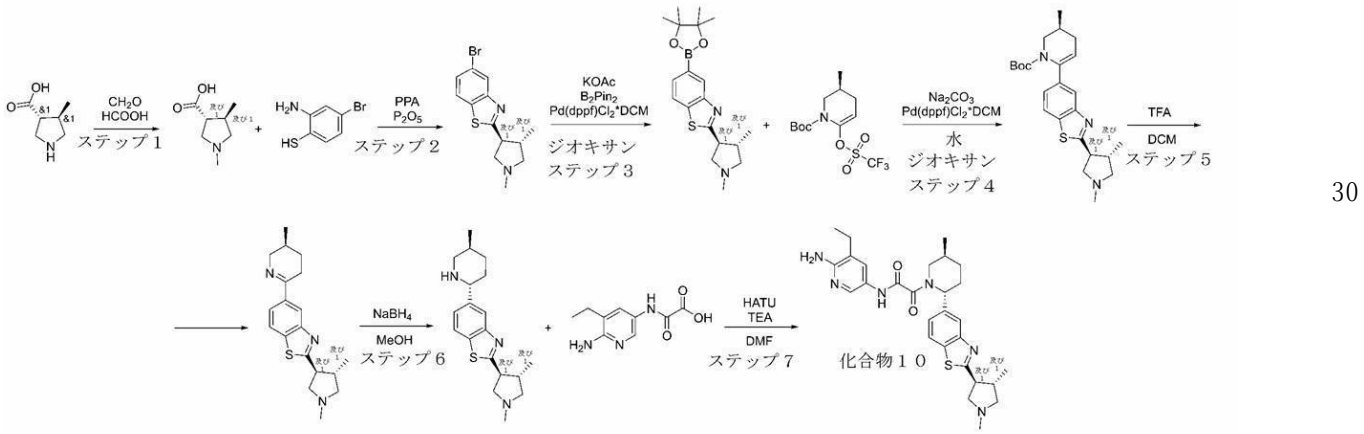
化合物７１：保持時間：２４．２５分

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．８４　－　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．１２　－　１．１９　（ｍ，　１Ｈ），　１．２０　－　１．２３　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．３９　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．８０　（ｍ，　２Ｈ），　１．８１　－　１．９５　（ｍ，　４Ｈ），　２．００　－　２．２２　（ｍ，　３Ｈ），　２．３３　－　２．４１　（ｍ，　３Ｈ），　２．８３　－　３．２０　（ｍ，　１Ｈ），　３．４８　－　３．５４　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．９１　－　３．９８　（ｍ，　３Ｈ），　４．０１　－　４．０５　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．２６　－　５．７７　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　７．６５　－　７．８０　（ｍ，　２Ｈ），　７．８４　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　８．０２　－　８．１２　（ｍ，　１Ｈ），　８．３８　－　８．６６　（ｍ，　２Ｈ），　１０．９０　－　１１．２７　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　５６２．２；実測値　５６３．２；Ｒｔ＝１．３３９分．

実施例５２．化合物１０　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，４－ジメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化７６】



ステップ１：ｒａｃ－（３Ｒ，４Ｒ）－１，４－ジメチルピロリジン－３－カルボン酸の合成

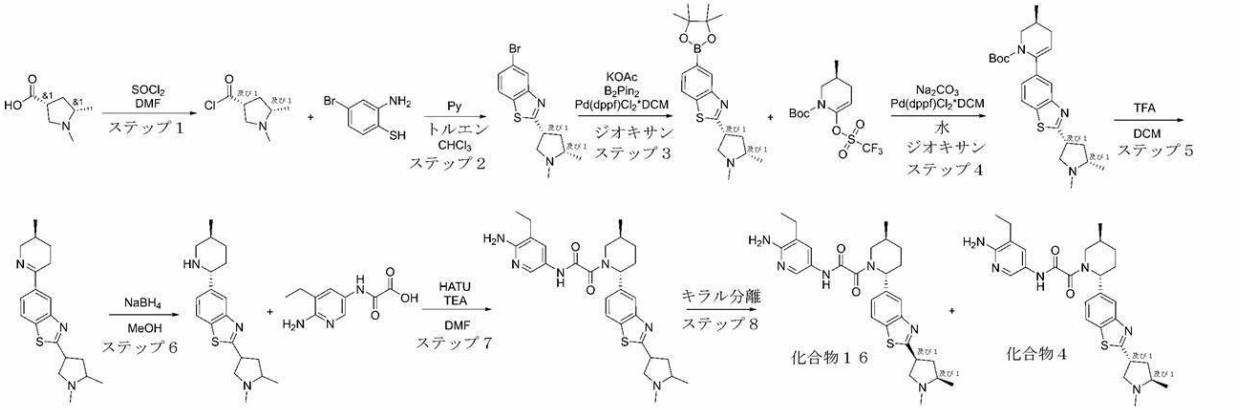
７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（３．１４ｇ、３８．７１ｍｍｏｌ、２．９０ｍＬ、３７％純度）を、ギ酸（水中の８５％）（１８．３０ｇ、３３７．９７ｍｍｏｌ、１５ｍＬ、８５％純度）中のｒａｃ－（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピロリジン－３－カルボン酸（２．５ｇ、１９．３６ｍｍｏｌ）の溶液に加え、得られた溶液を９０℃で３時間撹拌した。次いで、それを減圧下で濃縮した。残渣を溶解し、濃塩酸（１０ｍＬ）と共蒸発させて、微量のパラホルム及びギ酸を除去し、ｒａｃ－（３Ｒ，４Ｒ）－１，４－ジメチルピロリジン－３－カルボン酸（３．４８ｇ、粗製、ＨＣｌ）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０８　（ｄ，　３Ｈ），　２．４１　（ｍ，　１Ｈ），　２．４９　（ｓ，　３Ｈ），　２．５５　（ｍ，　２Ｈ），　３．１２　（ｍ，　３Ｈ），　７．７５　（ｂｄｓ，　１Ｈ）．

ステップ２：５－ブロモ－２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，４－ジメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ａによって調製した。収率：５．４４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３１１．２；実測値 ３１２．２；Ｒｔ＝０．７２８分．
ステップ３：２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，４－ジメチルピロリジン－３－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：７．３５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３５８．２；実測値 ３５９．２；Ｒｔ＝１．０３８分．
ステップ４：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，４－ジメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：９．３ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４２７．２；実測値 ４２８．２；Ｒｔ＝１．２７８分．
ステップ５：２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，４－ジメチルピロリジン－３－イル）－５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：５．５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３２７．２；実測値 ３２８．２；Ｒｔ＝０．６７６分．
ステップ６：２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，４－ジメチルピロリジン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：５．１ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３２９．２；実測値 ３３０．２；Ｒｔ＝０．６８７分．
ステップ７：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｓ）－１，４－ジメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：４８９ｍｇ（３９．４２％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ １００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分 ４０－８０％ 水－ＭｅＯＨ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ）。
化合物１０：^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ （ｐｐｍ） １．０９ （ｍ，９Ｈ），１．３５ （ｍ，１Ｈ），１．７１ （ｍ，１Ｈ），１．８７ （ｍ，１Ｈ），２．１２ （ｍ，２Ｈ），２．２８ （ｓ，３Ｈ），２．３９ （ｍ，４Ｈ），２．８８ （ｍ，４Ｈ），３．２８ （ｍ，１Ｈ），３．８６ （ｍ，１Ｈ），５．６４ （ｍ，３Ｈ），７．３７ （ｍ，１Ｈ），７．４７ （ｍ，１Ｈ），７．８７ （ｍ，１Ｈ），８．０３ （ｍ，２Ｈ），１０．５５ （ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ５２０．２；実測値 ５２１．２；Ｒｔ＝２．２３２分．
実施例５３．化合物１６及び化合物４ Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イ

ル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化７７】



ステップ１：ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｓ）－１，５－ジメチルピロリジン－３－カルボニルクロリドの合成

ＤＭＦ（１８．８８ｍｇ、２５８．３０μｍｏｌ、０．０２ｍＬ）を、塩化チオニル（９．９６ｇ、８３．７２ｍｍｏｌ、６ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｒ，５Ｓ）－１，５－ジメチルピロリジン－３－カルボン酸（１ｇ、５．５７ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の懸濁液に加えた。得られた混合物を７５℃で１時間撹拌した。ガスの発生が停止し、溶液が均質になった後、揮発性物質を減圧下で除去し、ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｓ）－１，５－ジメチルピロリジン－３－カルボニルクロリド（１．１ｇ、５．５５ｍｍｏｌ、９９．７６％収率、ＨＣｌ）を残した。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ （ｐｐｍ） ２．４１ （ｍ，１Ｈ），２．７５ （ｄ，３Ｈ），２．８９ （ｓ，３Ｈ），３．５０ （ｍ，２Ｈ），３．９９ （ｍ，２Ｈ），４．２１ （ｍ，１Ｈ）．

ステップ２：ｒａｃ－５－ブロモ－２－（（３Ｒ，５Ｓ）－１，５－ジメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

クロロホルム（１０ｍＬ）中のｒａｃ－（３Ｒ，５Ｓ）－１，５－ジメチルピロリジン－３－カルボニルクロリド（１．１ｇ、５．５５ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液を、トルエン（２０ｍＬ）中の２－アミノ－４－ブロモ－ベンゼンチオール（１．１３ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）、及びピリジン（４．８９ｇ、６１．８２ｍｍｏｌ、５ｍＬ）の溶液にアルゴン下で滴下して加えた。得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌した。次いで、それを１５％K_2CO_3水溶液（３０ｍｌ）と酢酸エチル（３０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（４０－４０－９０％　０－１－６分　H_2O／ＭｅＯＨ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００×２０ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、５－ブロモ－２－［ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｓ）－１，５－ジメチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール（７２２ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ、４１．７７％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝１．５３１分．

ステップ３：ｒａｃ－２－（（３Ｒ，５Ｓ）－１，５－ジメチルピロリジン－３－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：１．０２ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５８．２；実測値　３５９．２；Ｒｔ＝１．１４８分．

ステップ４：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｓ）－１，５－ジメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：１．３５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２７．２；実測値　４２８．２；Ｒｔ＝１．２３０分．

ステップ５：２－（１，５－ジメチルピロリジン－３－イル）－５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：０．８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝０．６１０分．

ステップ６：２－（１，５－ジメチルピロリジン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：０．７３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝０．６８３分．

ステップ７：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチルピロリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（の合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：３８５ｍｇ（３３．３７％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４０－８０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５２０．２；実測値　５２１．２；Ｒｔ＝２．１７６分．

ステップ８：キラル分離（化合物１６及び化合物４）

ラセミＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，５－ジメチルピロリジン－３－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（３００ｍｇ、５７６．１６μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｉ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、６０－２０－２０．流量：１２ｍＬ／分）して、Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｓ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（８４ｍｇ、１６１．３３μｍｏｌ、５６．００％収率）（ＲＴ＝１５．６８分）、及びＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピロリジン－３－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（８２ｍｇ、１５７．４８μｍｏｌ、５４．６７％収率）（ＲＴ＝２０．３６分）を得た。

分析用条件（カラム：ＩＣ、移動相としてＭｅＯＨ－ＩＰＡ、５０－５０、０．６ｍｌ／分）における化合物１６のＲｅｌ時間は１０．７分、化合物４については１４．４５分であった。

化合物１６：保持時間：１０．７分

^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ （ｐｐｍ） １．０７ （ｍ，９Ｈ），１．３５ （ｍ，１Ｈ），１．７０ （ｍ，１Ｈ），１．９２ （ｍ，２Ｈ），２．１３ （ｍ，１Ｈ），２．２４ （ｓ，３Ｈ），２．２８ （ｍ，２Ｈ），２．４０ （ｍ，４Ｈ），２．７８ （ｍ，１Ｈ），３．４３ （ｍ，１Ｈ），３．９１ （ｍ，２Ｈ），５．６４ （ｍ，３Ｈ），７．４１ （ｍ，２Ｈ），７．８７ （ｍ，１Ｈ），８．０４ （ｍ，２Ｈ），１０．５５ （ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５２０．２；実測値 ５２１．２；Ｒｔ＝１．８６１分．

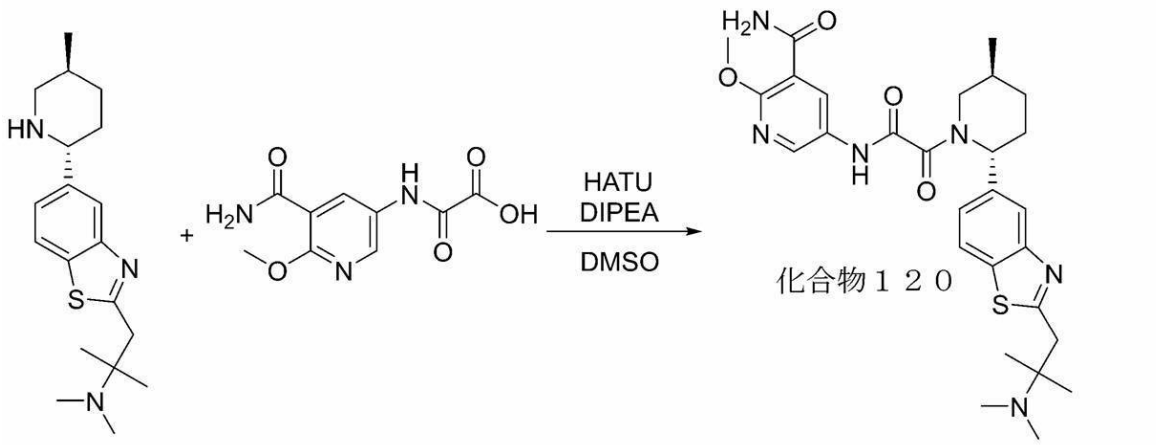
化合物４：保持時間：１４．４５分

^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ （ｐｐｍ） １．０９ （ｍ，９Ｈ），１．３５ （ｍ，１Ｈ），１．６８ （ｍ，２Ｈ），１．８７ （ｍ，１Ｈ），２．１３ （ｍ，１Ｈ），２．２４ （ｓ，４Ｈ），２．３７ （ｍ，３Ｈ），２．５７ （ｍ，２Ｈ），２．７８ （ｍ，２Ｈ），３．８７ （ｍ，２Ｈ），５．６４ （ｍ，３Ｈ），７．３６ （ｍ，１Ｈ），７．４７ （ｍ，１Ｈ），７．８３ （ｍ，１Ｈ），８．０２ （ｍ，２Ｈ），１０．５５ （ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５２０．２；実測値 ５２１．２；Ｒｔ＝１．８４２分．

実施例５４．化合物１２０ ５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（２－（ジメチルアミノ）－２－メチルプロピル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド

【化７８】



Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）プロパン－２－アミンの合成を３ＨＨＨにより得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：１０ｍｇ（７．５％）。

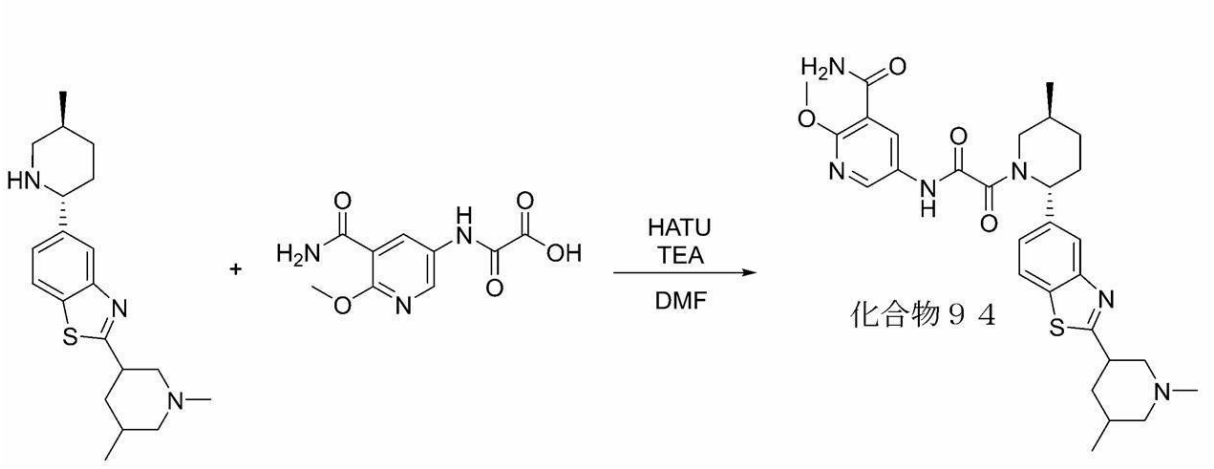
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分 ５０－７５％ 水－ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ）。

化合物１２０：^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ （ｐｐｍ） １．０５ （ｍ，９Ｈ），１．３７ （ｍ，１Ｈ），１．７２ （ｍ，１Ｈ），１．８９ （ｍ，１Ｈ），２．１４ （ｍ，１Ｈ），２．２８ （ｍ，６Ｈ），３．２１ （ｍ，３Ｈ），３．９４ （ｍ，５Ｈ），５．４９ （ｍ，１Ｈ），７．３５ （ｄｄ，１Ｈ），７．７３ （ｍ，２Ｈ），７．８５ （ｍ，１Ｈ）

，８．００（ｍ，１Ｈ），８．４９（ｍ，２Ｈ），１１．０７（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ５５２．２；実測値 ５５３．２；Ｒｔ＝２．４７８分．

実施例５５．化合物９４ ５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド

【化７９】



２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成をスキーム４．１、ステップ１～６により得た。

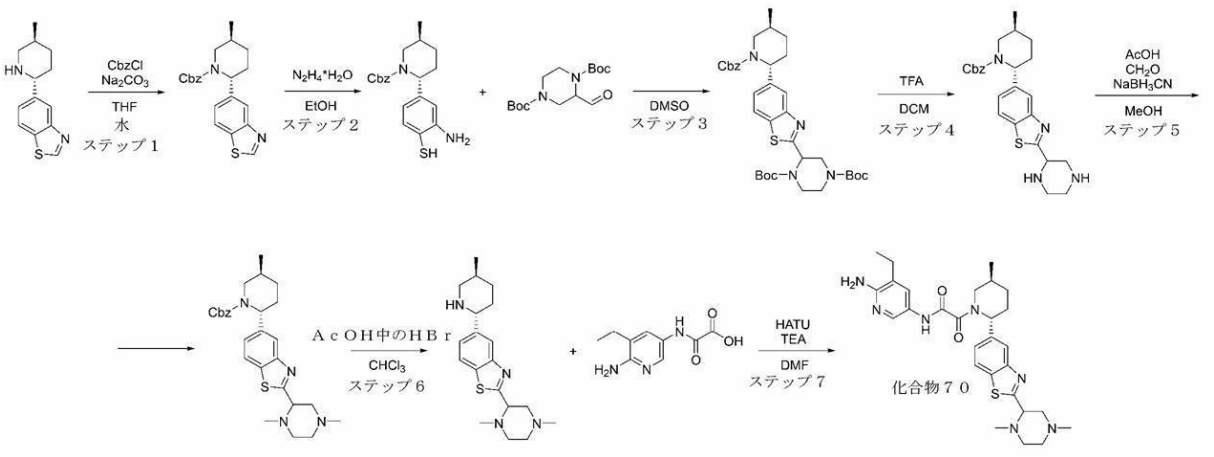
一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：１２７ｍｇ（３０．９％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－６分 ５０－９０％ 水－ＭｅＯＨ＋０．１％ ＮＨ４ＯＨ；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ）。

化合物９４：ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋ ｍ／ｚ：計算値 ５６４．２；実測値 ５６５．２；Ｒｔ＝１．０３８分．

実施例５６．化合物７０ Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，４－ジメチルピペラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化８０】



ステップ１：（２Ｒ，５Ｓ）－ベンジル２－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ベンジルクロロホルメート（１．５５ｇ、８．１９ｍｍｏｌ、９０％純度）を、ＴＨＦ（４０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）中の炭酸ナトリウム（２．４８ｇ、２３．４１ｍｍｏｌ、９７９．８４μＬ）、及び５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（３ｇ、７．８０ｍｍｏｌ）の溶液に滴下して加えた。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌した。次いで、それを酢酸エチル（５０ｍｌ）と水（６０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ベンジル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（２．９ｇ、粗製）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３６６．２；実測値　３６７．２；Ｒｔ＝１．４９５分．

ステップ２：（２Ｒ，５Ｓ）－ベンジル２－（３－アミノ－４－メルカプトフェニル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

水中の５５％ヒドラジン水和物溶液（３５％ヒドラジン）（１１．３２ｇ、７９．１３ｍｍｏｌ、１１．０２ｍＬ、３５％純度）を、ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中のベンジル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．９ｇ、７．９１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を７８℃で７２時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（５０ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（２×４０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ベンジル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－アミノ－４－スルファニル－フェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、７．０１ｍｍｏｌ、８８．６２％収率）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３５６．２；実測値　３５７．２；Ｒｔ＝１．４８１分．

ステップ３：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペラジン－１，４－ジカルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ｂによって調製した。収率：１．５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　６５０．２；実測値　６５１．２；Ｒｔ＝１．７２６分．

ステップ４：（２Ｒ，５Ｓ）－ベンジル５－メチル－２－（２－（ピペラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＴＦＡ（７．４０ｇ、６４．９０ｍｍｏｌ、５ｍＬ）を、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチル２－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニル－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペラジン－１，４－ジカルボキシレート（１．５ｇ、５７６．１９μｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を３０℃で４時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を水（４０ｍｌ）に取り込んだ。不溶性タール材料をコットンウールプラグを通して濾過した。透明な濾液を固体K_2CO_3でｐＨ≧１０に塩基性化し、ＤＣＭ（３ｘ１５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をK_2CO_3上で乾燥させ、真空中で濃縮して、ベンジル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－ピペラジン－２－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、４２１．６６μｍｏｌ、７３．１８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４５０．２；実測値　４５１．２；Ｒｔ＝１．２５７分．

ステップ５：（２Ｒ，５Ｓ）－ベンジル２－（２－（１，４－ジメチルピペラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（１３６．８７ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ、１２６．３８μＬ、３７％純度）、及び酢酸（１０１．２９ｍｇ

、１．６９ｍｍｏｌ、９６．５６μＬ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のベンジル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－ピペラジン－２－イル－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、４２１．６６μｍｏｌ）の溶液に加えた。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１０５．９９ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）をそれに加えた。得られた混合物を３０℃で１８時間撹拌した。その後、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を１５％K_2CO_3水溶液（１０ｍｌ）とＤＣＭ（２０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、固体K_2CO_3上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、２２０ｍｇの粗生成物を残し、これをＨＰＬＣ（５０－５０－９５％　０－１－６分　H_2O／ＭｅＯＨ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　５ｕｍ　１３０　Ａ）により精製して、ベンジル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，４－ジメチルピペラジン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（７７ｍｇ、１６０．８７μｍｏｌ、３８．１５％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４７８．２；実測値　４７９．２；Ｒｔ＝３．４６３分．

ステップ６：２－（１，４－ジメチルピペラジン－２－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成

ＡｃＯＨ中の３０％臭化水素（１．３５ｇ、５．０２ｍｍｏｌ、１ｍＬ、３０％純度）を、$CHCl_3$（５ｍＬ）中のベンジル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－（１，４－ジメチルピペラジン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（５５ｍｇ、１１４．９１μｍｏｌ）の溶液に加えた。得られた混合物を３０℃で５時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をヘキサンで洗浄して、２－（１，４－ジメチルピペラジン－２－イル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（６７ｍｇ、１１４．０９μｍｏｌ、９９．２９％収率、３ＨＢｒ）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４４．２；実測値　３４５．２；Ｒｔ＝０．７３６分．

ステップ７：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，４－ジメチルピペラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物７０）の合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：７．３ｍｇ（１１．９４％）。

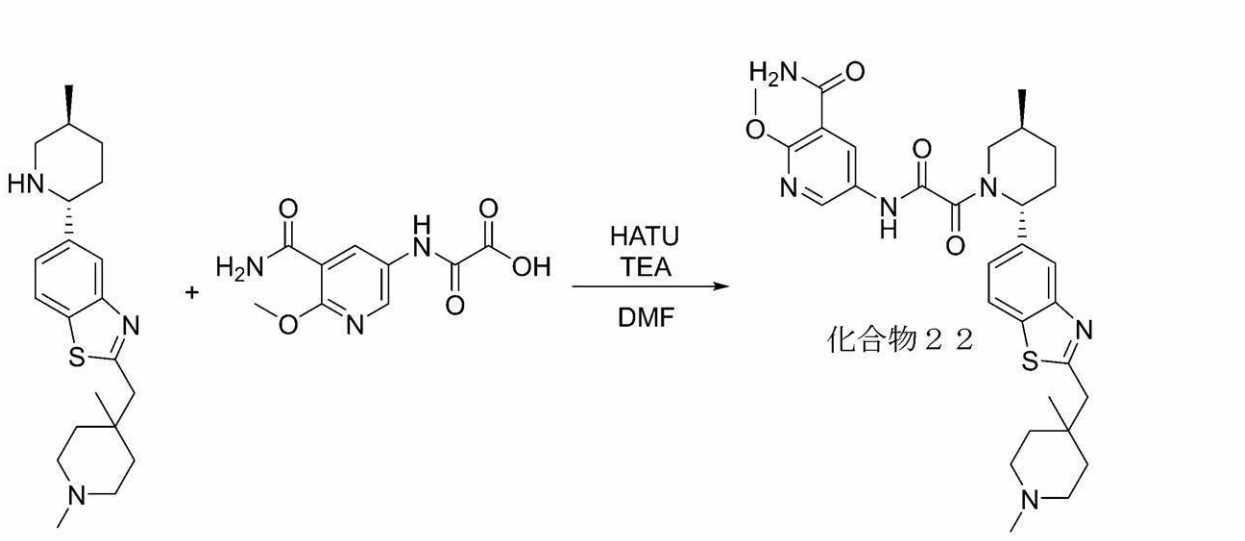
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１．５－６分　７０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物７０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　１．０１　－　１．１４　（ｍ，　６Ｈ），　１．３１　－　１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．６７　－　１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８１　－　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　２．３６　（ｍ，　１１Ｈ），　２．３９　－　２．４２　（ｍ，　１Ｈ），　２．６６　－　３．１１　（ｍ，　４Ｈ），　３．４２　－　４．０７　（ｍ，　２Ｈ），　５．２６　－　５．７３　（ｍ，　３Ｈ），　７．３６　－　７．５２　（ｍ，　２Ｈ），　７．８７　－　７．９５　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　－　８．１２　（ｍ，　２Ｈ），　８．４９　－　８．９９　（ｍ，　１Ｈ），　１０．２８　－　１０．７８　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５３５．２；実測値　５３６．２；Ｒｔ＝２．１８２分．

実施例５７．化合物２２　５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド

【化８１】



２－（（１，４－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成の合成を３ＳＳＳにより得た。

一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：８４．８ｍｇ（５２．３９％）。

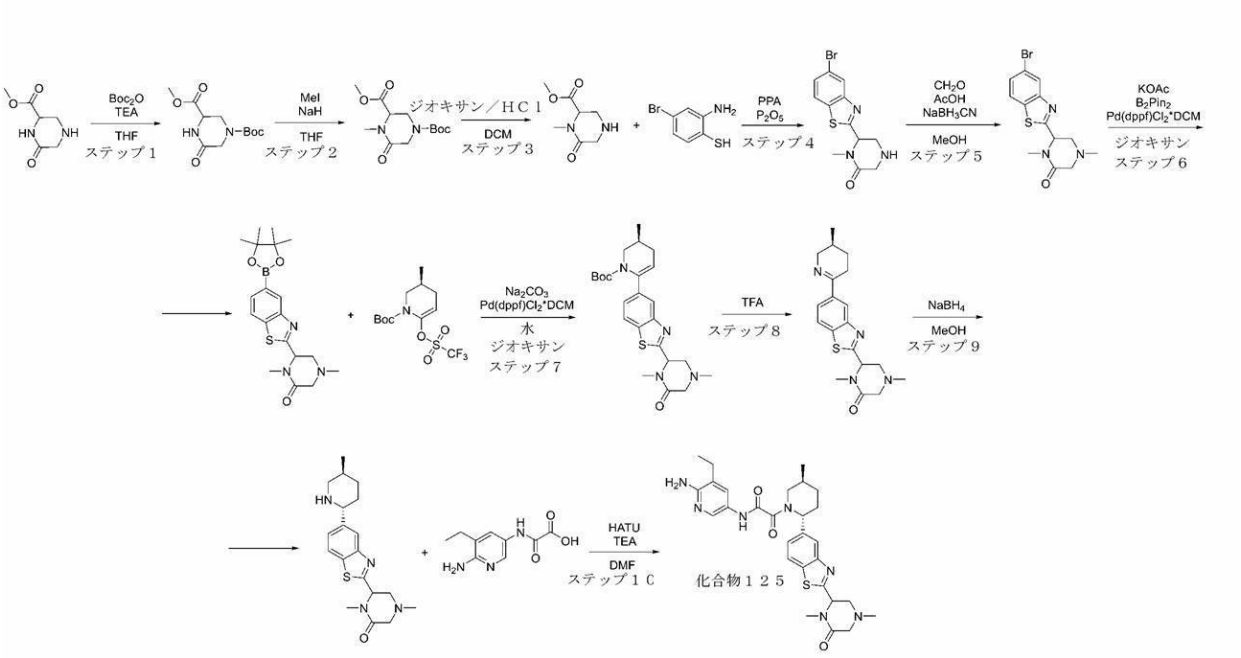
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　２５－５０％　水－ＭｅＣＮ＋ＮＨ$_3$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

化合物２２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７３　－　１．００　（ｍ，　３Ｈ），　１．００　－　１．１１　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．４４　（ｍ，　３Ｈ），　１．５６　－　１．６４　（ｍ，　２Ｈ），　１．６８　－　１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１．９７　－　２．１２　（ｍ，　１Ｈ），　２．１４　（ｓ，　３Ｈ），　２．１６　－　２．２４　（ｍ，　２Ｈ），　２．２４　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．３９　－　２．４６　（ｍ，　２Ｈ），　２．８２　－　２．８７　（ｍ，　０．３Ｈ），　２．９９　－　３．０６　（ｍ，　２Ｈ），　３．２３　－　３．２９　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．４８　－　３．５３　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．８８　－　３．９９　（ｍ，　３Ｈ），　４．０２　－　４．０６　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．２０　－　５．８１　（ｍ，　１Ｈ），　７．３４　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．６５　－　７．７９　（ｍ，　２Ｈ），　７．８５　－　７．９４　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　－　８．０９　（ｍ，　１Ｈ），　８．３８　－　８．６２　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５０　－　１１．５６　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５７８．２；実測値　５７９．２；Ｒｔ＝１．０９７分．

実施例５８．化合物１２５　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，４－ジメチル－６－オキソピペラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化８２】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル５－オキソピペラジン－１，３－ジカルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（６．０６ｇ、２７．７５ｍｍｏｌ、６．３７ｍＬ）を、ＴＨＦ（１０１．１４ｍＬ）中のメチル６－オキソピペラジン－２－カルボキシレート（５．４ｇ、２７．７５ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）、及びＴＥＡ（２．８１ｇ、２７．７５ｍｍｏｌ、３．８７ｍＬ）の撹拌懸濁液に２０℃で滴下して加えた。得られた混合物を２０℃で１２時間撹拌し、次いでそれを濾過した。濾液を真空中で蒸発させ、１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル５－オキソピペラジン－１，３－ジカルボキシレート（７ｇ、２７．１０ｍｍｏｌ、９７．６８％収率）を白色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２５８．２；実測値　２５９．２；Ｒｔ＝０．９３８分．

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル４－メチル－５－オキソピペラジン－１，３－ジカルボキシレートの合成

ＴＨＦ（７０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル５－オキソピペラジン－１，３－ジカルボキシレート（７ｇ、２７．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（１．０８ｇ、２７．１０ｍｍｏｌ、６０％純度）を、室温で少しずつ加えた。得られた混合物を水素の発生が停止するまで撹拌し、次いでヨードメタン（４．０４ｇ、２８．４６ｍｍｏｌ、１．７７ｍＬ）を一度に加えた。得られた混合物を室温で１２時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（７５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル４－メチル－５－オキソピペラジン－１，３－ジカルボキシレート（８ｇ、粗製）を得た。

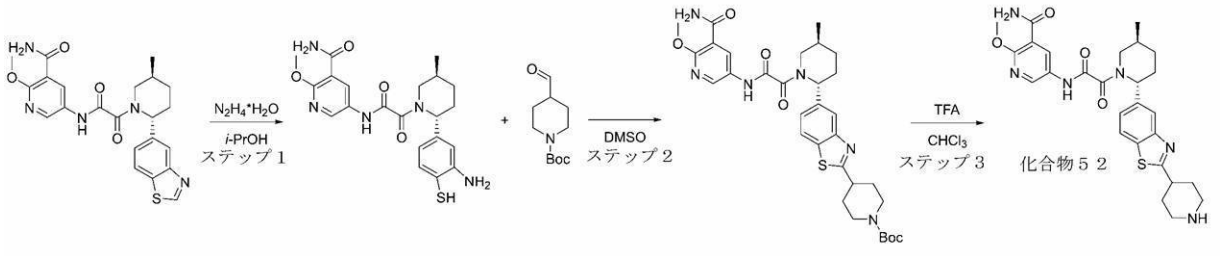
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．３５　（ｓ，　９Ｈ），　２．７９　（ｓ，　３Ｈ），　３．５９　（ｓ，　３Ｈ），　３．６９　（ｍ，　２Ｈ），　４．１８　（ｍ，　２Ｈ），　４．３１　（ｍ，　１Ｈ）．

ステップ３：メチル１－メチル－６－オキソピペラジン－２－カルボキシレートの合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（１０７．１２ｇ、２９３．８０ｍｍｏｌ、１０２．０２ｍＬ、１０％純度）を、ＤＣＭ中の１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル４－メチル－５－オキソピペラジン－１，３－ジカルボキシレート（８ｇ、２９．３８ｍｍｏｌ）の溶液に室温で慎重に加えた。次いで、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。次いで、それを真空中で蒸発させ、メチル１－メチル－６－オキソ－ピペラジン－２－カルボキシ

レート（６ｇ、２８．７６ｍｍｏｌ、９７．８８％収率、ＨＣｌ）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１７２．２；実測値　１７３．２；Ｒｔ＝０．１９３分．
ステップ４：６－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－メチルピペラジン－２－オンの合成
リン酸（１０．５２ｇ、９１．２６ｍｍｏｌ、６．１９ｍＬ、８５％純度）、及び五酸化リン（１３．１４ｇ、９２．５９ｍｍｏｌ）を一緒に混合した。反応懸濁液を室温で１０分間撹拌し、次いで２－アミノ－４－ブロモ－ベンゼンチオール（４．４５ｇ、２１．７９ｍｍｏｌ）、続いてメチル１－メチル－６－オキソ－ピペラジン－２－カルボキシレート（５ｇ、２３．９６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）を加えた。溶液を１１０℃で１８時間撹拌し、次いでそれを水でトリチュレーションし、ｐＨ８まで塩基性化し（ＮａＯＨ、１０％水溶液）、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出し、真空中で乾燥及び蒸発させた。残渣をＨＰＬＣ（１５－１５－４５％、０－１－６分、H_2O／ＭｅＣＮ／０．１％NH_4OH）により精製して、生成物６－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－１－メチル－ピペラジン－２－オン（６１ｍｇ、１８７．００μｍｏｌ、８．５８ｅ－１％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２６．２；実測値　３２７．２；Ｒｔ＝０．８４７分．
ステップ５：６－（５－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，４－ジメチルピペラジン－２－オンの合成
ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の６－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－１－メチル－ピペラジン－２－オン（６３ｍｇ、１９３．１３μｍｏｌ）、ホルムアルデヒド（２１．９４ｍｇ、２７０．３８μｍｏｌ、２０．２６μＬ）、及び酢酸（２３．１９ｍｇ、３８６．２５μｍｏｌ、２２．１１μＬ）の混合物を、室温で２時間撹拌した。次いで混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２４．２７ｍｇ、３８６．２５μｍｏｌ）を一度に加えた。混合物を２０℃で１８時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をｐＨ９に塩基性化し（K_2CO_3、１０％水性）、ＤＣＭ（２＊５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、６－（５－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－１，４－ジメチルピペラジン－２－オン（１００ｍｇ、粗製）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４０．２；実測値　３４１．２；Ｒｔ＝１．１６６分．
ステップ６：１，４－ジメチル－６－（５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペラジン－２－オンの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ２によって調製した。収率：１１３ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８７．２；実測値　３８８．２；Ｒｔ＝１．３３８分．
ステップ７：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１，４－ジメチル－６－オキソピペラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ３によって調製した。収率：２００ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４５６．２；実測値　４５７．２；Ｒｔ＝１．４８４分．
ステップ８：１，４－ジメチル－６－（５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペラジン－２－オンの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ４によって調製した。収率：２００ｍｇの粗製物

。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　３５６．２；実測値　３５７．２；Ｒｔ＝０．７８６分．
ステップ９：１，４－ジメチル－６－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペラジン－２－オンの合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ５によって調製した。収率：２００ｍｇの粗製物
。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　３５８．２；実測値　３５９．２；Ｒｔ＝０．６８２分．
ステップ１０：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，４－ジメチル－６－オキソピペラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１２５）の合成
一般的な手順スキーム４．１ステップ６Ａによって調製した。収率：１６ｍｇ（１０．４４％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　２５－２５－４０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
化合物１２５：^1H　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　１．００　－　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．０６　－　１．１４　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．３９　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　２．０３　（ｍ，　３Ｈ），　２．０４　－　２．２４　（ｍ，　５Ｈ），　２．２８　－　２．３６　（ｍ，　２Ｈ），　２．８２　－　２．８８　（ｍ，　５Ｈ），　３．０５　－　３．１０　（ｍ，　１Ｈ），　３．３６　－　４．０９　（ｍ，　２Ｈ），　４．９５　（ｓ，　１Ｈ），　５．２７　－　５．７３　（ｍ，　３Ｈ），　７．３８　－　７．５４　（ｍ，　２Ｈ），　７．８８　－　７．９６　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　－　８．１１　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５０　－　１０．６０　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　５４９．２；実測値　５５０．２；Ｒｔ＝２．３７１分．
実施例５９．化合物５２　２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド
【化８３】



ＨＡＴＵ（４．０５ｇ、１０．６５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３５ｍＬ）中の２－［（５－カルバモイル－６－メトキシ－３－ピリジル）アミノ］－２－オキソ－酢酸（２．８３ｇ、１０．６５ｍｍｏｌ）、５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（２．２５ｇ、９．６８ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（５．８８ｇ、５８．１０ｍｍｏｌ、８．１０ｍＬ）の懸濁液に室温で少しずつ加えた。透明な溶液を２０℃で３２時間撹拌し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）に溶解し、水（５ｘ１００ｍＬ）で洗浄し、真空中で蒸発させ、０～１００パーセントＭｅＣＮ－クロロホルム勾配で溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製

して、シス不純物を含む３．４ｇの生成物を得た。個々のトランス異性体をキラルＨＰＬＣ（カラム：ＩＢ（２５０＊３０、５ｍｋｍ）、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５、１２ｍｌ／分）により分離して、溶媒を含む１．１５ｇの生成物を得た。それを２０ｍＬの乾燥メタノールに溶解し、真空中で蒸発させ、４５℃で２４時間真空中で乾燥させ、５－［［２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］－２－オキソ－アセチル］アミノ］－２－メトキシ－ピリジン－３－カルボキサミド（０．９５ｇ、２．０９ｍｍｏｌ、２１．６３％収率）とした。［α］２１Ｄ＝＋１５９．６°（ｃ＝０．１ｇ／１００ｍＬ　ＥｔＯＨ）．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９９　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９　－　２．２４　（ｍ，　１Ｈ），　２．２６　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．７８　－　３．２４　（ｍ，　１Ｈ），　３．４７　－　３．５６　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．８８　－　３．９９　（ｍ，　３Ｈ），　４．０２　－　４．０７　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．２６　－　５．８０　（ｍ，　１Ｈ），　７．３８　－　７．５７　（ｍ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．７８　（ｍ，　２Ｈ），　７．９８　－　８．０４　（ｍ，　１Ｈ），　８．１３　－　８．２０　（ｍ，　１Ｈ），　８．３８　－　８．５９　（ｍ，　２Ｈ），　９．２５　－　９．５３　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９７　－　１１．１７　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４５３．２；実測値　４５４．２；Ｒｔ＝２．６７２分．

ステップ１：５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－アミノ－４－メルカプトフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミドの合成

２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（０．４ｇ、８８２．００μｍｏｌ）、及びヒドラジン一水和物（２０５．４０ｍｇ、４．１０ｍｍｏｌ、０．２ｍＬ）を、ｉ－ＰｒＯＨ（１０ｍＬ）中で、アルゴン雰囲気下で一緒に混合し、得られた溶液を一晩還流した。完了したら、反応混合物を蒸発させ、粗生成物を水（１０ｍＬ）でクエンチした。水相を$CHCl_3$（２＊１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。所望の生成物２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－アミノ－４－スルファニル－フェニル）－５－メチル－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（０．３ｇ、６７６．４１μｍｏｌ、７６．６９％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４３．２；実測値　４４４．２；Ｒｔ＝１．１６５分．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－１－（２－（（５－カルバモイル－６－メトキシピリジン－３－イル）アミノ）－２－オキソアセチル）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム４．１ステップ１Ｂによって調製した。収率：６３ｍｇ（１４．６３％）。

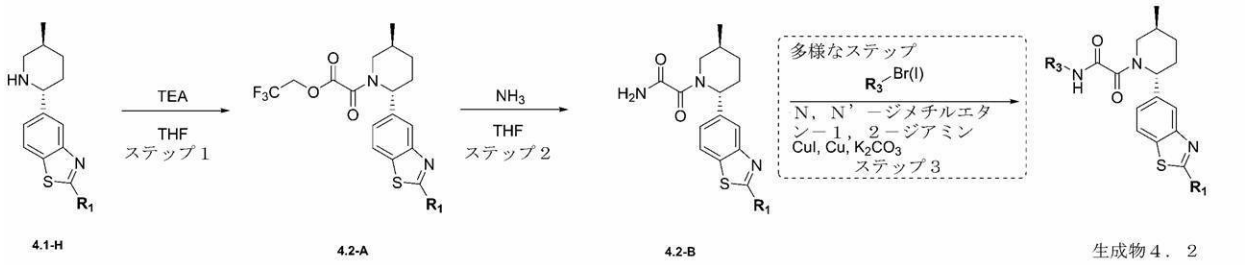
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　４５－７０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％NH_4OH；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　６３６．２；実測値　６３７．２；Ｒｔ＝３．９３４分．

ステップ３：２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（ピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２

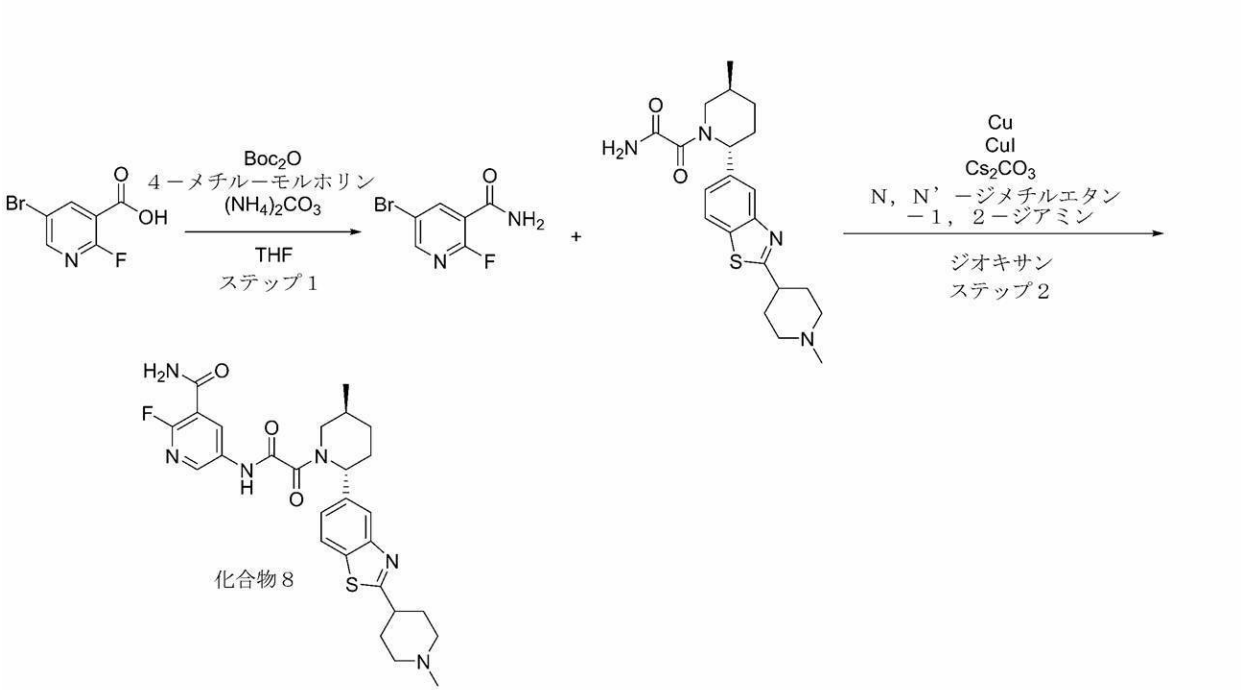
－オキソアセトアミド）ニコチンアミド（化合物５２）の合成
　ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－１－［２－［（５－カルバモイル－６－メトキシ－３－ピリジル）アミノ］－２－オキソ－アセチル］－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６３ｍｇ、９８．９４μｍｏｌ）、及びＴＦＡ（１４８．００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、０．１ｍＬ）を、$CHCl_3$（３ｍＬ）中で２５℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣクロマトグラフィー（デバイス（移動相、カラム）：システム　１５－４０％　０－５分　H_2O／ＭｅＣＮ／０．１％NH_4OH、流量：３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）　標的質量５３６．６６　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００×１９ｍｍ、５ｕｍ）により精製して、生成物２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（４－ピペリジル）－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（２１ｍｇ、３９．１３μｍｏｌ、３９．５５％収率）を得た。
化合物５２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．９９　－　１．０９　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６７　－　１．７７　（ｍ，　３Ｈ），　１．８２　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０１　－　２．２０　（ｍ，　３Ｈ），　２．２０　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．６０　－　２．７７　（ｍ，　２Ｈ），　２．８３　－　２．８７　（ｍ，　０．３Ｈ），　２．９８　（ｍ，　１Ｈ），　３．０４　－　３．１１　（ｍ，　２Ｈ），　３．１８　－　３．２３　（ｍ，　１．７Ｈ），　３．４７　－　３．５１　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．９０　－　３．９７　（ｍ，　３Ｈ），　４．０１　－　４．０６　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．２５　－　５．７６　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．７９　（ｍ，　２Ｈ），　７．８４　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　８．０２　－　８．１１　（ｍ，　１Ｈ），　８．３４　－　８．６２　（ｍ，　２Ｈ），　１０．８６　－　１１．２３　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５３６．２；実測値　５３７．２；Ｒｔ＝２．５４０分．
【化８４】

スキーム４．２



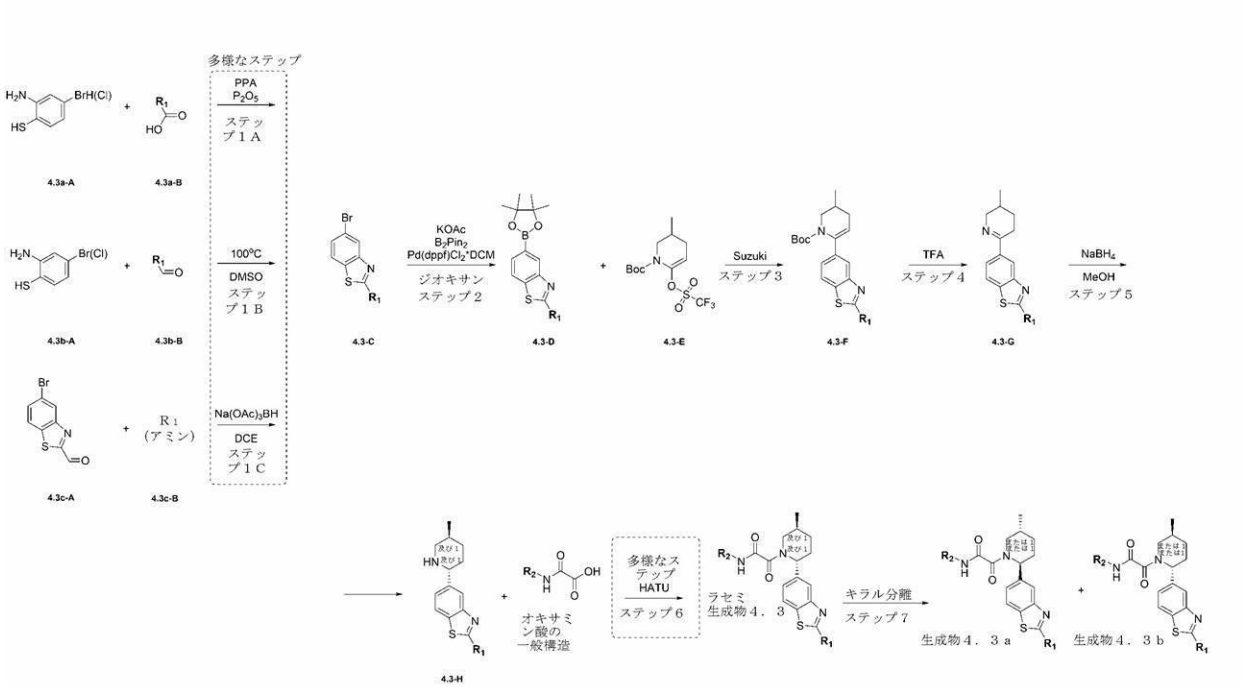
ステップ１：４．２－Ａの合成
　４．１－Ｈをスキーム４．１に記載した。
　４．１－Ｈ（１当量）及びＴＥＡ（１．１当量）をＴＨＦに溶解し、０℃まで冷却し、続いて２，２，２－トリフルオロエチル２－クロロ－２－オキソ－アセテート（１．１当量）をＡｒ下で滴下して加え、反応混合物を室温で１２時間撹拌し、減圧下で蒸発させて、４．２－Ａを得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。
ステップ２：４．２－Ｂの合成
　ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の４．２－Ａ（１当量）の溶液に、アンモニア（１当量）を０℃で１０分バブリングした。次いで、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させて、４．２－Ｂを得て、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。

ステップ３Ａ：生成物４．２の合成
４．２－Ｂ（１当量）、R_3Br（１．１当量）、Ｃｕ（１当量）、ＣｕＩ（１当量）、K_2CO_3（２当量）、及びＮ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１．５当量）をアルゴン下でジオキサン中で混合し、次いでバイアル中で９５℃で２４時間一晩撹拌した。残渣をＨＰＬＣによって精製して、純粋な生成物を得た。
実施例６０．化合物８　２－フルオロ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド
【化８５】



２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成を３ＢＢＢ、ステップ１～６により得た。
ステップ１：５－ブロモ－２－フルオロニコチンアミドの合成
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン－３－カルボン酸（１．００ｇ、４．５５ｍｍｏｌ）、及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１．３９ｇ、６．３６ｍｍｏｌ、１．４６ｍＬ）の溶液に、４－メチル－モルホリン（５９７．７０ｍｇ、５．９１ｍｍｏｌ、６４９．６７μＬ）を加えた。混合物を２０℃で３０分間撹拌し、次いで炭酸アンモニウム（１．４３ｇ、８．１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０℃で１２時間撹拌した。水（１０ｍｌ）及びＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ）を加え、混合物を１０分間撹拌した。有機層を分離し、$NaHCO_3$溶液、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、蒸発させて、５－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン－３－カルボキサミド（０．８５ｇ、３．８８ｍｍｏｌ、８５．３８％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２１９．２；実測値　２２０．２；Ｒｔ＝０．７１４分．
ステップ２：２－フルオロ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミドの合成
一般的な手順スキーム４．２ステップ３Ａによって調製した。収率：１３ｍｇ（２．６４％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　２５－４５％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　NH_4OH、流

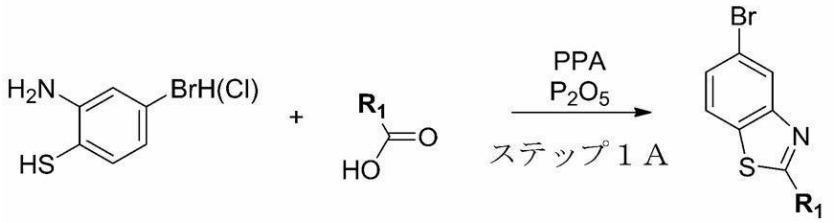
量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
化合物８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１．０２　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．３９　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．７５　－　１．９５　（ｍ，　４Ｈ），　２．０１　－　２．１０　（ｍ，　５Ｈ），　２．１８　（ｓ，　３Ｈ），　２．２８　－　２．３４　（ｍ，　１Ｈ），　２．８１　－　２．８５　（ｍ，　２Ｈ），　３．０２　－　３．０９　（ｍ，　１Ｈ），　３．４４　－　４．０６　（ｍ，　１Ｈ），　５．２５　－　５．７８　（ｍ，　１Ｈ），　７．３５　－　７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　７．７８　－　７．９２　（ｍ，　３Ｈ），　８．０１　－　８．０９　（ｍ，　１Ｈ），　８．３８　－　８．６２　（ｍ，　２Ｈ），　１０．６２　－　１２．１３　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３８．２；実測値　５３９．２；Ｒｔ＝２．３９２分．
【０２５９】
スキーム４．３－式１０の化合物の合成
　式１０の化合物は、式（Ｉ）の化合物であり、式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}Ｒ^{7}、及びＲ^{8}は、本明細書に記載される通りである。
　一般的な手順４．３
【化８６】



スキーム４．３：

ステップ１Ａ：４．３－Ｃの合成

【化８７】

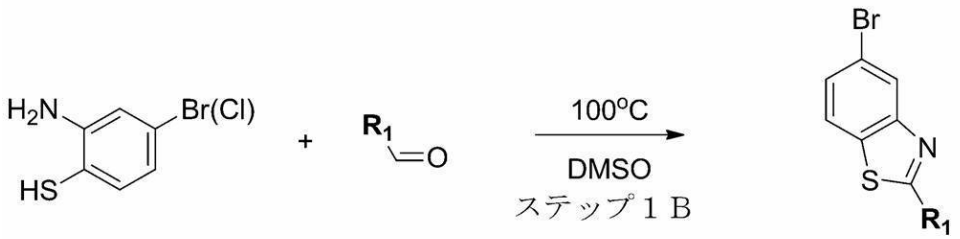


4.3a-A　　4.3a-B　　4.3-C

リン酸（４当量）及び五酸化リン（４当量）を一緒に混合した。反応懸濁液を室温で１０分間撹拌し、次いで４．３ａ－Ａ（１当量）、続いて４．３ａ－Ｂ（１．２当量）をＡｒ下で加えた。溶液を１１０℃で１８時間撹拌し、次いで水でトリチュレーションし、ｐＨ＝１０まで塩基性化し（ＮａＯＨ、１０％水溶液）、ＤＣＭで２回抽出し、真空中で乾燥及び蒸発させて、４．３－Ｃを得た。

ステップ１Ｂ：４．３－Ｃの合成

【化８８】

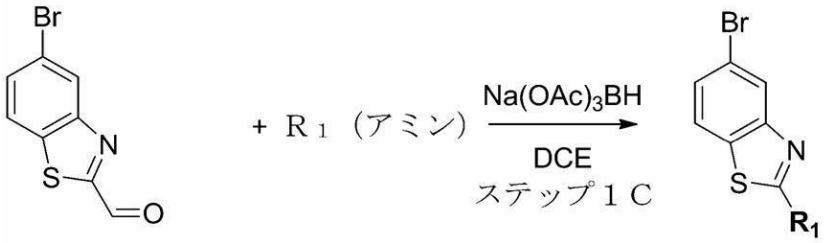


4.3b-A　　4.3b-B　　4.3-C

ＤＭＳＯ中の４．３ｂ－Ａ（１当量）の撹拌溶液に、４．１ｂ－Ｂ（１当量）を加えた。得られた混合物を１００℃で１４時間撹拌した。反応混合物を冷水に注ぎ、ＭＴＢＥで２回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。ＭＴＢＥを真空中で蒸発させ、４．３－Ｃを得た。

ステップ１Ｃ：４．３－Ｃの合成

【化８９】



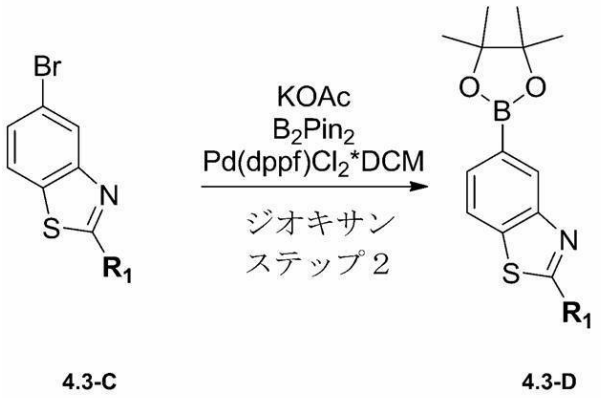
4.3c-A　　4.3c-B　　4.3-C

１，２－ジクロロエタン中の４．３ｃ－Ａ（１当量）の撹拌溶液に、４．３ｃ－Ｂ（２当量）を加え、２５℃で２時間撹拌し、ナトリウム（トリスアセトキシ）ボロハイドライ

ド（２当量）を加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を蒸発させ、水でクエンチし、K_2CO_3によってｐＨ＝１０に中和した。水相を$CHCl_3$で２回抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、４．３－Ｃを得た。（アミン塩を使用する場合、各酸当量当たり１．５当量のＴＥＡを、それぞれのアミンの溶液に加えた）

ステップ２：４．３－Ｄの合成

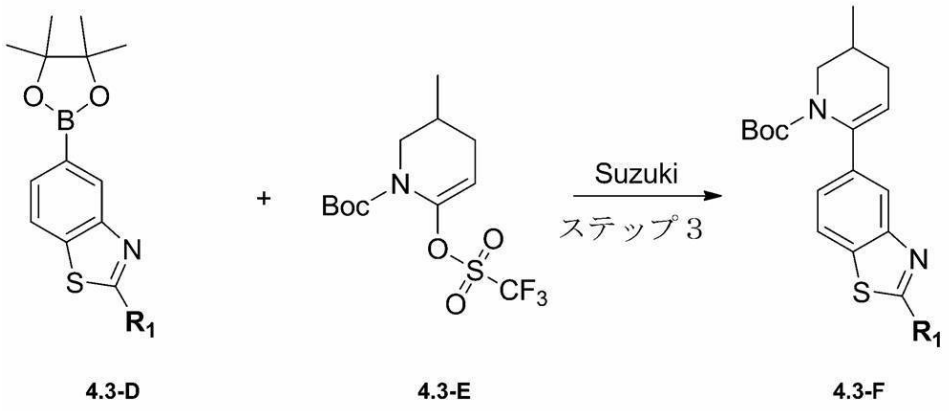
【化９０】



４．３－Ｃ（１当量）、B_2Pin_2（１．１当量）、及びＫＯＡｃ（２当量）をジオキサン中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2＊ＤＣＭ（０．０５当量）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１４時間撹拌し、次いで冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサンで２回洗浄した。溶媒を蒸発させて、４．３－Ｄを得た。

ステップ３：４．３－Ｆの合成

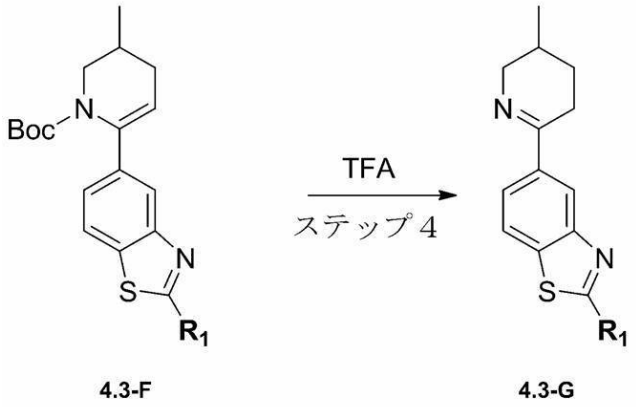
【化９１】



４．３－Ｄ（１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．２当量）、炭酸ナトリウム（３当量）を、ジオキサン－水混合物（３：１）中で一緒に混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2＊ＤＣＭ（８１９．８６ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下９０℃で一晩撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥで希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（５＊５０ｍｌ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮し、４．３－Ｆを得た。

ステップ４：４．３－Ｇの合成

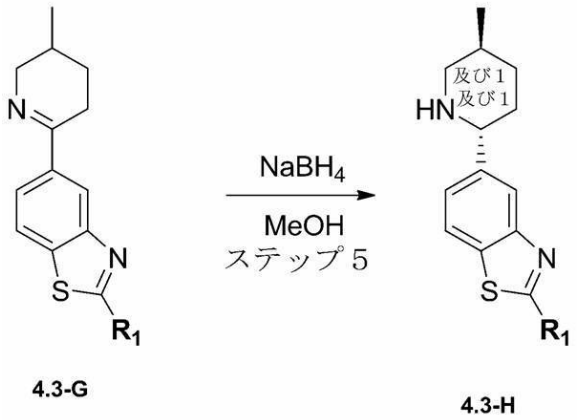
【化９２】



ＴＦＡ（１５当量）中の４．３－Ｆ（１当量）の溶液を室温で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。冷水を残渣に加え、得られた混合物をＤＣＭで２回抽出した。ＤＣＭ層を廃棄し、水層をｐＨ１１まで塩基性化した。得られた混合物をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、４．３－Ｇを得た。

ステップ５：４．３－Ｈの合成

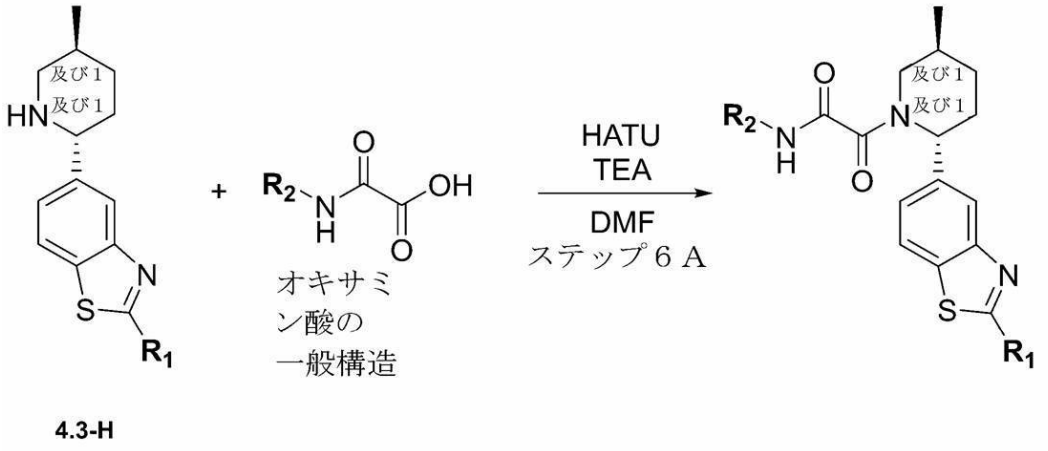
【化９３】



４．３－Ｇ（１当量）をＭｅＯＨに溶解し、得られた溶液を氷浴中で０℃まで冷却した。ナトリウムボロハイドライド（２当量）を前の溶液に少しずつ加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、得られた混合物をＤＣＭで２回抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、４．３－Ｈを得た。

ステップ６Ａ：ラセミ生成物４．３の合成

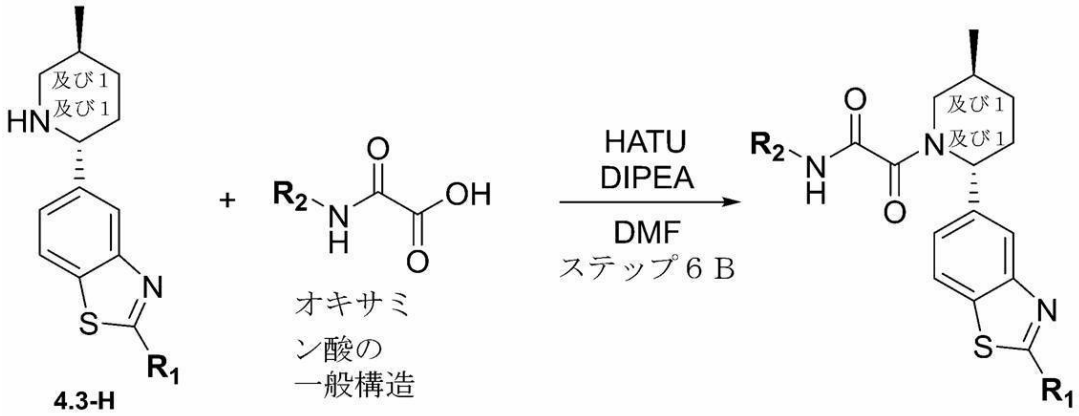
【化９４】



４．３－Ｈ（１当量）、オキサミン酸（１当量）、及びＴＥＡ（２．５当量、アミン塩を使用する場合は各酸当量当たり＋１．０当量）を、ＤＭＦ中で一緒に混合した。そこにＨＡＴＵ（１．５当量）を加え、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣによって精製して、ラセミ生成物４．３を得た。

ステップ６Ｂ：ラセミ生成物４．３の合成

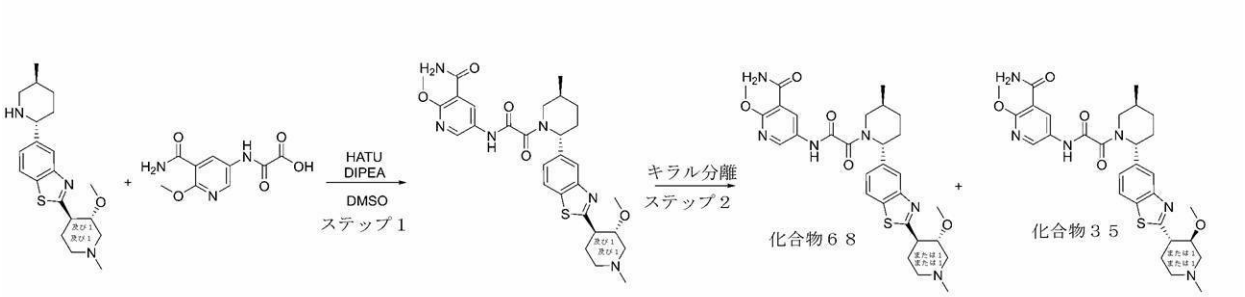
【化９５】



ＤＩＰＥＡ（２．５当量、アミン塩を使用する場合は各酸当量当たり＋１．０当量）を、ＤＭＦ中のそれぞれのアミンまたはその塩（４．３－Ｈ）（１当量）及びオキサミン酸（１当量）の溶液に加えた。得られた混合物を５分間撹拌し、続いてＤＭＦ中のＨＡＴＵ（１．１当量）の溶液を加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の完了をＬＣＭＳによりモニターした後、得られた懸濁液を減圧下で濃縮した。得られた濾液をＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１９＊１００　５ｍｋｍカラム及び移動相としてH_2O－ＭｅＯＨ）に供して、純粋な生成物を得た。

実施例６１．化合物６８及び化合物３５　２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化９６】



２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＩＩＩにより得た。

ステップ１：２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミドの合成

一般的な手順スキーム４．３ステップ６Ａによって調製した。収率：４７ｍｇ（１４．５５％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　４０－９５％　ＭｅＯＨ＋NH_3、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：$[M]^+$　ｍ／ｚ：計算値　５８０．２；実測値　５８１．２；Ｒｔ＝１．０３６分．

ステップ２：キラル分離（化合物６８及び化合物３５）

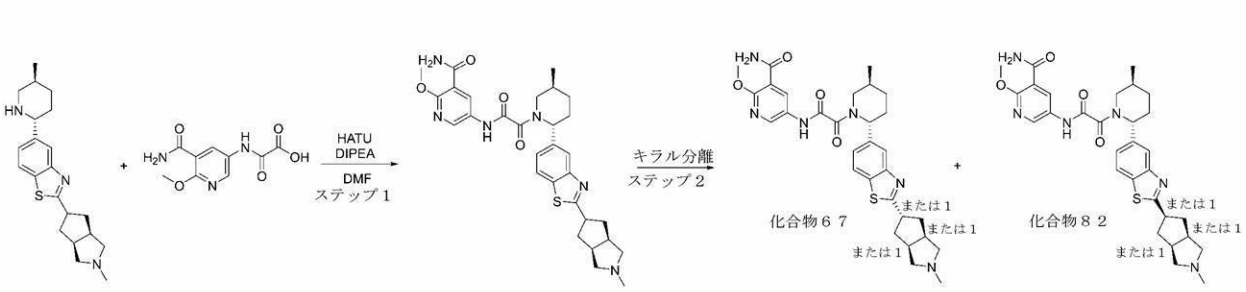
ラセミ２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［ｒａｃ－（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（０．０４７ｇ、８０．９４μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、８０－１０－１０．流量：１４ｍＬ／分）して、２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシ－１－メチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（０．０１３ｇ、２２．３９μｍｏｌ、２７．６６％収率）、及び２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ，４Ｓ）－３－メトキシ－１－メチル－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（０．０１２９ｇ、２２．２１μｍｏｌ、２７．４５％収率）を得た。

分析用条件（カラム：ＯＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５、０．６ｍｌ／分）における化合物６８のＲｅｌ時間は３７．４３分、化合物３５については４４．５４分であった。

化合物６８：保持時間：３７．４３分

１Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０１　－　１．０７　（ｍ，３Ｈ），　１．３０　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．６５　－　１．７６　（ｍ，１Ｈ），　１．８３　－　１．９５　（ｍ，　２Ｈ），　２．０５　－　２．１９　（ｍ，４Ｈ），　２．２０　（ｓ，　３Ｈ），　２．２７　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．６９　－　３．２１　（ｍ，　４Ｈ），　３．２１　（ｓ，　３Ｈ），　３．４７　－　３．５５　（ｍ，　０，７Ｈ），　３．７０　－　３．７７　（ｍ，　１Ｈ），　３．８９　－　４．００　（ｍ，　３Ｈ），　４．０２　－　４．０７　（ｍ，　０，３Ｈ），　５．

２５－５．７６（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．９１（ｍ，１Ｈ），８．００－８．０９（ｍ，１Ｈ），８．４０－８．４９（ｍ，１Ｈ），８．４９－８．６２（ｍ，１Ｈ），１０．８８－１１．１４（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５８０．２；実測値　５８１．２；Ｒｔ＝２．２３８分．
化合物３５：保持時間：４４．５４分
１Ｈ　ＮＭＲ（６００　ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ　１．０２－１．０７（ｍ，３Ｈ），１．３２－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．９２（ｍ，２Ｈ），２．０１－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．８５（ｍ，０，３Ｈ），２．９３－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．２３（ｍ，３Ｈ），３．２５－３．２７（ｍ，０，７Ｈ），３．４９－３．５３（ｍ，０，７Ｈ），３．７１－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．９９（ｍ，３Ｈ），４．０３－４．０７（ｍ，０，３Ｈ），５．２５－５．７４（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．９２（ｍ，１Ｈ），８．００－８．０８（ｍ，１Ｈ），８．３８－８．４９（ｍ，１Ｈ），８．４９－８．６３（ｍ，１Ｈ），１０．８６－１１．２９（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５８０．２；実測値　５８１．２；Ｒｔ＝２．２４２分．
実施例６２．化合物８２及び化合物６７　２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（３ａＲ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド
【化９７】

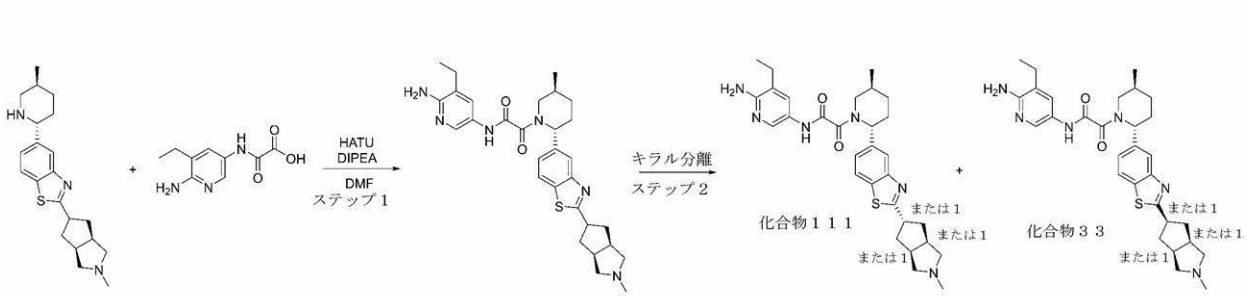


５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（ｒａｃ－（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＯＯＯにより得た。
ステップ１：２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（３ａＲ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド（の合成
一般的な手順スキーム４．３ステップ６Ｂによって調製した。収率：５６ｍｇ（２３．２３％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０％　水－ＭｅＣＮ＋ＦＡ、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５７６．２；実測値　５７７．２；

Ｒｔ＝２．５６５分．
ステップ２：キラル分離（化合物８２及び化合物６７）
　ラセミ２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３ａＲ，６ａＳ）－２－メチル－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（５６．００ｍｇ、９７．１０μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ－Ｉ（２５０＊２０、５ｍｋｍ）；ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５；１２ｍｌ／分）して、２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド（５．８ｍｇ、１０．０６μｍｏｌ、１０．３６％収率）、及び２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド（７．３ｍｇ、１２．６６μｍｏｌ、１３．０４％収率）を得た。
　分析用条件（カラム：ＩＢ、移動相としてＣＯ$_2$－ＭｅＯＨ、７０－３０、２ｍｌ／分）における化合物８２のＲｅｌ時間は３７．８５分、化合物６７については３０．２９分であった。
化合物８２：保持時間：３７．８５分
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．００　－　１．１１　（ｍ，　３Ｈ），　１．１９　－　１．２９　（ｍ，　２Ｈ），　１．３２　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６３　－　１．７７　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９９　－　２．０４　（ｍ，　３Ｈ），　２．０４　－　２．２４　（ｍ，　２Ｈ），　２．２４　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．３８　－　２．４７　（ｍ，　３Ｈ），　２．７３　－　２．８８　（ｍ，　３Ｈ），　２．８９　－　３．２１　（ｍ，　２Ｈ），　３．４９　－　３．５５　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．７６　－　３．８７　（ｍ，　１Ｈ），　３．８９　－　３．９９　（ｍ，　３Ｈ），　４．０２　－　４．０６　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．１８　－　５．８３　（ｍ，　１Ｈ），　７．２８　－　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．７９　（ｍ，　２Ｈ），　７．８２　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　８．０２　－　８．１１　（ｍ，　１Ｈ），　８．３７　－　８．６３　（ｍ，　２Ｈ），　１０．９２　－　１１．４１　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５７６．２；実測値　５７７．２；Ｒｔ＝１．６１２分．
化合物６７：保持時間：３０．２９分
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．８４　－　１．０６　（ｍ，　３Ｈ），　１．２０　－　１．２３　（ｍ，　３Ｈ），　１．３２　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．４３　－　１．６５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．８３　（ｍ，　３Ｈ），　１．８２　－　１．９２　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　２．２８　（ｍ，　２Ｈ），　２．２８　－　２．３５　（ｍ，　１Ｈ），　２．３９　－　２．４４　（ｍ，　２Ｈ），　２．７０　－　３．０８　（ｍ，　５Ｈ），　３．４７　－　３．５４　（ｍ，　１．７Ｈ），　３．９１　－　４．００　（ｍ，　３Ｈ），　４．０２　－　４．０６　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．２２　－　５．７５　（ｍ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．６５　－　７．７８　（ｍ，　２Ｈ），　７．８２　－　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９７　－　８．１１　（ｍ，　１Ｈ），　８．３８　－　８．６２　（ｍ，　２Ｈ），　１１．０１　－　１１．１８　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５７６．２；実測値　５７７．２；Ｒｔ＝１．６０９分．
実施例６３．化合物１１１及び化合物３３　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（３ａＲ，６ａＳ）－２－

メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化９８】



５－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（ｒａｃ－（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成を３ＯＯＯにより得た。

ステップ１：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（３ａＲ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミドの合成

一般的な手順スキーム４．３ステップ６Ｂによって調製した。収率：８０ｍｇ（３０．６１％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　５－５５％　水－ＭｅＯＨ＋NH_3、流量：３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

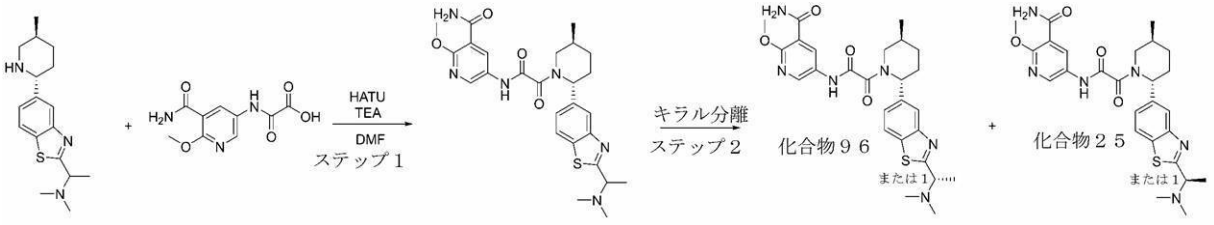
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５４６．２；実測値　５４７．２；Ｒｔ＝０．９５２分．

ステップ２：キラル分離（化合物１１１及び化合物３３）

ラセミＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３ａＲ，６ａＳ）－２－メチル－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（８０ｍｇ、１４６．３３μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０＊２０、５ｍｋｍ）；ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、８０－１０－１０；流量：１３ｍｌ／分；ＲＴ１＝３６．３９分、ＲＴ２＝３９．２１分、及びＣｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０＊２０、５ｍｋｍ）；ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、７０－１５－１５；流量：１２ｍｌ／分；ＲＴ１＝２３．３２分、ＲＴ２＝２５．５２分によりシス異性体から精製し；Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ　ＩＩＩ（２５０＊３０、１０ｍｋｍ）；ＭｅＯＨ－ＩＰＡ、８０－２０；流量：１２ｍｌ／分；ＲＴ１＝１２．９分、ＲＴ２＝２０．５６分により鏡像異性体を分離した）して、Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（１３．０２ｍｇ、２３．８１μｍｏｌ、１６．２８％収率）、及びＮ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－２－メチルオクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（１４．６２ｍｇ、２６．７４μｍｏｌ、１８．２８％収率）を得た。

分析用条件（カラム：ＩＢ、移動相としてCO_2－ＭｅＯＨ、７０－３０、２ｍｌ／分）における化合物１１１のＲｅｌ時間は３５．０２分、化合物３３については２６．４１分であった。

化合物１１１：保持時間：３５．０２分
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０１　－　１．０５　（ｍ，　３Ｈ），　１．１１　－　１．１９　（ｍ，　３Ｈ），　１．３１　－　１．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．６４　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１．９４　－　２．０１　（ｍ，　１Ｈ），　２．０２　－　２．１２　（ｍ，　２Ｈ），　２．１４　－　２．２５　（ｍ，　１Ｈ），　２．３８　－　２．４３　（ｍ，　４Ｈ），　２．７５　－　２．８５　（ｍ，　４Ｈ），　２．９１　－　３．１０　（ｍ，　２Ｈ），　３．４７　－　３．５６　（ｍ，　２Ｈ），　３．７３　－　３．７８　（ｍ，　１Ｈ），　３．８６　－　４．１２　（ｍ，　２Ｈ），　５．３０　－　５．７０　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．４２　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　－　８．０３　（ｍ，　４Ｈ），　８．０３　－　８．１３　（ｍ，　１Ｈ），　８．１７　－　８．３６　（ｍ，　１Ｈ），　９．１８　－　９．５９　（ｍ，　１Ｈ），　１０．８９　－　１１．２８　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５４６．２；実測値　５４７．２；Ｒｔ＝２．９７４分．
化合物３３：保持時間：２６．４１分
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．８５　－　１．１７　（ｍ，　９Ｈ），　１．３０　－　１．４３　（ｍ，　２Ｈ），　１．６６　－　１．７４　（ｍ，　１Ｈ），　１．７７　－　１．８２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９４　（ｍ，　２Ｈ），　２．０２　－　２．１４　（ｍ，　１Ｈ），　２．７７　－　２．８６　（ｍ，　４Ｈ），　２．８８　－　２．９９　（ｍ，　２Ｈ），　２．９９　－　３．０６　（ｍ，　２Ｈ），　３．０８　－　３．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．４８　－　３．５３　（ｍ，　２Ｈ），　３．８２　－　４．０４　（ｍ，　１Ｈ），　５．２９　－　５．７３　（ｍ，　１Ｈ），　７．１２　－　７．４６　（ｍ，　２Ｈ），　７．７１　－　７．８８　（ｍ，　２Ｈ），　７．９８　－　８．１２　（ｍ，　１Ｈ），　８．１６　－　８．３９　（ｍ，　１Ｈ），　９．６８　（ｓ，　１Ｈ），　１０．７９　－　１１．２１　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５４６．２；実測値　５４７．２；Ｒｔ＝３．０１６分．
実施例６４．化合物９６及び化合物２５　５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド
【化９９】

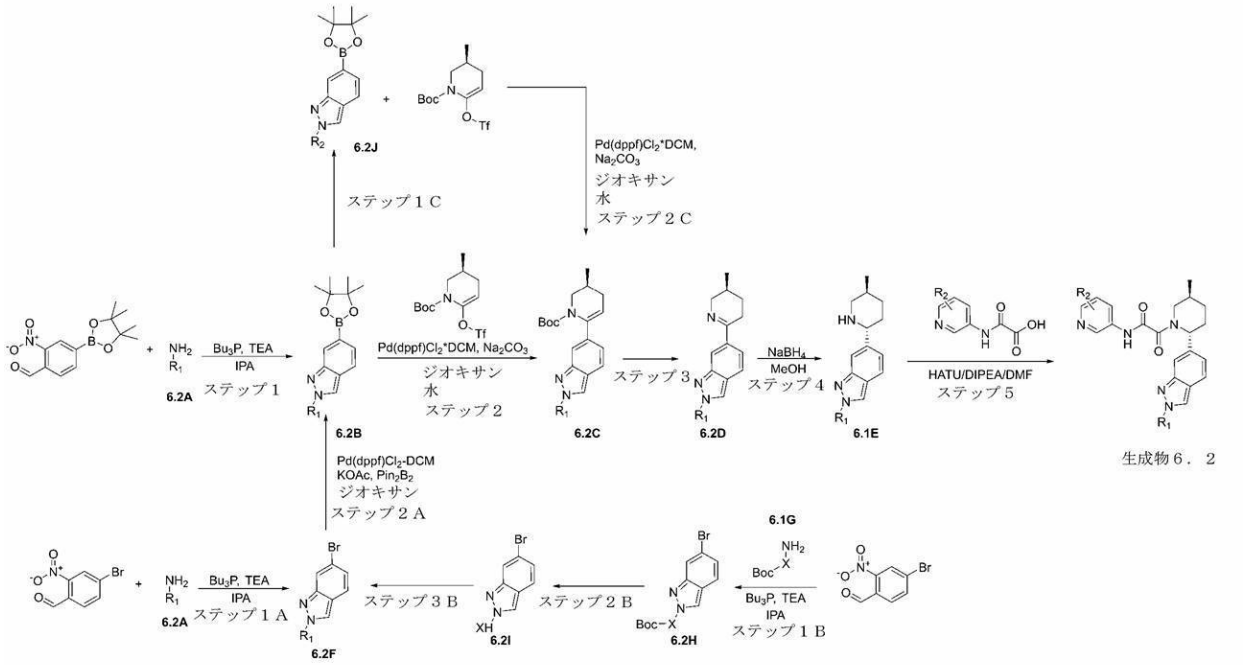


Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）エタンアミンの合成を３ＧＧＧにより得た。
ステップ１：５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１－（ジメチルアミノ）エチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミドの合成
一般的な手順スキーム４．３ステップ６Ａによって調製した。収率：９７ｍｇ（２８．０５％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　３５－３５－６０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　ＮＨ$_4$Ｏ

Ｈ、流量：３０ｍｌ／ｍｉｎ；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５２４．２；実測値　５２５．２；Ｒｔ＝０．７５９分．
ステップ２：キラル分離（化合物９６及び化合物２５）
　ラセミ２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［１－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（９７ｍｇ、１８４．８９μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＤ－Ｈ（２５０×２０ｍｍ、５ｍｋｍ）、移動相：ヘキサン：ＩＰＡ：ＭｅＯＨ、７０：１５：１５、流量：１５ｍｌ／分）して、２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（１Ｓ）－１－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（３７ｍｇ、７０．５３μｍｏｌ、７６．２９％収率）（ＲＴ＝１９．２５分）、及び２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（１Ｒ）－１－（ジメチルアミノ）エチル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（３３ｍｇ、６２．９０μｍｏｌ、６８．０４％収率）（ＲＴ＝２４．９５分）を得た。
　分析用条件（カラム：ＯＤ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、５０－２５－２５、０．６ｍｌ／分）における化合物９６のＲｅｌ時間は１１．０６分、化合物２５については１３．２１分であった。
化合物９６：保持時間：１１．０６分
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　６００　ＭＨｚ）：　δ　（ｐｐｍ）　１．０２　－　１．４１　（ｍ，　８Ｈ），１．７１　－　２．２７　（ｍ，　９Ｈ），２．８２　－　２．８５　（ｍ，　１Ｈ），３．４９　－　３．５１　（ｍ，　１Ｈ），３．９１　－　４．０６　（ｍ，　３Ｈ），５．２８　－　５．７０　（ｍ，　２Ｈ），７．３４　－　７．４１　（ｍ，　１Ｈ），７．６８　－　７．７４　（ｍ，　２Ｈ），７．８７　－　７．８９　（ｍ，　１Ｈ），８．０１　－　８．０５　（ｍ，　１Ｈ），８．４２　－　８．５８　（ｍ，　２Ｈ），１１．０２　－　１１．１１　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５２４．２；実測値　５２５．２；Ｒｔ＝２．４６３分．
化合物２５：保持時間：１３．２１分
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０４　－　１．４１　（ｍ，　８Ｈ），１．６９　－　２．３１　（ｍ，　９Ｈ），２．８４　－　２．８６　（ｍ，　１Ｈ），３．４９　－　３．５１　（ｍ，　１Ｈ），３．９１　－　４．０６　（ｍ，　３Ｈ），５．２８　－　５．７０　（ｍ，　２Ｈ），７．３５　－　７．４１　（ｍ，　１Ｈ），７．６８　－　７．７４　（ｍ，　２Ｈ），７．８６　－　７．８９　（ｍ，　１Ｈ），８．０１　－　８．０５　（ｍ，　１Ｈ），８．４０　－　８．５８　（ｍ，　２Ｈ），１１．０２　－　１１．１１　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５２４．２；実測値　５２５．２；Ｒｔ＝２．４５１分．
スキーム６．２－式１３の化合物の合成
式１１の化合物は、式（Ｉ）の化合物であり、式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{6}　Ｒ^{7}、及びＲ^{8}は、本明細書に記載される通りである。
一般的な手順６．２

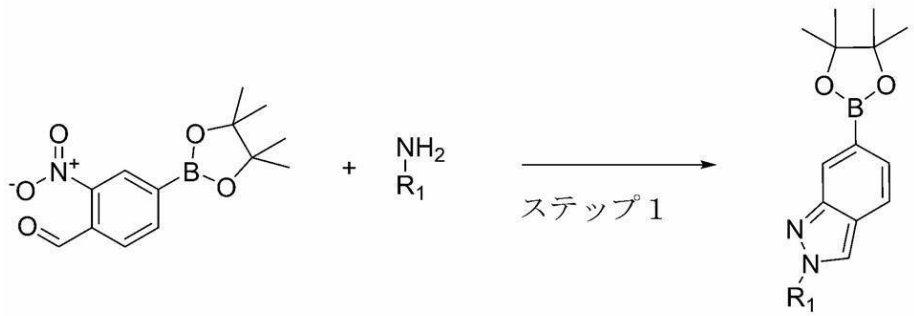
【化１００】

スキーム６．２



ステップ１：６．２Ｂの一般的な手順

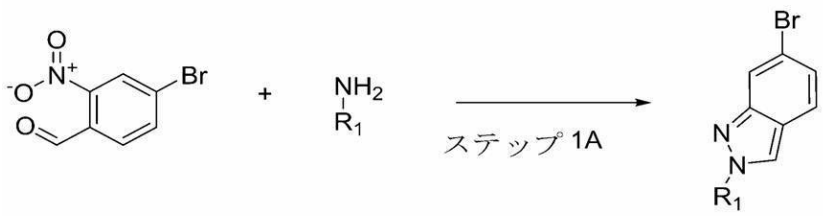
【化１０１】



２－ニトロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアルデヒド（１．０当量）、及び６．２Ａ（１．０当量、またはその塩）を、ｉ－ＰｒＯＨ（１４０ｍＬ）に溶解した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌し、続いてトリ－ｎ－ブチルホスフィン（Bu_3P、３．０当量）を加えた。反応混合物を還流下で２時間撹拌した。次いで、揮発性物質を真空中で除去した。残渣をＤＣＭに溶解し、水で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、６．２Ｂを得た。

ステップ１Ａ：６．２Ｆの一般的な手順

【化１０２】

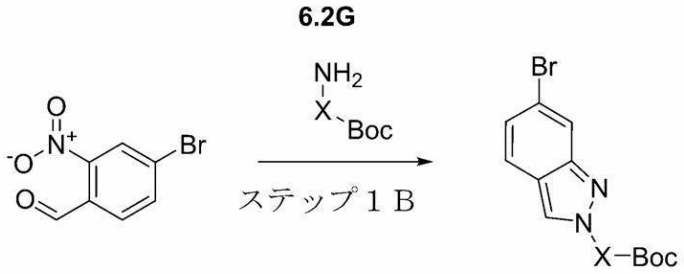


6.2A　　6.2F

５－ブロモ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（１．０当量）、及び６．２Ａ（１．０当量）を、ｉ－ＰｒＯＨ（４００．０ｍＬ）に溶解した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌し、続いてトリ－ｎ－ブチルホスフィン（３．０当量）を加えた。反応混合物をさらに１６時間還流した。次いで、反応混合物を減圧下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、６．２Ｆを得た。

ステップ１Ｂ：６．２Ｈの一般的な手順

【化１０３】

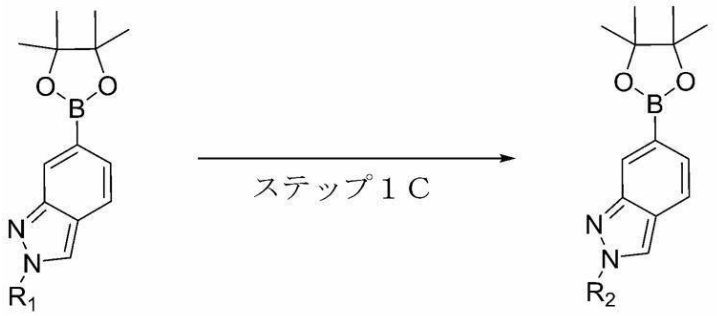


6.2H

５－ブロモ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（１．０当量）、及び６．２Ｇ（１．０当量）を、ｉ－ＰｒＯＨ（８０．０ｍＬ）に溶解した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌し、トリ－ｎ－ブチルホスフィン（３．０当量）を加えた。反応混合物をさらに１６時間還流した。次いで、反応混合物を減圧下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、６．２Ｈを得た。

ステップ１Ｃ：６．２Ｊの一般的な手順

【化１０４】

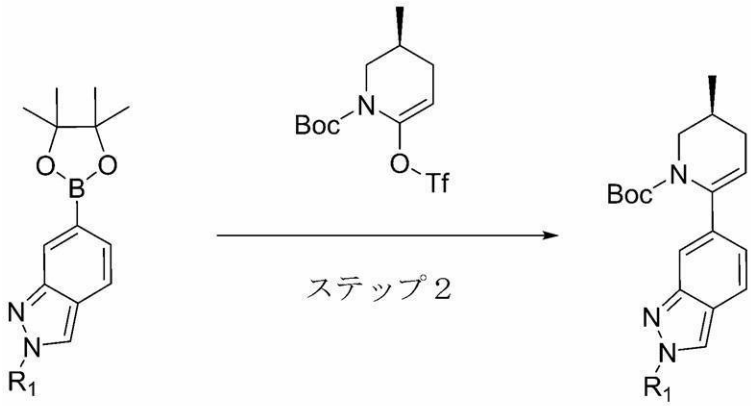


6.2B 6.2J

炭酸カリウム、無水物、９９％（３．０当量）、及びヨードメタン（１．７当量）を、ＭｅＣＮ（約４５．０ｍＬ）中の６．２Ｂ（１．０当量）の溶液に加えた。得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水（４０．０ｍＬ）で希釈し、得られた混合物をＤＣＭで抽出して、６．２Ｊとした。

ステップ２：６．２Ｃの一般的な手順

【化１０５】

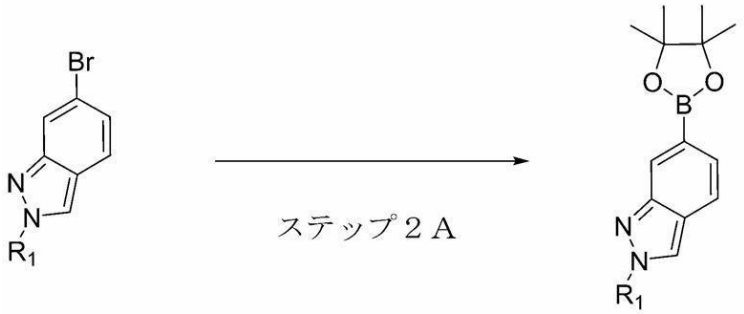


6.2B 6.2C

６．２Ｂ（１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．０１当量）、炭酸ナトリウム（３．０当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2 ＤＣＭ（０．０５当量）を、１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）及び水（２．０ｍＬ）の混合物中、不活性雰囲気下、８５℃で１５時間撹拌した。完了したら、反応混合物を冷却し、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、６．２Ｃを得た。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

ステップ２Ａ：６．２Ｂの一般的な手順

【化１０６】

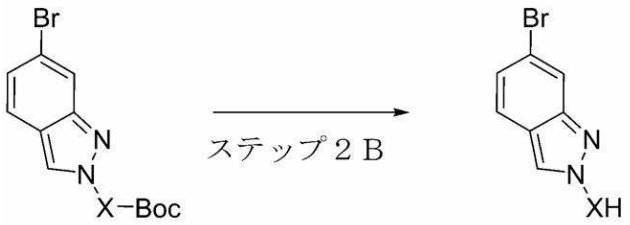


6.2F　　6.2B

６．２Ｆ（１．０当量）、B_2Pin_2（１．１当量）、及び酢酸カリウム（２．０当量）を、１．４－ジオキサン（約２０．０ｍＬ）中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いで$Pd(dppf)_2Cl_2$　ＤＣＭ（９９３．０１ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下、９０℃で１４時間撹拌した。次いで、混合物を室温まで冷却し、揮発性物質を真空中で除去して、６．２Ｂを得た。

ステップ２Ｂ：６．２Ｉの一般的な手順

【化１０７】

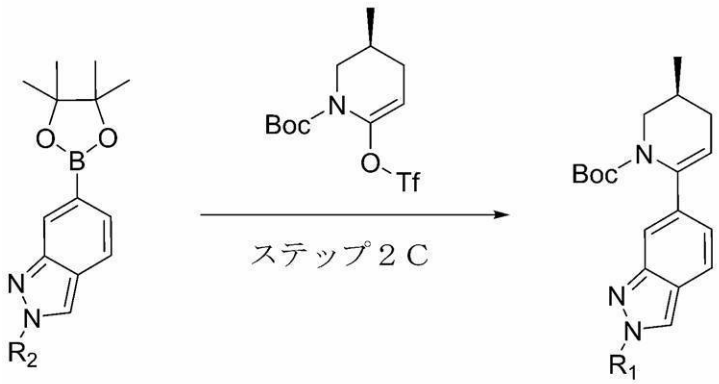


6.2H　　6.2I

６．２Ｈ（１．０当量）を、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）及びＤＣＭ（１．０ｍＬ）の混合物に溶解した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮して、６．２Ｉとした。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

ステップ２Ｃ：６．２Ｃの一般的な手順

【化１０８】

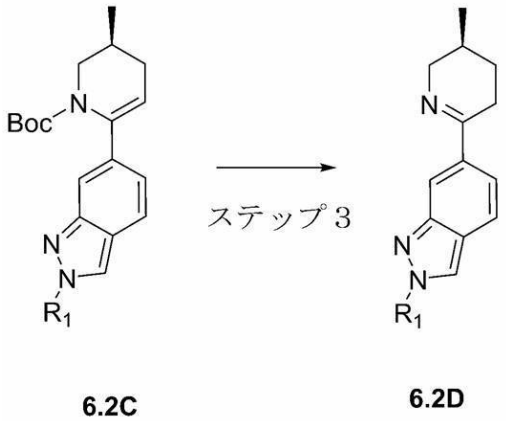


6.2J　　6.2C

炭酸ナトリウム（２．０当量）を、水（約１５．０ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（約５０．０ｍＬ）中の６．２Ｊ（１．０当量）及びｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１当量）の溶液に加えた。反応フラスコを真空化し、アルゴンを３回再充填した。次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（０．０５当量）をアルゴン流下で加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下、９０℃で１５時間撹拌した。反応が完了したら、水（約５０．０ｍＬ）を加えた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３＊２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、６．２Ｃを得た。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

ステップ３：６．２Ｄの一般的な手順

【化１０９】



6.2C　　6.2D

方法Ａ：

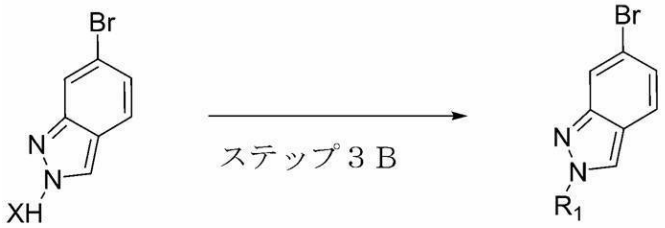
６．２Ｃ（１．０当量）を、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）及びＤＣＭ（１．０ｍＬ）の混合物に溶解した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮して、６．２Ｄとした。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

方法Ｂ：

６．２Ｃ（１．０当量）を、ＨＣｌ（ジオキサン中の４．０Ｍ溶液、１．０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１．０ｍＬ）の混合物に溶解した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮して、６．２Ｄとした。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

ステップ３Ｂ：６．２Ｆの一般的な手順

【化１１０】

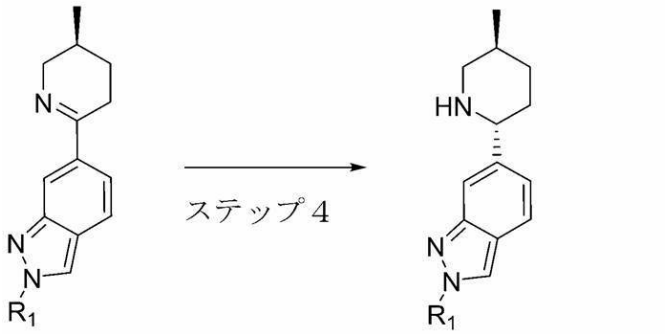


6.2I　　6.2F

ＤＣＭ（約２５．０ｍＬ）中の６．２Ｉ（１．０当量）、酢酸（１．０当量）、及び１０～１５％メタノール（１．０当量）で安定化させたＡＣＳ、３６．５～３８．０％水溶液中の３７％ホルムアルデヒドの溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．０当量）を加えた。得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌した。次いで、溶媒を真空中で除去した。残渣をH_2O（５０．０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２＊２０．０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、６．２Ｆを得た。

ステップ４：６．２Ｅの一般的な手順

【化１１１】

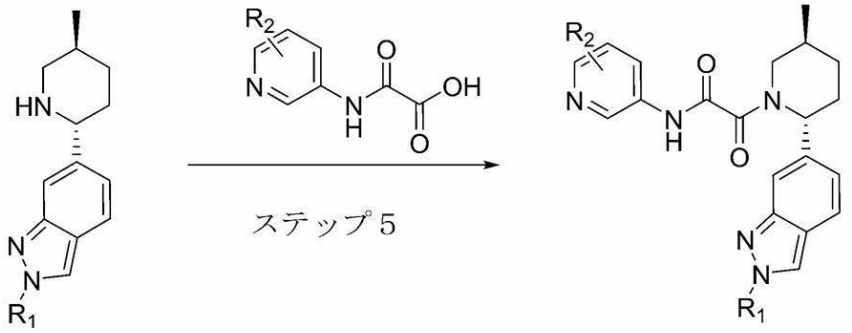


6.2D　　6.2E

水素化ホウ素ナトリウム（２．０当量）を、ＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）中の６．２Ｄ（１．０当量）の溶液に少しずつ加えた。反応混合物を室温で１７時間撹拌した。次いで、混合物をＨＣｌ（ジオキサン中の４．０Ｍ溶液）でｐＨ５に酸性化し、揮発性物質を真空中で除去して、６．２Ｅを得た。得られた物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

ステップ５：生成物６．２の一般的な手順

【化１１２】



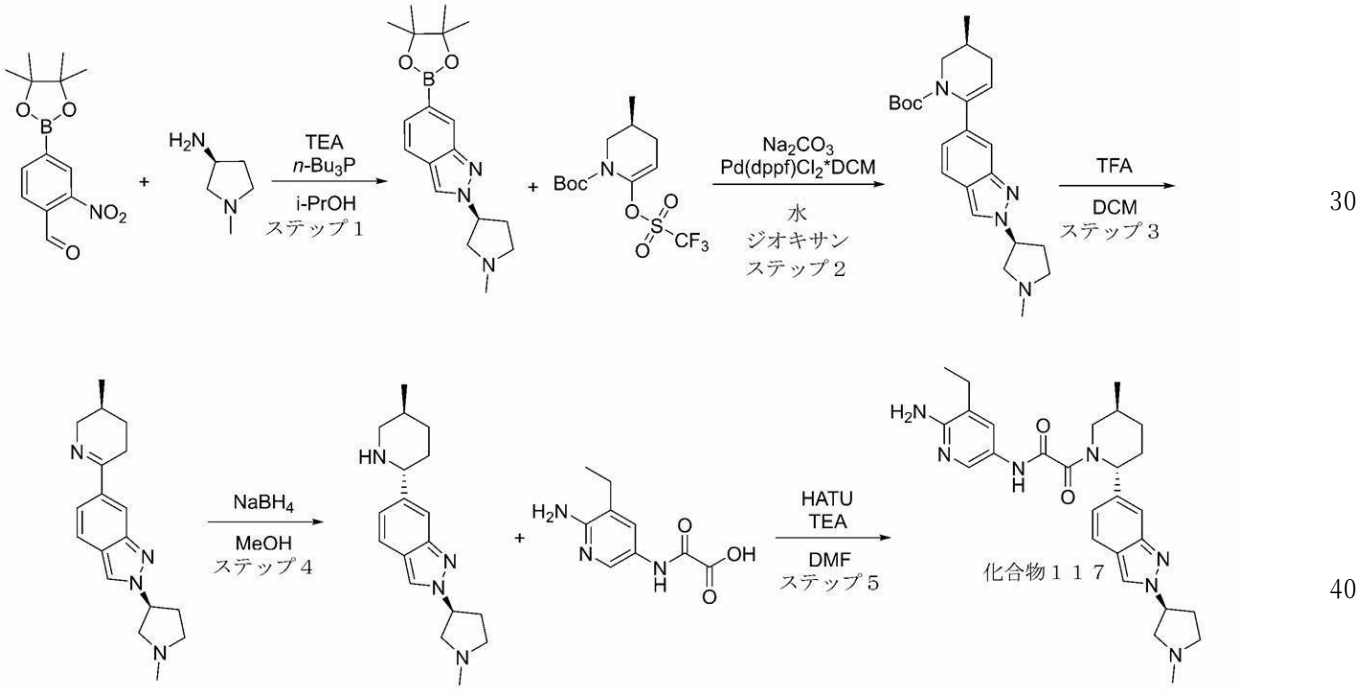
6.2E

生成物６．２

ＨＡＴＵ（１．４当量）を、ＤＭＳＯ（約６．０ｍＬ）中の６．２Ｅ（１．０当量）、対応する酸（１．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（１０．０当量）の撹拌溶液に加えた。得られた反応混合物を２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣに供して、生成物６．２を得た。

実施例６５．化合物１１７　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化１１３】



ステップ１：（Ｓ）－２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成

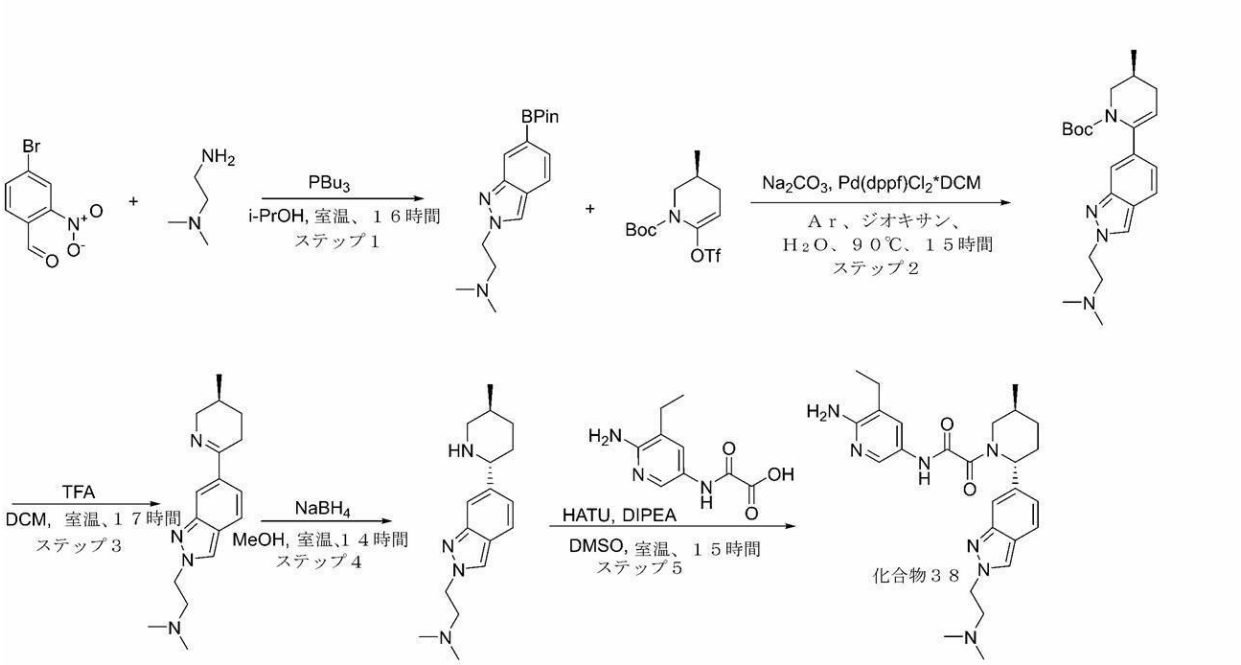
一般的な手順スキーム６．２ステップ１によって調製した。収率：７１４ｍｇ（４０．３１％）。

ＦＣＣ条件：ＦＣＣ（勾配、０％～１００％のＭＴＢＥ中のＭｅＯＨ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；

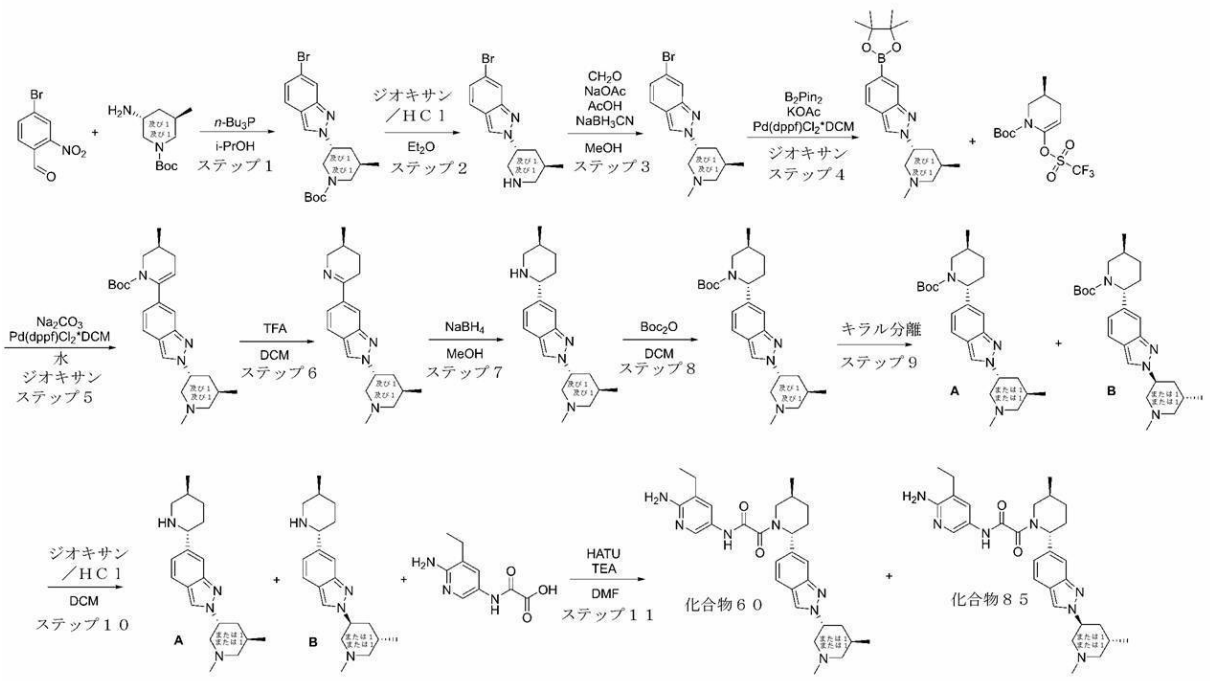
Ｒｔ＝０．８２３分．
ステップ２：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ２によって調製した。収率：９２６ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３９６．２；実測値 ３９７．２；Ｒｔ＝１．２０７分．
ステップ３：６－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ３によって調製した。収率：３０５ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２９６．２；実測値 ２９７．２；Ｒｔ＝０．５２４分．
ステップ４：６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ３によって調製した。収率：２３４ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ２９８．２；実測値 ２９９．２；Ｒｔ＝０．４３３分．
ステップ５：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１１７）の合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した。収率：２２．７ｍｇ（２０．６５％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分 ３０－５０％ ＭｅＣＮ＋ＮＨ$_3$ ３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＣＮ）。
化合物１１７：^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ （ｐｐｍ） ０．７３ － １．０５ （ｍ，３Ｈ），１．０７ － １．１６ （ｍ，３Ｈ），１．２８ － １．４３ （ｍ，１Ｈ），１．６３ － １．７９ （ｍ，１Ｈ），１．８１ － １．９３ （ｍ，１Ｈ），２．０２ － ２．２４ （ｍ，２Ｈ），２．３１ （ｓ，３Ｈ），２．３３ － ２．３７ （ｍ，１Ｈ），２．３８ － ２．４６ （ｍ，３Ｈ），２．５２ － ２．５８ （ｍ，２Ｈ），２．７９ － ２．８７ （ｍ，２Ｈ），２．９１ － ２．９７ （ｍ，１Ｈ），３．４７ － ４．０４ （ｍ，１Ｈ），５．１４ － ５．６１ （ｍ，２Ｈ），５．６１ － ５．７０ （ｍ，２Ｈ），６．９２ － ７．０９ （ｍ，１Ｈ），７．４３ － ７．５５ （ｍ，２Ｈ），７．６３ － ７．７４ （ｍ，１Ｈ），７．９５ － ８．１１ （ｍ，１Ｈ），８．３２ － ８．４５ （ｍ，１Ｈ），１０．４５ － １０．６４ （ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４８９．２；実測値 ４９０．２；Ｒｔ＝１．８０５分．
実施例６６．化合物３８ Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］インダゾール－６－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド

【化１１４】



ステップ１：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール－２－イル］エタンアミンの合成
　一般的な手順スキーム６．２ステップ１によって調製した
粗生成物をＦＣＣ（２％～６７％のＭＴＢＥ中のＭｅＯＨ）によって精製した。
収率：１．４５ｇ（５０．９８％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１５．２；実測値　３１６．２；Ｒｔ＝１．０５６分．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］インダゾール－６－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
　一般的な手順スキーム６．２ステップ２によって調製した
収率：２．６ｇ（粗製）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８４．２；実測値　３８５．２；Ｒｔ＝１．０１１分．
ステップ３：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール－２－イル］エタンアミンの合成
　一般的な手順スキーム６．２ステップ３によって調製した
収率：０．９ｇ（４６．８％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８４．２；実測値　２８５．２；Ｒｔ＝０．４０７分．
ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール－２－イル］エタンアミンの合成
　一般的な手順スキーム６．２ステップ４（方法Ｂ）によって調製した
収率：０．７ｇ（７７．２％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８６．２；実測値　２８７．２；Ｒｔ＝０．４１４分．
ステップ５：Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］インダゾール－６－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物３８）の合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　１０－５０％　メタノール＋ＮＨ３、３０ｍｌ／分（ローデ

ィングポンプ　４ｍｌ　メタノール＋ＮＨ３）　カラム：ＹＭＣ－ＡＣＴＵＳ　ＴＲＩＡＲＴ　Ｃ１８　１００＊２０　５マイクロメートル
収率：３８ｍｇ（７９．５６％）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７４　－　１．０５　（ｍ，３Ｈ），　１．０６　－　１．１５　（ｍ，　３Ｈ），　１．３０　－　１．４２　（ｍ，１Ｈ），　１．５８　－　１．７９　（ｍ，　１Ｈ），　１．８１　－　１．９５　（ｍ，１Ｈ），　２．０１　－　２．１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．１７　（ｓ，　６Ｈ），　２．２４　－　２．３３　（ｍ，　１Ｈ），　２．３５　－　２．４３　（ｍ，　２Ｈ），２．７３　－　２．７９　（ｍ，　２Ｈ），　２．７９　－　３．２３　（ｍ，　１Ｈ），３．４６　－　４．０７　（ｍ，　１Ｈ），　４．４６　－　４．５１　（ｍ，　２Ｈ），５．１７　－　５．６１　（ｍ，　１Ｈ），　５．６２　－　５．７１　（ｍ，　２Ｈ），６．９４　－　７．０８　（ｍ，　１Ｈ），　７．４４　－　７．５４　（ｍ，　２Ｈ），７．６４　－　７．７１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　－　８．１０　（ｍ，　１Ｈ），８．３０　－　８．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１０．４３　－　１０．６５　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４７７．３；実測値　４７８．２；Ｒｔ＝１．６４６分．
実施例６７．化合物８５及び化合物６０　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド
【化１１５】



ステップ１：ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６－ブロモ－２Ｈ－インダゾール－２－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成
　一般的な手順スキーム６．２ステップ１Ａによって調製した。収率：５．８ｇ（７０．０５％）。
　ＦＣＣ条件：ＦＣＣ（SiO_2；０～４０％のＭＴＢＥを含むヘキサン／ＭＴＢＥ）
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３９４．２；実測値　３９５．２；Ｒｔ＝１．４０６分．
ステップ２：ｒａｃ－６－ブロモ－２－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成

Ｅｔ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－３－（６－ブロモインダゾール－２－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（４．６６ｇ、１１．８２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（３２．００ｇ、８７７．６５ｍｍｏｌ、４０ｍＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を１８時間撹拌し続けた。反応混合物を蒸発させて乾燥させ、６－ブロモ－２－［ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－３－ピペリジル］インダゾール（５．２５ｇ、粗製、２ＨＣｌ）を明るい黄色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ０．９５（ｄ，３Ｈ），１．８９（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｍ，１Ｈ），３．１５（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄ，１Ｈ），７．７２（ｄ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），９．９８（ｓ，１Ｈ）．

ステップ３：ｒａｃ－６－ブロモ－２－（（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定化させたホルムアルデヒド、３７％ｗ／ｗ水溶液（１．０２ｇ、１２．５８ｍｍｏｌ、９４３．１２μＬ、３７％純度）、及び酢酸（２．０６ｇ、３４．３２ｍｍｏｌ、１．９６ｍＬ）を、ＭｅＯＨ中の６－ブロモ－２－［ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－３－ピペリジル］インダゾール（５．２５ｇ、１１．４４ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及び無水酢酸ナトリウム（１．９７ｇ、２４．０３ｍｍｏｌ、１．２９ｍＬ）の溶液に加えた。得られた混合物を２１℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．４４ｇ、２２．８８ｍｍｏｌ）をそれに加えた。その後、２１時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１０％ＮａＯＨ水溶液（２０ｍｌ）とＤＣＭ（４０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、蒸発させた。６－ブロモ－２－［ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチル－３－ピペリジル］インダゾール（３．３５ｇ、１０．８７ｍｍｏｌ、９５．００％収率）をベージュ色の固体として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３０８．２；実測値 ３０９．２；Ｒｔ＝２．３００分．

ステップ４：ｒａｃ－２－（（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（の合成

一般的な手順スキーム６．２ステップ２Ａによって調製した。収率：５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３５５．２；実測値 ３５６．２；Ｒｔ＝２．６６５分．

ステップ５：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム６．２ステップ２によって調製した。収率：８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ４２４．２；実測値 ４２５．２；Ｒｔ＝３．２５８分．

ステップ６：２－（ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－６－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成

一般的な手順スキーム６．２ステップ３によって調製した。収率：７．３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３２４．２；実測値 ３２５．２；Ｒｔ＝１．１５８分．

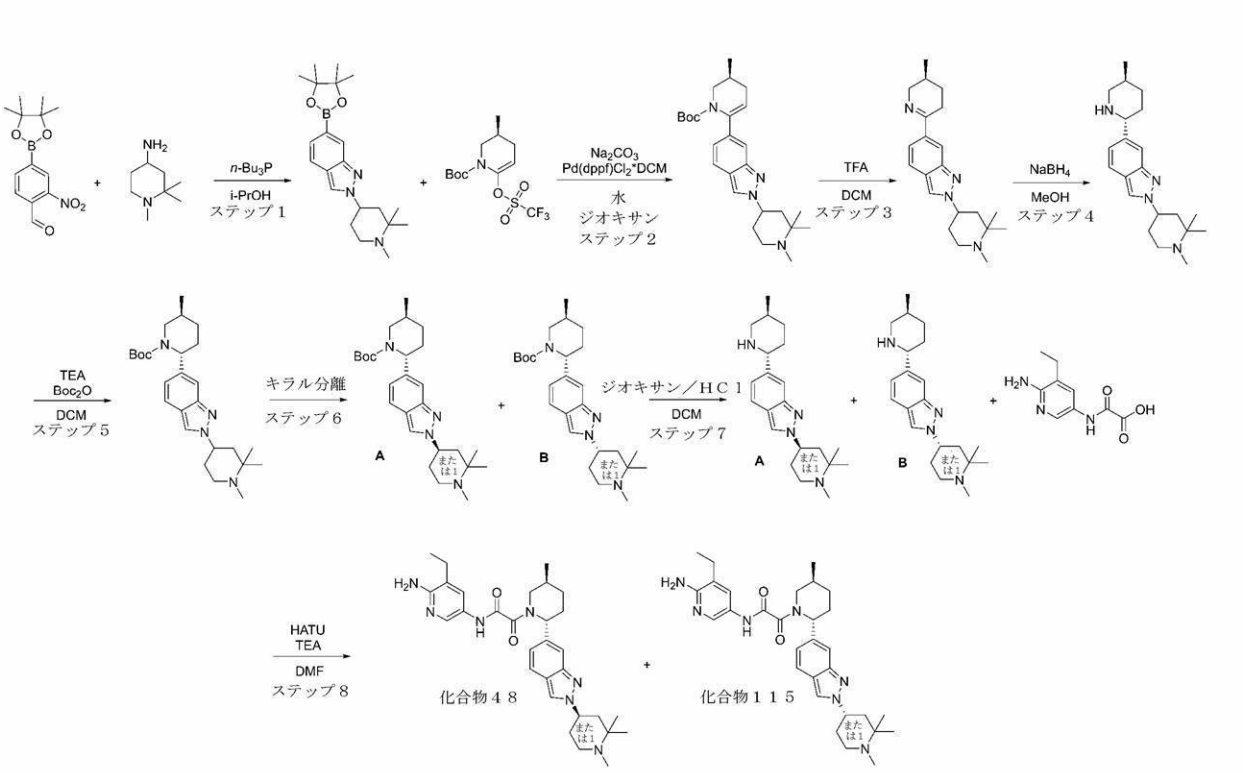
ステップ７：２－（ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成

一般的な手順スキーム６．２ステップ４によって調製した。収率：０．５７ｇ（１１．３３％）。

ＦＣＣ条件：ＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$；０～３０％のＭＴＢＥを含むＣＨＣｌ$_3$）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２６．２；実測値　３２７．２；Ｒｔ＝１．０９５分．
ステップ８：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成
ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の２－（ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール（０．５７ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（３８１．０４ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、４００．６７μＬ）を２１℃で少しずつ加えた。得られた溶液を１０％水性ＨＣｌ及びブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、蒸発させて乾燥させ、ＨＰＬＣ（７０－１００％　０．５－６．５分　水－ＭｅＯＨ；流量３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）；カラム　ＳＵＮＦＩＲＥ　１００×１９ｍｍ　５ｕｍ（Ｒ））により精製して、（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（２４６．３ｍｇ、５７７．３６μｍｏｌ、３３．０７％収率）を褐色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４２６．２；実測値　４２７．２；Ｒｔ＝３．１０９分．
ステップ９：キラル分離
ラセミ（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（２４６．３ｍｇ、５７７．３６μｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ　ＩＩＩ（２５０＊２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、９０－５－５、１５ｍｌ／分）して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ，５Ｓ）－１，５－ジメチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６０．９４ｍｇ、１４２．８５μｍｏｌ、２４．７４％収率）（ＲＴ＝１３．２９分）、及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６９．９２ｍｇ、１６３．９０μｍｏｌ、２８．３９％収率）（ＲＴ＝１６．４３分）を得た。
分析用条件（カラム：ＩＡ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、９０－５－５、１ｍｌ／分）におけるＡのＲｅｌ時間は１４．５８分、Ｂについては１１．２５分であった。
Ａ：保持時間：１４．５８分
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４２６．２；実測値　４２７．２；Ｒｔ＝１．１２４分．
Ｂ：保持時間：１１．２５分
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４２６．２；実測値　４２７．２；Ｒｔ＝１．１４８分．
ステップ１０：２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成
Ａ：ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６９．９２ｍｇ、１６３．９０μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（５．９８ｍｇ、１６３．９０μｍｏｌ、７．４７μＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を２時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させ、２－［（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチル－３－ピペリジル］－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（７０ｍｇ、１６０．６

０μｍｏｌ、９７．９９％収率、３ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２６．２；実測値　３２７．２；Ｒｔ＝１．６０１分．
Ｂ：ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ，５Ｓ）－１，５－ジメチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６０．９４ｍｇ、１４２．８５μｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（５．２１ｍｇ、１４２．８５μｍｏｌ、６．５１μＬ）を２１℃で加えた。得られた混合物を２時間撹拌し続けた。得られた混合物を蒸発させて乾燥させた。２－［（３Ｓ，５Ｓ）－１，５－ジメチル－３－ピペリジル］－６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール（６０ｍｇ、１３７．６６μｍｏｌ、９６．３６％収率、３ＨＣｌ）をベージュ色の固体として得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２６．２；実測値　３２７．２；Ｒｔ＝１．６０９分．
ステップ１１：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－（１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物８５及び化合物６０）の合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した。収率：４９．８ｍｇ（６９．８８％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０．５－６．５分　４０－６０％　水－ＭｅＣＮ＋ＮＨ$_3$　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
化合物８５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０３　（ｍ，　９Ｈ），　１．３６　（ｍ，　１Ｈ），　１．５７　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　（ｍ，　４Ｈ），　２．２２　（ｓ，　５Ｈ），　２．３８　（ｍ，　３Ｈ），　２．７９　（ｍ，　４Ｈ），　３．６５　（ｍ，　１Ｈ），　５．３３　（ｍ，　４Ｈ），　７．００　（ｍ，　１Ｈ），　７．４８　（ｍ，　２Ｈ），　７．６９　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　（ｍ，　１Ｈ），　８．５７　（ｓ，　１Ｈ），　１０．５３　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５１７．２；実測値　５１８．２；Ｒｔ＝２．１７０分．
一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した。収率：４９．８ｍｇ（６９．８８％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０．５－６．５分　４０－６０％　水－ＭｅＣＮ＋ＮＨ$_3$　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
化合物６０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９０　（ｍ，　３Ｈ），　１．０２　（ｍ，　３Ｈ），　１．１１　（ｍ，　３Ｈ），　１．３６　（ｍ，　１Ｈ），　１．５６　（ｍ，　１Ｈ），　１．７６　（ｍ，　２Ｈ），　１．８８　（ｍ，　２Ｈ），　２．０６　（ｍ，　１Ｈ），　２．２２　（ｓ，　５Ｈ），　２．３８　（ｍ，　３Ｈ），　２．５８　（ｍ，　２Ｈ），　２．８７　（ｍ，　１Ｈ），　３．８５　（ｍ，　１Ｈ），　５．３３　（ｍ，　４Ｈ），　６．９９　（ｍ，　１Ｈ），　７．４９　（ｍ，　２Ｈ），　７．７０　（ｍ，　１Ｈ），　８．０４　（ｍ，　１Ｈ），　８．５８　（ｓ，　１Ｈ），　１０．５３　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５１７．２；実測値　５１８．２；Ｒｔ＝２．２１０分．
実施例６８．化合物１１５及び化合物４８　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化１１６】



２－ニトロ－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）ベンズアルデヒドの合成を以下により得た。４－ブロモ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（２５．３ｇ、１０９．９９ｍｍｏｌ）、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（２９．３３ｇ、１１５．４９ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（２６．９９ｇ、２７４．９８ｍｍｏｌ、１７．１９ｍＬ）を、ジオキサン（３５０ｍＬ）中で一緒に混合した。得られた混合物を真空化し、アルゴンを３回再充填し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2＊ＤＣＭ（４．４９ｇ、５．５０ｍｍｏｌ）をそれに加えた。得られた混合物を１００℃で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（２５０ｍｌ）をそれに加えた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２＊２５０ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をヘキサンでトリチュレーションし、不溶性不純物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、２－ニトロ－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）ベンズアルデヒド（２９．５６ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２７７．２；実測値　２７８．２；Ｒｔ＝０．７２５分

ステップ１：６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成

一般的な手順スキーム６．２ステップ１Ａによって調製した。収率：４．２９ｇ（４５．８４％）。

ＦＣＣ条件：ＦＣＣ（SiO_2；０～１００％のＭＴＢＥ中のＭｅＯＨ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３６９．２；実測値　３７０．２；Ｒｔ＝１．１６７分．

ステップ２：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム６．２ステップ２によって調製した。収率：４．７２ｇの粗製物

。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４３８．２；実測値　４３９．２；Ｒｔ＝１．０９７分．
ステップ３：６－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ３によって調製した。収率：４．１４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３８．２；実測値　３３９．２；Ｒｔ＝０．６６３分．
ステップ４：６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ４によって調製した。収率：４．２５ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４０．２；実測値　３４１．２；Ｒｔ＝０．７３５分．
ステップ５：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール（４．２５ｇ、１２．４８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（７５ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（１．８９ｇ、１８．７２ｍｍｏｌ、２．６１ｍＬ）をそれに加えた。ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（３．２７ｇ、１４．９８ｍｍｏｌ、３．４４ｍＬ）を前の溶液に加え、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（通常相：勾配、０％～１００％のＭＴＢＥ中のＭｅＯＨ；逆相：勾配、０％～１００％の水中のＭｅＯＨ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、２２６．９５μｍｏｌ、１．８２％収率）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１８．１８％収率）、及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３６５ｍｇ、８２８．３８μｍｏｌ、６．６４％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４０．２；実測値　４４１．２；Ｒｔ＝１．３４３分．
ステップ６：キラル分離）
ラセミｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル）インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＪ－Ｈ　２５０＊２０、５－Ｉ　移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、９５－２．５－２．５　流量：１４ｍｌ／分）して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１８３．７４ｍｇ、４１７．００μｍｏｌ、１８．３７％収率）（ＲＴ＝１１．７５分）、及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２０８．１３ｍｇ、４７２．３６μｍｏｌ、２０．８１％収率）（ＲＴ＝１４．６１分）を得た。
分析用条件（カラム：ＯＪ－Ｈ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、９０－５－５、０．６ｍｌ／分）におけるＡのＲｅｌ時間は１０．４４分、Ｂについては８．３１

分であった。
A：保持時間：１０．４４分
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４０．２；実測値　４４１．２；Ｒｔ＝３．３２１分．
B：保持時間：８．３１分
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４０．２；実測値　４４１．２；Ｒｔ＝３．３１０分．
ステップ７：６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成
A：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２０８．１３ｍｇ、４７２．３６μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ／ジオキサン（４ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物を４時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［（４Ｒ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール（１９６ｍｇ、粗製、２ＨＣｌ）を得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４０．２；実測値　３４１．２；Ｒｔ＝０．７４２分．
B：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１８３．７４ｍｇ、４１７．００μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ／ジオキサン（４ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物を４時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［（４Ｓ）－１，２，２－トリメチル－４－ピペリジル］インダゾール（１８９ｍｇ、粗製、２ＨＣｌ）を得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４０．２；実測値　３４１．２；Ｒｔ＝０．７３８分．
ステップ８：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，２，２－トリメチルピペリジン－４－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物４８及び化合物１１５）の合成
　一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した。収率：１０９．４ｍｇ（３８．４８％）。
　ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　２５－５０％　ＭｅＯＨ＋NH_3　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
化合物４８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　１．００　－　１．１５　（ｍ，　１２Ｈ），　１．３０　－　１．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．７５　－　１．９６　（ｍ，　４Ｈ），　１．９８　－　２．１１　（ｍ，　３Ｈ），　２．１４　－　２．３６　（ｍ，　５Ｈ），　２．４１　（ｑ，　１Ｈ），　２．５６　（ｔ，　１Ｈ），　２．６６　（ｄ，　１Ｈ），　２．７５　－　３．２５　（ｍ，　１Ｈ），　３．４６　－　４．０５　（ｍ，　１Ｈ），　４．６３　－　４．７０　（ｍ，　１Ｈ），　５．１５　－　５．７１　（ｍ，　３Ｈ），　７．１２　－　７．２７　（ｍ，　１Ｈ），　７．４１　－　７．５５　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　－　７．６５　（ｍ，　２Ｈ），　７．９８　－　８．１１　（ｍ，　１Ｈ），　８．３４　－　８．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１０．５１　（ｓ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ＝２．１５５分．
一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した。収率：１２３．５ｍｇ（５０．８１％）。

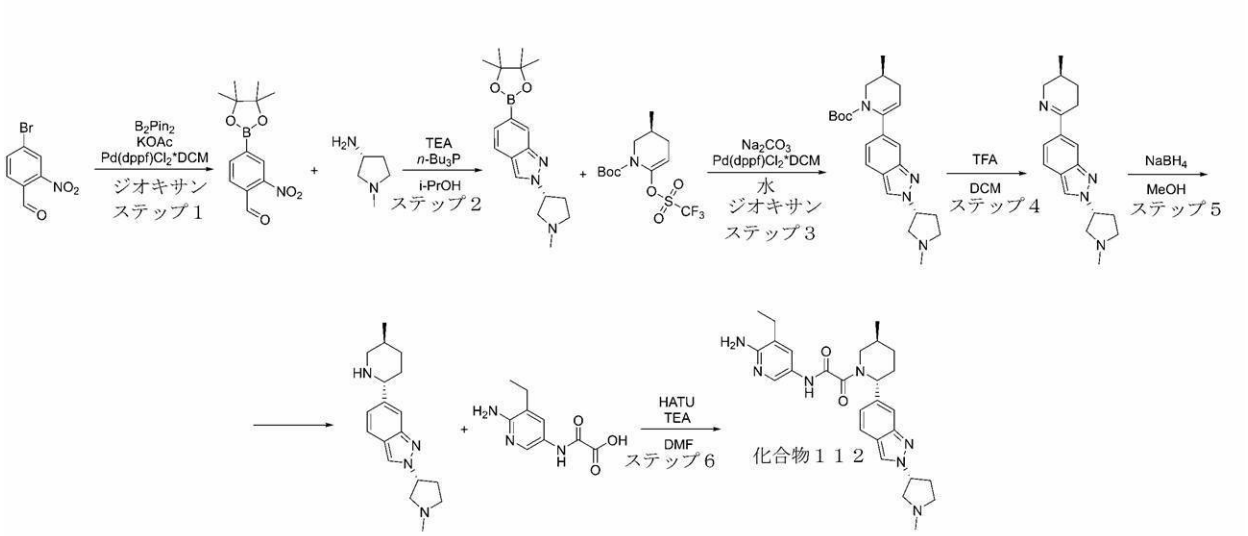
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分 ２５－５０％ 水－ＭｅＯＨ＋NH_3 ３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ）。

化合物１１５：^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ （ｐｐｍ） ０．９７ － １．１７ （ｍ，１２Ｈ），１．３０ － １．４０ （ｍ，１Ｈ），１．７２ － ２．１１ （ｍ，７Ｈ），２．１２ － ２．３６ （ｍ，５Ｈ），２．４０ （ｑ，１Ｈ），２．５６ （ｔ，１Ｈ），２．６６ （ｄ，１Ｈ），２．７６ － ３．２６ （ｍ，１Ｈ），３．４４ － ４．０４ （ｍ，１Ｈ），４．６１ － ４．７１ （ｍ，１Ｈ），５．１１ － ５．６９ （ｍ，３Ｈ），７．０９ － ７．２８ （ｍ，１Ｈ），７．４２ － ７．５５ （ｍ，１Ｈ），７．５５ － ７．７８ （ｍ，２Ｈ），７．９５ － ８．１０ （ｍ，１Ｈ），８．３４ － ８．４４ （ｍ，１Ｈ），１０．５１ （ｓ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５３１．２；実測値 ５３２．２；Ｒｔ＝２．１４５分．

実施例６９．化合物１１２ Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化１１７】



ステップ１：２－ニトロ－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）ベンズアルデヒドの合成

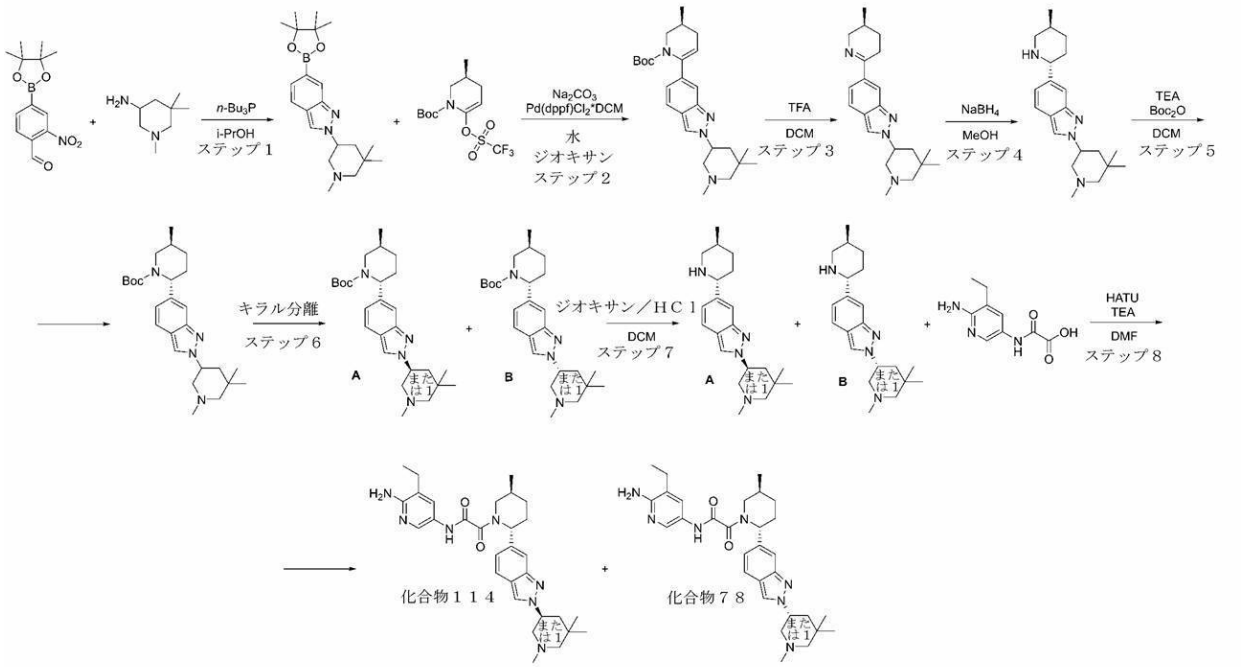
４－ブロモ－２－ニトロ－ベンズアルデヒド（２５．３ｇ、１０９．９９ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２９．３３ｇ、１１５．４９ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（２６．９９ｇ、２７４．９８ｍｍｏｌ、１７．１９ｍＬ）を、ジオキサン（３５０ｍＬ）中で一緒に混合した。得られた混合物を真空化し、アルゴンを３回再充填し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2＊ＤＣＭ（４．４９ｇ、５．５０ｍｍｏｌ）をそれに加えた。得られた混合物を１００℃で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（２５０ｍｌ）をそれに加えた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２＊２５０ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をヘキサンでトリチュレーションし、不溶性不純物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、２－ニトロ－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）ベンズアルデヒド（２９．５６ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ２７７．２；実測値 ２７８．２；Ｒｔ＝０．７２５分．

ステップ２：（Ｒ）－２－（１－メチルピロリジン－３－イル）－６－（４，４，５，５

－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ１によって調製した。収率：１．８ｇ（１２．２６％）。
ＦＣＣ条件：ＦＣＣ（勾配、０％～５０％のＭＴＢＥ中のＭｅＯＨ）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２７．２；実測値　３２８．２；Ｒｔ＝１．０２８分．
ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ２によって調製した。収率：１．１１ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３９６．２；実測値　３９７．２；Ｒｔ＝１．０７０分．
ステップ４：６－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ３によって調製した。収率：４８４ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９６．２；実測値　２９７．２；Ｒｔ＝０．４３３分．
ステップ５：６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ３によって調製した。収率：５１０ｍｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９８．２；実測値　２９９．２；Ｒｔ＝０．６２２分．
ステップ６：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１１２）の合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した。収率：５４．４ｍｇ（２２．１１％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－６０％　ＭｅＯＨ＋NH_3　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
化合物１１２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．９９　－　１．１７　（ｍ，　６Ｈ），　１．３０　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　－　１．８０　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　２．０１　－　２．２８　（ｍ，　３Ｈ），　２．３１　（ｓ，　３Ｈ），　２．３２　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．３８　－　２．４４　（ｍ，　２Ｈ），　２．５３　－　２．５８　（ｍ，　１Ｈ），　２．５９　－　２．９９　（ｍ，　４Ｈ），　３．４６　－　４．０８　（ｍ，　１Ｈ），　５．１４　－　５．６９　（ｍ，　４Ｈ），　６．９２　－　７．１０　（ｍ，　１Ｈ），　７．４０　－　７．５８　（ｍ，　２Ｈ），　７．６４　－　７．７２　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　－　８．１０　（ｍ，　１Ｈ），　８．３９　（ｓ，　１Ｈ），　１０．４６　－　１０．６２　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４８９．２；実測値　４９０．２；Ｒｔ＝１．７１１分．
実施例７０．化合物１１４及び化合物７８　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－

オキソアセトアミド
【化１１８】



ステップ１：６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ１Ａによって調製した。収率：５．６１ｇ（４９．８９％）。
ＦＣＣ条件：ＦＣＣ（ＳｉＯ$_2$；０～１００％のヘキサン中のＭＴＢＥ）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３６９．２；実測値　３７０．２；Ｒｔ＝１．１９１分．
ステップ２：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ２によって調製した。収率：７．６８ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４３８．２；実測値　４３９．２；Ｒｔ＝１．２４８分．
ステップ３：６－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ３によって調製した。収率：６．２７ｇの粗製物。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　１．０１　（ｓ，　６Ｈ），　１．２４　（ｄ，　３Ｈ），　１．３４　（ｍ，　１Ｈ），　１．８８　（ｍ，　８Ｈ），　２．３３　（ｓ，　３Ｈ），　２．８５　（ｍ，　１Ｈ），　３．２７　（ｍ，　２Ｈ），　４．０４　（ｍ，　１Ｈ），　４．７７　（ｍ，　１Ｈ），　７．６０　（ｍ，　１Ｈ），　７．７７　（ｍ，　１Ｈ），　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９９　（ｍ，　１Ｈ）．
ステップ４：６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ４によって調製した。収率：５．１８ｇの粗製物

。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　３４０．２；実測値　３４１．２；Ｒｔ＝０．７４６分．
ステップ５：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－（１，５，５－トリメチル－３－ピペリジル）インダゾール（５．１８ｇ、１５．２２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（７５ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（２．３１ｇ、２２．８３ｍｍｏｌ、３．１８ｍＬ）をそれに加えた。ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（４．１５ｇ、１９．０２ｍｍｏｌ、４．３７ｍＬ）を前の溶液に滴下して加え、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（勾配、０％～１００％のＭＴＢＥ中のＭｅＯＨ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，５，５－トリメチル－３－ピペリジル）インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７４０ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ、１１．０４％収率）、及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，５，５－トリメチル－３－ピペリジル）インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．０３ｇ、４．６１ｍｍｏｌ、３０．２７％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　４４０．２；実測値　４４１．２；Ｒｔ＝１．４３１分．
ステップ６：キラル分離
ラセミｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－（１，５，５－トリメチル－３－ピペリジル）インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．０３ｇ、４．６１ｍｍｏｌ）を、キラル分離（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（２５０×２０ｍｍ、５ｍｋｍ）；移動相：ヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、８０－１０－１０；流量：１４ｍＬ／分）して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１，５，５－トリメチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７３２．４ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、３６．０８％収率）（ＲＴ＝２３．９０分）、及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１，５，５－トリメチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７９２．５１ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ、３９．０４％収率）（ＲＴ＝１６．８８分）を得た。
分析用条件（カラム：ＩＡ、移動相としてヘキサン－ＩＰＡ－ＭｅＯＨ、８０－１０－１０、０．６ｍｌ／分）におけるＡのＲｅｌ時間は２７．０３分、Ｂについては１９．１５分であった。
Ａ：保持時間：２７．０３分
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　４４０．２；実測値　４４１．２；Ｒｔ＝１．２６６分．
Ｂ：保持時間：１９．１５分
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　４４０．２；実測値　４４１．２；Ｒｔ＝１．２５５分．
ステップ７：６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成
Ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｓ）－１，５，５－トリメチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７３２．４ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物を４時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［（３Ｓ）－１，５，５－トリメチル－３－ピペリジル］インダゾール（６０３．３ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、８７．７９％収率、２ＨＣｌ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４０．２；実測値　３４１．２；Ｒｔ＝０．５５６分．

Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［（３Ｒ）－１，５，５－トリメチル－３－ピペリジル］インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（７９２．５１ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物を４時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［（３Ｒ）－１，５，５－トリメチル－３－ピペリジル］インダゾール（６５９．７ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、８８．７２％収率、２ＨＣｌ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４０．２；実測値　３４１．２；Ｒｔ＝０．５６１分．

ステップ８：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１，５，５－トリメチルピペリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１１４及び化合物７８）の合成

一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した。収率：２４３．２ｍｇ（６３．０３％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　６０－８０％　ＭｅＯＨ＋NH_3　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物１１４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．９８　（ｍ，　６Ｈ），　１．１２　（ｍ，　６Ｈ），　１．３５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７９　（ｍ，　５Ｈ），　２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０　（ｓ，　５Ｈ），　２．４０　（ｍ，　４Ｈ），　２．９３　（ｍ，　１Ｈ），　３．９７　（ｍ，　１Ｈ），　４．７６　（ｍ，　１Ｈ），　５．６１　（ｍ，　３Ｈ），　７．００　（ｍ，　１Ｈ），　７．４８　（ｍ，　２Ｈ），　７．６６　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　（ｍ，　１Ｈ），　８．４０　（ｓ，　１Ｈ），　１０．５２　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ＝１．９４５分．

一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した。収率：２２５．３ｍｇ（５８．４０％）。

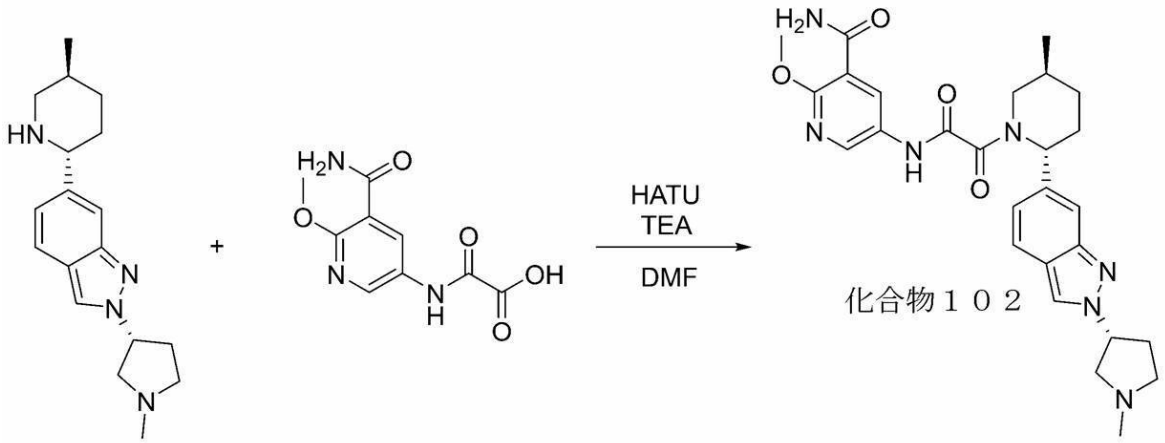
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　６０－８０％　ＭｅＯＨ＋NH_3　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物７８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．９８　（ｍ，　６Ｈ），　１．１２　（ｍ，　６Ｈ），　１．３５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７９　（ｍ，　５Ｈ），　２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０　（ｓ，　５Ｈ），　２．３９　（ｍ，　４Ｈ），　２．９３　（ｍ，　１Ｈ），　４．０３　（ｍ，　１Ｈ），　４．７５　（ｍ，　１Ｈ），　５．６１　（ｍ，　３Ｈ），　７．００　（ｍ，　１Ｈ），　７．４９　（ｍ，　２Ｈ），　７．６６　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　（ｍ，　１Ｈ），　８．４０　（ｓ，　１Ｈ），　１０．５２　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３１．２；実測値　５３２．２；Ｒｔ＝１．９１８分．

実施例７１．化合物１０２　２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化１１９】



６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成を一般的な手順スキーム６．２ステップ３により得た。収率：５１０ｍｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　２９８．２；実測値　２９９．２；Ｒｔ＝０．６２２分．

一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した。収率：６２．８ｍｇ（２４．０５％）。

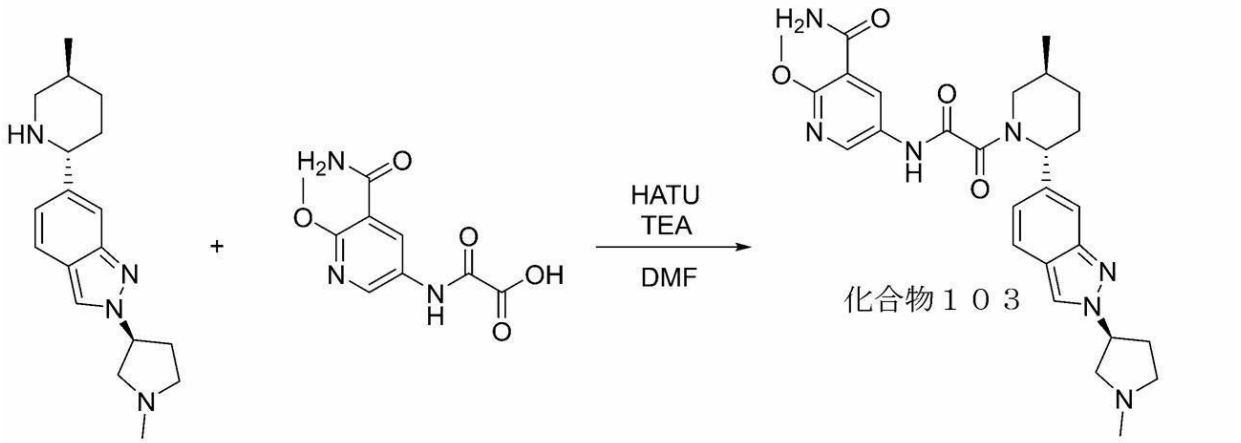
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－６０％　ＭｅＯＨ＋NH_3；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物１０２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．７２　－　１．０７　（ｍ，　３Ｈ），　１．２７　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　－　１．８１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８４　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３　－　２．３６　（ｍ，　６Ｈ），　２．３９　－　２．４６　（ｍ，　１Ｈ），　２．５１　－　２．５８　（ｍ，　２Ｈ），　２．８０　－　２．８７　（ｍ，　２Ｈ），　２．９０　－　２．９７　（ｍ，　１Ｈ），　３．４６　－　４．０７　（ｍ，　４Ｈ），　５．１１　－　５．７５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９４　－　７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　７．５０　－　７．５８　（ｍ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．８２　（ｍ，　３Ｈ），　８．１７　－　８．６１　（ｍ，　３Ｈ），　１０．９９　－　１１．１６　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５１９．２；実測値　５２０．２；Ｒｔ＝２．０９２分．

実施例７２．化合物１０３　２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化１２０】



６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾールの合成を一般的な手順スキーム６．２ステップ３により調製して得た。収率：２３４ｍｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］＋　ｍ／ｚ：計算値　２９８．２；実測値　２９９．２；Ｒｔ＝０．４３３分．

一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した。収率：２４．６ｍｇ（２１．０８％）。

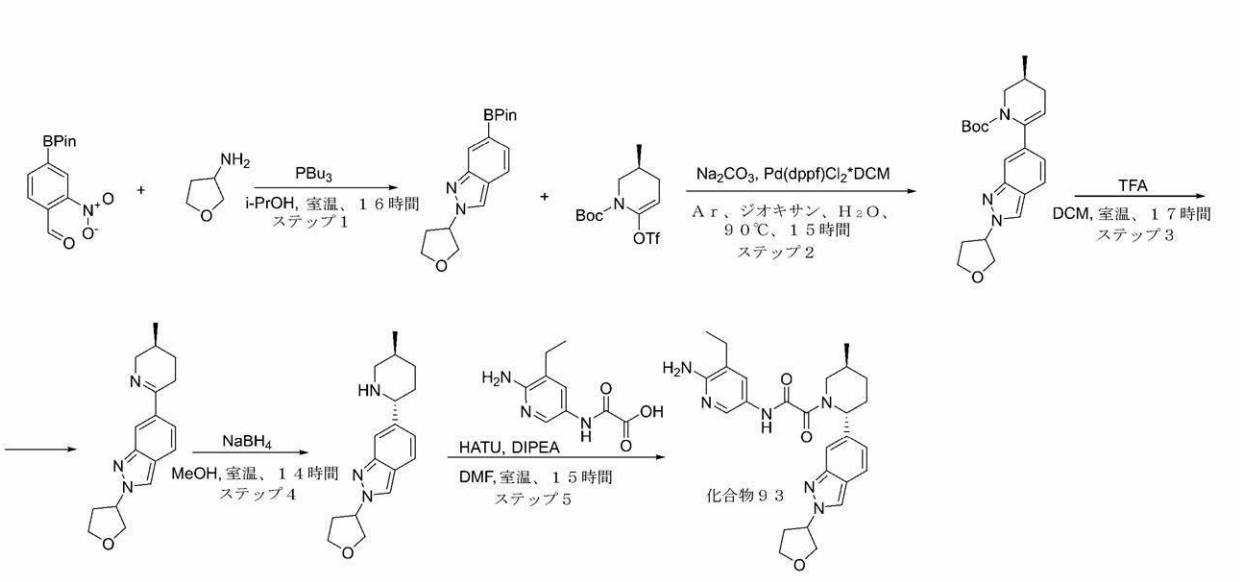
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－５０％　ＭｅＣＮ＋NH_3；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

化合物１０３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．７５　－　１．０８　（ｍ，　３Ｈ），　１．２２　－　１．４８　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．８２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．９９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０２　－　２．１９　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０　－　２．３６　（ｍ，　３Ｈ），　２．３７　－　２．４３　（ｍ，　３Ｈ），　２．６２　－　２．７１　（ｍ，　１Ｈ），　２．７８　－　３．０８　（ｍ，　４Ｈ），　３．４７　－　３．５１　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．９１　－　３．９８　（ｍ，　３Ｈ），　４．０２　－　４．０７　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．０７　－　５．７３　（ｍ，　２Ｈ），　７．０２　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．４９　－　７．５６　（ｍ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．８０　（ｍ，　３Ｈ），　８．３６　－　８．４９　（ｍ，　２Ｈ），　８．５０　－　８．６４　（ｍ，　１Ｈ），　１０．８５　－　１１．３０　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５１９．２；実測値　５２０．２；Ｒｔ＝２．１９０分．

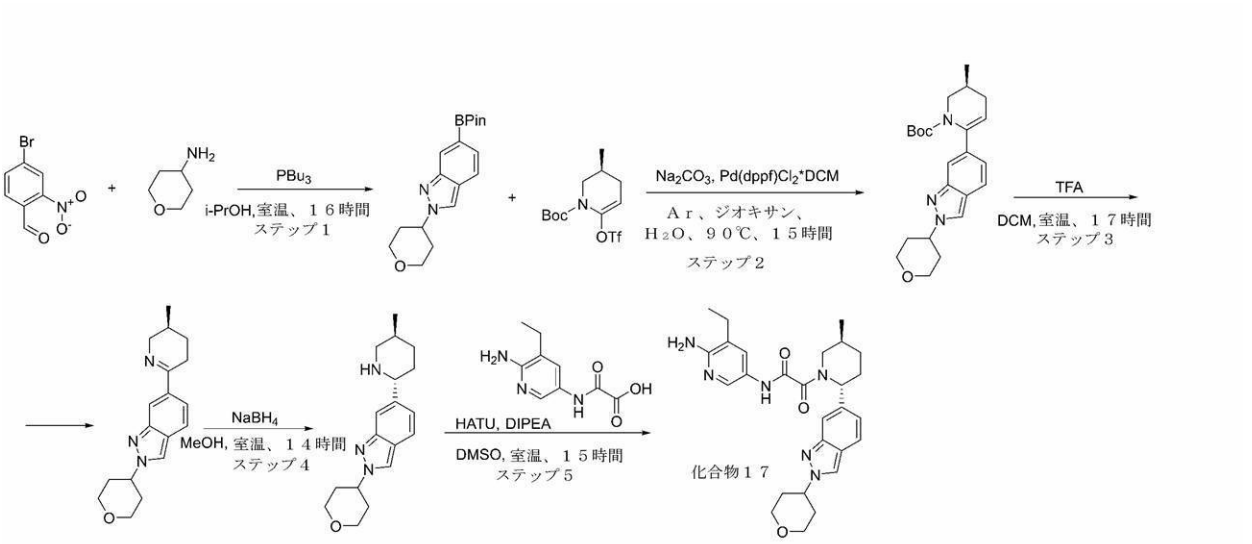
実施例７３．化合物９３　Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロフラン－３－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド

【化１２１】



ステップ１：２－テトラヒドロフラン－３－イル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ１によって調製した
粗生成物をＦＣＣ（０％～１００％のＨＥＸ中のＭＴＢＥ）によって精製した。
収率：１．１ｇ（３８．８％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１４．２；実測値　３１５．０；Ｒｔ＝１．３７６分．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－テトラヒドロフラン－３－イルインダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ２によって調製した
収率：２．１ｇ（粗製）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８３．２；実測値　３８４．２；Ｒｔ＝１．４４３分．
ステップ３：６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－２－テトラヒドロフラン－３－イル－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ３によって調製した
収率：０．７ｇ（４５．１１％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８３．２；実測値　２８４．２；Ｒｔ＝０．６４５分．
ステップ４：６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－テトラヒドロフラン－３－イル－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ４（方法Ｂ）によって調製した
収率：０．４ｇ（５６．７％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８５．２；実測値　２８６．２；Ｒｔ＝０．６５５分．
ステップ５：Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロフラン－３－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物９３）の合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　１０－５０％　メタノール＋ＮＨ３、３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　メタノール＋ＮＨ３）　カラム：ＹＭＣ－ＡＣＴＵＳ　ＴＲＩＡＲＴ　Ｃ１８　１００＊２０　５マイクロメートル。

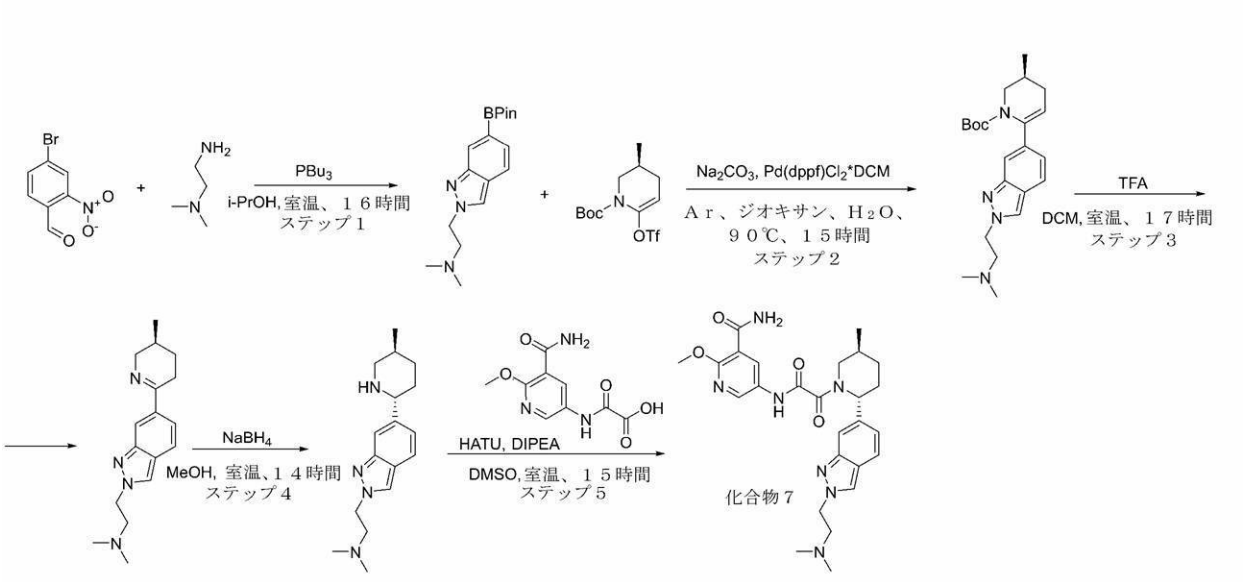
収率：５６ｍｇ（３３．５％）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　１．０１　－　１．０５　（ｍ，３Ｈ），　１．０６　－　１．１４　（ｍ，　３Ｈ），　１．２８　－　１．４２　（ｍ，１Ｈ），　１．６９　－　１．８１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８１　－　１．９３　（ｍ，１Ｈ），　２．０１　－　２．２２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２３　－　２．３７　（ｍ，２Ｈ），　２．３９　－　２．４３　（ｍ，　２Ｈ），　２．７６　－　３．２４　（ｍ，１Ｈ），　３．３７　－　３．５０　（ｍ，　１Ｈ），　３．８５　－　３．９０　（ｍ，１Ｈ），　３．９３　－　４．０６　（ｍ，　２Ｈ），　４．０６　－　４．１３　（ｍ，２Ｈ），　５．１８　－　５．６０　（ｍ，　２Ｈ），　５．６１　－　５．６６　（ｍ，２Ｈ），　６．９４　－　７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　７．４３　－　７．５７　（ｍ，２Ｈ），　７．６６　－　７．７２　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．０９　（ｍ，１Ｈ），　８．３４　－　８．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１０．４３　－　１０．６１　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４７６．３；実測値　４７７．２；Ｒｔ＝２．２３８分．
実施例７４．化合物１７　Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド
【化１２２】



ステップ１：２－テトラヒドロピラン－４－イル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成
　一般的な手順スキーム６．２ステップ１によって調製した
ＦＣＣ条件：ＦＣＣ（ヘキサン中のＥｔＯＡｃを０％から１００％に勾配）
収率：１．６４ｇ（６９．３９％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２８．２；実測値　３２９．０；Ｒｔ＝１．１６８分．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルインダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
　一般的な手順スキーム６．２ステップ２によって調製した
収率：２．０７ｇ（粗製）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３９７．２；実測値　３９８．２；Ｒｔ＝１．３５２分．
ステップ３：６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－２－テトラヒドロピラン－４－イル－インダゾールの合成

一般的な手順スキーム６．２ステップ３によって調製した
収率：８４２ｍｇ（５４．３％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９７．２；実測値　２９８．２；Ｒｔ＝０．７３２分．
ステップ４：６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－テトラヒドロピラン－４－イル－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ４（方法Ｂ）によって調製した
収率：８３２ｍｇ（９８．１５％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９９．２；実測値　３００．２；Ｒｔ＝０．８５４分．
ステップ５：Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１７）の合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　１０－５０％　ＭｅＯＨ＋ＮＨ３、３０ｍｌ／分（（ローディングポンプ　４ｍｌ　ＭｅＯＨ＋ＮＨ３）、カラム：ＹＭＣ－ＡＣＴＵＳ　ＴＲＩＡＲＴ　Ｃ１８　１００＊２０　５マイクロメートル２
収率：７２ｍｇ（３０％）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．９７　－　１．０５　（ｍ，３Ｈ），　１．０５　－　１．１５　（ｍ，　３Ｈ），　１．２９　－　１．４１　（ｍ，１Ｈ），　１．６４　－　１．８２　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９４　（ｍ，１Ｈ），　２．００　－　２．１５　（ｍ，　５Ｈ），　２．２４　－　２．３３　（ｍ，１Ｈ），　２．３６　－　２．４６　（ｍ，　２Ｈ），　２．７３　－　３．２８　（ｍ，１Ｈ），　３．４６　－　３．９８　（ｍ，　３Ｈ），　３．９８　－　４．０７　（ｍ，２Ｈ），　４．６８　－　４．７６　（ｍ，　１Ｈ），　５．１８　－　５．６８　（ｍ，３Ｈ），　６．９４　－　７．０９　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．５７　（ｍ，２Ｈ），　７．６５　－　７．７２　（ｍ，　１Ｈ），　７．９６　－　８．１１　（ｍ，１Ｈ），　８．３５　－　８．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１０．４３　－　１０．６０　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４９０．３；実測値　４９１．２；Ｒｔ＝２．２９０分．
実施例７５．化合物７　２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］インダゾール－６－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド

【化１２３】



ステップ１：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール－２－イル］エタンアミンの合成

一般的な手順スキーム６．２ステップ１によって調製した

粗生成物をＦＣＣ（２％～６７％のＭＴＢＥ中のＭｅＯＨ）によって精製した。

収率：１．４５ｇ（５０．９８％）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１５．２；実測値　３１６．２；Ｒｔ＝１．０５６分．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－６－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］インダゾール－６－イル］－３－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム６．２ステップ２によって調製した

収率：２．６ｇ（粗製）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８４．２；実測値　３８５．２；Ｒｔ＝１．０１１分．

ステップ３：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］インダゾール－２－イル］エタンアミンの合成

一般的な手順スキーム６．２ステップ３によって調製した

収率：０．９ｇ（４６．８％）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８４．２；実測値　２８５．２；Ｒｔ＝０．４０７分．

ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］インダゾール－２－イル］エタンアミンの合成

一般的な手順スキーム６．２ステップ４（方法Ｂ）によって調製した

収率：０．７ｇ（７７．２％）

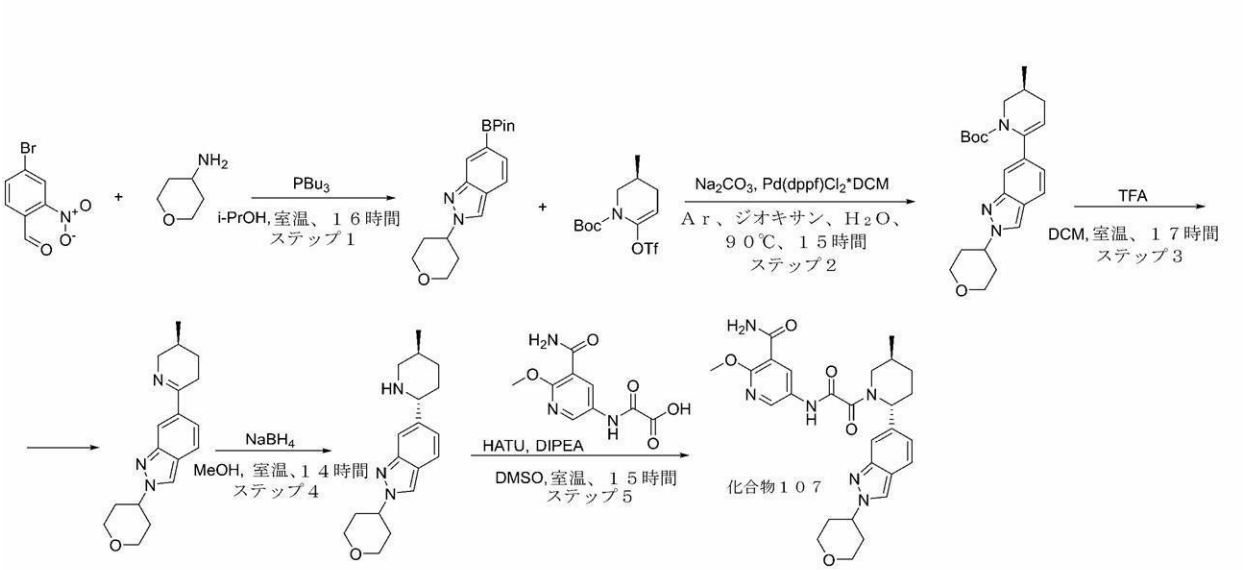
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８６．２；実測値　２８７．２；Ｒｔ＝０．４１４分．

ステップ５：２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－２－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル］インダゾール－６－イル］－５－メチル－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物７）の合成

一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した

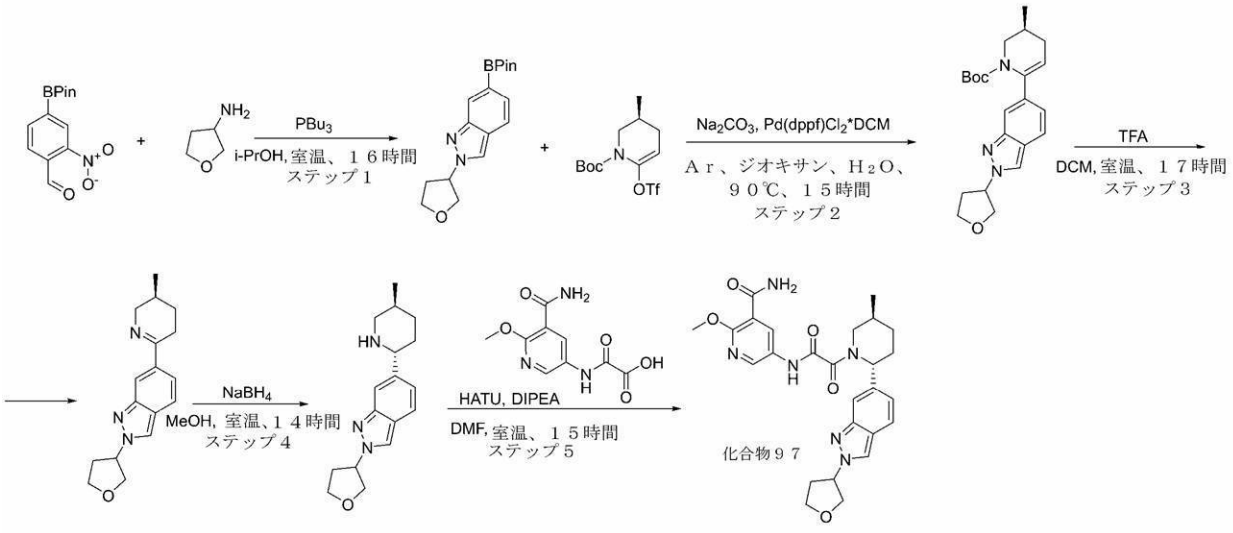
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　１０－５０％　メタノール＋ＮＨ３、３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　メタノール＋ＮＨ３）　カラム：ＹＭＣ－ＡＣＴＵＳ　ＴＲＩＡＲＴ　Ｃ１８　１００＊２０　５マイクロメートル

収率：４２ｍｇ（２３．７％）
^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ，ｄｍｓｏ） δ ０．７０ － １．０８ （ｍ，３Ｈ），１．２７ － １．４５ （ｍ，１Ｈ），１．６５ － １．８２ （ｍ，１Ｈ），１．８２ － １．９５ （ｍ，１Ｈ），２．００ － ２．１５ （ｍ，１Ｈ），２．１５ － ２．２４ （ｍ，６Ｈ），２．２４ － ２．３５ （ｍ，１Ｈ），２．７３ － ２．７９ （ｍ，２Ｈ），２．８０ － ３．２６ （ｍ，１Ｈ），３．４０ － ３．５３ （ｍ，０．７Ｈ），３．９０ － ３．９８ （ｍ，３Ｈ），４．０１ － ４．０６ （ｍ，０．３Ｈ），４．４２ － ４．５３ （ｍ，２Ｈ），５．１８ － ５．７９ （ｍ，１Ｈ），６．９３ － ７．０９ （ｍ，１Ｈ），７．４８ － ７．５５ （ｍ，１Ｈ），７．６１ － ７．７４ （ｍ，２Ｈ），７．７３ － ７．７８ （ｍ，１Ｈ），８．２７ － ８．３７ （ｍ，１Ｈ），８．３９ － ８．５０ （ｍ，１Ｈ），８．５０ － ８．６３ （ｍ，１Ｈ），１０．９０ － １１．２０ （ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５０７．３；実測値 ５０８．２；Ｒｔ＝２．００２分．
実施例７６．化合物１０７ ２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド
【化１２４】



ステップ１：２－テトラヒドロピラン－４－イル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ１によって調製した
ＦＣＣ条件：ＦＣＣ（勾配、０％～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃ）
収率：１．６４ｇ（６９．３９％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋２Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３２８．２；実測値 ３２９．０；Ｒｔ＝１．１６８分．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－テトラヒドロピラン－４－イルインダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ２によって調製した
収率：２．０７ｇ（粗製）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３９７．２；実測値 ３９８．２；Ｒｔ＝１．３５２分．
ステップ３：６－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６

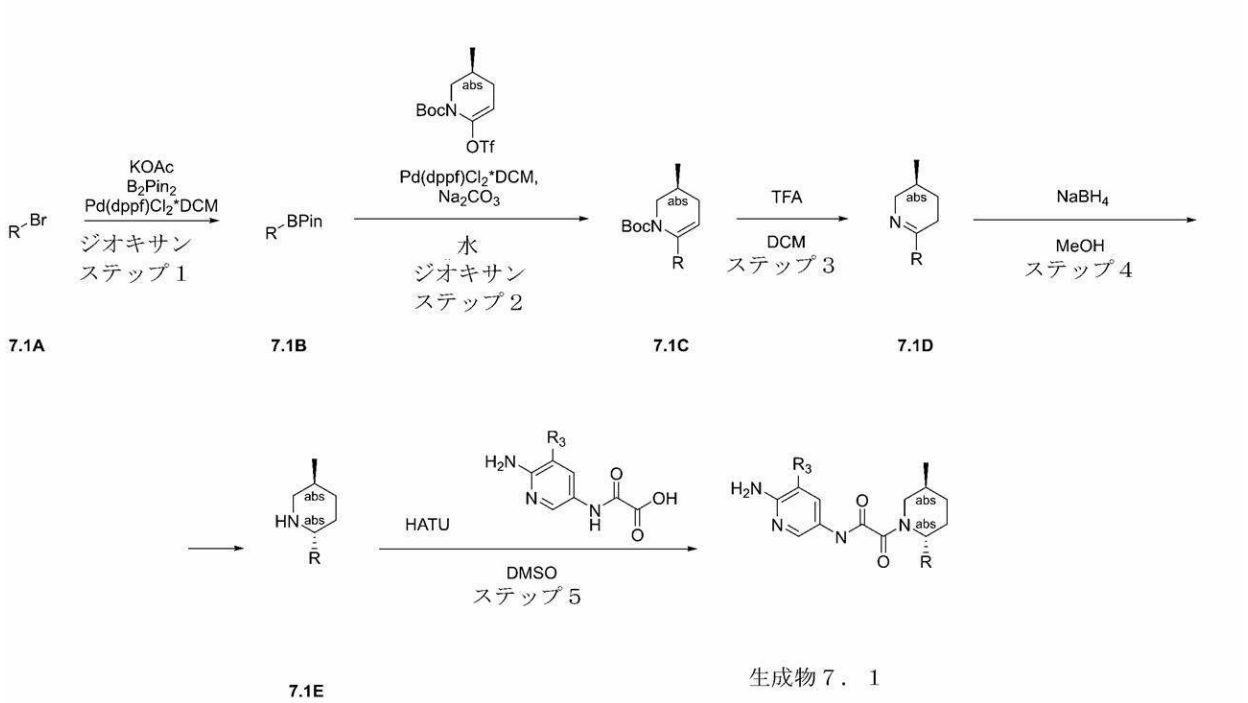
－イル］－２－テトラヒドロピラン－４－イル－インダゾールの合成
　一般的な手順スキーム６．２ステップ３によって調製した
収率：８４２ｍｇ（５４．３％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９７．２；実測値　２９８．２；Ｒｔ＝０．７３２分．
ステップ４：６－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－テトラヒドロピラン－４－イル－インダゾールの合成
　一般的な手順スキーム６．２ステップ４（方法Ｂ）によって調製した
収率：８３２ｍｇ（９８．１５％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２９９．２；実測値　３００．２；Ｒｔ＝０．８５４分．
ステップ５：２－メトキシ－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロピラン－４－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物１０７）の合成
　一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した
ＨＰＬＣ条件：（２－１０分　３０－６０　ＭｅＯＨ＋ＮＨ３　３０ｍｌ／分）
収率：８１．８ｍｇ（３１．３６％）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７３　－　１．０８　（ｍ，３Ｈ），　１．３０　－　１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　－　１．８２　（ｍ，１Ｈ），　１．８２　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．０１　－　２．１７　（ｍ，５Ｈ），　２．２０　－　２．３４　（ｍ，　１Ｈ），　２．８３　－　３．２９　（ｍ，１Ｈ），　３．４６　－　３．５５　（ｍ，　２．６Ｈ），　３．９０　－　３．９７　（ｍ，　３Ｈ），　３．９７　－　４．０５　（ｍ，　２．４Ｈ），　４．６９　－　４．７７　（ｍ，　１Ｈ），　５．２０　－　５．６９　（ｍ，　１Ｈ），　６．９４　－　７．０９　（ｍ，　１Ｈ），　７．５０　－　７．５７　（ｍ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．７７　（ｍ，　３Ｈ），　８．３５　－　８．６２　（ｍ，　３Ｈ），　１０．９４　－　１１．２０　（ｍ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５２０．３；実測値　５２１．２；Ｒｔ＝２．８７４分．
実施例７７．化合物９７　２－メトキシ－５－［［２－ｏｘｏ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロフラン－３－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド
【化１２５】



ステップ１：２－テトラヒドロフラン－３－イル－６－（４，４，５，５－テトラメチル

－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ１によって調製した
粗生成物をＦＣＣ（０％～１００％のＨＥＸ中のＭＴＢＥ）によって精製した。
収率：１．１ｇ（３８．８％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１４．２；実測値　３１５．０；Ｒｔ＝１．３７６分．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－６－（２－テトラヒドロフラン－３－イルインダゾール－６－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ２によって調製した
収率：２．１ｇ（粗製）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８３．２；実測値　３８４．２；Ｒｔ＝１．４４３分．
ステップ３：６－［ｒａｃ－（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］－２－テトラヒドロフラン－３－イル－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ３によって調製した
収率：０．７ｇ（４５．１１％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８３．２；実測値　２８４．２；Ｒｔ＝０．６４５分．
ステップ４：６－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－テトラヒドロフラン－３－イル－インダゾールの合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ４（方法Ｂ）によって調製した
収率：０．４ｇ（５６．７％）
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２８５．２；実測値　２８６．２；Ｒｔ＝０．６５５分．
ステップ５：２－メトキシ－５－［［２－ｏｘｏ－２－［ｒａｃ－（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－テトラヒドロフラン－３－イルインダゾール－６－イル）－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物９７）の合成
一般的な手順スキーム６．２ステップ５によって調製した
ＨＰＬＣ条件：２－１０分　３０－６０％　メタノール＋ＮＨ３、３０ｍｌ／分（ローディングポンプ　４ｍｌ　メタノール＋ＮＨ３）　カラム：ＹＭＣ－ＡＣＴＵＳ　ＴＲＩＡＲＴ　Ｃ１８　１００＊２０　５マイクロメートル
収率：７９ｍｇ（４４．５％）。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ｄｍｓｏ）　δ　０．７２　－　１．０９　（ｍ，３Ｈ），　１．２９　－　１．４３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６６　－　１．８２　（ｍ，１Ｈ），　１．８３　－　１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　２．２２　（ｍ，１Ｈ），　２．２４　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．３８　－　２．４７　（ｍ，２Ｈ），　２．８１　－　３．２９　（ｍ，　１Ｈ），　３．４４　－　３．５４　（ｍ，０．６Ｈ），　３．８５　－　３．９０　（ｍ，　１Ｈ），　３．９１　－　３．９７　（ｍ，　３Ｈ），　３．９８　－　４．０４　（ｍ，　１．４Ｈ），　４．０５　－　４．１０　（ｍ，　２Ｈ），　５．０９　－　５．８３　（ｍ，　２Ｈ），　６．９６　－　７．１１　（ｍ，　１Ｈ），　７．４９　－　７．５８　（ｍ，　１Ｈ），　７．６５　－　７．８１　（ｍ，　３Ｈ），　８．３５　－　８．４９　（ｍ，　２Ｈ），　８．４９　－　８．６２　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９９　－　１１．１４　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５０６．２；実測値　５０７．０；Ｒｔ＝２．８０８分．
スキーム７．１

【化１２６】



生成物７．１

ステップ１：７．１Ｂの合成

７．１Ａ（１当量）、Ｂ$_2$Ｐｉｎ$_2$（１．１当量）、及びＫＯＡｃ（２当量）をジオキサン中で混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＊ＤＣＭ（０．０５当量）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１４時間撹拌し、次いで冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサンで２回洗浄した。溶媒を蒸発させて、７．１Ｂを得た。

ステップ２：７．１Ｃの合成

７．１Ｂ（１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（１．２当量）、炭酸ナトリウム（３当量）を、ジオキサン－水混合物（３：１）中で一緒に混合した。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンで再充填した。この操作を２回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＊ＤＣＭ（８１９．８６ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をアルゴン下９０℃で一晩撹拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＭＴＢＥで希釈し、０．５時間撹拌した。残渣の大部分が溶解した後、無水硫酸ナトリウムを加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをＭＴＢＥ（５＊５０ｍｌ）でさらに洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で濃縮し、７．１Ｃを得た。

ステップ３：７．１Ｄの合成

ＴＦＡ（５０．０ｍＬ）中の７．１Ｃ（１．０当量）の溶液を、２５℃で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。砕いた氷（１０ｇ）を残渣に加え、得られた混合物を１０％炭酸カリウム水溶液でｐＨ１０に塩基性化し、ＤＣＭ（２＊１００．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、５．２Ｄを得た。

ステップ４：７．１Ｅの合成

７．１Ｄ（１当量）をＭｅＯＨに溶解し、得られた溶液を氷浴中で０℃にまで冷却した。ナトリウムボロハイドライド（２当量）を前の溶液に少しずつ加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、得られた混合物をＤＣＭで２回抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、７．１Ｅを得た。

ステップ５Ａ：生成物７．１の合成

７．１Ｅ（１当量）、オキサミン酸（１当量）、及びＴＥＡ（２．５当量、アミン塩を

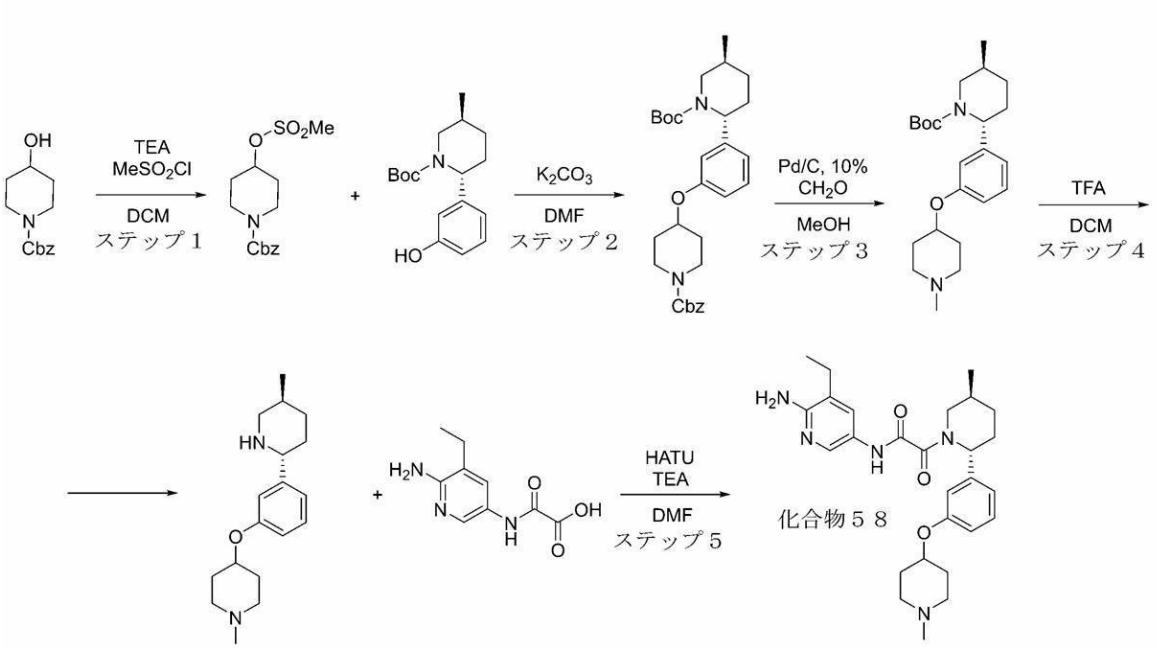
使用する場合は各酸当量当たり＋１．０当量）を、ＤＭＦ中で一緒に混合した。そこにＨＡＴＵ（１．５当量）を加え、得られた混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＨＰＬＣによって精製して、生成物７．１を得た。

ステップ５Ｂ：生成物７．１の合成

ＤＩＰＥＡ（２．５当量、アミン塩を使用する場合は各酸当量当たり＋１．０当量）を、ＤＭＦ中のそれぞれのアミンまたはその塩（７．１Ｅ）（１当量）及びオキサミン酸（１当量）の溶液に加えた。得られた混合物を５分間撹拌し、続いてＤＭＦ中のＨＡＴＵ（１．１当量）の溶液を加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の完了をＬＣＭＳによりモニターした後、得られた懸濁液を減圧下で濃縮した。得られた濾液をＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １９＊１００ ５ｍｋｍカラム及び移動相としてＨ$_2$Ｏ－ＭｅＯＨ）に供して、純粋な生成物（生成物７．１）を得た。

実施例７８．化合物５８ Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化１２７】



ステップ１：ベンジル４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＤＣＭ（１４．６９ｍＬ）中のベンジル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（１．７５ｇ、７．４４ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（１．１３ｇ、１１．１６ｍｍｏｌ、１．５６ｍＬ）の溶液を０℃まで冷却し、この温度でメタンスルホニルクロリド（９３７．２３ｍｇ、８．１８ｍｍｏｌ、６３４．５５μＬ）を滴下して加えた。反応混合物を室温まで加熱し、１２時間撹拌した。反応混合物を水性ＮａＨＣＯ$_3$、水性ＮａＨＳＯ$_4$で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ベンジル４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、６．７０ｍｍｏｌ、９０．１％収率）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ （ｐｐｍ） １．８４ （ｍ，２Ｈ），１．９４ （ｍ，２Ｈ），３．０１ （ｓ，３Ｈ），３．４０ （ｍ，２Ｈ），３．７４ （ｍ，２Ｈ），４．８８ （ｍ，１Ｈ），５．１１ （ｓ，２Ｈ），７．３３ （ｍ，５Ｈ）．

ステップ２：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、４．８０ｍｍｏｌ）、ベンジル４－メチルスルホニルオキシピペリジン－１－カルボキシレート（１．９６ｇ、６．２５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム、無水物、９９％（１．６６ｇ、１２．０１ｍｍｏｌ、７２４．９５μＬ）を、ＤＭＦ（２０ｍＬ）中で一緒に混合し、１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＡｃ／$Ｈ_2Ｏ$に溶解し、ＥｔＯＡｃ層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をＦＣＣにより精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［（１－ベンジルオキシカルボニル－４－ピペリジル）オキシ］フェニル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２８０ｍｇ、５５０．４８μｍｏｌ、１１．４６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４０８．２；実測値　４０９．２；Ｒｔ＝１．８５３分．

ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（３－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［（１－ベンジルオキシカルボニル－４－ピペリジル）オキシ］フェニル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２８０ｍｇ、５５０．４８μｍｏｌ）、パラジウム、１０％炭素上、タイプ４８７、乾燥（５８．５８ｍｇ、５５０．４８μｍｏｌ）、及び７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（８２．６４ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ、７６．３１μＬ）の混合物を、$Ｈ_2$雰囲気下、２５℃で９６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［（１－メチル－４－ピペリジル）オキシ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３８８．２；実測値　３８９．２；Ｒｔ＝０．９８３分．

ステップ４：１－メチル－４－（３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）ピペリジンの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［（１－メチル－４－ピペリジル）オキシ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、５１４．７４μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（１ｍＬ）に溶解し、２５℃で１時間撹拌した。次いで１０％水酸化ナトリウム水溶液でｐＨ１１～１２まで塩基性化し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、１－メチル－４－［３－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェノキシ］ピペリジン（１００ｍｇ、３４６．７１μｍｏｌ、６７．３６％収率）を明るい黄色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２８８．２；実測値　２８９．２；Ｒｔ＝０．５３５分．

ステップ５：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物５８）の合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ａによって調製した。収率：２６．７ｍｇ（１６．０５％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　２５－５０％　水－ＭｅＯＨ＋$ＮＨ_3$　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋$ＮＨ_3$）。

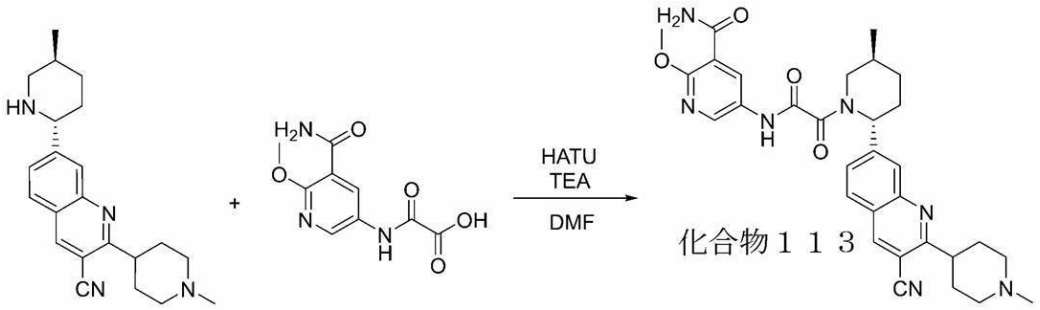
化合物５８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７７　－　１．０２　（ｍ，　３Ｈ），　１．０８　－　１．１５　（ｍ，　３Ｈ），　１．２７　－　１．３９　（ｍ，　１Ｈ），　１．５４　－　１．６６　（ｍ，　３Ｈ），　１．８３　－　１．９４　（ｍ，　３Ｈ），　１．９４　－　２．０８　（ｍ，　１Ｈ），

２．１０　－　２．１９　（ｍ，　６Ｈ），　２．３７　－　２．４４　（ｍ，　２Ｈ），
２．５５　－　２．６１　（ｍ，　２Ｈ），　２．７２　－　３．２０　（ｍ，　１Ｈ），
３．５２　－　４．０５　（ｍ，　１Ｈ），　４．２７　－　４．４１　（ｍ，　１Ｈ），
５．０９　－　５．５７　（ｍ，　１Ｈ），　５．５７　－　５．７１　（ｍ，　２Ｈ），
６．７６　－　６．９１　（ｍ，　３Ｈ），　７．２１　－　７．３１　（ｍ，　１Ｈ），
７．４３　－　７．５５　（ｍ，　１Ｈ），　７．９３　－　８．１０　（ｍ，　１Ｈ），
１０．４４　－　１０．５９　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４７９．２；実測値　４８０．２；Ｒｔ＝２．２６８分．

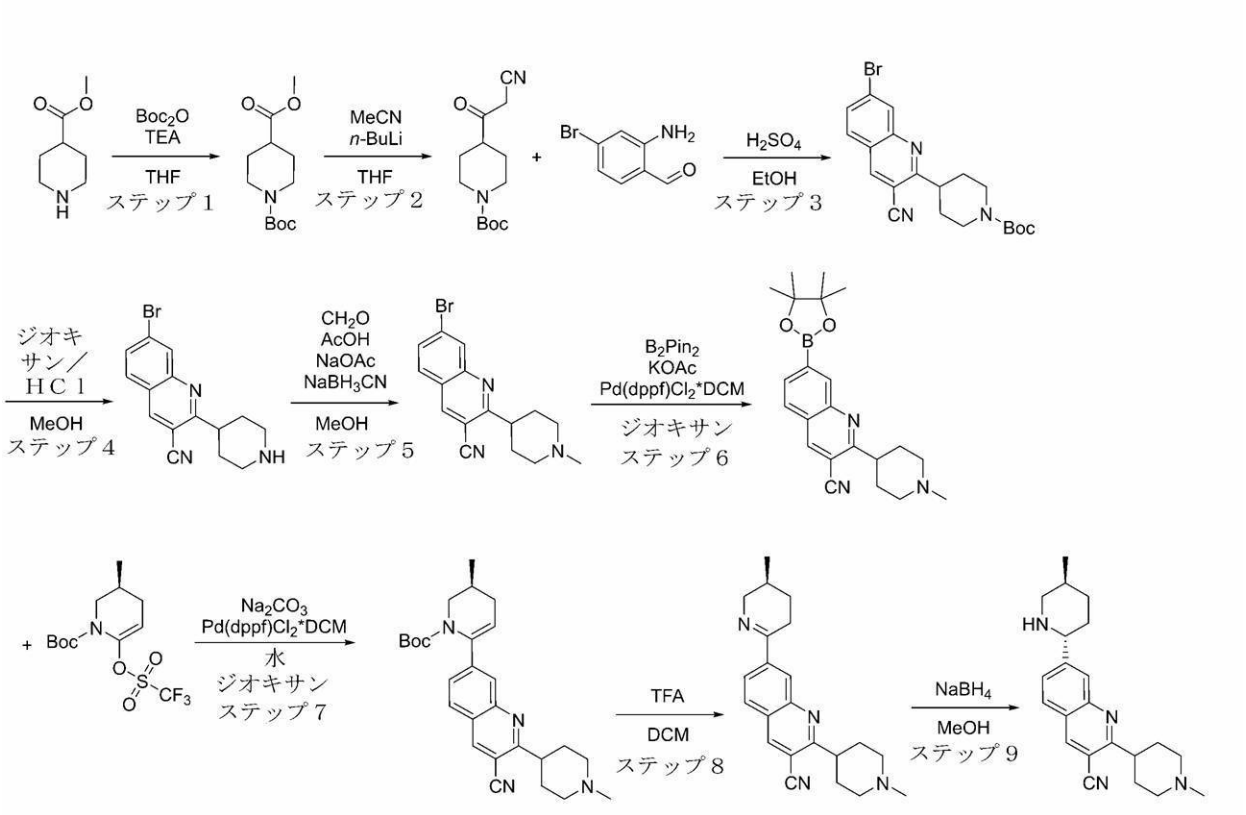
実施例７９．化合物１１３　５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－シアノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド

【化１２８】



７－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成を以下のステップ１～９により得た。

【化１２９】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート

の合成
　ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のメチルピペリジン－４－カルボキシレート（１５ｇ、１０４．７６ｍｍｏｌ、１４．１５ｍＬ）の撹拌溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２５．１５ｇ、１１５．２４ｍｍｏｌ、２６．４５ｍＬ）、ＴＥＡ（１３．７８ｇ、１３６．１９ｍｍｏｌ、１８．９８ｍＬ）を０℃で加えた。得られた混合物を０℃で１２時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（２２ｇ、９０．４２ｍｍｏｌ、８６．３１％収率）を得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１８７．２；実測値　１８８．２；Ｒｔ＝３．４６１分．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－シアノアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
　ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のＭｅＣＮ、９９％（６０７．４３ｍｇ、１４．８０ｍｍｏｌ、７７２．８１μＬ）の撹拌溶液に－７８℃で、再販可能なＣｈｅｍＳｅａｌボトル（９４７．８０ｍｇ、１４．８０ｍｍｏｌ、６ｍＬ）中のＡｒ下で包装されたヘキサン中のｎ－ブチルリチウム、２．２Ｍをアルゴン下で滴下して加えた。得られた混合物を－７８℃で３時間撹拌し、次いで１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（３ｇ、１２．３３ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下して加え、２時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで１０％溶液NH_4Clを加え、真空中で蒸発させた。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２＊３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－シアノアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．７ｇ、６．７４ｍｍｏｌ、５４．６４％収率）を得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１５２．２；実測値　１５３．２；Ｒｔ＝２．８５９分．
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－３－シアノキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
　ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－シアノアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、及び２－アミノ－４－ブロモ－ベンズアルデヒド（３９６．４０ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、硫酸（１．９４ｍｇ、１９．８２μｍｏｌ）を加え、７８℃で１２時間一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物を濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－３－シアノ－２－キノリル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．２０ｍｍｏｌ、６０．６１％収率）を得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６０．２；実測値　３６１．２；Ｒｔ＝４．９０４分．
ステップ４：７－ブロモ－２－（ピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成
　ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－３－シアノ－２－キノリル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２０℃で８時間撹拌し、次いで蒸発させ、ＭＴＢＥ（１０ｍｌ）に加え、得られた沈殿物を濾過し、ＭＴＢＥ（１０ｍｌ）で洗浄し、乾燥させて、７－ブロモ－２－（４－ピペリジル）キノリン－３－カルボニトリル（０．２５ｇ、６４２．４８μｍｏｌ、５３．４９％収率、２ＨＣｌ）を得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１６．２；実測値　３１７．２；Ｒｔ＝２．０５２分．
ステップ５：７－ブロモ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（５０９．３５ｍｇ、１６．９６ｍｍｏｌ、４７０．３２μＬ）、及び酢酸（６７９．０２ｍｇ、１１．３１ｍｍｏｌ、６４７．３１μＬ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（４－ピペリジル）キノリン－３－カルボニトリル（２．２ｇ、５．６５ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及び無水酢酸ナトリウム（１．３９ｇ、１６．９６ｍｍｏｌ、９１０．５７μＬ）の溶液に加えた。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７１０．５７ｍｇ、１１．３１ｍｍｏｌ）をそれに加えた。その後、５時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１０％K_2CO_3水溶液（４０ｍｌ）とＤＣＭ（５０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、固体K_2CO_3上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、７－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）キノリン－３－カルボニトリル（２．１ｇ、粗製）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３３０．２；実測値　３３１．２；Ｒｔ＝０．８３１分．

ステップ６：２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ１によって調製した。収率：２．５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７７．２；実測値　３７８．２；Ｒｔ＝１．０６１分．

ステップ７：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－シアノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ２によって調製した。収率：３．４ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４４６．２；実測値　４４７．２；Ｒｔ＝２．９９２分．

ステップ８：（Ｓ）－７－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ３によって調製した。収率：２．２ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４６．２；実測値　３４７．２；Ｒｔ＝０．５６７分．

ステップ９：７－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ４によって調製した。収率：０．７ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４８．２；実測値　３４９．２；Ｒｔ＝１．８６４分．

一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ａによって調製した。収率：１７７ｍｇ（５４．１４％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１００＊１９　ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　３５－３５－８０％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％NH_4OH；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

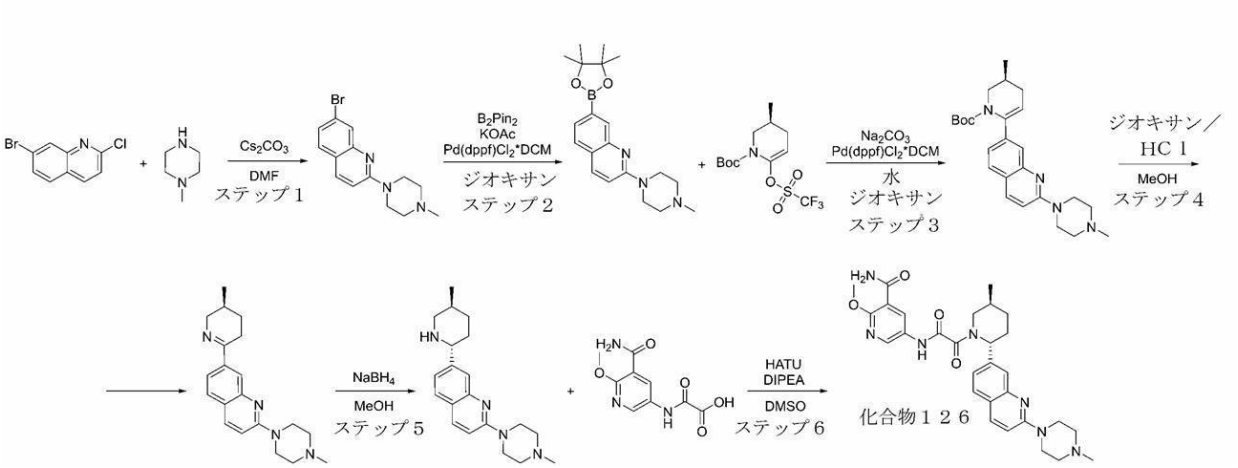
化合物１１３：

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　１．０４　－　１．０４　（ｍ，　４Ｈ），　１．３５　－　２．３４　（ｍ，　１２Ｈ），　２．９３　－　３．１２　（ｍ，　４Ｈ），　３．３６　－　４．３３　（ｍ，　５Ｈ），　５．４０　－　５．７６　（ｍ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．７５　（ｍ，　３Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　８．０４　－　８．０９　（ｍ，　１Ｈ），　８．３７　－　８．５８　（ｍ，　２Ｈ），　８．９７　－　９．０１　（ｍ，　１Ｈ），　１１．０１　－　１１．１７　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５６９．２；実測値　５７０．２；Ｒｔ＝２．２８０分．

実施例８０．化合物１２６　２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化１３０】



ステップ１：７－ブロモ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キノリンの合成

ＤＭＦ（４．５６ｍＬ）中の７－ブロモ－２－クロロ－キノリン（０．８ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）、及び１－メチルピペラジン（３９６．５２ｍｇ、３．９６ｍｍｏｌ、４３９．１１μＬ）の撹拌溶液に、炭酸セシウム（２．１５ｇ、６．６０ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物をアルゴン雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、真空下で濃縮して、７－ブロモ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キノリン（０．９５８ｇ、３．１３ｍｍｏｌ、９４．８４％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０５．２；実測値　３０６．２；Ｒｔ＝０．８３５分．

ステップ２：２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリンの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ１によって調製した。収率：０．６ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３５３．２；実測値　３５４．２；Ｒｔ＝０．９３４分．

ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キノリン－７－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ２によって調製した。収率：０．７２ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４２２．２；実測値　４２３．２；Ｒｔ＝０．９７９分．

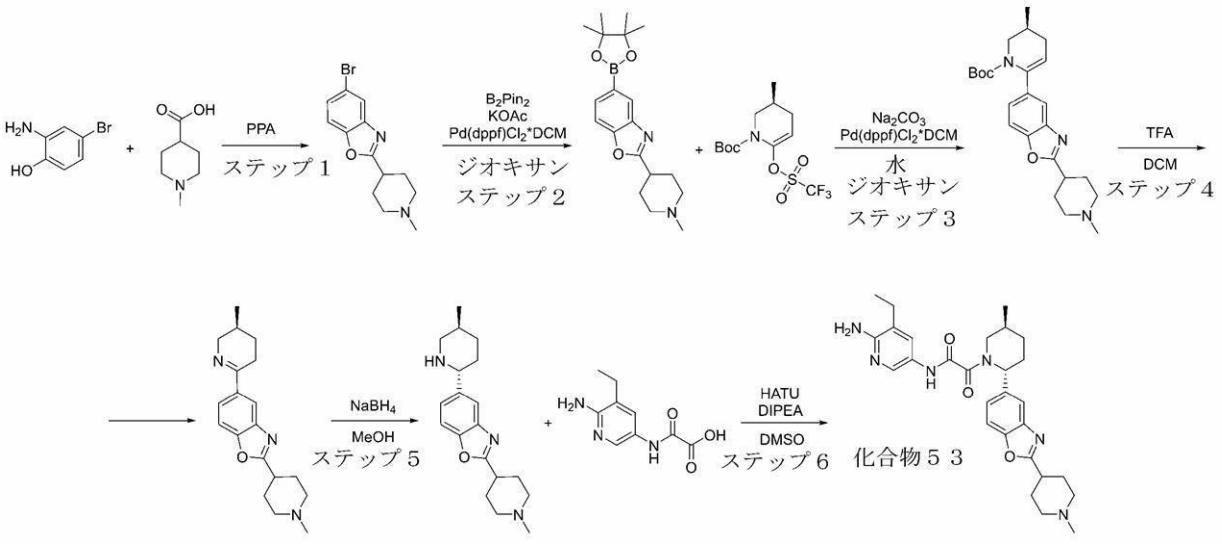
ステップ４：（Ｓ）－７－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キノリンの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチル－６－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－７－キノリル］－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２００．００ｍｇ、４７３．３０μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（９．４７ｍｍｏｌ、１ｍＬ）をそれに加えた。次いで、それを室温で２時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて、２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－７－［（３Ｓ）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル］キノリン（０．１６ｇ、４９６．２１μｍｏｌ、１０４．８４％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３２２．２；実測値　３２３．２；Ｒｔ＝０．７００分．

ステップ５：２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－７－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メ

チルピペリジン－２－イル）キノリンの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ４によって調製した。収率：０．１４ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３２４．２；実測値　３２５．２；Ｒｔ＝０．６９６分．
ステップ６：２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド（化合物１２６）の合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ｂによって調製した。収率：１７．４ｍｇ（７．３９％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　２５－５０％　ＭｅＯＨ＋NH_3　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋NH_3）。
化合物１２６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．７３　－　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．２７　－　１．４５　（ｍ，　１Ｈ），　１．６５　－　１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８３　－　１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０２　－　２．２０　（ｍ，　１Ｈ），　２．２１　（ｓ，　３Ｈ），　２．２６　－　２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．３９　－　２．４４　（ｍ，　４Ｈ），　２．７９　－　３．２７　（ｍ，　１Ｈ），　３．５０　－　３．５７　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．６２　－　３．７０　（ｍ，　４Ｈ），　３．８８　－　４．０２　（ｍ，　３Ｈ），　４．０４　－　４．０９　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．２０　－　５．８２　（ｍ，　１Ｈ），　７．１５　－　７．２７　（ｍ，　２Ｈ），　７．４３　－　７．５０　（ｍ，　１Ｈ），　７．６６　－　７．８０　（ｍ，　３Ｈ），　７．９５　－　８．０４　（ｍ，　１Ｈ），　８．３９　－　８．４９　（ｍ，　１Ｈ），　８．４９　－　８．６３　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９０　－　１１．２３　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５０４．２；実測値　５０５．２；Ｒｔ＝２．１７６分．
実施例８１．化合物５３　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド
【化１３１】



ステップ１：５－ブロモ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾールの合成
ＰＰＡ（５ｇ、１０．６４ｍｍｏｌ）に、２－アミノ－４－ブロモ－フェノール（２ｇ

、１０．６４ｍｍｏｌ）、及び１－メチルピペリジン－４－カルボン酸（１．９１ｇ、１０．６４ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）を加えた。混合物を１８０℃で３．５時間撹拌した。次いで、それを０℃まで冷却し、１０Ｍ水性ＮａＯＨをｐＨが８～１０に達するまで滴下して加えた。ＥｔＯＡｃを混合物に加え、それをセライトを通して濾過した。濾液を抽出し、水及びブラインで洗浄し、有機層を収集し、Na_2SO_4上で乾燥させ、蒸発させて、５－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）－１，３－ベンゾオキサゾール（０．８２ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　２９５．２；実測値　２９６．２；Ｒｔ＝１．０００分．

ステップ２：２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾールの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ１によって調製した。収率：１．６ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３４２．２；実測値　３４３．２；Ｒｔ＝１．０６５分．

ステップ３：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート）の合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ２によって調製した。収率：１．３７ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４１１．２；実測値　４１２．２；Ｒｔ＝０．９２７分．

ステップ４：（Ｓ）－５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾールの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ３によって調製した。収率：５０ｍｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３１１．２；実測値　３１２．２；Ｒｔ＝０．４８９分．

ステップ５：５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾールの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ４によって調製した。収率：５０ｍｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　３１３．２；実測値　３１４．２；Ｒｔ＝０．４７８分．

ステップ６：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物５３）の合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ｂによって調製した。収率：４．６ｍｇ（５．７１％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　５５－７０％　ＭｅＯＨ＋NH_3　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

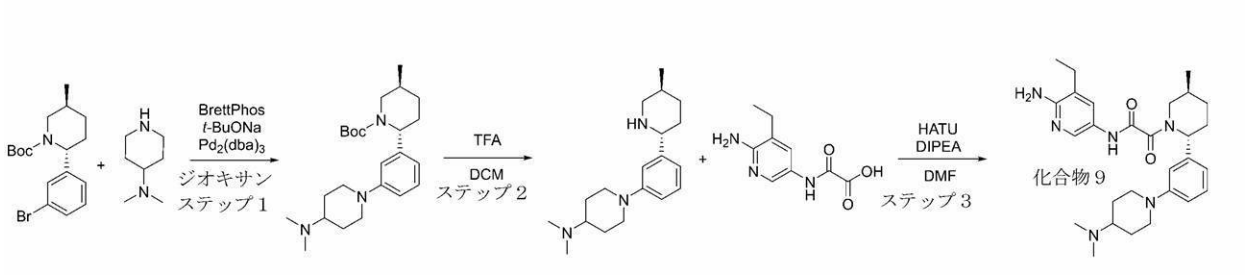
化合物５３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　１．０２　（ｍ，　３Ｈ），　１．１２　（ｍ，　３Ｈ），　１．３４　（ｄｄ，　１Ｈ），　１．６８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８１　（ｍ，　３Ｈ），　２．０６　（ｍ，　５Ｈ），　２．１８　（ｓ，　３Ｈ），　２．７８　（ｍ，　２Ｈ），　２．９５　（ｍ，　２Ｈ），　３．４６　（ｍ，　１Ｈ），　４．１２　（ｍ，　１Ｈ），　５．６２　（ｍ，　３Ｈ），　７．３４　（ｍ，　２Ｈ），　７．５５　（ｍ，　１Ｈ），　７．６６　（ｍ，　２Ｈ），　８．０８　（ｍ，　２Ｈ），　１０．５３　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　５０４．２；実測値　５０５．２；Ｒｔ＝２．１７６分．

実施例８２．化合物９　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（

２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化１３２】



ステップ１：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－ブロモフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．６ｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミン（２１７．１４ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３２５．５２ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）、及びＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（９０．９１ｍｇ、１６９．３６μｍｏｌ）を、ジオキサン（１８ｍＬ）中で一緒に混合し、得られた混合物を真空化し、アルゴンで３回再充填した。トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパリジウム（０）（７７．５４ｍｇ、８４．６８μｍｏｌ）を前の混合物に加え、得られた混合物を１００℃（油中）で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［４－（ジメチルアミノ－１－ピペリジル］フェニル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．７７ｇ、粗製）を褐色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４０１．２；実測値　４０２．２；Ｒｔ＝１．２２４分．

ステップ２：Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェニル）ピペリジン－４－アミンの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［４－（ジメチルアミノ－１－ピペリジル］フェニル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．７７ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（７ｍＬ）及びＴＦＡ（７ｍＬ）の混合物に溶解した。得られた透明な溶液を２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、ＭＴＢＥで抽出し（３回）、その後、水層をＮａＯＨで塩基性化し、ＤＣＭで抽出し（３回）、合わせたＤＣＭ層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［３－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェニル］ピペリジン－４－アミン（０．２ｇ、６６３．４２μｍｏｌ、３４．６０％収率）を褐色の油として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３０１．２；実測値　３０２．２；Ｒｔ＝０．３８０分．

ステップ３：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物９）の合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ｂによって調製した。収率：１１ｍｇ（３．０８％）。

ＨＰＬＣ条件：

第１の実行：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－８０％　ＭｅＯＨ＋NH_3　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

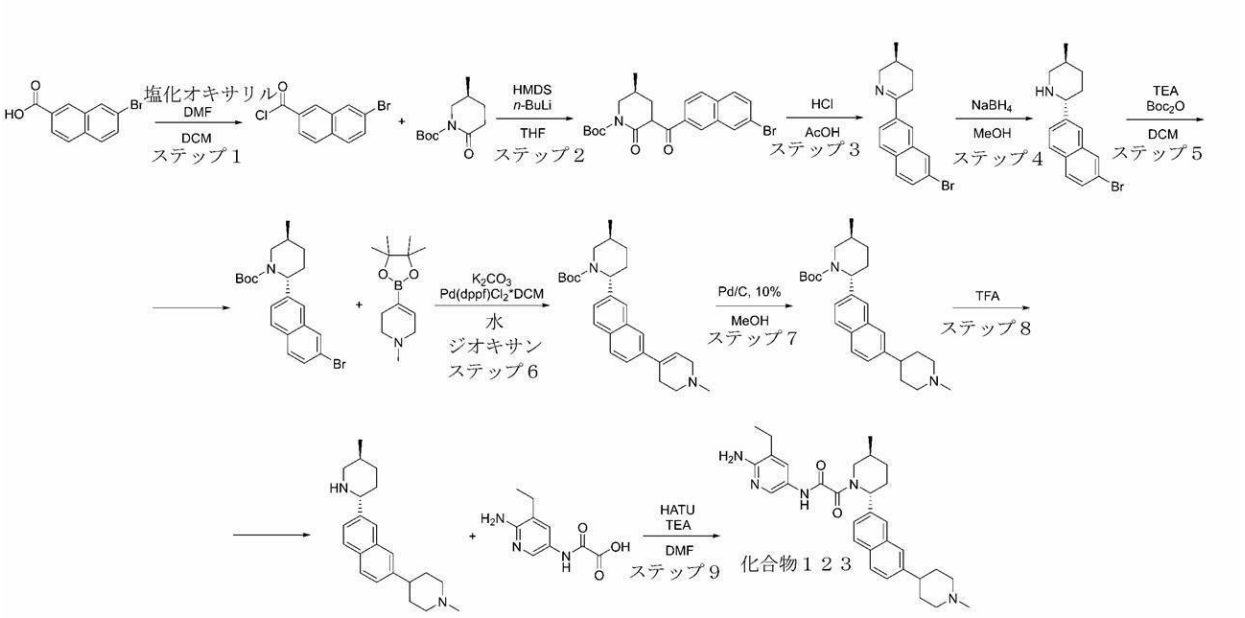
第２の実行：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　０－５０％　ＭｅＯＨ＋ＦＡ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　０．７７　－　１．０２　（ｍ，　３Ｈ），　１．０６　－　１．１３　（ｍ，　３Ｈ），　１．２７　－　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．４４　－　１．５３　（ｍ，　２Ｈ），　１．５９　－　１．７２　（ｍ，　１Ｈ），　１．７７　－　１．８８　（ｍ，　３Ｈ），　１．９０　－　２．０３　（ｍ，　１Ｈ），　２．０４　－　２．２１　（ｍ，　２Ｈ），　２．２３　－　２．２８　（ｍ，　６Ｈ），　２．３８　－　２．４３　（ｍ，　２Ｈ），　２．６０　－　２．７７　（ｍ，　２Ｈ），　３．４２　－　３．４６　（ｍ，　１Ｈ），　３．６２　－　３．７５　（ｍ，　２Ｈ），　４．０１　（ｓ，　１Ｈ），　５．０３　－　５．５６　（ｍ，　１Ｈ），　５．５６　－　５．７３　（ｍ，　２Ｈ），　６．６６　－　６．７７　（ｍ，　１Ｈ），　６．７９　－　６．８８　（ｍ，　２Ｈ），　７．１４　－　７．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２　－　７．５２　（ｍ，　１Ｈ），　８．００　－　８．１１　（ｍ，　１Ｈ），　１０．４０　－　１０．６２　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４９２．２；実測値　４９３．２；Ｒｔ＝１．９３６分．

実施例８３．化合物１２３　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（７－（１－メチルピペリジン－４－イル）ナフタレン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化１３３】



ステップ１：７－ブロモ－２－ナフトイルクロリドの合成

塩化オキサリル（３．４３ｇ、２７．００ｍｍｏｌ、２．３６ｍＬ）を、ＤＣＭ（４４．１８ｍＬ）中の７－ブロモナフタレン－２－カルボン酸（５．６５ｇ、２２．５０ｍｍｏｌ、３．４５ｍＬ）、及びＤＭＦ（１６．４５ｍｇ、２２５．０３μｍｏｌ、１７．４２μＬ）の懸濁液に滴下して加えた。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、７－ブロモナフタレン－２－カルボニルクロリド（６．２ｇ、粗製）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　（ｐｐｍ）　７．７３　（ｍ，　２Ｈ），　７．８５　（ｍ，　１Ｈ），　８．０３　（ｍ，　１Ｈ），　８．１４　（ｍ，　１Ｈ），　８．６１　（ｍ，　１Ｈ）．

ステップ２：（５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（７－ブロモ－２－ナフトイル）－５－メチル－２－オキソピペリジン－１－カルボキシレートの合成

－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム（１．５７ｇ、２４．４９ｍｍｏｌ、９．８０ｍＬ）

を、ＴＨＦ中のＨＭＤＳ（４．１３ｇ、２５．６０ｍｍｏｌ、５．３４ｍＬ）の溶液に滴下して加えた。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＨＦ中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（４．７５ｇ、２２．２６ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で前の混合物に加えた。３０分後、７－ブロモナフタレン－２－カルボニルクロリド（６ｇ、２２．２６ｍｍｏｌ）を－７８℃で加え、溶液を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物を$NaHSO_4$（２ｇ；１０％溶液）でクエンチし、ＤＣＭ（３＊５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。ＤＣＭを蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－３－（７－ブロモナフタレン－２－カルボニル）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１２．３ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ－Ｂｏｃ]$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３４５．２；実測値　３４６．２；Ｒｔ＝１．６５９分．

ステップ３：（Ｓ）－６－（７－ブロモナフタレン－２－イル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

ＨＣｌ（３６％）（６０ｍＬ）／酢酸（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｓ）－３－（７－ブロモナフタレン－２－カルボニル）－５－メチル－２－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１２．３ｇ、２７．５６ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で１８時間撹拌した。完了したら、反応混合物を冷却した。次いで、反応混合物をＭＴＢＥ（１００ｍｌ）で２回洗浄し、水相をＫＯＨで塩基性にした。次いで水相を２００ｍＬのＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機相を１００ｍＬの水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。所望の生成物（３Ｓ）－６－（７－ブロモ－２－ナフチル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．９４ｇ、粗製）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ]$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０２．２；実測値　３０３．２；Ｒｔ＝１．０７３分．

ステップ４：（２Ｒ，５Ｓ）－２－（７－ブロモナフタレン－２－イル）－５－メチルピペリジンの合成

水素化ホウ素ナトリウム（１７６．５１ｍｇ、４．６７ｍｍｏｌ、１６４．３５μＬ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の（３Ｓ）－６－（７－ブロモ－２－ナフチル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．９４ｇ、３．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に０℃で一度に加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を水（１０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊１５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製（２Ｒ，５Ｓ）－２－（７－ブロモ－２－ナフチル）－５－メチル－ピペリジン（０．９２ｇ、３．０２ｍｍｏｌ、９７．２２％収率）を褐色のガムとして得て、これを次のステップで直接使用した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ]$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０４．２；実測値　３０５．２；Ｒｔ＝０．７８０分．

ステップ５：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（７－ブロモナフタレン－２－イル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（７２６．００ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ、７６３．４０μＬ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－２－（７－ブロモ－２－ナフチル）－５－メチル－ピペリジン（０．９２ｇ、３．０２ｍｍｏｌ）、及びＴＥＡ（４５９．０１ｍｇ、４．５４ｍｍｏｌ、６３２．２５μＬ）の溶液に滴下して加えた。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を水（２ｘ１０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（７－ブロモ－２－ナフチル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．１６ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：[Ｍ－Ｂｏｃ]$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０４．２；実測値　３０５．２；Ｒｔ＝１．８６７分．

ステップ６：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（７－（１－メチル－

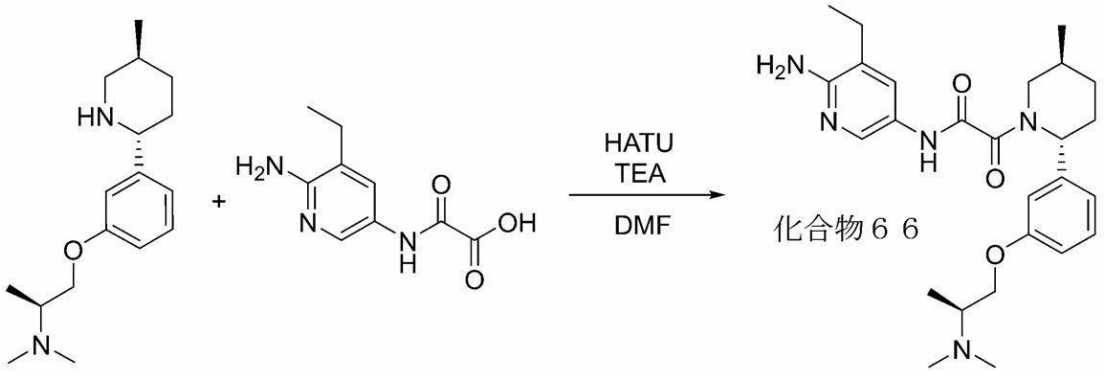
１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ナフタレン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（７－ブロモ－２－ナフチル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（０．８２ｇ、２．０３ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン（４７５．１１ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム－粒状（８４０．８７ｍｇ、６．０８ｍｍｏｌ、３６７．１９μＬ）を、ジオキサン（２５ｍＬ）及び水（８ｍＬ）の混合物に加えた。得られた混合物を真空化し、次いでアルゴンを再充填し、この操作を３回繰り返し、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$＊ＤＣＭ（８２．８１ｍｇ、１０１．４０μｍｏｌ）をアルゴン下で加えた。反応混合物をアルゴン下、９０℃で１８時間撹拌し、次いで冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサン（２＊２０ｍｌ）で洗浄し、廃棄した。濾液を真空中で蒸発させ、７０ｍｌの水で希釈し、濾過した。濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（２＊２０ｍｌ）で洗浄した。次いで、沈殿物をＭｅＯＨに溶解し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得、これをＦＣＣによって精製して、（ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［７－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－２－ナフチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２２０ｍｇ、５２３．０８μｍｏｌ、２５．７９％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４２０．２；実測値　４２１．２；Ｒｔ＝１．３７２分．
ステップ７：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（７－（１－メチルピペリジン－４－イル）ナフタレン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［７－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－２－ナフチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２２０ｍｇ、５２３．０８μｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、パラジウム、１０％炭素上、タイプ４８７、乾燥（１１．１３ｍｇ、１０４．６２μｍｏｌ）をそれに加えた。得られた混合物を真空化し、水素で３回再充填し、得られた混合物を１ａｔｍ（バルーン）で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［７－（１－メチル－４－ピペリジル）－２－ナフチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２０７ｍｇ、４８９．８２μｍｏｌ、９３．６４％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４２２．２；実測値　４２３．２；Ｒｔ＝１．１８２分．
ステップ８：１－メチル－４－（７－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）ナフタレン－２－イル）ピペリジンの合成
ＴＦＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［７－（１－メチル－４－ピペリジル）－２－ナフチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２０７ｍｇ、４８９．８２μｍｏｌ）の溶液を、室温で３時間撹拌した。溶媒を蒸発させて乾燥させ、１－メチル－４－［７－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－ナフチル］ピペリジン（３０８ｍｇ、粗製、２ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２２．２；実測値　３２３．２；Ｒｔ＝０．７９０分．
ステップ９：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（７－（１－メチルピペリジン－４－イル）ナフタレン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１２３）の合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ａによって調製した。収率：３８ｍｇ（１５．７９％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－８０％　ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。
化合物１２３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）

０．７３－１．１３（ｍ，６Ｈ），１．３２－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．７８（ｍ，３Ｈ），１．７９－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．９５－２．０２（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．８５（ｍ，０．３Ｈ），２．８６－２．９２（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．２７（ｍ，０．７Ｈ），３．４４－４．１２（ｍ，１Ｈ），５．２７－５．６０（ｍ，１Ｈ），５．５９－５．７９（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．７０－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．９５－８．１２（ｍ，１Ｈ），１０．４８－１０．６２（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５１３．２；実測値　５１４．２；Ｒｔ＝０．８４７分．

実施例８４．化合物６６　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化１３４】



（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成を３ＳＳＳにより得た。

一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ａによって調製した。収率：４８．４ｍｇ（４７．２９％）。

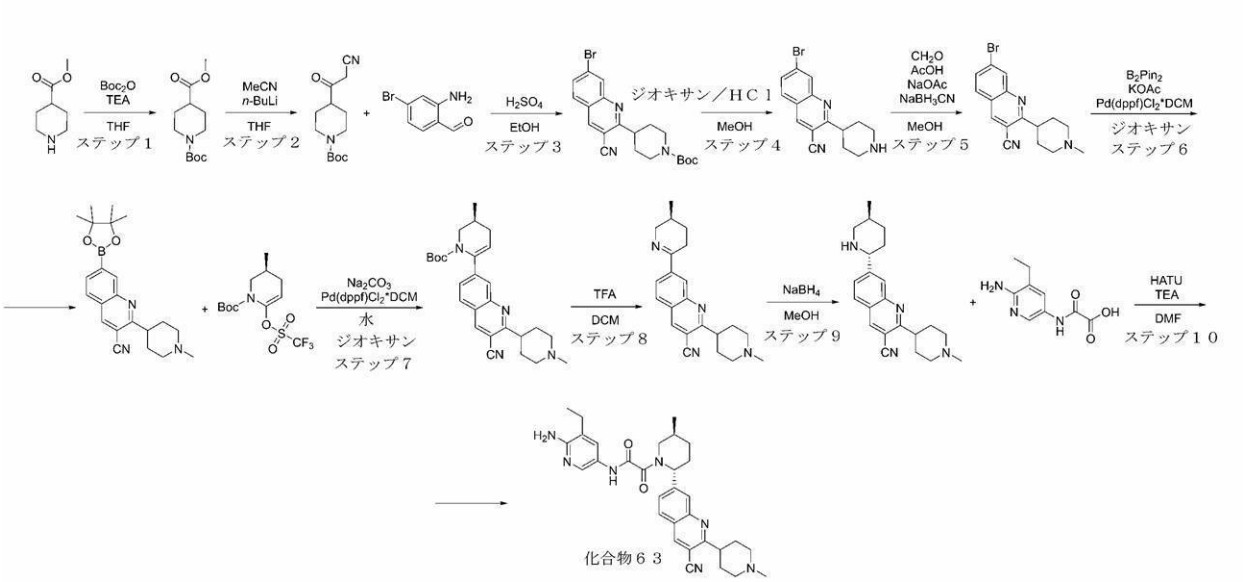
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３０－６０％　ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_3$；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物６６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９７－１．０３（ｍ，６Ｈ），１．０６－１．１４（ｍ，３Ｈ），１．２７－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．３６（ｍ，８Ｈ），２．３８－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．７２－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．４４－４．０６（ｍ，３Ｈ），５．０９－５．５６（ｍ，１Ｈ），５．５８－５．６９（ｍ，２Ｈ），６．８０－６．９３（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．９７－８．０８（ｍ，１Ｈ），１０．４８－１０．５６（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４６７．２；実測値　４６８．２；Ｒｔ＝２．１３９分．

実施例８５．化合物６３　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－シアノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン

－７－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド
【化１３５】



ステップ１：１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレートの合成

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のメチルピペリジン－４－カルボキシレート（１５ｇ、１０４．７６ｍｍｏｌ、１４．１５ｍＬ）の撹拌溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２５．１５ｇ、１１５．２４ｍｍｏｌ、２６．４５ｍＬ）、ＴＥＡ（１３．７８ｇ、１３６．１９ｍｍｏｌ、１８．９８ｍＬ）を０℃で加えた。得られた混合物を０℃で１２時間撹拌し、次いで真空中で蒸発させた。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２＊１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（２２ｇ、９０．４２ｍｍｏｌ、８６．３１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１８７．２；実測値　１８８．２；Ｒｔ＝３．４６１分．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－シアノアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のＭｅＣＮ、９９％（６０７．４３ｍｇ、１４．８０ｍｍｏｌ、７７２．８１μＬ）の撹拌溶液に－７８℃で、再販可能なＣｈｅｍＳｅａｌボトル（９４７．８０ｍｇ、１４．８０ｍｍｏｌ、６ｍＬ）中のＡｒ下で包装されたヘキサン中のｎ－ブチルリチウム、２．２Ｍをアルゴン下で滴下して加えた。得られた混合物を－７８℃で３時間撹拌し、次いで１－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（３ｇ、１２．３３ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下して加え、２時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで１０％溶液NH_4Clを加え、真空中で蒸発させた。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２＊３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－シアノアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．７ｇ、６．７４ｍｍｏｌ、５４．６４％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１５２．２；実測値　１５３．２；Ｒｔ＝２．８５９分．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－３－シアノキノリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－シアノアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、及び２－アミノ－４－ブロモ－ベンズアルデヒド（３９６．４０ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、硫酸（１．９４ｍ

ｇ、１９．８２μｍｏｌ）を加え、７８℃で１２時間一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、反応混合物を濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－３－シアノ－２－キノリル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．２０ｍｍｏｌ、６０．６１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３６０．２；実測値　３６１．２；Ｒｔ＝４．９０４分．

ステップ４：７－ブロモ－２－（ピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成

ジオキサン中の４．０Ｍの塩化水素溶液（８００．００ｍｇ、２１．９４ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－ブロモ－３－シアノ－２－キノリル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を２０℃で８時間撹拌し、次いで蒸発させ、ＭＴＢＥ（１０ｍｌ）に加え、得られた沈殿物を濾過し、ＭＴＢＥ（１０ｍｌ）で洗浄し、乾燥させて、７－ブロモ－２－（４－ピペリジル）キノリン－３－カルボニトリル（０．２５ｇ、６４２．４８μｍｏｌ、５３．４９％収率、２ＨＣｌ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３１６．２；実測値　３１７．２；Ｒｔ＝２．０５２分．

ステップ５：７－ブロモ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成

７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（５０９．３５ｍｇ、１６．９６ｍｍｏｌ、４７０．３２μＬ）、及び酢酸（６７９．０２ｍｇ、１１．３１ｍｍｏｌ、６４７．３１μＬ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の７－ブロモ－２－（４－ピペリジル）キノリン－３－カルボニトリル（２．２ｇ、５．６５ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及び無水酢酸ナトリウム（１．３９ｇ、１６．９６ｍｍｏｌ、９１０．５７μＬ）の溶液に加えた。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７１０．５７ｍｇ、１１．３１ｍｍｏｌ）をそれに加えた。その後、５時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１０％K_2CO_3水溶液（４０ｍｌ）とＤＣＭ（５０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、固体K_2CO_3上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、７－ブロモ－２－（１－メチル－４－ピペリジル）キノリン－３－カルボニトリル（２．１ｇ、粗製）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３３０．２；実測値　３３１．２；Ｒｔ＝０．８３１分．

ステップ６：２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ１によって調製した。収率：２．５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７７．２；実測値　３７８．２；Ｒｔ＝１．０６１分．

ステップ７：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－シアノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ２によって調製した。収率：３．４ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４４６．２；実測値　４４７．２；Ｒｔ＝２．９９２分．

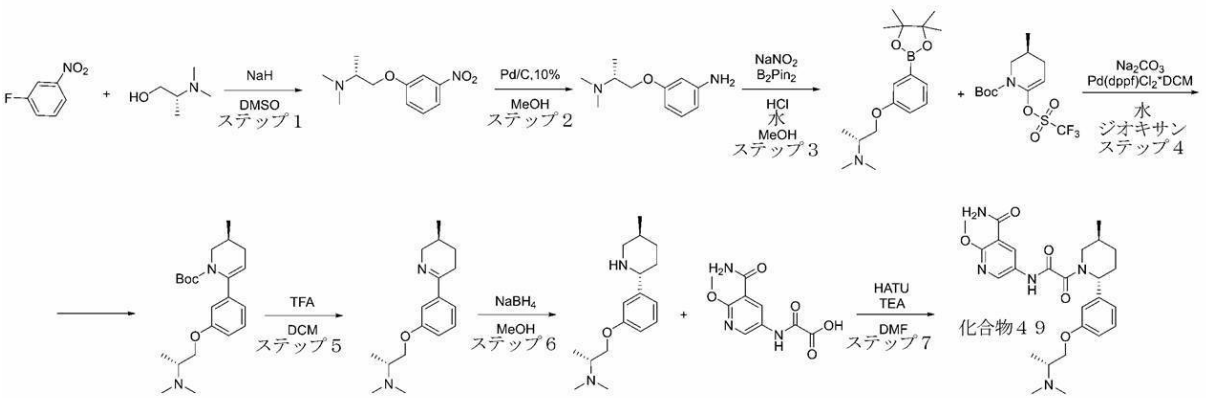
ステップ８：（Ｓ）－７－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ３によって調製した。収率：２．２ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４６．２；実測値　３４７．２；Ｒｔ＝０．５６７分．

ステップ９：７－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－２－（１－メ

チルピペリジン－４－イル）キノリン－３－カルボニトリルの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ４によって調製した。収率：０．７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３４８．２；実測値　３４９．２；Ｒｔ＝１．８６４分．
ステップ１０：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－シアノ－２－（１－メチルピペリジン－４－イル）キノリン－７－イル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物６３）の合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ａによって調製した。収率：４６．６ｍｇ（７．５２％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　３５－５０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％ＮＨ$_4$ＯＨ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
化合物６３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　１．０８　（ｍ，　６Ｈ），　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．６９　（ｍ，　１Ｈ），　１．９０　（ｍ，　３Ｈ），　１．９９　（ｍ，　２Ｈ），　２．１３　（ｍ，　３Ｈ），　２．２６　（ｍ，　３Ｈ），　２．３３　（ｍ，　１Ｈ），　２．４０　（ｍ，　２Ｈ），　２．９１　（ｍ，　３Ｈ），　３．１４　（ｍ，　１Ｈ），　３．９２　（ｍ，　１Ｈ），　５．６６　（ｍ，　３Ｈ），　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　７．６８　（ｍ，　１Ｈ），　７．９１　（ｍ，　１Ｈ），　８．０８　（ｍ，　２Ｈ），　９．０１　（ｍ，　１Ｈ），　１０．５７　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５３９．２；実測値　５４０．２；Ｒｔ＝２．２１６分．
実施例８６．化合物４９　５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド
【化１３６】



ステップ１：（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－ニトロフェノキシ）プロパン－２－アミンの合成
水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（３．７０ｇ、９６．６７ｍｍｏｌ、６０％純度）を、ＤＭＳＯ（９０ｍＬ）に加え、得られた混合物を３０分間撹拌した。ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オール（９．０７ｇ、８７．８８ｍｍｏｌ）の溶液を、前の混合物に滴下して加え、得られた混合物を３０分間撹拌した。１－フルオロ－３－ニトロ－ベンゼン（１２．４ｇ、８７．８８ｍｍｏｌ、９．３６ｍＬ）を前の混合物に滴下して加え、得られた混合物を１．５時間撹拌した。反応混合物を水性ＮＨ$_4$Ｃｌ（１００ｍｌ）でクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３＊１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３＊８０ｍｌ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロ

マトグラフィー（勾配、０％～５０％のＭＴＢＥ中のＭｅＯＨ）により精製して、（２Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－ニトロフェノキシ）プロパン－２－アミン（１３．７ｇ、６１．０９ｍｍｏｌ、６９．５２％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２４．２；実測値　２２５．２；Ｒｔ＝０．４８６分．

ステップ２：（Ｒ）－３－（２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）アニリンの合成

（２Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－ニトロフェノキシ）プロパン－２－アミン（１３．７ｇ、６１．０９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２８０ｍＬ）に溶解し、パラジウム、１０％炭素上、タイプ４８７、乾燥（１．３０ｇ、１２．２２ｍｍｏｌ）をそれに加えた。得られた混合物を真空化し、水素で３回再充填した。反応混合物を１ａｔｍ（バルーン）で一晩水素化した。０．５ｇの１０％Ｐｄ／Ｃを反応混合物に加え、得られた混合物を真空化し、水素で３回再充填した。反応混合物を１ａｔｍ（バルーン）で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、３－［（２Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］アニリン（１１．４４ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１９４．２；実測値　１９５．２；Ｒｔ＝０．１５５分．

ステップ３：（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成

３－［（２Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］アニリン（１１．４ｇ、５８．６８ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１２５ｍＬ）に溶解し、塩酸、３６％ｗ／ｗ水溶液（１７．８３ｇ、１７６．０４ｍｍｏｌ、１４．８６ｍＬ、３６％純度）をそれに加え、続いて水（１００ｍＬ）を加えた。得られた混合物を氷浴中で０℃まで冷却し、水（２５ｍＬ）中の亜硝酸ナトリウム（４．４５ｇ、６４．５５ｍｍｏｌ、２．０５ｍＬ）の溶液を、０℃で滴下して加えた。添加が完了した後、得られた混合物を３０分間撹拌した。ビス（ピナコラート）ジボロン（１９．３７ｇ、７６．２８ｍｍｏｌ）の溶液を、前の混合物に加え、得られた混合物を１４時間撹拌した。反応混合物を水（２５０ｍｌ）で希釈し、得られた混合物をＤＣＭ（３＊１５０ｍｌ）で抽出した。水層を$NaHCO_3$で塩基性化し、ＤＣＭ（３＊２００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、（２Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］プロパン－２－アミン（１０．７ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０５．２；実測値　３０６．２；Ｒｔ＝０．９５５分．

ステップ４：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ２によって調製した。収率：１．８５ｇ（１４．０９％）。

ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＭＴＢＥ／ＭｅＯＨを用いるシリカゲルにより精製した。

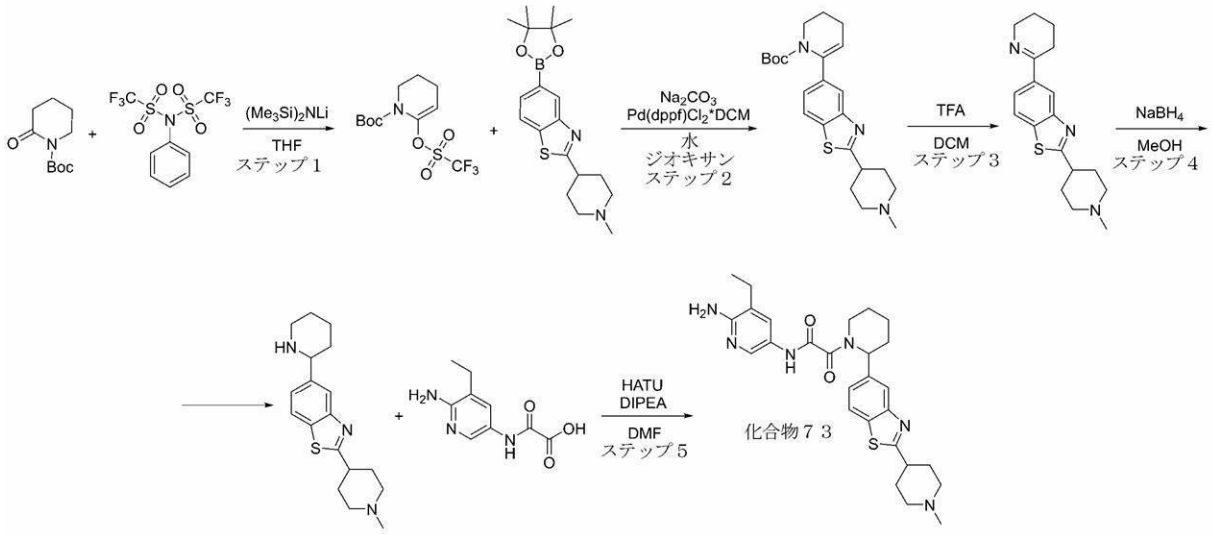
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７４．２；実測値　３７５．２；Ｒｔ＝０．９０６分．

ステップ５：（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ３によって調製した。収率：０．９５ｇの粗製物。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９６　（ｄ，３Ｈ），　１．２１　（ｍ，　４Ｈ），　１．３６　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　（ｍ，１Ｈ），　１．８７　（ｍ，　１Ｈ），　２．４２　（ｓ，　６Ｈ），　２．５８　（ｍ，１Ｈ），　２．７４　（ｍ，　１Ｈ），　３．０８　（ｍ，　１Ｈ），　３．２４　（ｍ，

１Ｈ），４．０５（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｍ，１Ｈ）．
ステップ６：（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ４によって調製した。収率：８５０ｍｇの粗製物。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）０．９０（ｄ，３Ｈ），１．１９（ｍ，６Ｈ），１．８６（ｍ，４Ｈ），２．４３（ｓ，６Ｈ），３．０８（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｍ，１Ｈ）．
ステップ７：５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド（化合物４９）の合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ａによって調製した。収率：３５．１ｍｇ（１３．００％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分 ３５－５０％ 水－ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_{3}$ ３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_{3}$）。
化合物４９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）１．００－１．０４（ｍ，６Ｈ），１．２９－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．６５－２．２１（ｍ，１０Ｈ），２．７８－２．８８（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．７７－４．０１（ｍ，５Ｈ），５．１３－５．５５（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．９１（ｍ，３Ｈ），７．２６－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．７４（ｍ，２Ｈ），８．４２－８．５６（ｍ，２Ｈ），１１．００－１１．０８（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４９７．２；実測値 ４９８．２；Ｒｔ＝２．１５０分．
実施例８７．化合物７３ Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド
【化１３７】



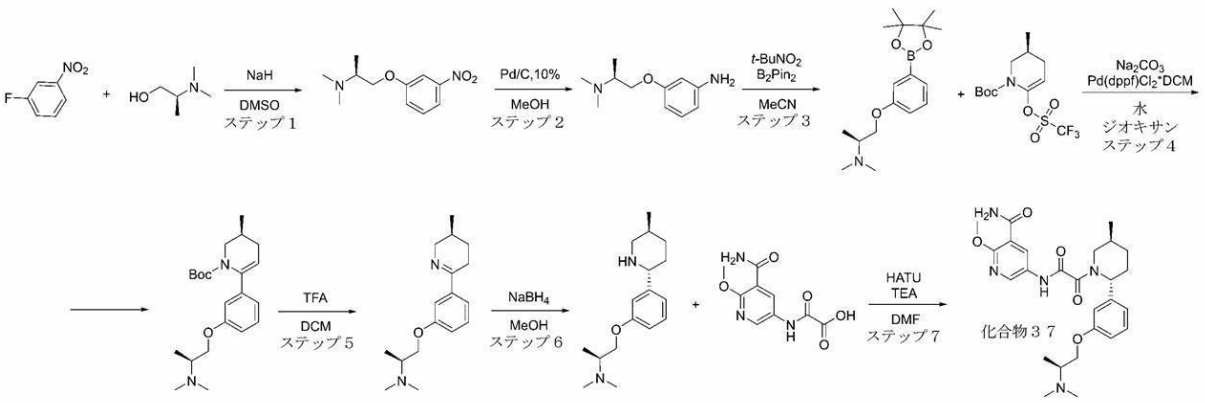
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－

３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（９．１７ｇ、５４．８１ｍｍｏｌ）（ＴＨＦ／エチルベンゼン中の１．０８Ｍ）を、－７８℃に冷却したＴＨＦ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（９．１ｇ、４５．６７ｍｍｏｌ）の溶液にアルゴン下で０．５時間かけて滴下して加えた。得られた溶液を－７８℃で１．５時間撹拌し、次いで１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－フェニル－Ｎ－（トリフルオロメチルスルホニル）メタンスルホンアミド（１７．１３ｇ、４７．９６ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物をゆっくりと（冷却浴からは外さずに！）２０℃まで温め、１２時間撹拌した。反応混合物を水及びＭＴＢＥで希釈した。有機層を分離し、水層をＭＴＢＥでさらに抽出した。合わせた有機抽出物を１０％水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルパッドに移し、ヘキサンで洗浄し、次いでヘキサン／ＭＴＢＥ－１／１で洗浄し、ヘキサン／ＭＴＢＥを真空で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。ｔｅｒｔ－ブチル６－（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（９ｇ、２７．１７ｍｍｏｌ、５９．４８％収率）を赤色の液体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）１．４８（ｓ，９Ｈ），１．７３（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｍ，２Ｈ），５．２７（ｍ，１Ｈ）．
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ２によって調製した。収率：１．７ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３１３．２；実測値 ３１４．２；Ｒｔ＝０．５８２分．
ステップ３：２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ３によって調製した。収率：０．９ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３１３．２；実測値 ３１４．２；Ｒｔ＝０．１８６分．
ステップ４：２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（ピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ４によって調製した。収率：０．６ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ３１５．２；実測値 ３１６．２；Ｒｔ＝０．５１７分．
ステップ５：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物７３）の合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ｂによって調製した。収率：４２ｍｇ（７．９９％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分 ０－５０％ ＭｅＯＨ＋ＦＡ ３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ）。
化合物７３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）１．０４－１．１４（ｍ，３Ｈ），１．３８－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．７８－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．９１－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．１６（ｍ，４Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．９１（ｍ，２Ｈ），３．０２－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．７０（ｍ，０．７Ｈ），４．２８

－４．３１（ｍ，０．３Ｈ），５．２６－５．６２（ｍ，１Ｈ），５．６３－５．８１（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．９６－８．１１（ｍ，２Ｈ），１０．４９－１０．６５（ｍ，１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　５０６．２；実測値　５０７．２；Ｒｔ＝１．８７４分．

実施例８８．化合物３７　５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド

【化１３８】



ステップ１：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－ニトロフェノキシ）プロパン－２－アミンの合成

水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（４０５．１５ｍｇ、１０．１３ｍｍｏｌ、６０％純度）を、ＤＭＳＯ（７ｍＬ）に加え、得られた混合物を３０分間撹拌した。ＤＭＳＯ（２．５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロパン－１－オール（９５０ｍｇ、９．２１ｍｍｏｌ）の溶液を、前の混合物に滴下して加え、得られた混合物を３０分間撹拌した。１－フルオロ－３－ニトロ－ベンゼン（１．３０ｇ、９．２１ｍｍｏｌ、９８０．６５μＬ）を前の混合物に滴下して加え、得られた混合物を１．５時間撹拌した。反応混合物を水性NH_4Cl（５０ｍｌ）でクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３＊４０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（勾配、０％～５０％のＭＴＢＥ中のＭｅＯＨ）により精製して、（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－ニトロフェノキシ）プロパン－２－アミン（１．１４ｇ、５．０７ｍｍｏｌ、５５．１１％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２２４．２；実測値　２２５．２；Ｒｔ＝０．７５８分．

ステップ２：（Ｓ）－３－（２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）アニリンの合成

（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－ニトロフェノキシ）プロパン－２－アミン（１．１４ｇ、５．０７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、パラジウム、１０％炭素上、タイプ４８７、乾燥（２７０．０２ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）をそれに加えた。得られた混合物を真空化し、水素で３回再充填した。反応混合物を１ａｔｍ（バルーン）で一晩水素化した。アリコートのＬＣＭＳに従うと、２５％の出発物質が残った。２００ｍｇの１０％Ｐｄ／Ｃを反応混合物に加え、得られた混合物を真空化し、水素で３回再充填した。反応混合物を１ａｔｍ（バルーン）で一晩水素化した。触媒を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、３－［（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］アニリン（９４８ｍｇ、４．８８ｍｍｏｌ、９６．１６％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　１９４．２；実測値　１９５．２；

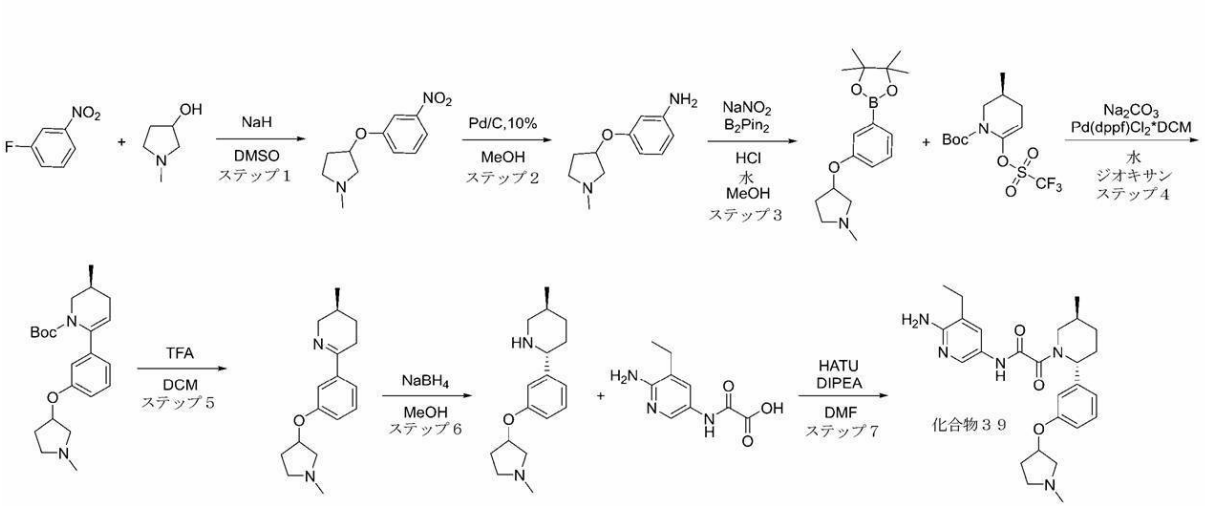
Ｒｔ＝０．２０３分．
ステップ３：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成
　３－［（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ］アニリン（８１７ｍｇ、４．２１ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（１１．２５ｍＬ）に溶解し、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．１７ｇ、４．６３ｍｍｏｌ）をそれに加え、続いてｔｅｒｔ－ブチルナイトライト、工業用９０％（６５０．５０ｍｇ、６．３１ｍｍｏｌ、７５０．２８μＬ）を加えた。得られた混合物を８０℃（油浴）で一晩加熱した。１２％の出発物質がＬＣＭＳによって残っていた。ｔｅｒｔ－ブチルナイトライト、工業用９０％（６５０．５０ｍｇ、６．３１ｍｍｏｌ、７５０．２８μＬ）、及びビス（ピナコラート）ジボロン（１．１７ｇ、４．６３ｍｍｏｌ）の追加の部分を反応混合物に加え、得られた混合物を８０℃で一晩加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（５０ｍｌ）に溶解し、得られた溶液を３％ＨＣｌ溶液（２＊１０ｍｌ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、（２Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］プロパン－２－アミン（１．６２ｇ、粗製）を得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３０５．２；実測値　３０６．２；Ｒｔ＝０．９０１分．
ステップ４：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
　一般的な手順スキーム７．１ステップ２によって調製した。収率：０．１６ｇ（８．０５％）。
　ＣＣ条件：粗生成物を溶出液混合物としてＭＴＢＥ／ＭｅＯＨ　０－５０％を用いるシリカゲルにより精製した。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３７４．２；実測値　３７５．２；Ｒｔ＝１．０７５分．
ステップ５：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（Ｓ）－５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成
　一般的な手順スキーム７．１ステップ３によって調製した。収率：１５２ｍｇの粗製物。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２７４．２；実測値　２７５．２；Ｒｔ＝０．４１４分．
ステップ６：（Ｓ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（３－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）プロパン－２－アミンの合成
　一般的な手順スキーム７．１ステップ４によって調製した。収率：１２１ｍｇの粗製物。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２７６．２；実測値　２７７．２；Ｒｔ＝０．６６６分．
ステップ７：５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（（Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）－２－メトキシニコチンアミド（化合物３７）の合成
　一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ａによって調製した。収率：２９．４ｍｇ（２７．００％）。
　ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　３５－５０％　水－ＭｅＯＨ＋NH_3　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ＋NH_3）。
化合物３７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．９８　－　１．０６　（ｍ，　６Ｈ），　１．２７　－　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．６１　－　１．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．８２　－　１．９５　（ｍ，　１Ｈ），

２．００　－　２．１４　（ｍ，　１Ｈ），　２．１６　－　２．２５　（ｍ，　７Ｈ），
２．７７　－　３．１６　（ｍ，　４Ｈ），　３．４６　－　３．８２　（ｍ，　１Ｈ），
３．９２　－　４．０５　（ｍ，　４Ｈ），　５．１０　－　５．５８　（ｍ，　１Ｈ），
６．８１　－　６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　６．８６　－　６．９４　（ｍ，　１Ｈ），
７．２４　－　７．３３　（ｍ，　１Ｈ），　７．６５　－　７．７８　（ｍ，　２Ｈ），
８．４１　－　８．４８　（ｍ，　１Ｈ），　８．４９　－　８．５８　（ｍ，　１Ｈ），
１０．９５　－　１１．１５　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４９７．２；実測値　４９８．２；Ｒｔ＝２．５１８分．

実施例８９．化合物３９　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化１３９】



ステップ１：１－メチル－３－（３－ニトロフェノキシ）ピロリジンの合成

水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（１．２５ｇ、５４．５７ｍｍｏｌ、２０．９１μＬ）を、ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）に加え、得られた混合物を３０分間撹拌した。ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の１－メチルピロリジン－３－オール（５．０２ｇ、４９．６１ｍｍｏｌ）の溶液を、前の混合物に滴下して加え、得られた混合物を３０分間撹拌した。１－フルオロ－３－ニトロ－ベンゼン（７ｇ、４９．６１ｍｍｏｌ、５．２８ｍＬ）を前の混合物に滴下して加え、得られた混合物を１．５時間撹拌した。反応混合物を水性NH_4Cl（５０ｍｌ）でクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３＊５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３＊４０ｍｌ）で洗浄し、次いで水で希釈し、$NaHSO_4$で酸性化し、有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した後（２回）、水層をK_2CO_3で塩基性化し、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせたＤＣＭ層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。１－メチル－３－（３－ニトロフェノキシ）ピロリジン（４ｇ、１８．００ｍｍｏｌ、３６．２８％収率）を赤色の溶液として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２２．２；実測値　２２３．２；Ｒｔ＝０．７３１分．

ステップ２：３－（（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ）アニリンの合成

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の１－メチル－３－（３－ニトロフェノキシ）ピロリジン（４ｇ、１８．００ｍｍｏｌ）の溶液をH_2（１ａｔｍ）下、２０℃で１２時間、Ｐｄ／Ｃ（１０％）（１８．００ｍｍｏｌ）上で水素化した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。３－（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシアニリン（２．５ｇ、１３．００ｍｍｏｌ、７２．２５％収率）を赤色の油として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　１９２．２；実測値　１９３．２；Ｒｔ＝０．１５４分．

ステップ３：１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）ピロリジンの合成

３－（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシアニリン（１．５ｇ、７．８０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）＋水（１５ｍＬ）＋ＨＣｌ（３６％水性ｓ－ｎ）（３ｍＬ）に溶解し、反応混合物を０℃まで冷却し、水（３ｍＬ）中の亜硝酸ナトリウム（５９２．１４ｍｇ、８．５８ｍｍｏｌ、２７３．１３μＬ）の溶液を、０℃で滴下して加え、反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いでＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中のビス（ピナコラート）ジボロン（５．９４ｇ、２３．４１ｍｍｏｌ）の溶液を、同じ温度で滴下して加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出し（３回）、その後、水層をNa_2CO_3で塩基性化し、ＤＣＭで抽出した（３回）。塩基化後の合わせたＤＣＭ層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。１－メチル－３－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］ピロリジン（２．６ｇ、粗製）を赤色の油として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０３．２；実測値　３０４．２；Ｒｔ＝０．９４９分．

ステップ４：（３Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（３－（（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ）フェニル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ２によって調製した。収率：１．８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３７２．２；実測値　３７３．２；Ｒｔ＝１．０８６分．

ステップ５：（３Ｓ）－３－メチル－６－（３－（（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ）フェニル）－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ３によって調製した。収率：０．１８ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２７２．２；実測値　２７３．２；Ｒｔ＝０．５９１分．

ステップ６：（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ）フェニル）ピペリジンの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ４によって調製した。収率：０．１３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２７４．２；実測値　２７５．２；Ｒｔ＝０．５２０分．

ステップ７：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物３９）の合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ｂによって調製した。収率：１１．６ｍｇ（４．７９％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　０－５０％　ＭｅＣＮ＋ＦＡ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

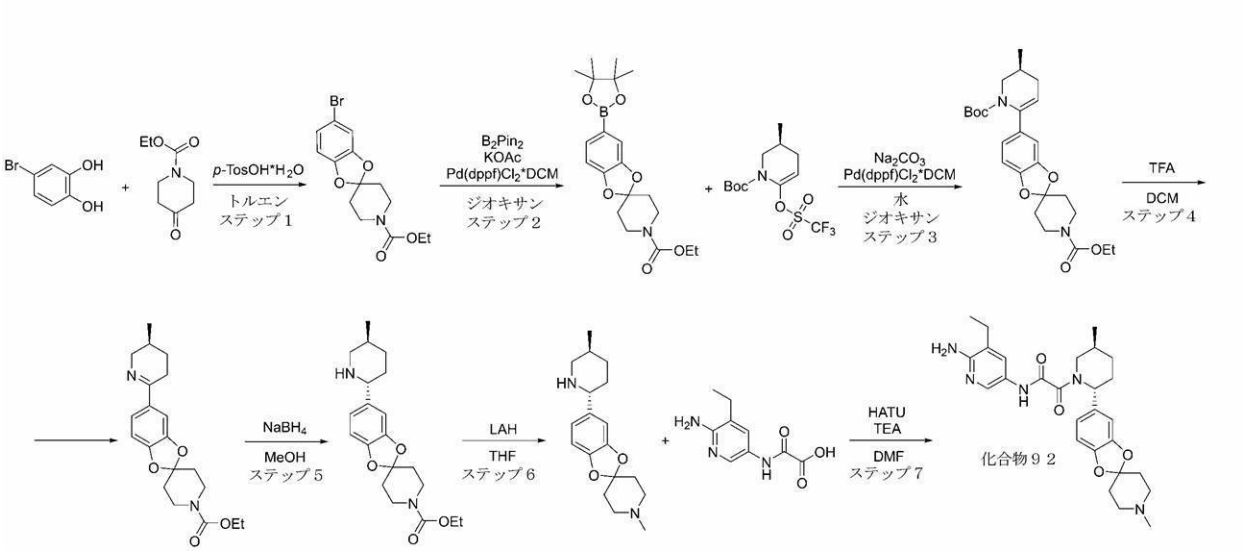
化合物３９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．７３　－　１．０３　（ｍ，　３Ｈ），　１．０７　－　１．１３　（ｍ，　３Ｈ），　１．２６　－　１．３８　（ｍ，　１Ｈ），　１．５８　－　１．７７　（ｍ，　２Ｈ），　１．７９　－　１．９３　（ｍ，　１Ｈ），　１．９４　－　２．１４　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５　－　２．２２　（ｍ，　１Ｈ），　２．２２　－　２．２５　（ｍ，　３Ｈ），　２．２５　－　２．３０　（ｍ，　１Ｈ），　２．３２　－　２．３７　（ｍ，　２Ｈ），

２．３７　－　２．４４　（ｍ，　２Ｈ），　２．６７　－　２．８０　（ｍ，　２Ｈ），
３．２１　－　３．２４　（ｍ，　１Ｈ），　３．４９　－　４．０１　（ｍ，　１Ｈ），
４．８０　－　４．９０　（ｍ，　１Ｈ），　５．０９　－　５．５７　（ｍ，　１Ｈ），
５．５７　－　５．６９　（ｍ，　２Ｈ），　６．６９　－　６．８２　（ｍ，　２Ｈ），
６．８４　－　６．９３　（ｍ，　１Ｈ），　７．２２　－　７．３１　（ｍ，　１Ｈ），
７．４２　－　７．５２　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　８．１２　（ｍ，　１Ｈ），
１０．４７　－　１０．５７　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４６５．２；実測値　４６６．２；Ｒｔ＝１．８７７分．

実施例９０．化合物９２　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１’－メチルスピロ［ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－２，４’－ピペリジン］－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化１４０】



ステップ１：５－ブロモスピロ［ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－２，４’－ピペリジン］－１’－カルボキシレートの合成

４－ブロモベンゼン－１，２－ジオール（２４．８ｇ、１３１．２１ｍｍｏｌ）、及びエチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（２２．４６ｇ、１３１．２１ｍｍｏｌ）を、トルエン（２５０ｍＬ）中で混合し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２．５０ｇ、１３．１２ｍｍｏｌ、２．０１ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物をＤｅａｎ－Ｓｔａｒｋトラップ下で一晩還流した。反応混合物を冷却し、水性$NaHCO_3$（２＊１００ｍｌ）で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（勾配、０％～１００％のヘキサン中のＭＴＢＥ）により精製して、エチル５－ブロモスピロ［１，３－ベンゾジオキソール－２，４’－ピペリジン］－１’－カルボキシレート（４．６２ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１０．２９％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３４２．２；実測値　３４３．２；Ｒｔ＝１．４２１分．

ステップ２：エチル５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）スピロ［ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－２，４’－ピペリジン］－１’－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ１によって調製した。収率：２．１３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３８９．２；実測値　３９０．２；Ｒｔ＝１．６６２分．

ステップ３：（Ｓ）－エチル５－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－メチル

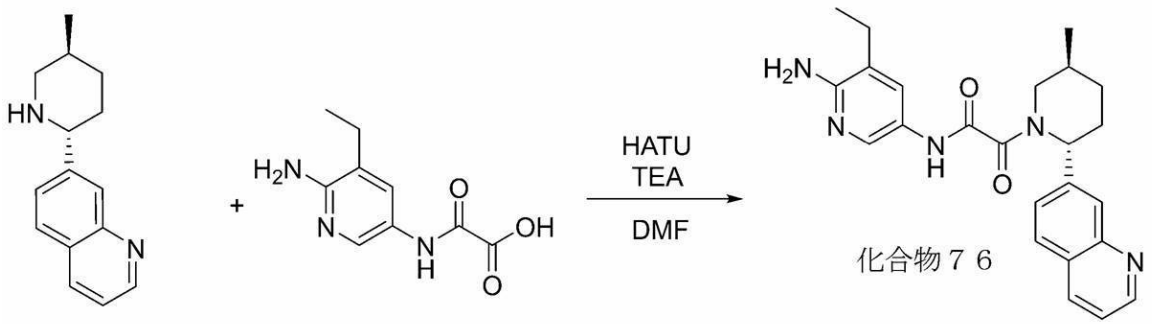
－１，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）スピロ［ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－２，４’－ピペリジン］－１’－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ２によって調製した。収率：１．０９ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３５８．２；実測値 ３５９．２；Ｒｔ＝１．５９７分．
ステップ４：（Ｓ）－エチル５－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）スピロ［ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－２，４’－ピペリジン］－１’－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ３によって調製した。収率：０．９８２ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３５８．２；実測値 ３５９．２；Ｒｔ＝１．０４７分．
ステップ５：エチル５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）スピロ［ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－２，４’－ピペリジン］－１’－カルボキシレートの合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ４によって調製した。収率：０．７２１ｇの粗製物。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３６０．２；実測値 ３６１．２；Ｒｔ＝１．０７３分．
ステップ６：１’－メチル－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）スピロ［ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－２，４’－ピペリジン］の合成
リチウムアルミニウムテトラハイドライド（３７９．６０ｍｇ、１０．００ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２５ｍＬ）に懸濁し、得られた混合物を加熱還流した。ＴＨＦ（５ｍＬ）中のエチル５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］スピロ［１，３－ベンゾジオキソール－２，４’－ピペリジン］－１’－カルボキシレート（７２１ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）の溶液を、穏やかな還流を維持しながら、前の混合物に滴下して加えた。添加が完了した後、反応混合物を一晩還流した。反応混合物を氷浴中で冷却し、水（０．３８ｍＬ）を慎重に滴下して加え、続いてＫＯＨ水溶液（０．３８ｍＬ）及び水（０．７６ｍＬ）を加えた。添加が完了した後、得られた混合物を３０分間撹拌し、濾過した。濾過ケーキをＴＨＦですすぎ、濾液を真空中で濃縮して、１’－メチル－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］スピロ［１，３－ベンゾジオキソール－２，４’－ピペリジン］（５８９ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、９７．３７％収率）を得た。
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３０２．２；実測値 ３０３．２；Ｒｔ＝０．６７４分．
ステップ７：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１’－メチルスピロ［ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－２，４’－ピペリジン］－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物９２）の合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ａによって調製した。収率：１２７．３ｍｇ（３９．００％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分 ２５－５０％ 水－ＭｅＯＨ＋NH_3 ３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＯＨ）。
化合物９２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ（ｐｐｍ） ０．７５ － １．０４ （ｍ，３Ｈ），１．０６ － １．１４ （ｍ，３Ｈ），１．２２ － １．３７ （ｍ，１Ｈ），１．５５ － １．８６ （ｍ，２Ｈ），１．８６ － １．９７ （ｍ，５Ｈ），１．９７ － ２．２０ （ｍ，２Ｈ），２．２１ （ｓ，３Ｈ），２．３１ － ２．４４ （ｍ，３Ｈ），２．５０ － ２．５８ （ｍ，２Ｈ），２．７２ － ３．２４ （ｍ，１Ｈ），３．３９ －

３．９８　（ｍ，　１Ｈ），　４．９４　－　５．５１　（ｍ，　１Ｈ），　５．５３　－　５．７１　（ｍ，　２Ｈ），　６．７０　－　６．７７　（ｍ，　１Ｈ），　６．７８　－　６．９１　（ｍ，　２Ｈ），　７．３４　－　７．５５　（ｍ，　１Ｈ），　７．９２　－　８．１１　（ｍ，　１Ｈ），　１０．４３　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４９３．２；実測値　４９４．２；Ｒｔ＝２．１４３分．

実施例９１．化合物７６　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（キノリン－７－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化１４１】



一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ａによって調製した。収率：１６１ｍｇ（４４．５３％）。

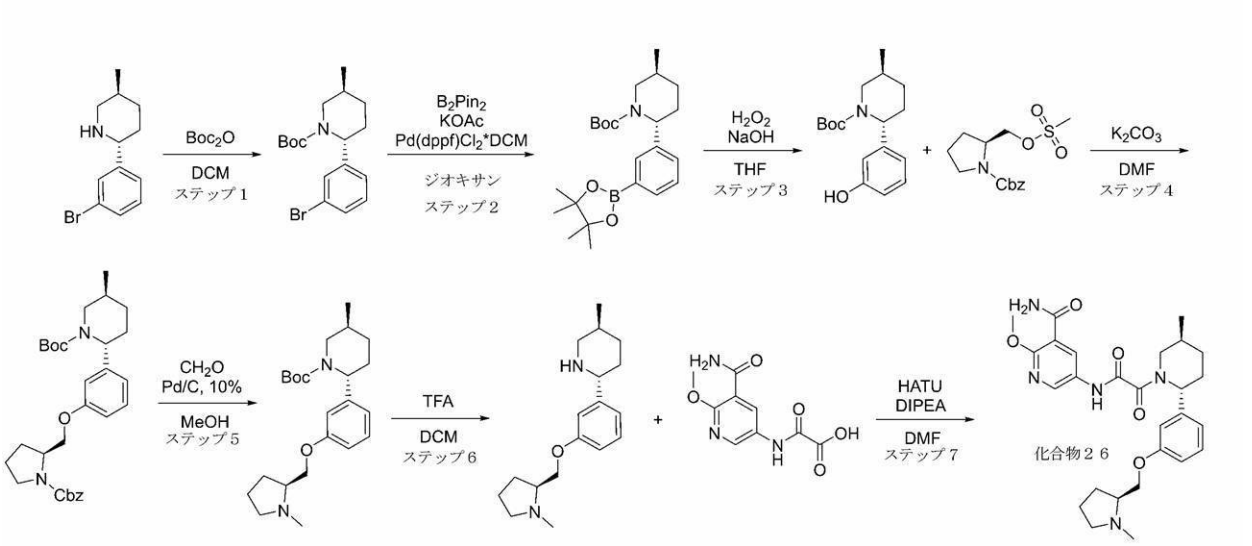
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　１５－１５－４５％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　NH_4OH；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。

化合物７６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　０．７２　－　１．１４　（ｍ，　６Ｈ），　１．３６　－　１．４２　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　－　１．９２　（ｍ，　２Ｈ），　２．１１　－　２．４１　（ｍ，　４Ｈ），　２．８０　－　２．８２　（ｍ，　１Ｈ），　３．５３　－　４．１０　（ｍ，　１Ｈ），　５．３９　－　５．７７　（ｍ，　３Ｈ），　７．４４　－　７．６４　（ｍ，　３Ｈ），　７．９３　－　８．１１　（ｍ，　３Ｈ），　８．３３　－　８．３６　（ｍ，　１Ｈ），　８．８９　（ｓ，　１Ｈ），　１０．５５　－　１０．６３　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４１７．２；実測値　４１８．２；Ｒｔ＝１．８３０分．

実施例９２．化合物２６　２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化１４２】



ステップ１：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ブロモフェニル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－ブロモフェニル）－５－メチルピペリジン（３．２６ｇ、１２．８３ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（２．８０ｇ、１２．８３ｍｍｏｌ、２．９４ｍＬ）を２５℃で少しずつ加え、２時間撹拌した。得られた溶液を蒸発させて乾燥させ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－ブロモフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（４．７ｇ、粗製）を黄色のガムとして得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２５４．２；実測値　２５５．２；Ｒｔ＝１．７４７分．

ステップ２：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ１によって調製した。収率：６．５ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　３０１．２；実測値　３０２．２；Ｒｔ＝１．８３５分．

ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ヒドロキシフェニル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６．５ｇ、１６．２０ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（６５ｍＬ）に溶解し、３５％過酸化水素（２．３６ｇ、２４．２９ｍｍｏｌ、２．１５ｍＬ、３５％純度）を室温で慎重に滴下して加えた。添加が完了した後、反応混合物を１時間撹拌し、水酸化ナトリウム、パール（１．０４ｇ、２５．９１ｍｍｏｌ、４８６．６３μＬ）の水溶液を室温で滴下して加えた。添加が完了した後、反応混合物を１時間撹拌した。反応混合物をクエン酸で酸性化し、得られた混合物を分離漏斗に移した。有機層を分離し、水層をＭＴＢＥ（２＊４０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水性亜硫酸ナトリウムで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（６ｇ、粗製）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－ｔ－Ｂｕ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２３５．２；実測値　２３６．２；Ｒｔ＝１．３６７分．

ステップ４：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（（（Ｓ）－１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）－５－メチルピペ

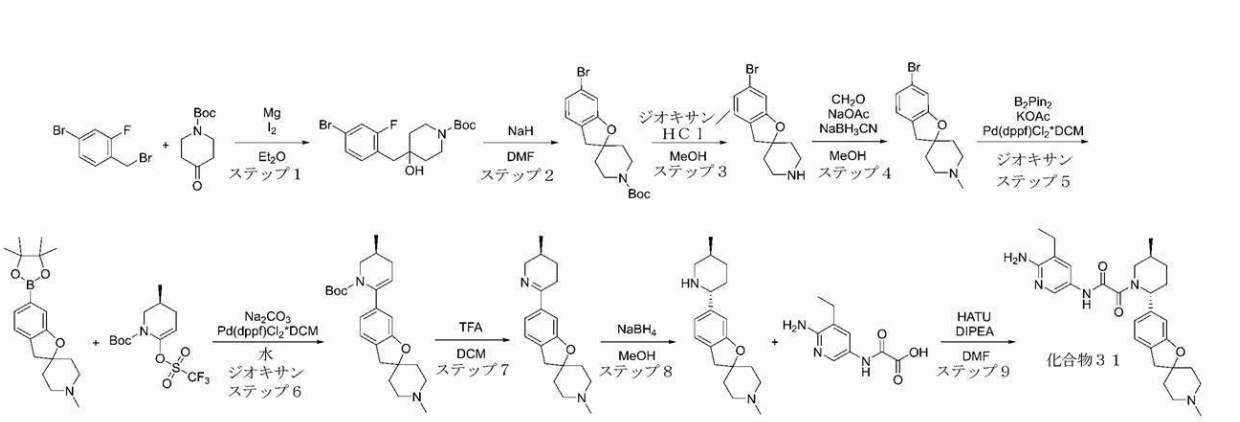
リジン－１－カルボキシレートの合成
　ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－ヒドロキシフェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）、ベンジル（２Ｓ）－２－（メチルスルホニルオキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２．８０ｇ、８．９２ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム、無水物、９９％（１．９０ｇ、１３．７３ｍｍｏｌ、８２８．４８μＬ）を、ＤＭＦ（２５ｍＬ）中で一緒に混合し、８１℃で３６時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＡｃ／H_2Oに溶解し、ＥｔＯＡｃ層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し（３回）、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をＦＣＣ（０％～１００％のヘキサン中のＭＴＢＥ）により精製した。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［［（２Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニルピロリジン－２－イル］メトキシ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５５ｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１５．７５％収率）を褐色のガムとして得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　４０８．２；実測値　４０９．２；Ｒｔ＝１．６８９分．
ステップ５：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル５－メチル－２－（３－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成
　ＭｅＯＨ（１６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［［（２Ｓ）－１－ベンジルオキシカルボニルピロリジン－２－イル］メトキシ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５５ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（１６２．３４ｍｇ、５．４１ｍｍｏｌ、１４９．８９μＬ）の溶液を、H_2（１ａｔｍ）下、２０℃で６０時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．３ｇ、７７２．１２μｍｏｌ、７１．４１％収率）を褐色のガムとして得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３８８．２；実測値　３８９．２；Ｒｔ＝１．１１４分．
ステップ６：（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）ピペリジンの合成
　ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（０．３ｇ、７７２．１２μｍｏｌ）を、ＴＦＡ（５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭ（５ｍＬ）をそれに加えた。得られた混合物を１時間撹拌した。反応混合物をK_2CO_3水溶液に注ぎ、得られた混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。得られた生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［３－［［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］メトキシ］フェニル］ピペリジン（０．２５ｇ、粗製）を褐色のガムとして得た。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２８８．２；実測値　２８９．２；Ｒｔ＝０．６６７分．
ステップ７：２－メトキシ－５－（２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（３－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド（化合物２６）の合成
　一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ｂによって調製した。収率：５ｍｇ（１．１３％）。
　ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分　１０－４０％　ＭｅＯＨ＋NH_3　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

化合物２６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　（ｐｐｍ）　０．９６　－　１．０４　（ｍ，　３Ｈ），　１．２５　－　１．３７　（ｍ，　１Ｈ），　１．５１　－　１．６９　（ｍ，　３Ｈ），　１．８３　－　２．０５　（ｍ，　３Ｈ），　２．１２　－　２．２１　（ｍ，　２Ｈ），　２．２２　－　２．３６　（ｍ，　３Ｈ），　２．７６　－　２．９６　（ｍ，　３Ｈ），　３．７７　－　３．８２　（ｍ，　１Ｈ），　３．９２　－　３．９７　（ｍ，　３Ｈ），　３．９７　－　４．０４　（ｍ，　１Ｈ），　５．０６　－　５．６８　（ｍ，　１Ｈ），　６．７３　－　６．９３　（ｍ，　３Ｈ），　７．２２　－　７．３６　（ｍ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．７９　（ｍ，　２Ｈ），　８．３５　－　８．４９　（ｍ，　１Ｈ），　８．４９　－　８．６１　（ｍ，　１Ｈ），　８．６２　－　８．７９　（ｍ，　１Ｈ），　９．２６　－　９．５３　（ｍ，　１Ｈ），　１０．９５　－　１１．１７　（ｍ，　１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　５０９．２；実測値　５１０．２；Ｒｔ＝２．６２１分．

実施例９３．化合物３１　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１’－メチル－３Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド

【化１４３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレートの合成

Ｅｔ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）中のマグネシウム（１．３６ｇ、５５．９９ｍｍｏｌ）及びヨウ素（１８９．４６ｍｇ、７４６．４９μｍｏｌ）の溶液に、還流下で４－ブロモ－１－（ブロモメチル）－２－フルオロ－ベンゼン（１０ｇ、３７．３２ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、３０分間撹拌した。Ｅｔ$_2$Ｏ中のｔｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（７．４４ｇ、３７．３２ｍｍｏｌ）の溶液に、グリニャール試薬を－７８℃で加え、反応物を室温で一晩撹拌した。水及びＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（４－ブロモ－２－フルオロ－フェニル）メチル］－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１２ｇ、３０．９１ｍｍｏｌ、８２．８０％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２８７．２；実測値　２８８．２；Ｒｔ＝１．５６６分．

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル６－ブロモ－３Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］－１’－カルボキシレートの合成

ＤＭＦ（７５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［（４－ブロモ－２－フルオロ－フェニル）メチル］－４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボキシレート（１２ｇ、３０．９１ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＭＦ中の水素化ナトリウム（油分散液中）鉱油中６０％分散液（１．４２ｇ、６１．８１ｍｍｏｌ）の懸濁液に滴下して加えた。反応混合物を一晩加熱還流した。室温まで冷却した後、それを蒸発させ、ＤＣＭ及び水を加えた。有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２０ｇの

粗生成物を油として得た。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$／ＭＴＢＥ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－ブロモスピロ［３Ｈ－ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］－１’－カルボキシレート（１．５ｇ、４．０７ｍｍｏｌ、１３．１８％収率）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２６７．２；実測値　２６８．２；Ｒｔ＝１．５７５分．

ステップ３：６－ブロモ－３Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］の合成

ｔｅｒｔ－ブチル６－ブロモスピロ［３Ｈ－ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］－１’－カルボキシレート（１．５ｇ、４．０７ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、ジオキサン／ＨＣｌ（４．０７ｍｍｏｌ、５ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。次いで、それを蒸発させて、６－ブロモスピロ［３Ｈ－ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］（０．９ｇ、２．９５ｍｍｏｌ、７２．５４％収率、ＨＣｌ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２６７．２；実測値　２６８．２；Ｒｔ＝０．８８７分．

ステップ４：６－ブロモ－１’－メチル－３Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］の合成

７～８％ＭｅＯＨで安定させた３７％ｗ／ｗホルムアルデヒド水溶液（１７７．４３ｍｇ、５．９１ｍｍｏｌ、１６３．８３μＬ）、及び酢酸ナトリウム（４８４．７５ｍｇ、５．９１ｍｍｏｌ、３１７．２５μＬ）を、ＭｅＯＨ（４９．５２ｍＬ）中の６－ブロモスピロ［３Ｈ－ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］（０．９ｇ、２．９５ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）の溶液に加え、得られた混合物を、２５℃で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３７１．３５ｍｇ、５．９１ｍｍｏｌ）をそれに加えた。その後、１６時間撹拌を続けた。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を１５％K_2CO_3水溶液（３０ｍｌ）とＤＣＭ（５０ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、固体Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、６－ブロモ－１’－メチル－スピロ［３Ｈ－ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］（０．８ｇ、２．８４ｍｍｏｌ、９５．９６％収率）を残した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２８２．２；実測値　２８３．２；Ｒｔ＝０．９０４分．

ステップ５：１’－メチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］の合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ１によって調製した。収率：０．９ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３２９．２；実測値　３３０．２；Ｒｔ＝１．０４７分．

ステップ６：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－６－（１’－メチル－３Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］－６－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ２によって調製した。収率：１ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３９８．２；実測値　３９９．２；Ｒｔ＝１．１４０分．

ステップ７：（Ｓ）－１’－メチル－６－（５－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）－３Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］の合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ３によって調製した。収率：０．６ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　２９８．２；実測値　２９９．２；Ｒｔ＝０．５１３分．

ステップ８：１’－メチル－６－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）－３Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］の合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ４によって調製した。収率：０．３ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^+$　ｍ／ｚ：計算値　３００．２；実測値　３０１．２；Ｒｔ＝０．６６７分．

ステップ９：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－（１’－メチル－３Ｈ－スピロ［ベンゾフラン－２，４’－ピペリジン］－６－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物３１）の合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ｂによって調製した。収率：２３．８ｍｇ（４．１２％）。

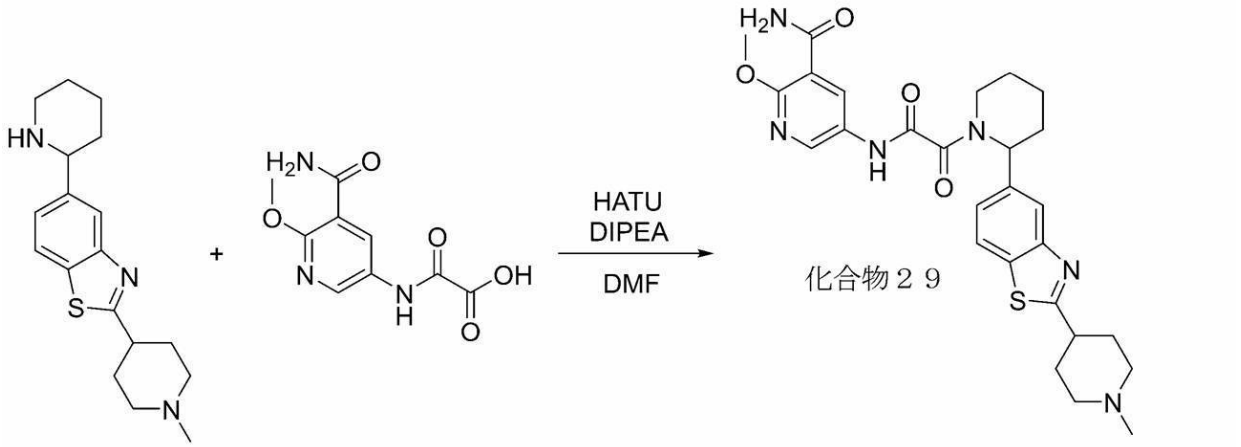
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分 ２５－５０％ ＭｅＣＮ＋ＦＡ ３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ ４ｍｌ／分 ＭｅＣＮ）。

化合物３１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）０．９８－１．０４（ｍ，３Ｈ），１．０７－１．１３（ｍ，３Ｈ），１．２８－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．３６（ｍ，７Ｈ），２．３８－２．４２（ｍ，３Ｈ），２．７４－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．９３－４．０８（ｍ，１Ｈ），５．０６－５．５６（ｍ，１Ｈ），５．５７－５．６７（ｍ，２Ｈ），６．１４－６．２０（ｍ，１Ｈ），６．６５－６．７５（ｍ，１Ｈ），６．７５－６．８４（ｍ，１Ｈ），７．００－７．０５（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５３（ｍ，１Ｈ），８．００－８．０９（ｍ，１Ｈ），９．２２－９．４９（ｍ，１Ｈ），１０．３８－１０．５２（ｍ，１Ｈ）．

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ４９１．２；実測値 ４９２．２；Ｒｔ＝０．６６９分．

実施例９４．化合物２９ ２－メトキシ－５－（２－（２－（２－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－５－イル）ピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド）ニコチンアミド

【化１４４】



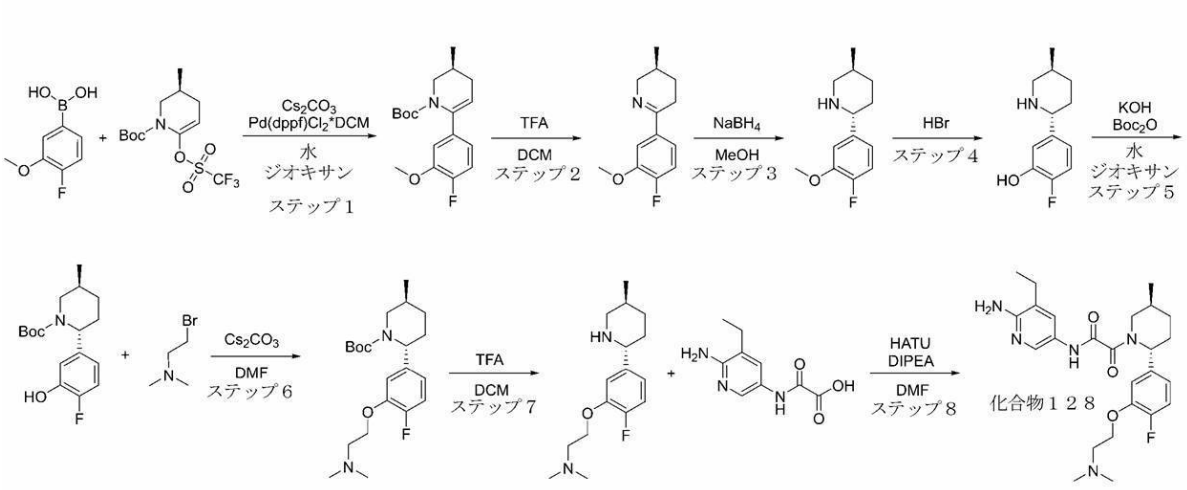
２－（１－メチルピペリジン－４－イル）－５－（ピペリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾールの合成は一般的な手順スキーム７．１ステップ４によるものである。収率：０．６ｇの粗製物。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値 ３１５．２；実測値 ３１６．２；Ｒｔ＝０．５１７分．

一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ｂによって調製した。収率：１６３ｍｇ（３１．９４％）。

ＨＰＬＣ条件：カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８ １００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；２－１０分 ３５－５０％ 水－ＭｅＯＨ＋ＮＨ$_{3}$；（ローディングポンプ ４ｍ

ｌ／分　ＭｅＯＨ）。
化合物２９：
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　（ｐｐｍ）　１．４３　－　１．４９　（ｍ，　１Ｈ），　１．５４　－　１．６９　（ｍ，　３Ｈ），　１．６８　－　１．９９　（ｍ，　４Ｈ），　１．９９　－　２．１０　（ｍ，　５Ｈ），　２．５３　－　２．６４　（ｍ，　２Ｈ），　２．８１　－　２．８６　（ｍ，　２Ｈ），　２．９９　－　３．１１　（ｍ，　２Ｈ），　３．６８　－　３．７７　（ｍ，　０．７Ｈ），　３．９０　－　３．９７　（ｍ，　３Ｈ），　４．２７　－　４．３４　（ｍ，　０．３Ｈ），　５．２７　－　５．８１　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．４４　（ｍ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．７８　（ｍ，　２Ｈ），　７．８６　－　７．９２　（ｍ，　１Ｈ），　８．０２　－　８．１１　（ｍ，　１Ｈ），　８．４０　－　８．６１　（ｍ，　２Ｈ），　１１．１１　（ｓ，　１Ｈ）．
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５３６．２；実測値　５３７．２；Ｒｔ＝１．８１０分．
実施例９５．化合物１２８　Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－フルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド
【化１４５】



ステップ１：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－フルオロ－３－メトキシフェニル）－３－メチル－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
　一般的な手順スキーム７．１ステップ２によって調製した。収率：１０．６ｇの粗製物。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２１．２；実測値　２２２．２；Ｒｔ＝１．５６７分．
ステップ２：（Ｓ）－６－（４－フルオロ－３－メトキシフェニル）－３－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリジンの合成
　一般的な手順スキーム７．１ステップ３によって調製した。収率：５．６ｇの粗製物。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２１．２；実測値　２２２．２；Ｒｔ＝０．８０６分．
ステップ３：（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロ－３－メトキシフェニル）－５－の合成
　一般的な手順スキーム７．１ステップ４によって調製した。収率：４．５ｇの粗製物。
　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　２２３．２；実測値　２２４．２；Ｒｔ＝０．８５０分．
ステップ４：２－フルオロ－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノールの合成

（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロ－３－メトキシ－フェニル）－５－メチル－ピペリジン（４．５０ｇ、２０．１５ｍｍｏｌ）に臭化水素（３３．９７ｇ、２０１．５４ｍｍｏｌ、４８％純度）（水溶液）を加え、２４時間加熱した。完了したら、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色の状態として得た。所望の生成物２－フルオロ－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェノール（５．５ｇ、１８．９５ｍｍｏｌ、９４．０５％収率、ＨＢｒ）を褐色の状態として単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２０９．２；実測値　２１０．２；Ｒｔ＝０．６５７分．

ステップ５：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－フルオロ－３－ヒドロキシフェニル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ジオキサン（１０．７１ｍＬ）／水（１０．７１ｍＬ）中の２－フルオロ－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］フェノール（３．３ｇ、１１．３７ｍｍｏｌ、ＨＢｒ）の撹拌溶液に、水酸化カリウム（１．９１ｇ、３４．１２ｍｍｏｌ、９３６．５０μＬ）を加え、反応混合物を０℃まで冷却し、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボネート（２．６１ｇ、１１．９４ｍｍｏｌ、２．７４ｍＬ）を滴下して加えた。得られた反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。完了したら、反応混合物を蒸発させ、次いでＤＣＭ／H_2O（１００ｍｌ／１００ｍｌ）で抽出し、有機層を水（４０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、蒸発させた。所望の生成物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロ－３－ヒドロキシ－フェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、７．４３ｍｍｏｌ、６５．３７％収率）を単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３０９．２；実測値　３１０．２；Ｒｔ＝１．５１０分．

ステップ６：（２Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－フルオロフェニル）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシレートの合成

ＤＭＦ（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（４－フルオロ－３－ヒドロキシ－フェニル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－エタンアミン（８．６６ｇ、３７．１７ｍｍｏｌ、ＨＢｒ）、及び炭酸セシウム（２４．２２ｇ、７４．３４ｍｍｏｌ）をそれぞれ８０℃で加えた。得られた反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了したら、反応混合物を１５０ｍＬの水でクエンチした。水相を１００ｍＬのＭＴＢＥで抽出した。合わせた有機相を５０ｍＬの水、５０ｍＬのブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を褐色の状態として得た。所望の生成物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－［３－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］－４－フルオロ－フェニル］－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、３．４２ｍｍｏｌ、４５．９６％収率）を褐色の状態として単離した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３８０．２；実測値　３８１．２；Ｒｔ＝１．２７７分．

ステップ７：２－（２－フルオロ－５－（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－２－イル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミンの合成

一般的な手順スキーム７．１ステップ３によって調製した。収率：２９ｍｇ（３．０３％）。

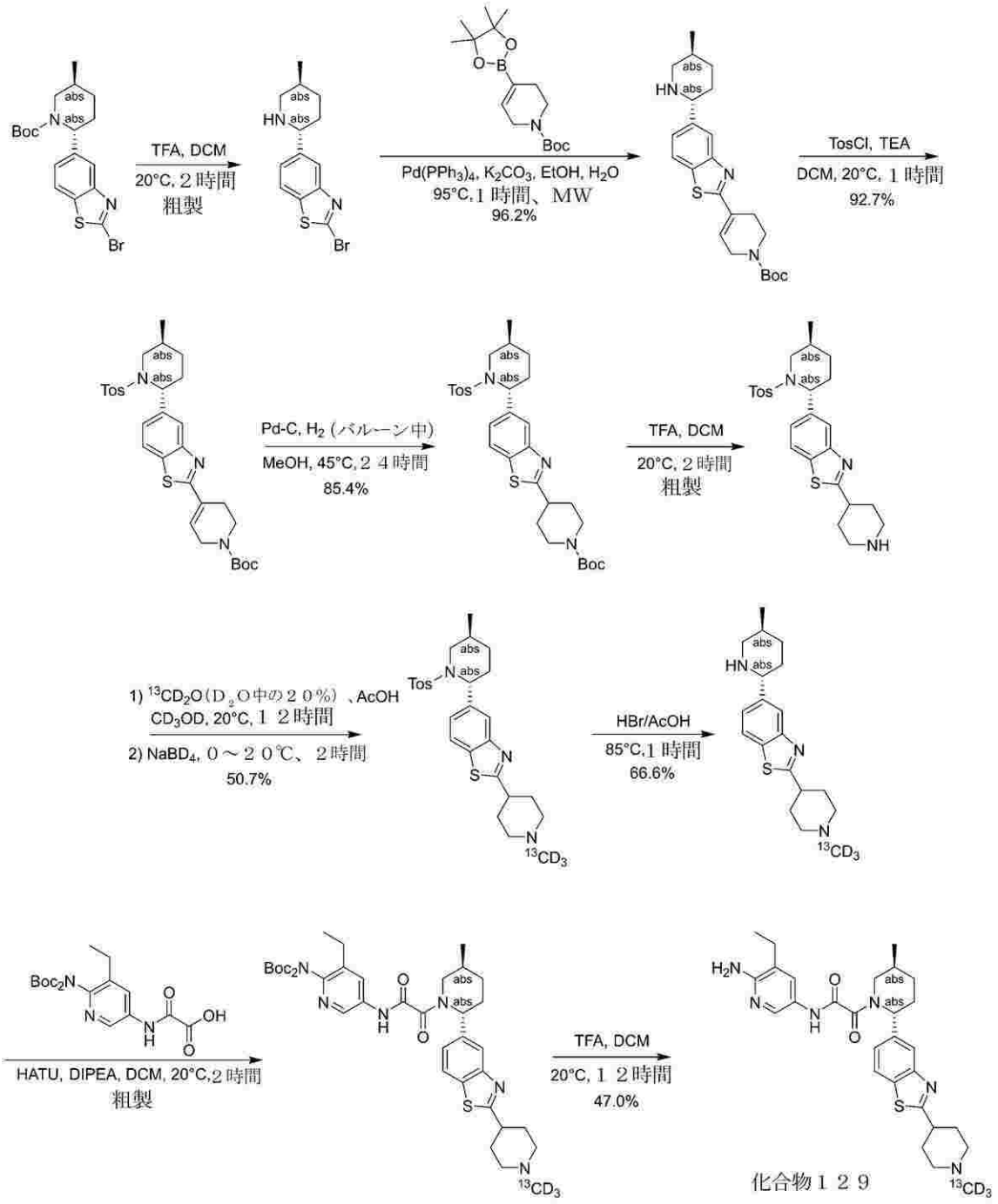
ＨＰＬＣ条件：カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１００＊２０ｍｍ、５マイクロメートル；０－１－６分　５０－５０－６５％　水－ＭｅＯＨ＋０．１％　NH_4OH；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＯＨ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　２８０．２；実測値　２８１．２；Ｒｔ＝１．３３１分．

ステップ８：Ｎ－（６－アミノ－５－エチルピリジン－３－イル）－２－（（２Ｒ，５Ｓ）－２－（３－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－４－フルオロフェニル）－５－メ

チルピペリジン－１－イル）－２－オキソアセトアミド（化合物１２８）の合成
一般的な手順スキーム７．１ステップ５Ｂによって調製した。収率：１４．９ｍｇ（２７．８３％）。
ＨＰＬＣ条件：カラム：Ｃｈｒｏｍａｔｏｒｅｘ　Ｃ１８　１００＊１９ｍｍ、５マイクロメートル；０－５分　０－３０％　水－ＭｅＣＮ＋０．１％　ＦＡ　３０ｍｌ／分；（ローディングポンプ　４ｍｌ／分　ＭｅＣＮ）。
化合物１２８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（６００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　（ｐｐｍ）　１．００　（ｍ，　３Ｈ），　１．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３０　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８　（ｍ，　１Ｈ），　１．８８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　２．１９　（ｍ，　６Ｈ），　２．３８　（ｍ，　３Ｈ），　２．６２　（ｍ，　２Ｈ），　３．７３　（ｍ，　２Ｈ），　４．１０　（ｍ，　２Ｈ），　５．３１　（ｍ，　１Ｈ），　５．６２　（ｍ，　２Ｈ），　６．８７　（ｍ，　１Ｈ），　７．０４　（ｍ，　１Ｈ），　７．１９　（ｍ，　１Ｈ），　７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　８．０２　（ｍ，　１Ｈ），　１０．５２　（ｍ，　１Ｈ）．
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：［Ｍ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　４７１．２；実測値　４７２．２；Ｒｔ＝２．０６０分．
実施例９６．化合物１２９　Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリジュウテリオ（１^{13}Ｃ）メチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド

【化１４６】



ステップ１：２－ブロモ－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（２－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－５－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）、及びＴＦＡ（４．３ｍＬ、５５．９ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、次いで飽和K_2CO_3水溶液でｐＨ＝９に調節した。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－ブロモ－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（１．７ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ＥｔＯＨ（１２ｍＬ）及びH_2O（５ｍＬ）中の２－ブロモ－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（１．８ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）、及びｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．１５ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）の混合物に、$Pd(PPh_3)_4$（６６９ｍｇ、０．５７９ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２．４０ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をマイクロ波下、９５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ＊２）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量：３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、９６．２％収率）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　４１４．２、実測値　４１４．３．

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートの合成

ＤＣＭ（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．２ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（２．２０ｍＬ、１５．８ｍｍｏｌ）、及び４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１．２３ｇ、６．４６ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。得られた混合物を２０℃で１時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；４０ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～２０％のＥｔＯＡｃを含む石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．８ｇ、９２．７％収率）を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ｐｐｍ ７．７１ － ７．８３（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ８．３ Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．１７ － ７．２７（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．１７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．６４ － ３．７２（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｂｒ ｄｄ，Ｊ ＝ １２．８，５．８ Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．３０ － ２．３９（ｍ，３Ｈ），２．０４（ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ，２Ｈ），１．８６（ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ４．８ Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ５．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．３９ － １．５９（ｍ，１０Ｈ），１．２６（ｓ，２Ｈ），１．１４ － １．２２（ｍ，２Ｈ），０．８９（ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値　５６８．２、実測値　５６８．４．

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジ

ン－１－カルボキシレートの合成
　ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（２．８ｇ、４．９３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ／Ｃ（２．８０ｇ、５０ｗｔ％の水を含む１０ｗｔ％のＰｄ）の混合物を水素下（バルーン中）、４５℃で２４時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．４ｇ、８５．４％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　ｍ／ｚ：計算値　５７０．２、実測値　４７０．３．Ｂｏｃ分解質量．
ステップ５：２－（４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成
　ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．４ｇ、４．２１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）、及びＴＦＡ（３．２６ｍＬ、４２．３ｍｍｏｌ）の混合物を、２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を$ＮＨ_3$－$Ｈ_2Ｏ$（１２Ｎ）でｐＨ＝８に調整した。得られた混合物を水（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（２ｇ、粗製）を黄色の固体として得て、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。
ステップ６：５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－２－［１－（トリジュウテリオ（$１^{13}Ｃ$）メチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成
　$ＣＤ_3ＯＤ$（２０ｍＬ）中の２－（４－ピペリジル）－５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（１．９ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＡｃＯＨ（０．２２８ｍＬ、４．０５ｍｍｏｌ）、及び$^{13}ＣＤ_2Ｏ$（$Ｄ_2Ｏ$中の２０％）（３．５５ｇ、２１．５ｍｍｏｌ、２０％純度）を加えた。得られた混合物を２０℃で１２時間撹拌した。$ＮａＢＤ_4$（５００ｍｇ、１１．９５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；１２ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１３％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－２－［１－（トリジュウテリオ（$１^{13}Ｃ$）メチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（１ｇ、５０．７％収率）を白色固体として得た。$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　メタノール－$ｄ_4$）　δ　ｐｐｍ　７．７７　－　７．８６　（ｍ，２Ｈ），　７．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．３５　（ｄｄ，Ｊ　＝　８．４，　１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄ，　Ｊ　＝　８．０　Ｈｚ，　２Ｈ），　４．７９　（ｔ，　Ｊ　＝　５．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．６３　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．８，　３．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．２９　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），３．０６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．８，　５．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　２．７４　（ｂｒｔ，　Ｊ　＝　１１．９　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．３８　（ｓ，　３Ｈ），　２．２７　－２．３５　（ｍ，　２Ｈ），　１．９８　－　２．１８　（ｍ，　４Ｈ），　１．９４　（ｓ，　２Ｈ），　１．８５　（ｂｒ　ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．８，　４．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．６８　（ｔｄ，　Ｊ　＝　９．０，　４．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　１．１８　（

ｔｄ，Ｊ＝６．７，４．１Ｈｚ，１Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　４８８．２、実測値　４８８．３；３Ｄ比：９６．５８％．

ステップ７：５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［１－（トリジュウテリオ（１^{13}Ｃ）メチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾールの合成

ＨＢｒ／ＡｃＯＨ（１．２３ｍｍｏｌ、４ｍＬ）中の５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－１－（ｐ－トリルスルホニル）－２－ピペリジル］－２－［１－（トリジュウテリオ（１^{13}Ｃ）メチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（９００ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）の混合物を、８５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、ＨＢｒ／ＡｃＯＨを除去し、飽和Na_2CO_3水溶液でｐＨ＝９に調節した。溶液を２５℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（１００ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（ＤＣＭ　ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（カラム：ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｐｈｅｒｃｉａｌ　C_{18}、４０ｇ、４０－６０μｍ、１２０Å；０～６０％のＭｅＣＮを含むＭｅＣＮ／水（０．０５ｖ％NH_3－H_2O）、３５ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製した。画分を減圧下で濃縮し、次いで一晩凍結乾燥して、５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［１－（トリジュウテリオ（１^{13}Ｃ）メチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（４１０ｍｇ、６６．６％収率）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ｍ／ｚ：計算値　３３４．２、実測値　３３４．２；３Ｄ比：９５．９６％．

ステップ８：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリジュウテリオ（１^{13}Ｃ）メチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメートの合成

ＤＣＭ（８ｍＬ）中の５－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－ピペリジル］－２－［１－（トリジュウテリオ（１^{13}Ｃ）メチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール（３００ｍｇ、０．９００ｍｍｏｌ）、２－［［６－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－エチル－３－ピリジル］アミノ］－２－オキソ－酢酸（３７０ｍｇ、０．９０４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（４１０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．４７０ｍＬ、２．７０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水（５０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ＊３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）；２０ｇ　ＡｇｅｌａＦｌａｓｈ（登録商標）シリカフラッシュカラム、０～１０％のＭｅＯＨを含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ、流量＝３０ｍＬ／分、２５４ｎｍ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリジュウテリオ（１^{13}Ｃ）メチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート（７００ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。

ステップ９：Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリジュウテリオ（１^{13}Ｃ）メチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（化合物１２９）の合成

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［３－エチル－５－［［２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリジュウテリオ（１^{13}Ｃ）メチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセチル］アミノ］－２－ピリジル］カルバメート（７００ｍｇ、０．９６

６ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（２．００ｍＬ、２６．０ｍｍｏｌ）、及びＤＣＭ（５ｍＬ）の混合物を、２０℃で１２時間撹拌した。混合物をNH_3-H_2O（１２Ｎ）でｐＨ＝９に調整した。混合物を減圧下で濃縮して、（カラム：ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）Ｓｐｈｅｒｃｉａｌ C_{18}、２５ｇ、４０～６０μｍ、１２０Å；０～４５％のＭｅＣＮを含むＭｅＣＮ／水（０．５％NH_3-H_2O）、２５ｍＬ／分、２２０ｎｍ）により精製して、Ｎ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリジュウテリオ（$1^{13}C$）メチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（１８２．２ｍｇ、３６．０％収率）、及びＮ－（６－アミノ－５－エチル－３－ピリジル）－２－オキソ－２－［（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチル－２－［２－［１－（トリジュウテリオ（$1^{13}C$）メチル）－４－ピペリジル］－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル］－１－ピペリジル］アセトアミド（５６ｍｇ、１１．０％収率）を白色の固体として得た。

第１の産物：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4） δ ｐｐｍ ７．８９ － ８．１７ （ｍ，３ Ｈ），７．３９ － ７．６９ （ｍ，２Ｈ），５．４７ － ５．８６ （ｍ，１Ｈ），３．７５ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １３．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．４３ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １２．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．２１ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １１．８ Ｈｚ，３Ｈ），２．４１ － ２．６４ （ｍ，４Ｈ），２．２８ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １１．８ Ｈｚ，４Ｈ），１．９１ － ２．１０ （ｍ，４Ｈ），１．４７ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １０．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．１７ － １．３０ （ｍ，３Ｈ），１．１４ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５２５．３、実測値 ５２５．４；ＨＰＬＣ：１００％@２５４ｎｍ；１００％ｅｅ；３Ｄ比：９５．８％．

第２の産物：^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4） δ ｐｐｍ ７．８６ － ８．２０ （ｍ，３Ｈ），７．４０ － ７．７１ （ｍ，２Ｈ），５．４５ － ５．８５ （ｍ，１Ｈ），３．７６ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １２．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．４３ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １１．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．１７ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．０３ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １０．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．４１ － ２．６１ （ｍ，２Ｈ），２．２０ － ２．３８ （ｍ，６Ｈ），１．９８ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １１．４ Ｈｚ，４Ｈ），１．４７ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ １２．３ Ｈｚ，１Ｈ），１．１１ － １．３１ （ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ｍ／ｚ：計算値 ５２５．３、実測値 ５２５．４；ＨＰＬＣ：１００％@２５４ｎｍ；１００％ｅｅ；３Ｄ比：９５．７７％．

【０２６０】

実施例９７．細胞アッセイ－ＳＤＭＡ細胞内ウエスタンプロトコール

ＨＡＰ１ ＭＴＡＰ－同質遺伝子細胞株ペアをＨｏｒｉｚｏｎ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＨＺＧＨＣ００４８９４ｃ００５）から入手し、加湿した１０％CO_2雰囲気の組織培養インキュベーター内でＤＭＥＭ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ １１９６５）＋ １０％ＦＢＳ（Ｇｅｍｉｎｉ １００－５００）において維持した。ＳＡＭ協同性ＰＲＭＴ５阻害剤であるＧＳＫ３３２６５９５をＳｅｌｌｅｃｋＣｈｅｍから入手し、１０ｍＭのＤＭＳＯストックとして維持した。試験化合物は全て、１０ｍＭのＤＭＳＯストックとして維持する。

【０２６１】

０日目に、ＭＴＡＰインタクト細胞またはＭＴＡＰ欠失細胞を３８４ウェルプレートに播種し、加湿した５％CO_2雰囲気の組織培養インキュベーター内で１６～２４時間インキュベートする。１日目に、Ｔｅｃａｎ Ｄ３００ｅデジタルディスペンサー（ｎ＝４）を使用して試験化合物を規定濃度でウェルに分注し、ＤＭＳＯの体積を調整して最高クラス体積に合わせる。各プレートには、規定濃度のＧＳＫ３３２２６５９５をプレート対照として添加したウェルを含める。加湿した５％CO_2雰囲気の組織培養インキュベーター内で化合物を細胞とともに２４時間インキュベートする。

【０２６２】
２日目に、化合物で処理した細胞を最終濃度４％のホルムアルデヒドで固定化する。次いで、１×ＰＢＳ＋０．１％ Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標） Ｘ－１００で細胞を洗浄／透過処理した後、５％ ヤギ血清／１×ＴＢＳでブロッキングする。次いで、この固定化細胞を一次ＳＤＭＡ抗体カクテル（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ １３２２２）とともに４℃で一晩インキュベートする。
【０２６３】
３日目に、１×ＰＢＳ＋０．１％ Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）Ｘ－１００で細胞を洗浄した後、ＤＲＡＱ５（ＬｉＣｏｒ９２６－３２２１１及びＶＷＲ１０７６１－５０８）を併せて含むＮＩＲ蛍光二次抗体カクテルとともに室温で１時間インキュベートする。１×ＰＢＳ＋０．１％ Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）Ｘ－１００で細胞を洗浄した後、ｄｄＨ２０で再び洗浄する。次いで、ＮＩＲ蛍光撮像装置（ＬｉＣｏｒ Ｏｄｙｓｓｅｙ）を使用してプレートを画像化する。
【０２６４】
データ解析については、ＳＤＭＡシグナルをＤＲＡＱ５シグナルに対して正規化する。１μＭのＧＳＫ３３２６５９５で処理したウェルから得られるシグナルによってアッセイバックグラウンドを決定し、各ウェルから差し引く。ＭＴＡＰインタクト細胞株及びＭＴＡＰ欠失細胞株について独立して、ＤＭＳＯ対照ウェルに対する％としてデータをプロットし、最大効果を０として４パラメーターロジスティック（４－ＰＬ）ヒル式にフィッティングさせる。フィッティングは、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍを使用するか、またはカスタムデータ解析プロトコールの一部としてのＤｏｔｍａｔｉｃｓ Ｓｔｕｄｉｅｓ ５．４のデフォルトのＩＣ５０フィッティング手順を使用して実施した。
【０２６５】
この実験で得られたデータは表１の縦列４～６に示される。
【０２６６】
実施例９８．生存アッセイプロトコール
ＨＡＰ１ ＭＴＡＰ－同質遺伝子細胞株ペアをＨｏｒｉｚｏｎ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＨＺＧＨＣ００４８９４ｃ００５）から入手し、加湿した５％または１０％ＣＯ２雰囲気の組織培養インキュベーター内でＤＭＥＭ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ １１９６５）＋１０％ＦＢＳ（Ｇｅｍｉｎｉ １００－５００）において維持した。試験化合物は全て、１０ｍＭのＤＭＳＯストックとして維持する。
【０２６７】
０日目に、ＭＴＡＰインタクト細胞及びＭＴＡＰ欠失細胞を９６ウェルプレートに播種し、加湿した５％または１０％ＣＯ２雰囲気の組織培養インキュベーター内で１６～２４時間インキュベートする。１日目に、Ｔｅｃａｎ Ｄ３００ｅデジタルディスペンサーを使用して試験化合物を規定濃度でウェルに分注し（ｎ＝３）、ＤＭＳＯの体積を調整して最高クラス体積（０．２％）に合わせる。加湿した５％または１０％ＣＯ２雰囲気の組織培養インキュベーター内で化合物処理プレートを７日間インキュベートする。
【０２６８】
７日目に、組織培養インキュベーターからプレートを取り出し、室温になじませる。次いで、$^{1}/_{2}$体積のＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ発光細胞生存アッセイ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ Ｇ７５７２）を各ウェルに添加する。または各ウェルから培地を除去し、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ２．０細胞生存アッセイ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ Ｇ９２４１）の１×ＰＢＳでの１：３希釈液を添加する。添加から１０分後、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダーによって発光シグナルを検出する。ＭＴＡＰインタクト細胞株及びＭＴＡＰ欠失細胞株について独立して、ＤＭＳＯ対照ウェルに対する％としてデータをプロットし、最大効果を０として４パラメーターロジスティック（４－ＰＬ）ヒル式にフィッティングさせる。フィッティングは、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍを使用するか、またはカスタムデータ解析プロトコールの一部としてのＤｏｔｍａｔｉｃｓ Ｓｔｕｄｉｅｓ ５．４のデフォルトのＩＣ５０フィッティング手順を使用して実施した。

【０２６９】
この実験で得られたデータは表１の縦列８に示される。
【０２７０】
実施例９９．併用生存アッセイプロトコール
ＭＴＡＰ欠失ＳＷ１５７３親細胞株において、ＭＴＡＰ遺伝子発現を再構成するか、または空の対照ベクターを導入することによってＳＷ１５７３　ＭＴＡＰ－同質遺伝子細胞株ペアを生成することができる。加湿した５％CO_2雰囲気の組織培養インキュベーター内でＤＭＥＭ＋１０％ＦＢＳにおいて細胞株を維持することができる。試験化合物は全て、１０ｍＭのＤＭＳＯストックとして維持することができる。
【０２７１】
０日目に、ＭＴＡＰインタクト細胞及びＭＴＡＰ欠失細胞を３８４ウェルプレートに播種し、加湿した５％CO_2雰囲気の組織培養インキュベーター内で１６～２４時間インキュベートすることができる。１日目に、試験化合物を規定濃度でウェルに分注することができ（ｎ＝２）、ＤＭＳＯの体積を調整して最高クラス体積に対して正規化することができる。加湿した５％CO_2雰囲気の組織培養インキュベーター内で化合物処理プレートを７日間インキュベートすることができる。
【０２７２】
７日目に、組織培養インキュベーターからプレートを取り出し、室温になじませることができる。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬を添加することによって相対生存率を評価することができ、各化合物について、ＤＭＳＯ対照に対する％として各細胞株のデータをプロットすることができる。このプロットでは、４パラメーターフィッティング非線形回帰モデル（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ）を用いる。Ｃｏｍｂｅｎｅｆｉｔソフトウェアパッケージ（バージョン２．０２１）によってＨＳＡモデルに従って相乗作用を決定することができる。
【０２７３】
ＰＲＭＴ５阻害剤及びＭＡＴ２Ａ阻害剤は、ＭＴＡＰ欠失腫瘍における有望な臨床的組み合わせとなる
Ｍａｒｊｏｎ　ｅｔ　ａｌ（Ｃｅｌｌ　Ｒｅｐｏｒｔｓ　２０１６）及びＫａｌｅｖ　ｅｔ　ａｌ（Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ　２０２１）は、ＭＴＡＰ欠失腫瘍における治療標的としてＭＡＴ２Ａを特定している。ＭＴＡＰヌル細胞においてＰＲＭＴ５を選択的に標的とする阻害剤とＭＡＴ２Ａ阻害剤とを併用することを評価して、これが合理的な治療戦略となるかどうかを決定することができる。ＭＴＡＰヌルＳＷ１５７３癌細胞株での７日間の生存アッセイにおいてＭＡＴ２Ａ阻害剤（例えば、ＡＧ－２７０）と、代表的なＭＴＡＰ^{ヌル}選択的ＰＲＭＴ５阻害剤とを併用することは、細胞生存能の低下を増強することを示すことができる。
【０２７４】
ＰＲＭＴ５阻害剤及びＭＡＰＫ阻害剤またはＫＲＡＳＧ１２Ｃ阻害剤は、ＭＴＡＰ欠失ＫＲＡＳ変異腫瘍における有望な臨床的組み合わせとなる
ＭＴＡＰ欠失は、ＫＲＡＳ遺伝子（例えば、ＫＲＡＳＧ１２Ｃ）の変異と併発し得る。ＫＲＡＳまたはＭＡＰＫ経路の他のメンバー（例えば、ＭＡＰＫ３、ＭＡＰＫ１、ＭＥＫ１、及びＭＥＫ２）を標的とする治療は存在する。こうした阻害剤と、ＭＴＡＰヌル細胞においてＰＲＭＴ５を選択的に標的とする阻害剤とを併用することを評価して、これが治療戦略となるかどうかを決定することができる。
【０２７５】
ＭＴＡＰヌルＳＷ１５７３癌細胞株での７日間の生存アッセイにおいてＫＲＡＳＧ１２Ｃ阻害剤（例えば、ＡＭＧ－５１０）と、代表的なＭＴＡＰ^{ヌル}選択的ＰＲＭＴ５阻害剤とを併用することは、細胞生存能の低下を増強することを示すことができる。
【０２７６】
ＭＴＡＰヌルＳＷ１５７３癌細胞株での７日間の生存アッセイにおいてＭＡＰＫ１／ＭＡＰＫ３阻害剤（例えば、ウリキセルチニブ及びＳＣＨ７７２９８４）と、代表的なＭＴ

ＡＰ^{ヌル}選択的ＰＲＭＴ５阻害剤とを併用することは、細胞生存能の低下を増強することを示すことができる。

【０２７７】

ＭＴＡＰヌルＳＷ１５７３癌細胞株での７日間の生存アッセイにおいてＭＥＫ阻害剤（例えば、トラメチニブ）と、代表的なＭＴＡＰ^{ヌル}選択的ＰＲＭＴ５阻害剤とを併用することは、細胞生存能の低下を増強することを示すことができる。

【０２７８】

特許請求の範囲において、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」などの冠詞は、別様に示されるか、それ以外で文脈から明らかでない限り、複数を意味し得る。群の１つ以上のメンバーの間に「または」を含む請求項または説明は、別様に示されるか、それ以外で文脈から明らかでない限り、そうした群メンバーのうちの１つ、複数、または全てが所与の生成物またはプロセスに存在する、そこで用いられる、またはその他の様式でそれと関連する場合に満たされるものとみなされる。いくつかの実施形態では、群のメンバーのうちの正確に１つが所与の生成物またはプロセスに存在する、そこで用いられる、またはその他の様式でそれと関連する。いくつかの実施形態では、群メンバーのうちの複数または全てが所与の生成物またはプロセスに存在する、そこで用いられる、またはその他の様式でそれと関連する。

【０２７９】

さらに、本発明は、列挙される請求項の１つ以上に由来する１つ以上の限定、要素、条項、及び説明用語が別の請求項に導入される変形、組み合わせ、及び並べ替えを全て包含する。例えば、別の請求項に依存する請求項はいずれも、同じ基礎請求項に依存する任意の他の請求項に見られる１つ以上の限定を含むように改変することができる。要素がリストとして（例えば、マーカッシュ群形式で）示される場合、要素の各下位群も開示され、群から任意の要素（複数可）を除去することができる。一般に、本発明または本発明の実施形態が、特定の要素及び／または特徴を含むと言及される場合、本発明のある特定の実施形態は、そのような要素及び／または特徴からなるか、または本質的になると理解されたい。本明細書では、単純化を目的として、そうした実施形態はこうした言葉で具体的には示されてはない。「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「含む（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」という用語は非限定的であり、追加の要素またはステップを含むことを許容することを意図するものであることにも留意されたい。範囲が与えられる場合、端点が含まれる。さらに、別段の指定がない限りまたは別様に文脈及び当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表される値は、別に文脈上明確に示されない限り、本発明の記載の異なる実施形態においてそうした記載範囲の下限の単位の１０分の１に及ぶまで、そうした範囲内の任意の特定値または下位範囲を想定し得るものである。

【０２８０】

本出願は、様々な交付済み特許、公開特許出願、学術論文、及び他の刊行物に言及しており、それらは全て、参照によって本明細書に組み込まれる。組み込まれる参考文献のいずれかと本明細書との間に矛盾が存在する場合は本明細書が優先する。加えて、先行技術に該当する任意の特定の実施形態は、特許請求の範囲のうちのいずれか１つ以上から明示的に除外され得る。そのような実施形態は当業者に知られるものとみなされるため、除外される旨が本明細書に明確に示されていないとしても除外され得る。先行技術の存在と関係しようとしまいと、特定の実施形態はいずれも、任意の理由で任意の請求項から除外される。

【０２８１】

当業者なら、本明細書に記載の特定の実施形態に対する多くの均等物を、通常の実験を行うだけで認識または確認することが可能であろう。本明細書に記載の本発明の実施形態の範囲は、上記の説明に限定されることを意図するものではなく、添付の特許請求の範囲に示されるものである。この説明に対する様々な変更及び改変を、下記の特許請求の範囲に定義される本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく施すことができることを当業者なら理解するであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/011658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D417/14 A61P35/00 A61K31/445
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2022/026892 A1 (TANGO THERAPEUTICS INC [US]) 3 February 2022 (2022-02-03) the whole document	1-10
X,P	WO 2022/256806 A1 (IDEAYA BIOSCIENCES INC [US]) 8 December 2022 (2022-12-08) Whole document, particularly Table 5 in p. 240-256	1-10

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 April 2023	26/04/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sahagún Krause, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/011658

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WU QIN ET AL: "Protein arginine methylation: from enigmatic functions to therapeutic targeting", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 20, no. 7, 19 March 2021 (2021-03-19) , pages 509-530, XP037497304, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/S41573-021-00159-8 [retrieved on 2021-03-19] the whole document -----	1-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/011658

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2022026892 A1	03-02-2022	AR 123127 A1	02-11-2022
		AU 2021319201 A1	16-02-2023
		CA 3176912 A1	03-02-2022
		TW 202220970 A	01-06-2022
		US 2022127256 A1	28-04-2022
		US 2023113778 A1	13-04-2023
		WO 2022026892 A1	03-02-2022
WO 2022256806 A1	08-12-2022	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4545(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ｃ０７Ｄ	*401/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4545	
Ａ６１Ｋ	*31/496 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/14	
Ｃ０７Ｄ	*405/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496	
Ｃ０７Ｄ	*453/02 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	405/14	
Ｃ０７Ｄ	*491/107 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	453/02	
Ｃ０７Ｄ	*401/12 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	491/107	
Ａ６１Ｋ	*31/55 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	401/12	
Ｃ０７Ｄ	*413/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/55	
Ａ６１Ｋ	*31/4709(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	413/14	
Ｃ０７Ｄ	*491/113 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4709	
Ｃ０７Ｄ	*471/08 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	491/113	
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/08	
		Ａ６１Ｋ	31/5377	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士　山本 健策

(72)発明者　コットレル， ケビン エム．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１５， ボストン， ブルックライン アベニュー ２０１， スイート ９０１， タンゴ セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者　マクスウェル， ジョン ピー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１５， ボストン， ブルックライン アベニュー ２０１， スイート ９０１， タンゴ セラピューティクス， インコーポレイテッド 気付

Ｆターム（参考）　4C084　AA19 NA14 ZB26 ZB27 ZC20
4C086　AA01 AA02 AA03 BC21 BC50 BC84 CB05 CB09 CB22 GA02
GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC75