(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-549341
(P2023-549341A)
(43)公表日　令和5年11月24日(2023.11.24)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
C07D 487/14 (2006.01)		C07D	487/14	CSP	4C050
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00		4C072
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/02		4C086
A61K 31/5025(2006.01)		A61K	31/5025		
A61K 31/5355(2006.01)		A61K	31/5355		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全409頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-527451(P2023-527451)
(86)(22)出願日　令和3年11月8日(2021.11.8)
(85)翻訳文提出日　令和5年6月27日(2023.6.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/058424
(87)国際公開番号　WO2022/099117
(87)国際公開日　令和4年5月12日(2022.5.12)
(31)優先権主張番号　63/110,688
(32)優先日　令和2年11月6日(2020.11.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　521358132
プレリュード・セラピューティクス・インコーポレイテッド
ＰＲＥＬＵＤＥ　ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、パウダー・ミル・ロード２００番、エクスペリメンタル・ステーション 、イー４００／３２１３
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(74)代理人　100221534
弁理士　藤本 志穂
最終頁に続く

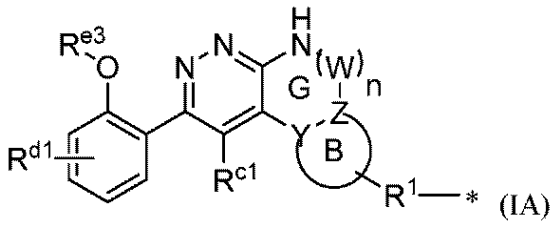
(54)【発明の名称】　ＢＲＭ標的化化合物及び関連する使用方法

(57)【要約】
本開示は、標的タンパク質結合部分及びＥ３ユビキチンリガーゼ結合部分を含む二官能性化合物、並びに関連する使用方法を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



の化合物、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、
式中、ＰＴＭは、式ＩＡ：
【化２】



の部分であり、
式中、
Ｒ^{1}は、共有結合、又はＰＴＭ及びＵＬＭを連結する化学部分であり、
＊は、ＵＬＭへの結合点であり、
ｎ＝０～３であり、
各Ｗは独立して、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－であり、ｎ＝２又は３である場合、１つのＷのみが－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－であり、他のＷは－ＣＨ$_{2}$－又は置換－ＣＨ$_{2}$－であり、
Ｒ^{c1}及びＲ^{d1}は独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、又はＣ$_{1～4}$アルコキシルであり、
Ｒ^{e3}は、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{f}、又は－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{g}）$_{2}$であり、Ｒ^{f}及びＲ^{g}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$置換アルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3～8}$置換シクロアルキル、Ｃ$_{3～8}$ヘテロシクロアルキル、又はＣ$_{3～8}$置換ヘテロシクロアルキルであり、
Ｚ及びＹは、各々独立して、Ｎ、ＣＲ^{h}（式中、Ｒ^{h}＝Ｈ又は存在しない）、又は、Ｒ^{1}がＺに結合している場合、ＺはＣであり、ＹはＮ若しくはＣＲ^{h}（式中、Ｒ^{h}はＨである）であり、又は、Ｒ^{1}がＹに結合している場合、ＹはＣであり、ＺはＮ若しくはＣＲ^{h}（式中、Ｒ^{h}はＨである）であり、
Ｂは、任意で置換されていてもよい５～７員シクロアルキル環、任意で置換されていてもよい５～７員ヘテロアリール環、又は任意で置換されていてもよい５～７員複素環であり、環Ｂは、Ｙ及びＺを介して環Ｇに縮合しており、ＵＬＭは、セレブロンＥ３ユビキチンリガーゼに結合する小分子Ｅ３ユビキチンリガーゼ結合部分である、化合物、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物。
【請求項２】
Ｒ^{1}は、共有結合である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ^{1}が、式：
－（Ａ）$_{q}$－
によって表される化学部分であり、
式中、
ｑは、１～１４の整数であり、
各Ａは、独立して、ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_{2}$、ＮＲ^{1c}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{1c}

、ＳＯＮＲ^{1c}、ＳＯ（＝ＮＲ^{1c}）、ＳＯ（＝ＮＲ^{1c}）ＮＲ^{1d}、ＣＯＮＲ^{1c}、ＮＲ^{1c}ＣＯＮＲ^{1d}、ＮＲ^{1c}Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＮＲ^{1c}ＳＯ$_2$ＮＲ^{1d}、ＣＯ、ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}、Ｃ≡Ｃ、ＳｉＲ^{1a}Ｒ^{1b}、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{1a}、Ｐ（Ｏ）ＯＲ^{1a}、（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$Ｏ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$Ｓ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$ＮＲ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、ＮＲ^{1c}Ｃ（＝ＮＣＮ）ＮＲ^{1d}ＮＲ^{1c}Ｃ（＝ＮＣＮ）、ＮＲ^{1c}Ｃ（＝ＣＮＯ$_2$）ＮＲ^{1d}、０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル、０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル、０～６個の^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で置換されていてもよいアリール、又は０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から選択され、

Ｒ^{1a}，Ｒ^{1b}，Ｒ^{1c}，Ｒ^{1d}及びＲ^{1e}は、各々独立して、－Ｈ、Ｄ、－ハロ、－Ｃ$_{1～8}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～8}$アルキル、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、－Ｓ－Ｃ$_{1～8}$アルキル、－ＮＨＣ$_{1～8}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）２、３～１１員シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、３～１１員ヘテロシクリル、－Ｏ－（３～１１員シクロアルキル）、－Ｓ－（３～１１員シクロアルキル）、ＮＨ－（３～１１員シクロアルキル）、Ｎ（３～１１員シクロアルキル）$_2$、Ｎ－（３～１１員シクロアルキル）（Ｃ$_{1～8}$アルキル）、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＳＨ、－ＳＯ$_2$Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、ＳＯ（ＮＨ）Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｐ（Ｏ）（ＯＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－Ｐ（Ｏ）（ＯＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－Ｃ≡Ｃ－Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ＝ＣＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－Ｃ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）＝ＣＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－Ｃ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）＝Ｃ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－Ｓｉ（ＯＨ）$_3$、－Ｓｉ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_3$、－Ｓｉ（ＯＨ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＮＯ$_2$、－ＳＦ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＳＯ（ＮＨ）ＮＨＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－ＳＯ（ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＳＯＮＨＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－ＳＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＣＯＮＨＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－ＣＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）ＣＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＮＨＣＯＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－ＮＨＣＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＮＨＣＯＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－ＮＨＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、又は－ＮＨＳＯ$_2$ＮＨ$_2$であり、

式中、Ｒ^{1a}又はＲ^{1b}は、各々独立して、他の基に任意で連結されて、０～４個のＲ^{1e}基で任意で置換されていてもよいシクロアルキル及び／又はヘテロシクリル部分を形成してもよい、

請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

ｑ＝５であり、Ｒ^{1}が、式：－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－Ａ$_5$－

によって表される化学部分であり、式中、

Ａ$_1$、Ａ$_3$及びＡ$_5$の各々は、独立して、結合、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$Ｏ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$Ｓ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＮＲ^{1c}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＳＯ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＳＯ$_2$（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＳＯ$_2$ＮＲ^{1c}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＳＯＮＲ^{1c}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＳＯ（＝ＮＲ^{1c}）（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＳＯ（＝ＮＲ^{1c}）ＮＲ^{1d}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＣＯＮＲ^{1c}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_0$

～4NR1cCONR1d(CR1aR1b)0～4、－(CR1aR1b)0～4NR1cC(O)O(CR1aR1b)0～4、－(CR1aR1b)0～4NR1cSO2NR1d(CR1aR1b)0～4、－(CR1aR1b)0～4C(O)(CR1aR1b)0～4、－(CR1aR1b)0～4CR1a＝CR1b(CR1aR1b)0～4、－(CR1aR1b)0～4C≡C(CR1aR1b)0～4、－(CR1aR1b)0～4SiR1aR1b(CR1aR1b)0～4、－(CR1aR1b)0～4P(O)R1a(CR1aR1b)0～4、－(CR1aR1b)0～4P(O)OR1a(CR1aR1b)0～4、(CR1aR1b)1～4、任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル、３～１１員ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択され、

A2及びA4の各々は、独立して、結合、(CR1aR1b)1～4、任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル、３～１１員ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択され、

R1a及びR1bは、各々、独立して、－H、D、－ハロ、－C1～C8アルキル、－O－C1～C8アルキル、－C1～C6ハロアルキル、－S－C1～C8アルキル、－NHC1～C8アルキル、－N(C1～C8アルキル)2、３～１１員シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、３～１１員ヘテロシクリル、－O－(３～１１員シクロアルキル)、－S－(３～１１員シクロアルキル)、NH－(３～１１員シクロアルキル)、N(３～１１員シクロアルキル)2、N－(３～１１員シクロアルキル)(C1～C8アルキル)、－OH、－NH2、－SH、－SO2C1－C8アルキル、SO(NH)C1～C8アルキル、P(O)(OC1～C8アルキル)(C1～C8アルキル)、－P(O)(OC1～C8アルキル)2、－C≡C－C1～C8アルキル、－C≡CH、－CH＝CH(C1～C8アルキル)、－C(C1～C8アルキル)＝CH(C1～C8アルキル)、－C(C1～C8アルキル)＝C(C1～C8アルキル)2、－Si(OH)3、－Si(C1～C8アルキル)3、－Si(OH)(C1～C8アルキル)2、－C(O)C1～C8アルキル、－CO2H、－CN、－NO2、－SF5、－SO2NHC1～C8アルキル、－SO2N(C1～C8アルキル)2、－SO(NH)NHC1～C8アルキル、－SO(NH)N(C1～C8アルキル)2、－SONHC1～C8アルキル、－SON(C1～C8アルキル)2、－CONHC1～C8アルキル、－CON(C1～C8アルキル)2、－N(C1～C8アルキル)CONH(C1～C8アルキル)、－N(C1～C8アルキル)CON(C1～C8アルキル)2、－NHCONH(C1～C8アルキル)、－NHCON(C1～C8アルキル)2、－NHCONH2、－N(C1～C8アルキル)SO2NH(C1～C8アルキル)、－N(C1～C8アルキル)SO2N－(C1～C8アルキル)2、－NHSO2NH(C1～C8アルキル)、－NHSO2N(C1～C8アルキル)2，又は－NHSO2NH2からなる群から選択され、

R1c及びR1dは、各々、独立して、H、D、任意で置換されていてもよいC1～4アルキル、C3～8シクロアルキル、C3～8ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールからなる群から選択される、

請求項３に記載の化合物。

【請求項５】

R1は、０～６個のR1a及び／又はR1b基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル、０～６個のR1a及び／又はR1b基で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル、－(CR1aR1b)1～5、－(CR1a＝CR1b)－、－(CR1aR1b)1～5－A－(式中、Aは、O、S、又はNR1c、－(CR1aR1b)1～5－A－(CR1aR1b)1～5－(式中、Aは、O、S、又はNR1cである)、－(CR1aR1b)1～5－A－(CR1aR1b)1～5－A－(式中、Aは、O、S、又はNR1cである)、－(CR1aR1b)1～5－(CR1a＝CR1b)－(CR1aR1b)1～5－、－(CR1aR1b)1～5－(CR1a＝CR1b)－(CR1aR1b)1～5－A－(式中、Aは、O、S、又はNR1cである)、－(CR1aR1b)1～5－(C≡C)－(CR1aR1b)1～5－、－(CR1aR1b)1～5－(C≡C)－(CR1aR1b)1～5－A－(式中、Aは、O、S、又はNR1cである)、－

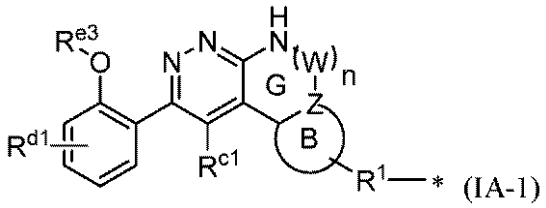
（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－、－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－、－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－Ａ－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－Ａ－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、各Ａは、独立して、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、各Ａは、独立して、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又は

Ｒ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－Ａ－（ＣＯ）－（式中、各Ａは、独立して、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－ＣＯ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－、又は－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－である、請求項１又は３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】

式ＩＡの化合物が、式ＩＡ－１：

【化３】



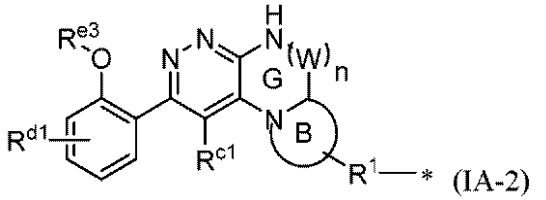
(IA-1)

の化合物である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

式ＩＡの化合物が、式ＩＡ－２：

【化４】



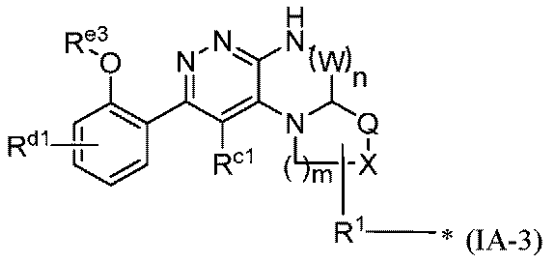
(IA-2)

の化合物である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

式ＩＡの化合物が、式ＩＡ－３：

【化５】



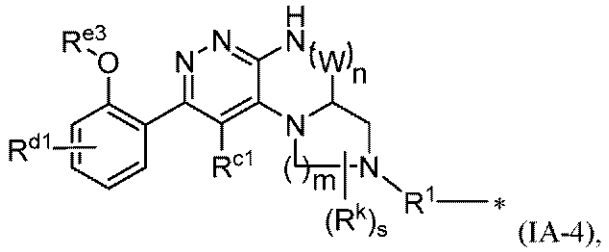
(IA-3)

の化合物であり、式中、
ｍ＝１～３、かつ
Ｘは、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$－若しくはＮＨであるか、又はＲ^{1}がＸに結合している場合、Ｘは－ＣＨ－又はＮであり、Ｑは、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$－、任意で置換されていてもよい－（ＣＨ$_2$）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$Ｓ（Ｏ）$_2$－、又は任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$Ｓ（Ｏ）－．である、請求項１～５又は請求項７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

式ＩＡの化合物が、式ＩＡ－４：

【化６】



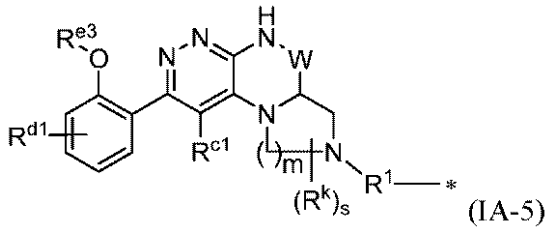
(IA-4),

の化合物であり、式中、
ｍ＝１～３であり、
各Ｒ^{k}は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、置換Ｃ$_{1～3}$アルキル、置換Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、又は置換Ｃ$_{1～4}$アルコキシルであり、
ｓ＝０、１、２、３、４、５、６又は７である、
請求項１～５又は請求項７～８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０】

式ＩＡ－４の化合物が、式ＩＡ－５：

【化７】



(IA-5)

の化合物である、請求項９に記載の化合物。

【請求項１１】

ｍ＝２である、請求項８～１０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２】

少なくとも１つのＷが、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$であり、ｎ＝２又は３である場合、１つのＷのみが－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－であり、他のＷは－ＣＨ$_2$又は置換－ＣＨ$_2$－である、請求項８～１１のいずれか一項に記載の化合物。

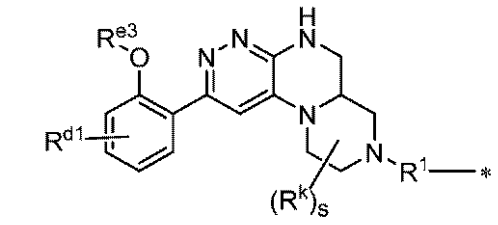
【請求項１３】

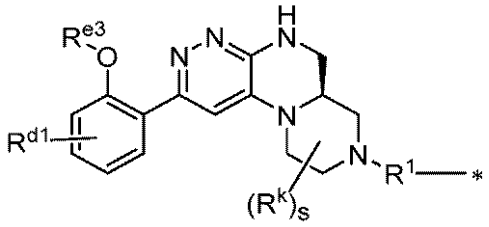
少なくとも１つのＷが－Ｃ（Ｏ）－である、請求項８～１１のいずれか一項に記載の化合物。

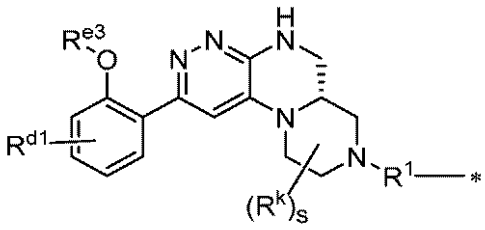
【請求項１４】

式ＩＡ－５の化合物が、式ＩＡ－６、ＩＡ－６ａ又はＩＡ－６ｂ：

【化８】


(IA-6);


(IA-6a); 又は


(IA-6b)

の化合物である、請求項１１に記載の化合物。

【請求項１５】

R^{e3}がＨである、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１６】

R^{d1}がＨである、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物。

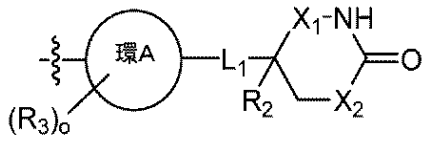
【請求項１７】

R^{c1}がＨである、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１８】

ＵＬＭが、式ＵＬＭ－Ｉ

【化９】



(ULM-I)

を有する部分であり、

式中、

【化１０】



は、ＰＴＭへの結合点であり、

環Ａは、単環式、二環式又は三環式アリール、ヘテロアリール又は複素環基であり、

L_1は、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－NR^a－、－$C(R^a)_2$－、－Ｃ（Ｏ）NR^a－であり、

X_1は、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－CH_2－、－$CHCF_3$－、SO_2－、－Ｓ（Ｏ）、Ｐ（Ｏ）R^b又は－Ｐ（Ｏ）OR^b－であり、

X_2は、－$C(R^a)_2$－、－NR^a又は－Ｓ－であり、

R_2は、Ｈ、Ｄ、任意で置換されていてもよい$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、－ＣＮ、－OR^a、－OR^b又は－SR^bであり、

各R_3は、独立して、H、D、ハロゲン、オキソ、－OH、－CN、－NO_2、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、C_0～C_1アルク－アリール、C_0～C_1アルク－ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルケニル、－OR^a、－SR^a、－NR^cR^d、－NR^aR^c、－C（O）R^b、－OC（O）R^a、－C（O）OR^a、－C（O）NR^cR^d、－S（O）R^b、－S（O）$_2NR^cR^d$、－S（O）（＝NR^b）R^b，－SF_5、－P（O）R^bR^b、－P（O）（OR^b）（OR^b）、－B（OR^d）（OR^c）又は－S（O）$_2R^b$であり、

各R^aは、独立して、H、D、－C（O）R^b、－C（O）OR^c、－C（O）NR^cR^d、－C（＝NR^b）NR^bR^c、－C（＝NOR^b）NR^bR^c、－C（＝NCN）NR^bR^c、－P（OR^c）$_2$、－P（O）R^cR^b、－P（O）OR^cOR^b、－S（O）R^b、－S（O）NR^cR^d、－S（O）$_2R^b$、－S（O）$_2NR^cR^d$、$SiR^b{}_3$、－C_1～C_{10}アルキル、－C_2～C_{10}アルケニル、－C_2～C_{10}アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルケニルであり、

各R^bは、独立して、H、D、－C_1－C_6アルキル、－C_2－C_6アルケニル、－C_2－C_6アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルケニルであり、

各R^c若しくはR^dは、独立して、H、D、－C_1～C_{10}アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－OC_1～C_6アルキル、－O－シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルケニルであるか、又は

R^c及びR^dが、それらが両方とも結合している原子と一緒になって、単環式若しくは多環式ヘテロシクロアルキル、又は単環式若しくは多環式ヘテロシクロアルケニル基を形成し、

oは、１、２、３、４、又は５である、

請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１９】

環Aが単環式ヘテロアリール、二環式ヘテロアリール又は三環式ヘテロアリールである、請求項１８に記載の化合物。

【請求項２０】

oが１である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２１】

oが２である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２２】

oが３である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２３】

oが４である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２４】

oが５である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２５】

L^1が結合である、請求項１～２４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２６】

L^1が－C（O）NR^a－である、請求項１～２４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２７】

X_1が－C（O）－である、請求項１～２６のいずれか一項に記載の化合物。

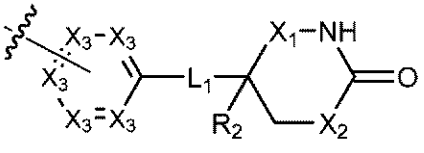
【請求項２８】

X_2が－C（R^a）$_2$－である、請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２９】

R_2がHである、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３０】
Ｒ$_2$が、任意で置換されていてもよいＣ$_{1～4}$アルキルである、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３１】
少なくとも１つのＲ$_3$がＨである、請求項１～３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３２】
少なくとも１つのＲ$_3$が、Ｃ$_{1～6}$アルキルである、請求項１～３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３３】
ＵＬＭが、式：
【化１１】

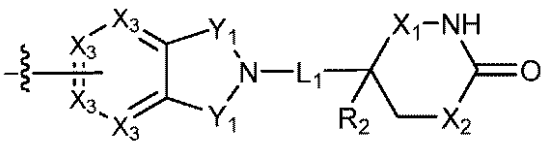


(ULM-IA)

（式中、各Ｘ$_3$は、独立して、Ｎ，Ｎ－オキシド又はＣＲ^{3}であり、少なくとも１つのＸ$_3$は、Ｎ又はＮ－オキシドであり、
【化１２】



は、ＰＴＭへの結合点である）、又は
【化１３】

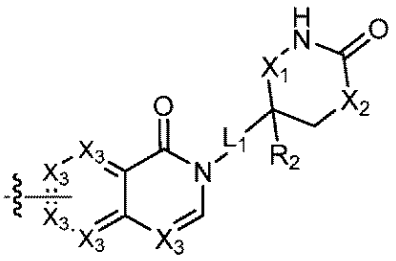


(ULM-IB)

（式中、各Ｘ$_3$は、独立して、Ｎ，Ｎ－オキシド又はＣＲ^{3}であり、
各Ｙ$_1$は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（Ｒ^a）$_2$－であり、少なくとも１つのＹ$_1$は－Ｃ（Ｏ）－であり、
【化１４】



は、ＰＴＭへの結合点である）、又は
【化１５】



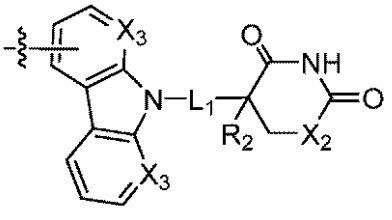
(ULM-IC)

（式中、各Ｘ$_3$は、独立して、Ｎ，Ｎ－オキシド又はＣＲ^{3}であり、
【化１６】



は、ＰＴＭへの結合点である）、又は

【化１７】



(ULM-ID)

（式中、各X_3は、独立して、Ｎ，Ｎ－オキシド又はＣＲ^{3}であり、

【化１８】



は、ＰＴＭへの結合点である）

の化合物である、請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３４】

環Ａが少なくとも１個のＮ原子を有する単環式ヘテロアリールである、請求項１８～３２のいずれか一項に記載の化合物。

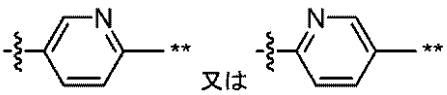
【請求項３５】

前記少なくとも１つのＮ原子を有する単環式ヘテロアリールがピリジン又はピリダジンである、請求項３４に記載の化合物。

【請求項３６】

環Ａが、

【化１９】



（式中

【化２０】

は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、L_1への結合点である）である、請求項３４又は請求項３５に記載の化合物。

【請求項３７】

環Ａが少なくとも１個のＮ原子を有する二環式ヘテロアリールである、請求項１８～３２のいずれか一項に記載の化合物。

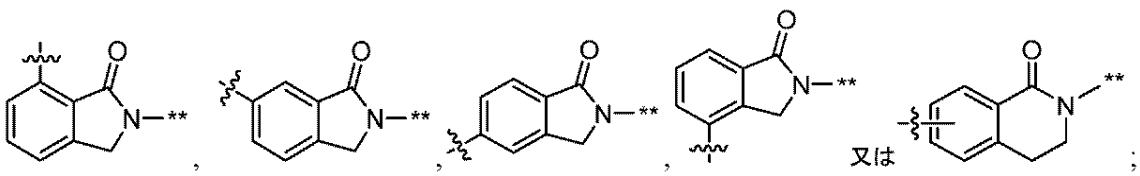
【請求項３８】

前記少なくとも１個のＮ原子を有する前記二環式ヘテロアリールが、イソインドリン－オン、イソインドリン－ジオン、イソキノリン－オン、又はイソキノリン－ジオンである、請求項３７に記載の化合物。

【請求項３９】

環Ａが、

【化２１】



（式中、

【化２２】

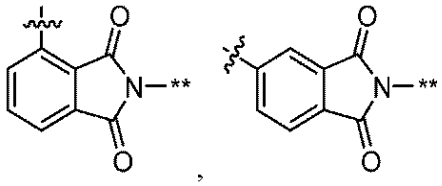


は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ$_1$への結合点である）である、請求項３７又は請求項３８に記載の化合物。

【請求項４０】

環Ａが、

【化２３】



（式中、

【化２４】

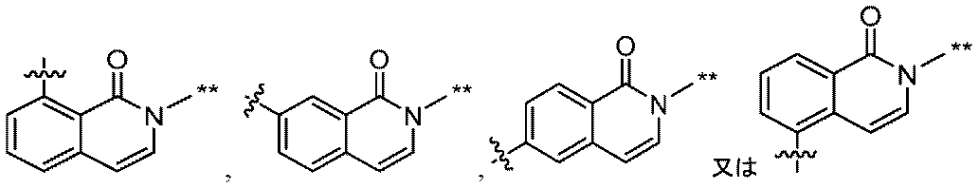


は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ$_1$への結合点である）である、請求項３７又は請求項３８に記載の化合物。

【請求項４１】

環Ａが、

【化２５】



（式中、

【化２６】



は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ$_1$（への結合点である）である、請求項３７又は請求項３８に記載の化合物。

【請求項４２】

環Ａが少なくとも１個のＮ原子を有する三環式ヘテロアリールである、請求項１８～３２のいずれか一項に記載の化合物。

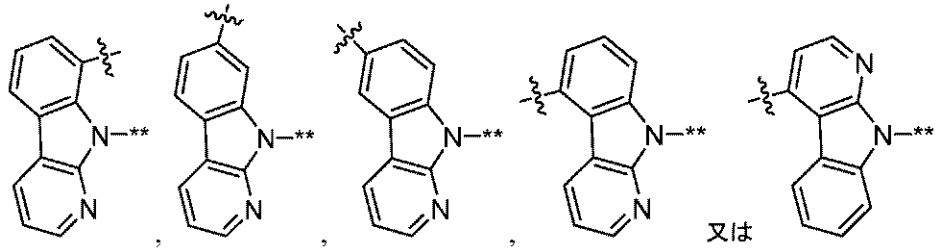
【請求項４３】

前記少なくとも１つのＮ原子を有する前記三環式ヘテロアリールが、カルバゾール、ピリド－インドール又はピロロ－ジピリジンである、請求項４２に記載の化合物。

【請求項４４】

環Ａが、

【化２７】



（式中、

【化２８】

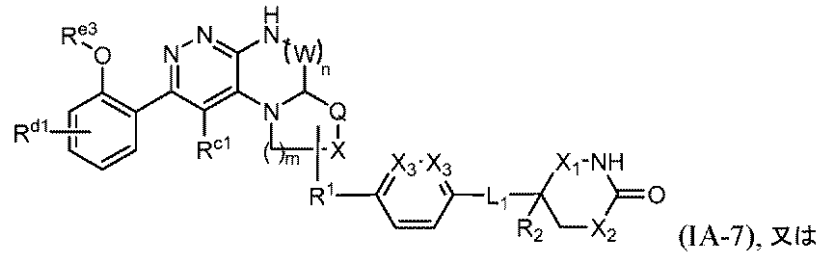


は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ$_1$への結合点である）である、請求項４２又は請求項４３に記載の化合物。

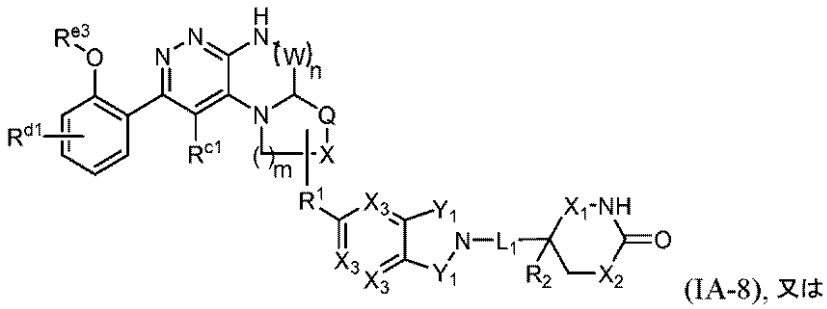
【請求項４５】

式Ｉの化合物が、式ＩＡ－７、式ＩＡ－８、式ＩＡ－９、式ＩＡ－１０、式ＩＡ－１１、式ＩＡ－１２又は式ＩＡ－１３の化合物である、請求項１～４４のいずれか一項に記載の化合物：

【化２９】

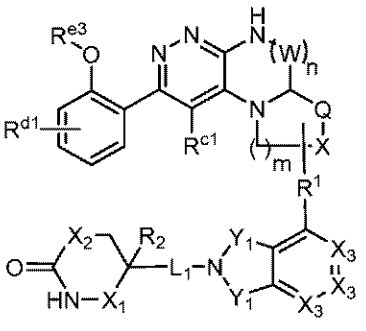


(IA-7), 又は

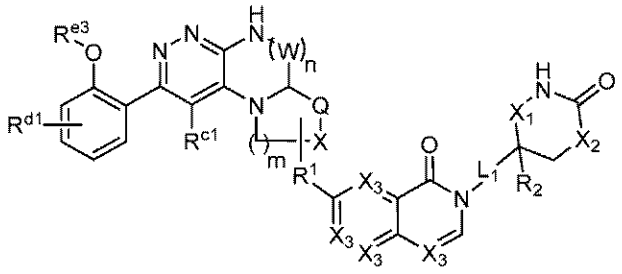


(IA-8), 又は

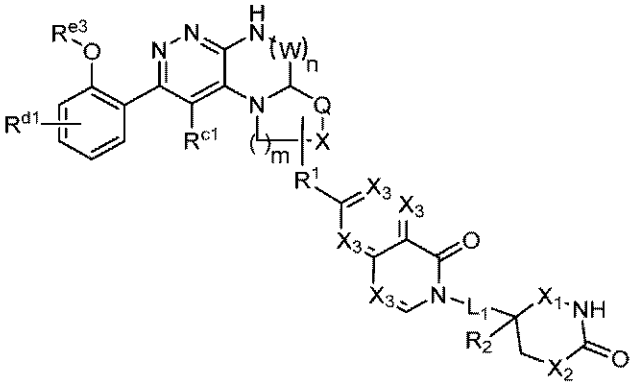
【化３０】



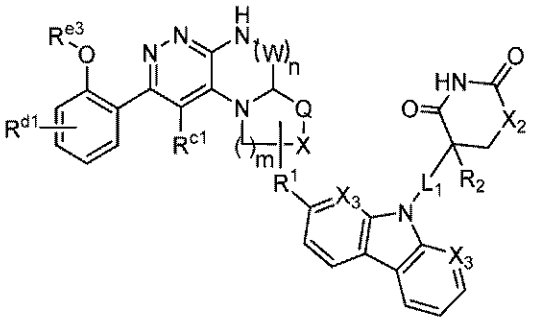
(IA-9), 又は



(IA-10), 又は

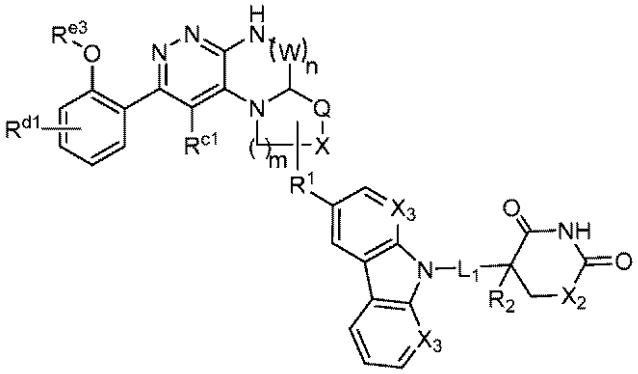


(IA-11), 又は



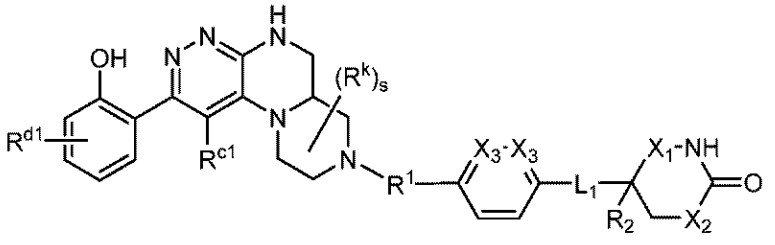
(IA-12), 又は

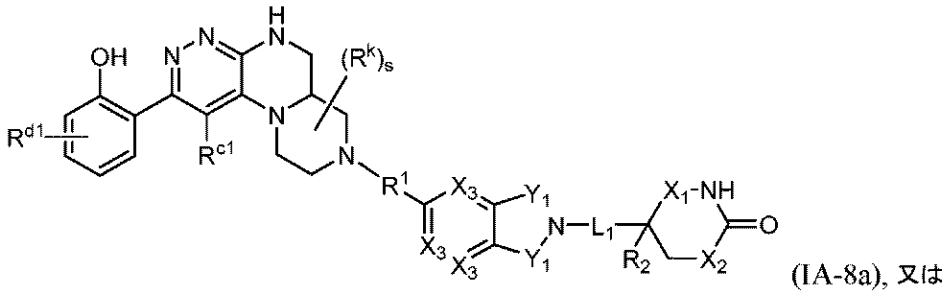
【化３１】

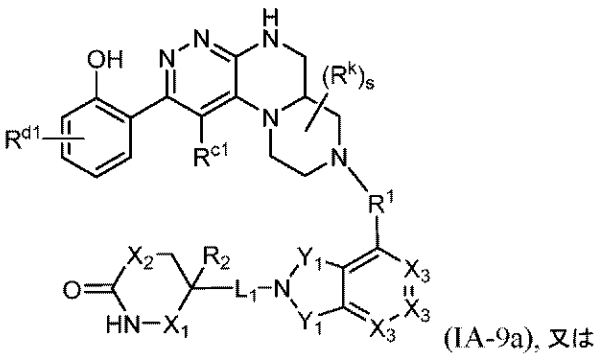


(IA-13)。

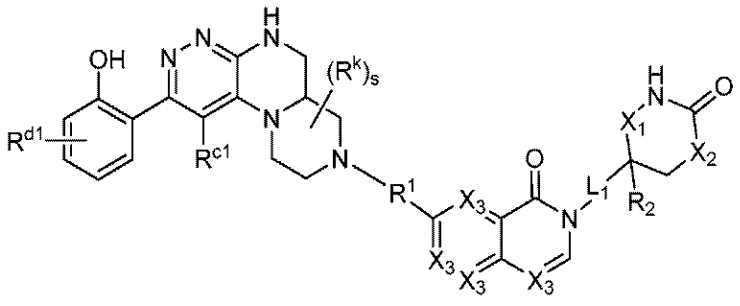
【請求項４６】
式Ｉの化合物が、式ＩＡ－８又はＩＡ－９の化合物である、請求項４５に記載の化合物。
【請求項４７】
式Ｉの化合物が、式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ又は式ＩＡ－１３ａの化合物である、請求項４５又は４６に記載の化合物：
【化３２】


(IA-7a), 又は

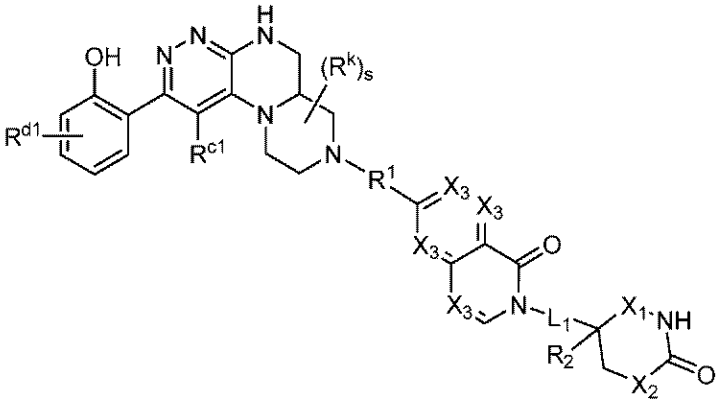

(IA-8a), 又は


(IA-9a), 又は

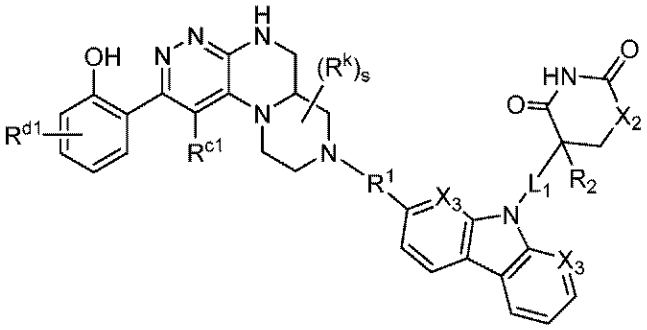
【化３３】



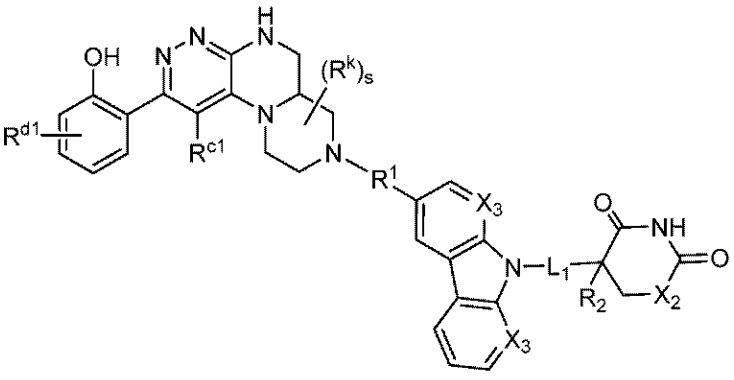
(IA-10a), 又は



(IA-11a), 又は



(IA-12a), 又は



(IA-13a)

（式中、

各Ｒ^{k}は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、置換Ｃ$_{1～3}$アルキル、置換Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、又は置換Ｃ$_{1～4}$アルコキシルであり、

ｓは、０、１、２、３又は４であり、

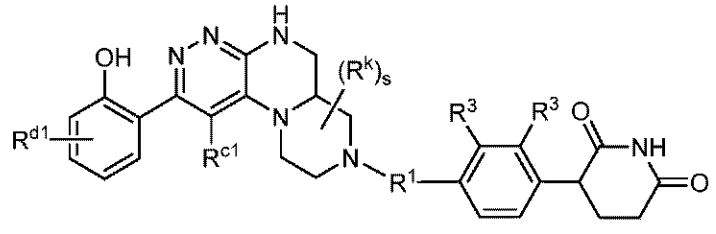
各Ｙ$_{1}$は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－ＣＨ$_{2}$－であり、少なくとも１つのＹ$_{1}$は、－Ｃ（Ｏ）－である）。

【請求項４８】

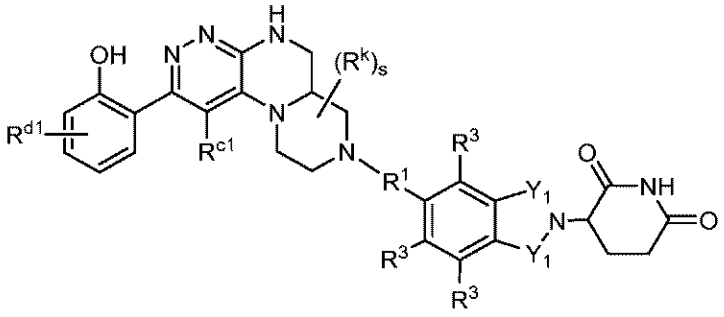
式Ｉの化合物が、式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式Ｉ

Ａ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ又は式ＩＡ－１３ｂの化合物である、請求項４７に記載の化合物：

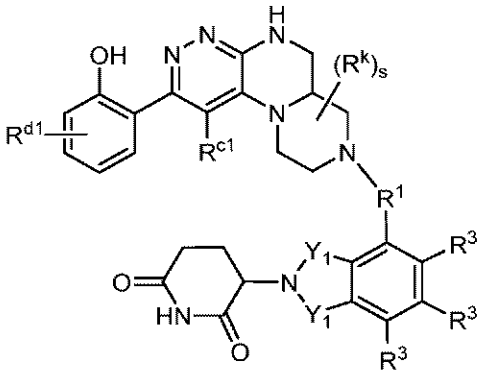
【化３４】



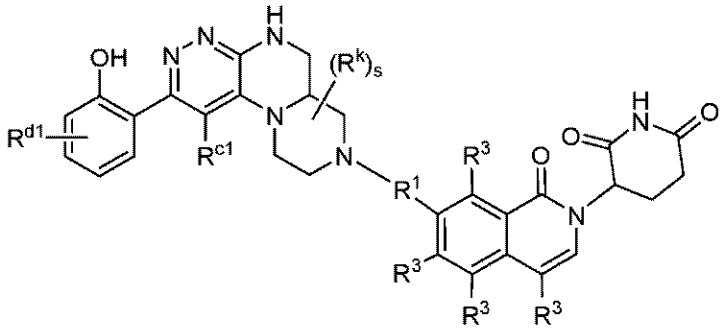
(IA-7b), 又は



(IA-8b), 又は

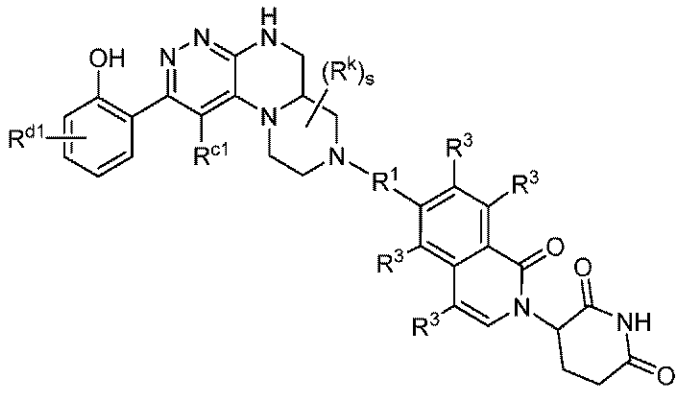


(IA-9b), 又は

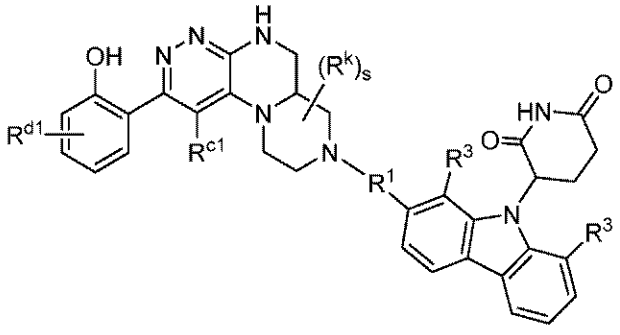


(IA-10b), 又は

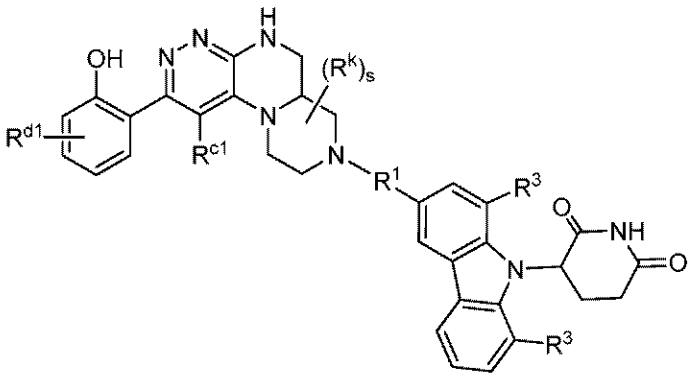
【化３５】



(IA-11b), 又は



(IA-12b), 又は



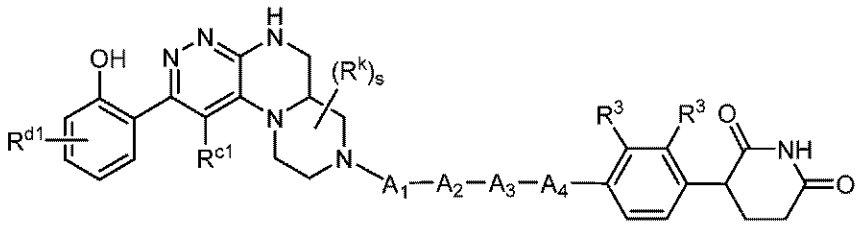
(IA-13b)

（式中、
各R^kは、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、置換$C_{1\sim3}$アルキル、置換$C_{1\sim3}$ハロアルキル、又は置換$C_{1\sim4}$アルコキシルであり、
ｓは、０、１、２、３又は４であり、
各Y_1は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－CH_2－であり、少なくとも１つのY_1は、－Ｃ（Ｏ）－である）。

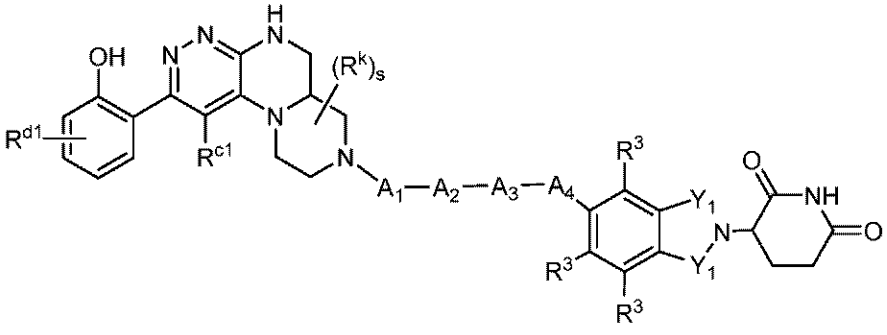
【請求項４９】

式Ｉの化合物が、式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物である、請求項４８に記載の化合物：

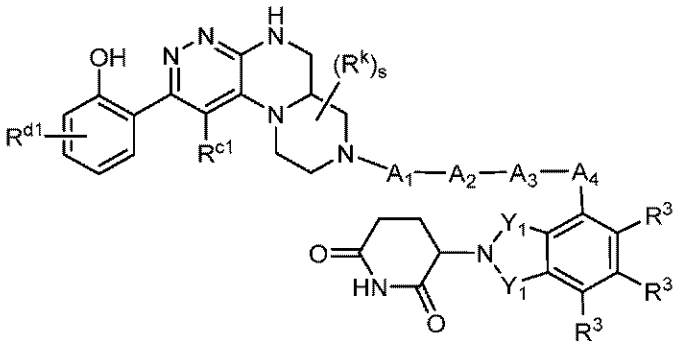
【化３６】



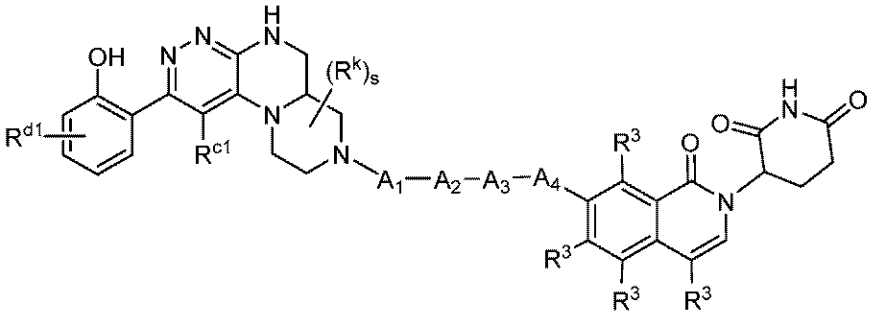
(IA-7c), 又は



(IA-8c), 又は

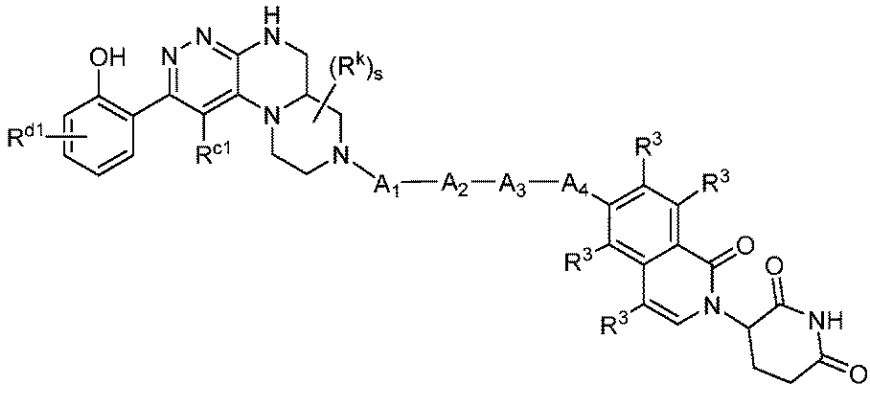


(IA-9c), 又は

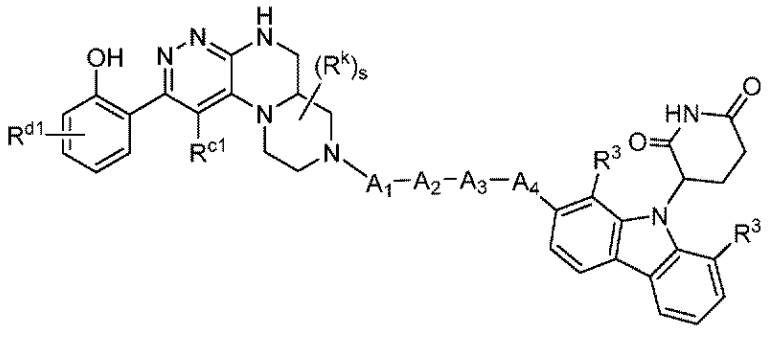


(IA-10c), 又は

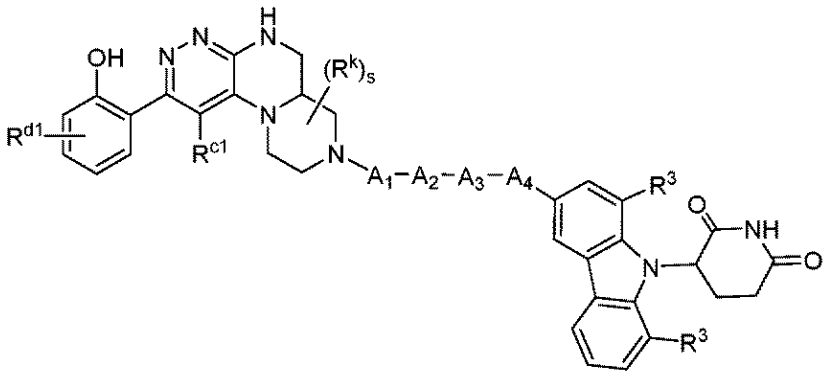
【化３７】



(IA-11c), 又は



(IA-12c), 又は



(IA-13c)

（式中、

各Ｒ^{k}は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、置換Ｃ$_{1～3}$アルキル、置換Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、又は置換Ｃ$_{1～4}$アルコキシルであり、

ｓは、０、１、２、３又は４であり、

各Ｙ$_{1}$は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－ＣＨ$_{2}$－であり、少なくとも１つのＹ$_{1}$は、－Ｃ（Ｏ）－であり、

Ａ$_{1}$は、結合、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{n}$、－Ｏ（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{n}$、－Ｓ（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{n}$，－Ｃ＝Ｏ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}、－ＳＯ$_{2}$、－ＳＯ、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、

Ａ$_{2}$は、結合、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、

Ａ$_{3}$は、結合、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{n}$、－（Ｏ－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{n}$、－Ｓ（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{n}$、－Ｃ＝Ｏ、－ＳＯ$_{2}$、ＳＯ，アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、

Ａ$_{4}$は、結合、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、

Ａ$_{1}$，Ａ$_{2}$，Ａ$_{3}$及びＡ$_{4}$の各々は、Ｄ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、－ＣＮ、－

ＯＲ^{3}、ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、ＮＯ$_{2}$、－ＳＲ^{3}、－Ｃ＝ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}Ｒ^{3}、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{b}、－ＳＯＲ^{b}、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{b}）Ｎ、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで任意で置換されていてもよく、

各Ａ$_{1}$、Ａ$_{2}$、Ａ$_{3}$、Ａ$_{4}$上の２つの置換基は、任意で、結合されて、更なる３～８員環を形成してもよい）。

【請求項５０】

Ａ$_{1}$は、－ＣＲ$_{1}$Ｒ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ、又は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{3}であり、

Ａ$_{2}$は、Ｄ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、－ＣＮ又はＯＲ^{3}で任意で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はシクロアルキルであり、

Ａ$_{3}$は、－（ＣＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{n}$であり、

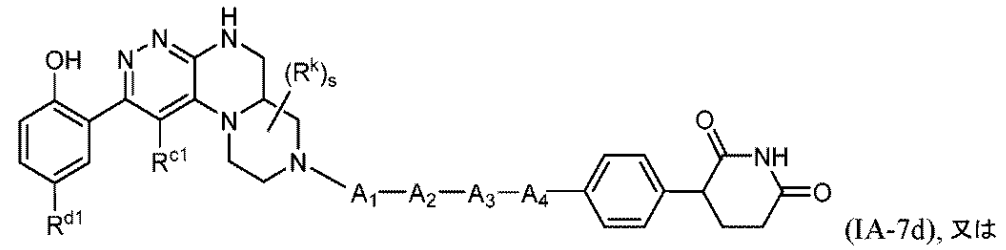
Ａ$_{4}$は、Ｄ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、－ＣＮ又はＯＲ^{3}で任意で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールである、

請求項４９に記載の化合物。

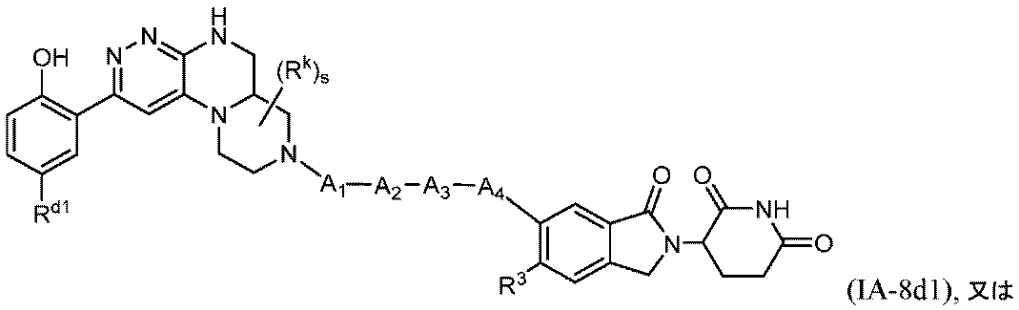
【請求項５１】

式Ｉの化合物が、式ＩＡ－７ｄ、式ＩＡ－８ｄ１、式ＩＡ－８ｄ２、式ＩＡ－８ｄ３、式ＩＡ－９ｄ１、式ＩＡ－９ｄ２、式ＩＡ－９ｄ３、式ＩＡ－１０ｄ、式ＩＡ－１１ｄ、式ＩＡ－１２ｄ又は式ＩＡ－１３ｄの化合物である、請求項４９又は請求項５０に記載の化合物：

【化３８】

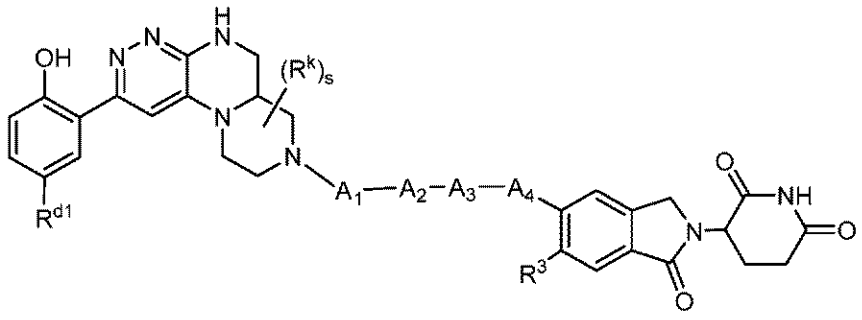


(IA-7d), 又は

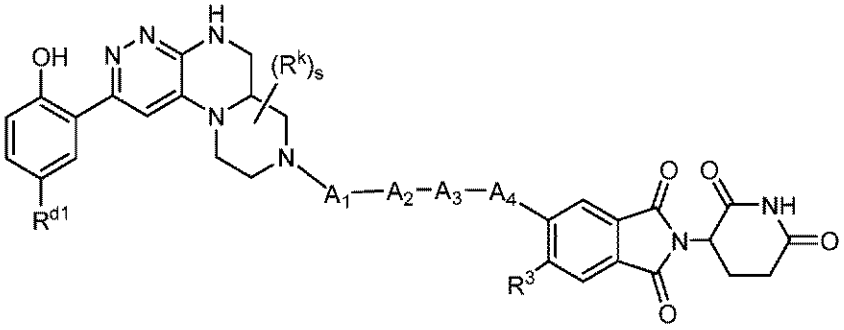


(IA-8d1), 又は

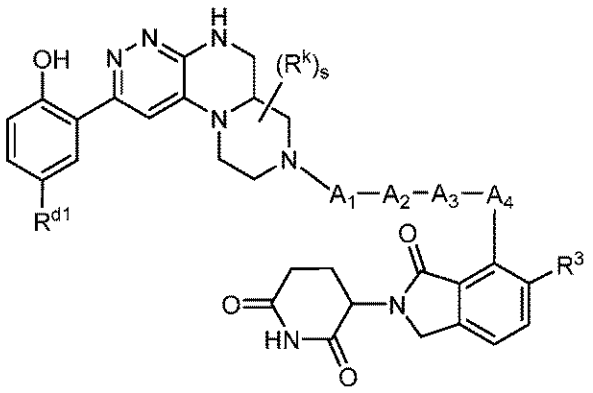
【化３９】



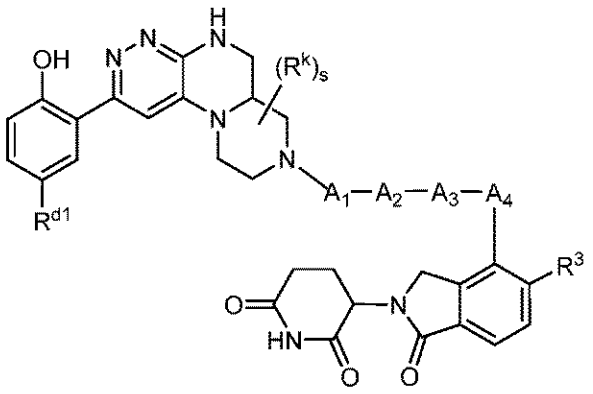
(IA-8d2), 又は



(IA-8d3), 又は

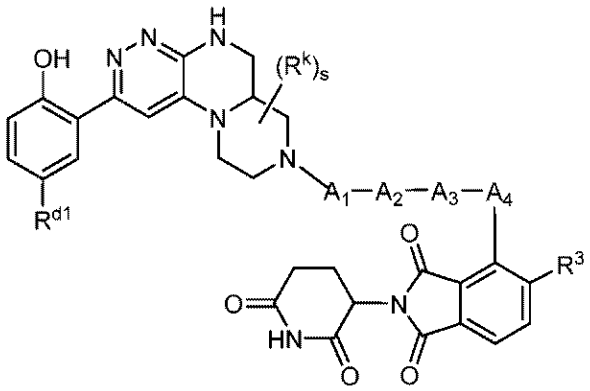


(IA-9d1), 又は

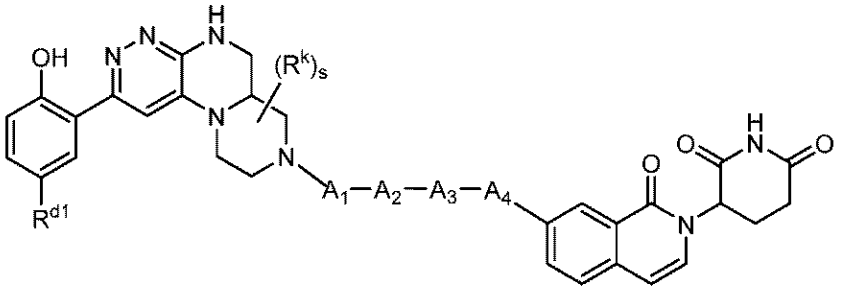


(IA-9d2), 又は

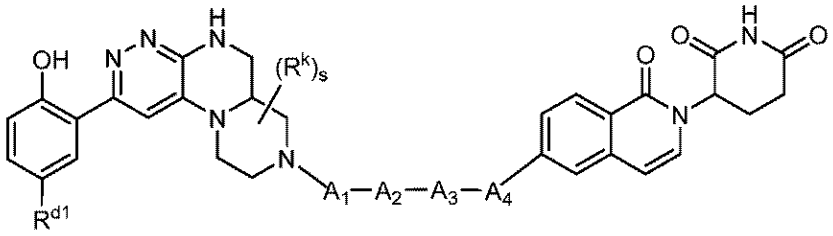
【化４０】



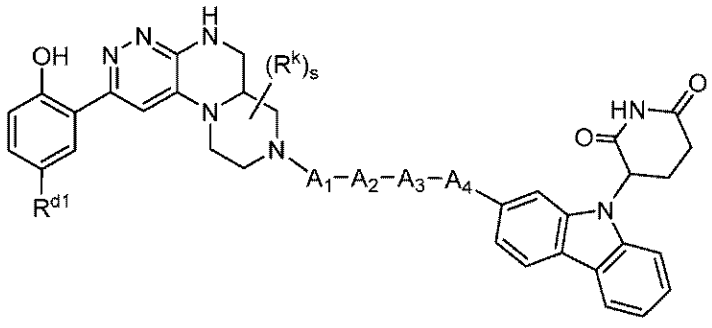
(IA-9d3), 又は



(IA-10c), 又は

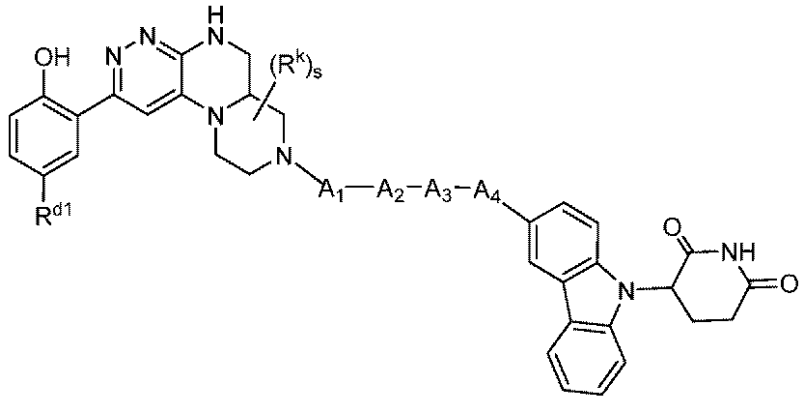


(IA-11c), 又は



(IA-12c), 又は

【化４１】



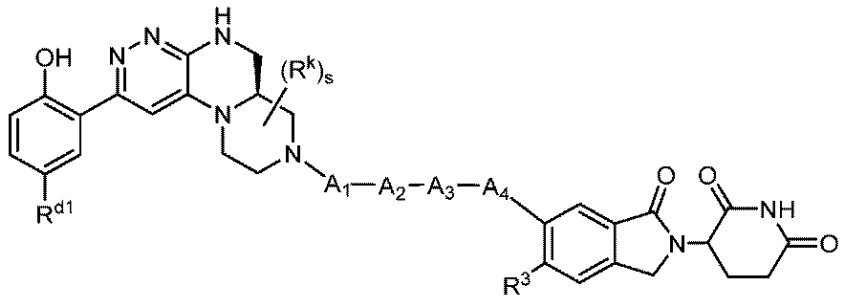
(IA-13c)

（式中、各Ｒ^{k}は独立して、Ｈ又はＣ$_{1～6}$アルキルであり、
ｓは、０、１、２、３又は４であり、
Ｒ^{d1}は、Ｈ又はＦであり、
Ｒ^{3}は、Ｈ又はＦであり、
Ａ$_{1}$は、－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}又は－Ｃ＝Ｏであり、
Ａ$_{2}$は、３～８員ヘテロシクロアルキル又は３～８員シクロアルキルであり、
Ａ$_{3}$は、－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}又は－Ｃ＝Ｏであり、
Ａ$_{4}$は、３～８員ヘテロシクロアルキル又は３～８員シクロアルキルである）。

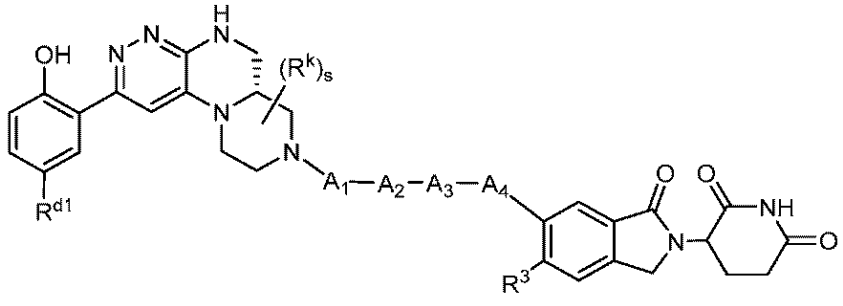
【請求項５２】

式Ｉの化合物が、式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ，又は、式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物である、請求項５１に記載の化合物：

【化４２】

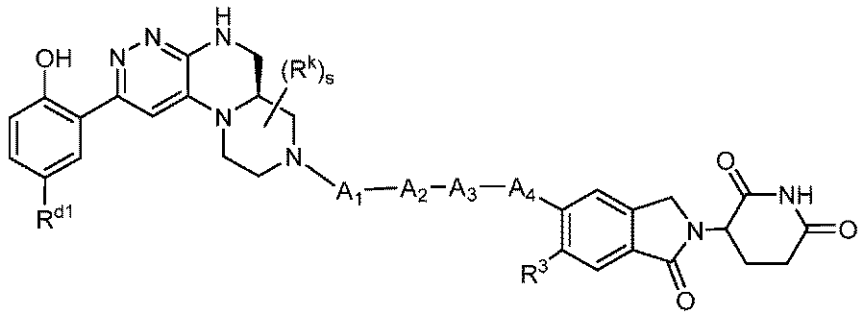


(IA-8d1a), 又は

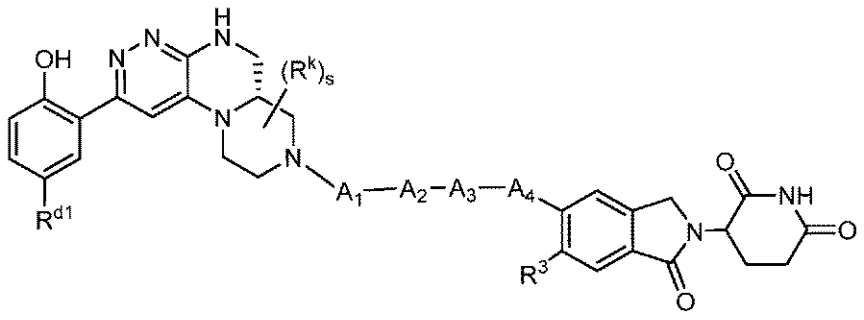


(IA-8d1b), 又は

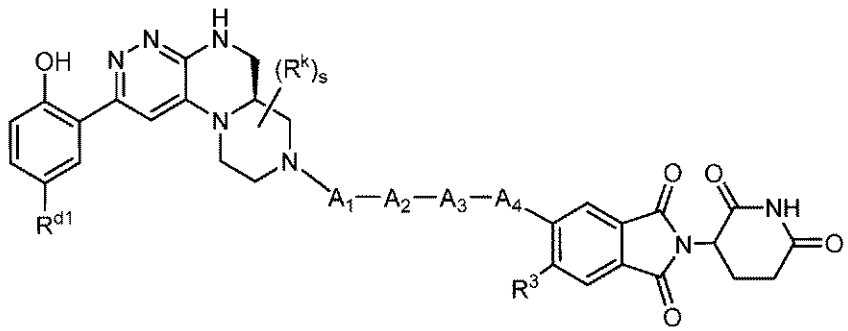
【化４３】



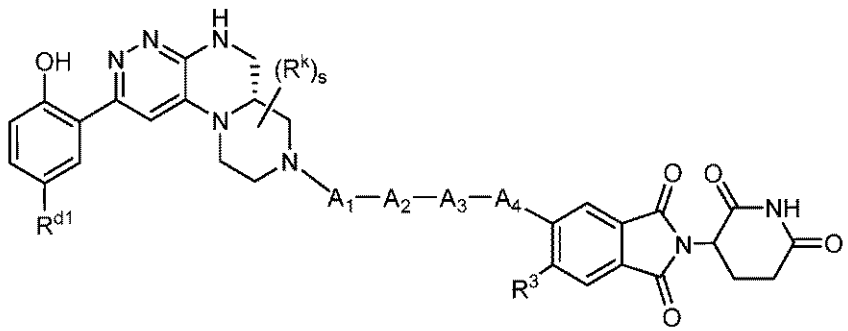
(IA-8d2a), 又は



(IA-8d2b), 又は

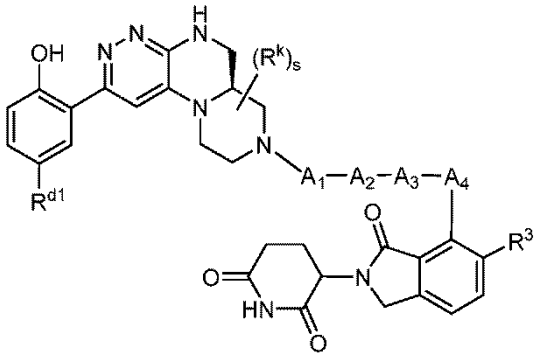


(IA-8d3a), 又は

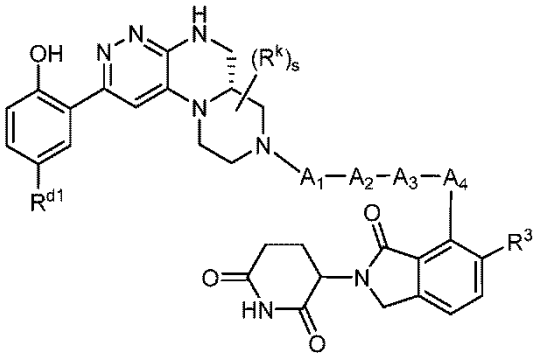


(IA-8d3b), 又は

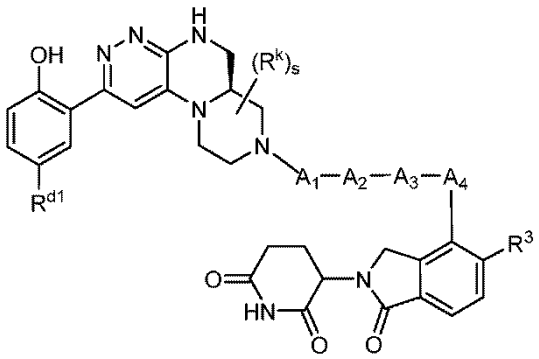
【化４４】



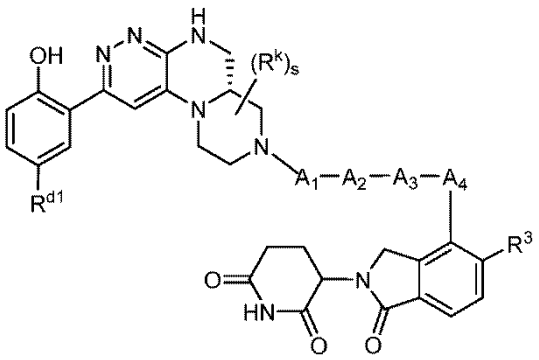
(IA-9d1a), 又は



(IA-9d1b), 又は

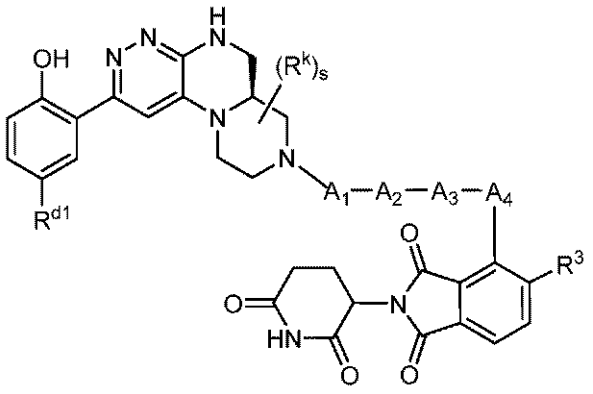


(IA-9d2a), 又は

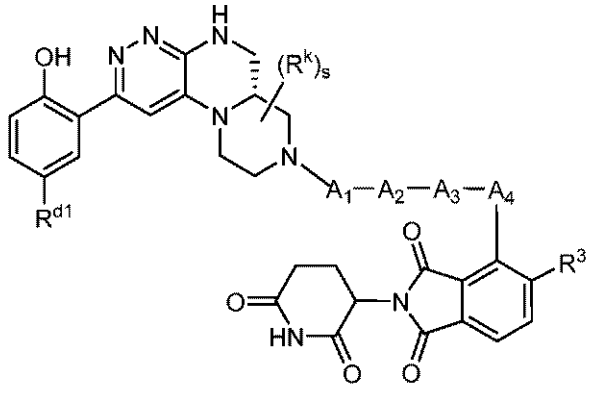


(IA-9d2b), 又は

【化４５】



(IA-9d3a), 又は



(IA-9d3b);

（式中、各R^kは独立して、H又は$C_{1～6}$アルキルであり、
sは、０、１、２、３又は４であり、
R^{d1}は、H又はFであり、
R^3は、H又はFであり、
A_1は、－CR_1R_2又は－C＝Oであり、
A_2は、３～８員ヘテロシクロアルキル又は３～８員シクロアルキルであり、
A_3は、－CR^1R^2又は－C＝Oであり、
A_4は、３～８員ヘテロシクロアルキル又は３～８員シクロアルキルである）。

【請求項５３】
A_1が－CH_2である、請求項４９～５２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５４】
A_1が－C＝Oである、請求項４９～５２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５５】
A_3が－CR^1R^2である、請求項４９～５４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５６】
A_3は－C＝Oである、請求項４９～５４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５７】
A_2がピペリジンである、請求項４９～５６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５８】
A_2がピペラジンである、請求項４９～５６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５９】
A_2がピロリジンである、請求項４９～５６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６０】
A_2がアゼチジンである、請求項４９～５６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６１】
A_4がピペリジンである、請求項４９～６０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６２】

A_4がピペラジンある、請求項４９～６０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６３】
A_4がピロリジンである、請求項４９～６０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６４】
A_4がアゼチジンである、請求項４９～６０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６５】
前記化合物が、以下から選択される、請求項１又は請求項３～６４のいずれか一項に記載の化合物：
３－（５－（２－（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（３－（４－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（３－（４－（２－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－１－オキソイソ－インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（２－（４－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（２－（４－（２－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソ－インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（２－（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エチル）－１－オキソイソ－インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（２－（４－（（Ｅ）－２－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ビニル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソ－インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（２－（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソ－インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（５－（（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサ－ヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサ－ヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピロリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサ－ヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピロリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサ－ヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

３－（６－（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（４－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（４－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（６－（３－（４－（２－（（（６ａＲ，８Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）オキシ）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；又は
その医薬的に許容される塩。

【請求項６６】
前記化合物が、以下から選択される、請求項１又は請求項３～６４のいずれか一項に記載の化合物：
３－（５－（２－（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（３－（４－（２－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（２－（４－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（２－（４－（２－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（２－（４－（２－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（２－（４－（（Ｅ）－２－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ビニル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（２－（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（５－（（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（５－（（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピロリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピロリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

３－（６－（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（４－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（４－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（４－（２－（（（６ａＲ，８Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）オキシ）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

Ｎ－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）ピコリンアミド；

３－（６－（３－（４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（４－（４－（（６ａＲ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（６ａＳ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（６ａＲ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（１－（（Ｓ）

－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

（３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピバレート；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－ヒドロキシ－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－

ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６ａＳ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－５－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（７－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ヒドロキシ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－フルオロ－４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）モルホリノ）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ヒドロキシ－４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（Ｓ）－２－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）モルホリノ）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（Ｒ）－２－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９

，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）モルホリノ）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（８－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

３－（６－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６ａＳ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

５－（４，４－ジフルオロ－３－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－４－メチルピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

３－（５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６ａＳ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－２－メチルモルホリノ）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

３－（６－（４－（（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（５－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（５－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（５－（（４－（２－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（５－（（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（（Ｓ）－１－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（９－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－３－アザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（３－フルオロ－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，

３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（Ｓ）－２－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）モルホリノ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（Ｒ）－２－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）モルホリノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，３ｓ）－３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）シクロブチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｓ，３ｒ）－３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）シクロブチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（（１Ｒ，３ｓ）－３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）シクロブチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（（Ｓ）－２－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）モルホリノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
（６ａＳ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキサミド；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル（６ａＳ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート；
３－（５－（４－（（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）ア

ミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル（６ａＳ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
３－（５－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－３，３－ジメチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－４－メトキシピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
３－（５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（９－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３ａＳ，７ａＳ）－２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）シクロヘキシル）オクタヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３ａＳ，６ａＳ）－５－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）シクロヘキシル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

３－（６－（４－（（４－（（６ａＳ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（６－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７

，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－２－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（３－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

３－（６－（４－（（３－（ヒドロキシメチル）－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（２－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）モルホリノ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（（Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（２－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）メチル）モルホリノ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（（Ｒ）－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（Ｒ）－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン

－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）モルホリノ）イソインドリン－１，３－ジオン；
３－（６－（１－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（６－（４－（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（６－（１－（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（６－（４－（３－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（６－（１－（３－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
（３－（４－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピバレート；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－３－メチルピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－２－メ

チルピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（６－エチル－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
（３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチル二水素ホスフェート；
（３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチル１－ヒドロキシシクロプロパン－１－カルボキシレート；
（３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチル１－アミノシクロプロパン－１－カルボキシレート；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（９－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－オキサ－７－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（７－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（５－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－

２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）スルホニル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
（６ａＳ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキサミド；
（６ａＳ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキサミド；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
３－（６－（１－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（１－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）イソインドリン－１，３－ジオン；
３－（６－（４－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（６－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピ

ペリジン－１－イル）メチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－２－メチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－フルオロ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－３－メチルピロリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピロリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（２－（４－（（Ｓ）

－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（（Ｒ）－２－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）モルホリノ）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［１－［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］エチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－メチルピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－２－メチルピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］シクロヘキシル］アミノ］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－メチルピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－２－メチルピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］シクロヘキシル］アミノ］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）シ

クロヘキシル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［８－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］－３－メチルピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［１－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］－２－メチルピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［４－フルオロ－４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］－２－メチルピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
１－［［１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］ピペリジン－４－イル］メチル］－４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０

．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－４－カルボニトリル；
１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］－４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－４－カルボニトリル；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（１Ｓ，５Ｒ）－３－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
５－［３，３－ジフルオロ－４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン；
５－［３，３－ジフルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］－２－メチルピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］－２－メチルピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］イソインドール－１，３－ジオン；
５－［３，３－ジフルオロ－４－［［６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．２．

０］ヘプタン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［６－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
５－［３，３－ジフルオロ－４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピロリジン－１－イル］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
５－［３，３－ジフルオロ－４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］ピペラジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン；
５－［３，３－ジフルオロ－４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－３－メチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン

－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－３－メチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ，１３Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１３－メチル－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
３－（６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－［５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ，１３Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１３－メチル－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン；
３－［５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－カルボニル］ピペラジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］ピペラジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン；
３－（５－（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（１－（１－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２

，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）ピロリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（１’－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（１’－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）－［１，３’－ビピペリジン］－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（１’－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）－［１，３’－ビピペリジン］－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（１’－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（１－（（１－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
（３Ｒ）－３－（５－（（１－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
（３Ｒ）－３－（５－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１－（（１－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）イソインドリン－１，３－ジオン；
３－（５－（４－（（１－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－［１，３’－ビピペリジン］－１’－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）シクロヘキ

シル）（メチル）アミノ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（１－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル　４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピロリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（４－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）ブチル）（メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
３－（５－（３－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－

１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（６－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（６－（４－（（４－フルオロ－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（６－フルオロ－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（６－（４－（（２－（ヒドロキシメチル）－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（２－（ヒドロキシメチル）－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
３－（５－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
（Ｒ）－３－（５－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（４－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）フェノキシ）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（１－（１－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピロリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（１－（４－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（１－（４－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ｐｙｒｉｄａｚｉｎ－８－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロパン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－４－メトキシピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－４－メトキシピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アミノ）ピペリジン－

１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
３－（５－（２－（３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（５－（２－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピロリジン－１－イル）エトキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３，３－ジメチルピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－１－メチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
５－（４－（（３，３－ジフルオロ－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
３－（６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－（４－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；
３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７

，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３－メチルピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－２－メチルピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（５－（（Ｓ）－２－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）モルホリノ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（５－（（Ｒ）－２－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）モルホリノ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（３－エチル－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

３－（６－（４－（（３－エチル－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（６－（４－（（３－エチル－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（Ｓ）－２－

（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

３－（６－（３－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（４－（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（４－（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン；

３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；

又はその医薬的に許容される塩。

【請求項６７】

請求項１～６６のいずれか一項に記載の化合物と、医薬的に許容される添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項６８】
癌の治療を必要とする対象において癌を治療する方法であって、請求項１～６６のいずれか一項に記載の化合物又は請求項６７に記載の医薬組成物を、前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項６９】
前記癌がＳＭＡＲＣＡ４欠失癌である、請求項６８に記載の方法。
【請求項７０】
前記癌が、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌及び腎細胞癌、膀胱、腸、乳房、子宮頸部、結腸、食道、頭部、腎臓、肝臓、肺、頸部、卵巣、膵臓、前立腺及び胃の癌；白血病；良性及び悪性リンパ腫、特にバーキットリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫；良性及び悪性黒色腫；骨髄増殖性疾患；ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫：、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫及びシュワン細胞腫を含む肉腫；大腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、膵臓癌、胃癌、肝臓癌、結腸癌、黒色腫；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍及び奇形癌腫である、請求項６８又は６９に記載の方法。
【請求項７１】
前記癌が、Ｔ系統急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、Ｔ系統リンパ芽球性リンパ腫（Ｔ－ＬＬ）、末梢Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病、Ｂ前駆細胞ＡＬＬ、Ｂ前駆細胞リンパ腫、大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、Ｂ細胞ＡＬＬ、フィラデルフィア染色体陽性ＡＬＬ及びフィラデルフィア染色体陽性ＣＭＬである、請求項６８又は６９に記載の方法。
【請求項７２】
前記肺癌がＳＭＡＲＣＡ４欠損非小細胞肺癌である、請求項７０に記載の方法。
【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、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、２０２０年１１月６日に出願された米国仮出願第６３／１１０，６８８号の優先権を主張する。
【０００２】
本明細書は、標的タンパク質結合部分及びＥ３ユビキチンリガーゼ結合部分を含む二官能性化合物、並びに関連する使用方法を提供する。二官能性化合物は、特に、スイッチ／スクロース非発酵性（ＳＷＩ／ＳＮＦ）関連、マトリックス関連、クロマチン、サブファミリーＡ、メンバー２のアクチン依存性調節因子（ＳＭＡＲＣＡ２）（すなわち、ＢＲＡＨＭＡ又はＢＲＭ）に関して、標的化ユビキチン化のモジュレーターとして有用であり、これらは、本開示による二官能性化合物によって分解及び／又は他の方法で阻害される。
【背景技術】
【０００３】
ヒトスイッチ／スクロース非発酵性（ＳＷＩ／ＳＮＦ）複合体は、ＡＴＰ依存性クロマチン再構築体である。これらの大きな複合体は、ＤＮＡアクセス可能性を調節することによって、転写、ＤＮＡ修復及び複製等の必須の細胞プロセスにおいて重要な役割を果たす。
【０００４】
２０までの標準的なＳＷＩ／ＳＮＦサブユニットをコードする遺伝子における突然変異は、全てのヒト癌のほぼ２０％において観察され、突然変異の最も高い頻度は、ラブドイド腫瘍、女性の癌（卵巣、子宮、子宮頸部及び子宮内膜を含む）、肺腺癌、胃腺癌、黒色腫、食道及び腎明細胞癌において観察される。
【０００５】

ＳＭＡＲＣＡ２（ＢＲＭ）及びＳＭＡＲＣＡ４（ＢＲＧ１）は、触媒ＡＴＰアーゼドメインを含有するサブユニットであり、それらは、ヒストン－ＤＮＡ接触の撹乱におけるＳＷＩ／ＳＮＦの機能に必須であり、それによって、遺伝子活性化及び抑制を容易にする転写因子及び同族ＤＮＡエレメントへのアクセスポイントを提供する。

【０００６】

ＳＭＡＲＣＡ２及びＳＭＡＲＣＡ４は、高度の相同性（最大７５％）を共有する。ＳＭＡＲＣＡ４は、原発性腫瘍において、特に肺癌（１２％）、黒色腫、肝臓癌及び膵臓癌において頻繁に変異される（すなわち、欠失又は不活性化される）。ＳＭＡＲＣＡ２は、ＳＭＡＲＣＡ４変異（欠失）癌細胞株における上位の必須遺伝子の１つである。これは、ＳＭＡＲＣＡ４欠失癌細胞が、細胞増殖、生存及び成長等の細胞機能のためのそれらのクロマチンリモデリング活性についてＳＭＡＲＣＡ２　ＡＴＰアーゼ活性に排他的に依存するためである。したがって、ＳＭＡＲＣＡ２を標的とすることは、ＳＭＡＲＣＡ４関連又は欠損癌（遺伝的合成致死性）における有望な治療アプローチであり得る。

【０００７】

以前の研究は、ＲＮＡｉ等の遺伝子発現操作を使用して強い合成致死性を実証している。ＳＭＡＲＣＡ４変異癌細胞におけるＳＭＡＲＣＡ２遺伝子発現のダウンレギュレーションは、癌細胞増殖の抑制をもたらす。しかしながら、ＳＭＡＲＣＡ２／４ブロモドメイン阻害剤（例えば、ＰＦＩ－３）は、細胞増殖阻害に対して全く効果を示さないか、わずかな効果しか示さない［Ｖａｎｇａｍｕｄｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　２０１５。遺伝子発現ダウンレギュレーションと小分子ベースのアプローチとの間のこの表現型の不一致により、本発明者らは、ＳＭＡＲＣＡ４欠損癌におけるタンパク質分解二重特異性分子の調査に至った。

【０００８】

ＳＭＡＲＣＡ２はまた、ｔ（４；１４）染色体転座を発現する多発性骨髄腫において役割を果たすことが報告されている［Ｃｈｏｏｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　ａｂｓｔｒａｃｔ　２０１８］。ＳＭＡＲＣＡ２は、ＮＳＤ２と相互作用し、ＰＲＬ３及びＣＣＮＤ１等の遺伝子発現を調節する。ｓｈＲＮＡによるＳＭＡＲＣＡ２遺伝子発現ダウンレギュレーションは、細胞周期Ｓ期を低下させ、ｔ（４；１４）ＭＭ細胞）の細胞増殖を抑制する。

【０００９】

ＳＭＡＲＣＡ２及び／又はＳＭＡＲＣＡ４を阻害する治療用化合物が必要とされている。

【発明の概要】

【００１０】

本開示は、式（Ｉ）：

【化１】

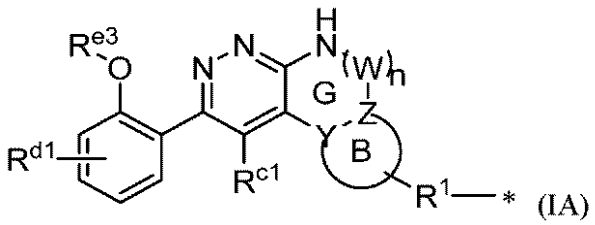


(I)

の化合物、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物に関し、式中、

ＰＴＭは、式ＩＡ：

【化２】



(IA)

の部分であり、

式中、
R^1は、共有結合、又はＰＴＭ及びＵＬＭを連結する化学部分であり、
＊は、ＵＬＭへの結合点であり、
ｎ＝０～３であり、
各Ｗは、独立して、任意で置換されていてもよい－CH_2－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－であり、ｎ＝２又は３の場合、１つのＷのみが－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－であり、他のＷは－CH_2－又は置換－CH_2－であり、
R^{c1}及びR^{d1}は独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、$C_{1～3}$アルキル、$C_{1～3}$ハロアルキル、又は$C_{1～4}$アルコキシルであり、
R^{e3}は、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）R^f、又は－Ｐ（Ｏ）（OR^g）$_2$であり、R^f及びR^gは、独立して、Ｈ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$置換アルキル、$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{3～8}$置換シクロアルキル、$C_{3～8}$ヘテロシクロアルキル、又は$C_{3～8}$置換ヘテロシクロアルキルであり、
Ｚ及びＹは、各々独立して、Ｎ、CR^h（式中、R^h＝Ｈであるか、又は存在しない）であり、又は、R^1がＺに結合している場合、ＺはＣであり、ＹはＮ若しくはCR^h（式中、R^hはＨである）であり、又は、R^1がＹに結合している場合、ＹはＣであり、ＺはＮ若しくはCR^h（式中、R^hはＨである）であり、
Ｂは、任意で置換されていてもよい５～７員シクロアルキル環、任意で置換されていてもよい５～７員ヘテロアリール環、又は任意で置換されていてもよい５～７員複素環であり、環Ｂは、Ｙ及びＺを介して環Ｇに縮合しており、
ＵＬＭは、セレブロンＥ３ユビキチンリガーゼに結合する小分子Ｅ３ユビキチンリガーゼ結合部分である。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、本開示を限定することを意図するものではない。

【００１２】

値の範囲が提供される場合、その範囲の上限と下限との間の、（その範囲内に入る各炭素原子数が提供される場合の炭素原子数を含む基の場合等）文脈が明確に示さない限り、下限の単位の１０分の１までの各介在値、及びその記載された範囲内の任意の他の記載又は介在値が本開示に含まれることが理解される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、独立して、より小さい範囲に含まれてもよく、記載された範囲内の任意の具体的に除外される限界を条件として、本開示内に包含される。規定の範囲が上限又は下限の一方又は両方を含有する場合、これらの含有される上限又は下限のいずれか又は両方を除外する範囲も本開示に含まれる。

【００１３】

以下の用語は、本開示を説明するために使用される。用語が本明細書で具体的に定義されていない場合、その用語は、本開示を説明する際のその使用に、文脈においてその用語を適用する当業者によって当技術分野で認識された意味を与えられる。

【００１４】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、冠詞「１つの（ａ）」及び「１つの（ａｎ）」は、文脈が明らかにそうでないことを示さない限り、冠詞の文法的対象の１つ又は２つ以上（例えば、少なくとも１つ）を指すために本明細書で使用される。例として、「要素（an element）」は、１つの要素又は２つ以上の要素を意味する。

【００１５】

「同時投与」及び「同時投与する」又は「併用療法」という用語は、治療剤がある程度、好ましくは有効量で同時に患者に存在する限り、同時投与（２つ以上の治療剤を同時に

投与すること）及び時間変動投与（追加の治療剤の投与とは異なる時間に１つ以上の治療剤を投与すること）の両方を指す。特定の好ましい態様において、本明細書に記載される１つ以上の本発明の化合物は、特に抗癌剤を含む少なくとも１つの追加の生物活性剤と組み合わせて同時投与される。特に好ましい態様において、化合物の同時投与は、抗癌活性を含む相乗的活性及び／又は治療をもたらす。

【００１６】

本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、別段の指示がない限り、本明細書に開示される任意の特定の化学化合物を指し、互変異性体、位置異性体、幾何異性体、及び適用可能な場合、その光学異性体（エナンチオマー、鏡像異性体）及び他の立体異性体（ジアステレオマー）を含む立体異性体、並びに適用可能な場合、そのプロドラッグ及び／又は重水素化形態を含む医薬的に許容される塩及び誘導体を文脈において含む。企図される重水素化小分子は、薬物分子中に含有される水素原子のうちの１つ以上が重水素によって置き換えられているものである。

【００１７】

文脈におけるその使用の範囲内で、化合物という用語は、一般に単一の化合物を指すが、立体異性体、位置異性体及び／又は光学異性体（ラセミ混合物を含む）、並びに開示された化合物の特定の鏡像異性体又は鏡像異性的に富化された混合物等の他の化合物も含み得る。この用語はまた、活性部位への化合物の投与及び送達を容易にするように修飾された化合物のプロドラッグ形態を指す。本発明の化合物を記載する際に、とりわけ、それに関連する多数の置換基及び変数が記載されていることに留意されたい。本明細書中に記載される分子は、以下に一般的に記載されるような安定な化合物であることが、当業者によって理解される。

【００１８】

「ユビキチンリガーゼ」という用語は、特定の基質タンパク質へのユビキチンの転移を促進し、分解のために基質タンパク質を標的とするタンパク質のファミリーを指す。例えば、Ｅ３ユビキチンリガーゼタンパク質は、単独で又はＥ２ユビキチン結合酵素と組み合わせて、標的タンパク質上のリジンへのユビキチンの結合を引き起こし、その後、プロテアソームによる分解のために特定のタンパク質基質を標的とする。したがって、Ｅ３ユビキチンリガーゼ単独又はＥ２ユビキチン結合酵素との複合体は、標的タンパク質へのユビキチンの転移に関与する。一般に、ユビキチンリガーゼは、第２のユビキチンが第１のユビキチンに付着し、第３のユビキチンが第２のユビキチンに付着し、以下同様である、ポリユビキチン化に関与する。ポリユビキチン化は、プロテアソームによる分解のためにタンパク質をマークする。しかしながら、ユビキチンリガーゼによって単一のユビキチンのみが基質分子に付加されるモノユビキチン化に限定されるいくつかのユビキチン化事象が存在する。モノユビキチン化タンパク質は、分解のためにプロテアソームに標的化されないが、代わりに、例えば、ユビキチンに結合することができるドメインを有する他のタンパク質に結合することを介して、それらの細胞位置又は機能が変更され得る。問題を更に複雑にするのは、ユビキチン上の異なるリジンがＥ３によって標的化されて鎖を形成できることである。最も一般的なリジンは、ユビキチン鎖上のＬｙｓ４８である。これは、プロテアソームによって認識されるポリユビキチンを作製するために使用されるリジンである。

【００１９】

本明細書で使用される場合、「セレブロン（ＣＲＢＮ）Ｅ３ユビキチンリガーゼ」は、カリンＲＩＮＧ　Ｅ３ユビキチンリガーゼ複合体の基質認識サブユニットを指す。ＣＲＢＮは、標的タンパクのユビキチン化及びその後のプロテアソーム分解を誘導するために、二官能性タンパク加水分解標的キメラ（ＰＲＯＴＡＣ）によって動員される最も一般的なＥ３リガーゼの１つである（Ｍａｎｉａｃｉ　Ｃ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ．２０１９，２７（１２）：２４６６－２４７９）。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、それ自体で又は別の置換基の

一部として、特に明記しない限り、１２個までの炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを意味する。いくつかの実施形態において、炭素原子の数が指定される（すなわち、C_1～C_8は、１～８個の炭素を意味する）。アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル等が挙げられる。アルキル基は、本明細書で提供されるように任意で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、アルキル基は、C_1～C_6アルキルである。いくつかの実施形態において、アルキル基は、C_1～C_4アルキルである。

【００２１】

炭素原子の範囲が本明細書で使用される場合、例えば、C_1～C_6、全ての範囲、並びに炭素原子の個々の数が包含される。例えば、「C_1～C_3」は、C_1～C_3、C_1～C_2、C_2～C_3、C_1、C_2、及びC_3を含む。

【００２２】

本明細書で定義される置換基と組み合わせて使用される場合、「任意で置換されていてもよい」という用語は、置換基が、１つ以上の水素が、本明細書で提供される１つ以上の適切な官能基又は他の置換基で置き換えられていてもよいが、そうである必要はないことを意味する。例えば、置換基は、以下の１つ以上で任意で置換されていてもよい：－Ｈ、Ｄ、－ハロ、－C_1～C_8アルキル、－Ｏ－C_1～C_8アルキル、－C_1～C_6ハロアルキル、－Ｓ－C_1～C_8アルキル、－ＮＨC_1～C_8アルキル、－Ｎ（C_1～C_8アルキル）２、３～１１員シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、３～１１員ヘテロシクリル、－Ｏ－（３～１１員シクロアルキル）、－Ｓ－（３～１１員シクロアルキル）、ＮＨ－（３～１１員シクロアルキル）、Ｎ（３～１１員シクロアルキル）$_2$、Ｎ－（３～１１員シクロアルキル）（C_1～C_8アルキル）、－ＯＨ、－NH_2、－ＳＨ、－$SO_2$$C_1$～$C_8$アルキル、ＳＯ（ＮＨ）$C_1$～$C_8$アルキル、Ｐ（Ｏ）（Ｏ$C_1$～$C_8$アルキル）（$C_1$～$C_8$アルキル）、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$C_1$～$C_8$アルキル）$_2$－Ｃ≡Ｃ－$C_1$～$C_8$アルキル、－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ＝ＣＨ（$C_1$～$C_8$アルキル）、－Ｃ（$C_1$～$C_8$アルキル）＝ＣＨ（$C_1$～$C_8$アルキル）、－Ｃ（$C_1$～$C_8$アルキル）＝Ｃ（$C_1$～$C_8$アルキル）$_2$、－Ｓｉ（ＯＨ）$_3$、－Ｓｉ（$C_1$～$C_8$アルキル）$_3$、－Ｓｉ（ＯＨ）（$C_1$～$C_8$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）$C_1$～$C_8$アルキル、－$CO_2$Ｈ、－ＣＮ、－$CF_3$、－$CHF_2$、－$CH_2F$、－$NO_2$、－$SF_5$、－$SO_2$ＮＨ$C_1$～$C_8$アルキル、－$SO_2$Ｎ（$C_1$～$C_8$アルキル）$_2$、－ＳＯ（ＮＨ）ＮＨ$C_1$～$C_8$アルキル、－ＳＯ（ＮＨ）Ｎ（$C_1$～$C_8$アルキル）$_2$、－ＳＯＮＨ$C_1$～$C_8$アルキル、－ＳＯＮ（$C_1$～$C_8$アルキル）$_2$、－ＣＯＮＨ$C_1$～$C_8$アルキル、－ＣＯＮ（$C_1$～$C_8$アルキル）$_2$、－Ｎ（$C_1$～$C_8$アルキル）ＣＯＮＨ（$C_1$～$C_8$アルキル）、－Ｎ（$C_1$～$C_8$アルキル）ＣＯＮ（$C_1$～$C_8$アルキル）$_2$、－ＮＨＣＯＮＨ（$C_1$～$C_8$アルキル）、－ＮＨＣＯＮ（$C_1$～$C_8$アルキル）$_2$、－ＮＨＣＯＮ$H_2$、－Ｎ（$C_1$～$C_8$アルキル）$SO_2$ＮＨ（$C_1$～$C_8$アルキル）、－Ｎ（$C_1$～$C_8$アルキル）$SO_2$Ｎ（$C_1$～$C_8$アルキル）$_2$、－ＮＨ$SO_2$ＮＨ（$C_1$～$C_8$アルキル）、－ＮＨ$SO_2$Ｎ（$C_1$～$C_8$アルキル）$_2$、又は－ＮＨ$SO_2$$NH_2$。いくつかの実施形態において、上記の任意の置換基の各々は、それ自体が１つ又は２つの基によって任意で置換されていてもよい。

【００２３】

「任意で置換されていてもよい－CH_2－」という用語は、「－CH_2－」又は置換－CH_2－」を指す。置換－CH_2－はまた、－ＣＨ（置換基）－又は－Ｃ（置換基）（置換基）－と称される場合があり、各置換基は、独立して、本明細書中に記載される任意の置換基から選択される。

【００２４】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、３～１２員環状アルキルを指し、架橋及びスピロ環（例えば、アダマンチン）を含む。シクロアルキル基は、完全飽和又は部分不飽和であってもよい。「シクロアルキル」という用語はまた、多縮合環系（例えば、２、３又は４個の環を含む環系）を含み、単一のシクロアルキル環（上で定

義されるような）は、複素環、炭素環、アリール又はヘテロアリールから選択される１つ以上の基と縮合して、多縮合環系を形成し得る。このような多縮合環系は、多縮合環の炭素環又は複素環部分上で１つ以上（例えば、１、２、３又は４個）のオキソ基で任意で置換されていてもよい。多縮合環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロ及び架橋結合を介して互いに接続され得る。多縮合環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で接続されてもよいことを理解されたい。多縮合環系の結合点（シクロアルキルについて上で定義した通り）は、シクロアルキル環の任意の位置であり得ることも理解されたい。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、インデニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、ビシクロ［４．１．０］ヘプタニル、スピロ［３．３］ヘプタニル、及びスピロ［３．４］オクタニルが挙げられる。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、３～７員シクロアルキルである。

【００２５】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有するＣ$_{2}$～Ｃ$_{12}$アルキル基を指す。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、任意で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニルである。

【００２６】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有するＣ$_{2}$～Ｃ$_{12}$アルキル基を指す。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、任意で置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニルである。

【００２７】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」及び「アルキルチオ」という用語は、それらの従来の意味で使用され、酸素原子（「オキシ」）、アミノ基（「アミノ」）又はチオ基を介して分子の残部に結合したアルキル基を指す。「アルキルアミノ」という用語は、モノジアルキルアミノ基を含み、アルキル部分は同じであっても異なっていてもよい。

【００２８】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、それ自体又は別の置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。

【００２９】

「ヘテロアルキル」という用語は、１個以上の炭素原子がＳ、Ｏ、Ｐ及びＮから選択されるヘテロ原子によって置き換えられているアルキル基を指す。例示的なヘテロアルキルとしては、アルキルエーテル、第二級及び第三級アルキルアミン、アルキルアミド、アルキルスルフィド等が挙げられる。この基は末端基であっても架橋基であってもよい。本明細書で使用される場合、架橋基の文脈で使用される場合の直鎖への言及は、架橋基の２つの末端位置を連結する原子の直接鎖を指す。

【００３０】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、単環の全炭素芳香族環、又は環の少なくとも１つが芳香族である多縮合全炭素環系を指す。例えば、特定の実施形態において、アリール基は、６～１２個の炭素原子を有する。アリールはフェニルラジカルを含む。アリールはまた、少なくとも１つの環が芳香族であり、他の環が芳香族であっても芳香族でなくてもよい、約９～１２個の炭素原子を有する多縮合環系（例えば、２、３又は４個の環を含む環系）を含む。このような多縮合環系は、多縮合環系の任意の炭素環部分上で、１つ以上（例えば、１、２又は３個）のオキソ基で任意で置換されていてもよい。多縮合環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロ及び架橋結合を介して互いに接続され得る。上記で定義されたような多縮合環系の結合点は、芳香環の任意の位置であり得ることが理解されるべきである。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、インデニル、ナフチル、１，２，３，４－テトラヒドロナフト－イル等が挙げ

られるが、これらに限定されない。

【００３１】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、環中に炭素以外の少なくとも１つの原子を有する単一の芳香環を指し、原子は、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される。「ヘテロアリール」はまた、少なくとも１つのこのような芳香環を有する多縮合環系を含み、この多縮合環系は、以下に更に記載される。したがって、「ヘテロアリール」は、約１～６個の炭素原子、並びに酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される約１～４個のヘテロ原子の単一芳香族環を含む。硫黄及び窒素原子はまた、環が芳香族であるならば、酸化形態で存在してもよい。例示的なヘテロアリール環系としては、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリル又はフリルが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」はまた、多縮合環系（例えば、２、３又は４個の環を含む環系）を含み、上記で定義されるヘテロアリール基は、ヘテロアリール（例えば、１，８－ナフチリジニル等のナフチリジニルを形成する）、複素環（例えば、１，２，３，４－テトラヒドロー１，８－ナフチリジニル等の１，２，３，４－テトラ－ヒドロナフチリジニルを形成する）、炭素環（例えば、５，６，７，８－テトラヒドロキノリルを形成する）、及びアリール（例えば、インダゾリルを形成する）から選択される１つ以上の環と縮合して、多縮合環系を形成する。したがって、ヘテロアリール（単一の芳香族環又は多縮合環系）は、ヘテロアリール環内に約１～２０個の炭素原子及び約１～６個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリール（単一芳香族環又は多縮合環系）は、ヘテロアリール環内に約５～１２員又は約５～１０員を有することもできる。多縮合環系は、縮合環の炭素環又は複素環部分上で１つ以上（例えば、１、２、３又は４個）のオキソ基で任意で置換されていてもよい。多縮合環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロ及び架橋結合を介して互いに接続され得る。多縮合環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で接続されてもよいことを理解されたい。多縮合環系の結合点（ヘテロアリールについて上で定義した通り）は、ヘテロアリール環の任意の位置であり得ることも理解されたい。ヘテロアリール又はヘテロアリール多縮合環系の結合点は、炭素原子及びヘテロ原子（例えば、窒素）を含むヘテロアリール環の任意の適切な原子であり得ることも理解されたい。例示的なヘテロアリールとしては、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、キナゾリル、５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリニルベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、キナゾリニル－４（３Ｈ）－オン、トリアゾリル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール及び３ｂ，４，４ａ，５－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ［３，４］シクロペンタ［１，２－ｃ］ピラゾールが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単一の芳香環を指す。例えば、この用語は、１個以上のヘテロ原子を含む５員及び６員の単環式芳香環を含む。ヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリジル、フリル、チアゾール、ピリミジン、オキサゾール、及びチアジアゾールが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３２】

「ヘテロシクリル」又は「複素環」という用語は、本明細書で使用される場合、環中に炭素以外の少なくとも１個の原子を有する単一の飽和又は部分的に不飽和の環を指し、原子は、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される。この用語はまた、少なくとも１つのこのような飽和又は部分的に不飽和の環を有する多縮合環系を含み、この多縮合環系は、以下で更に説明される。したがって、この用語は、環中に約１～６個の炭素原子及び酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される約１～３個のヘテロ原子を有する単一の飽和又は部分不飽和環（例えば、３、４、５、６又は７員環）を含む。環は、１個以上（例えば、１、２又は３個）のオキソ基で置換されていてもよく、また硫黄及び窒素原子は、それらの酸化形態で存在していてもよい。例示的な複素環としては、アゼチジニル、テトラ

ヒドロフラニル及びピペリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。「複素環」という用語はまた、多縮合環系（例えば、２、３又は４個の環を含む環系）を含み、単一の複素環（上記で定義されるような）は、複素環（例えば、１，８－デカヒドロナフチリジニルを形成する）、炭素環（例えば、デカヒドロキノリルを形成する）及びアリールから選択される１つ以上の基と縮合されて、多縮合環系を形成し得る。したがって、複素環（単一の飽和若しくは単一の部分不飽和環又は多縮合環系）は、複素環内に約２～２０個の炭素原子及び１～６個のヘテロ原子を有する。このような多縮合環系は、多縮合環の炭素環又は複素環部分上で１つ以上（例えば、１、２、３又は４個）のオキソ基で任意で置換されていてもよい。多縮合環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロ及び架橋結合を介して互いに接続され得る。多縮合環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で接続されてもよいことを理解されたい。したがって、複素環（単一の飽和若しくは単一の部分不飽和環、又は多縮合環系）は、複素環系内に約１～６個のヘテロ原子を含む約３～２０個の原子を有する。多縮合環系の結合点（ヘテロシクリルについて上で定義した通り）は、ヘテロシクリル環の任意の位置であり得ることも理解されたい。複素環又は複素環多縮合環系の結合点は、炭素原子及びヘテロ原子（例えば、窒素）を含む複素環の任意の好適な原子であり得ることも理解されたい。一実施形態において、複素環という用語は、$C_{2\sim20}$複素環を含む。一実施形態において、複素環という用語は、$C_{2\sim7}$複素環を含む。一実施形態において、複素環という用語は、$C_{2\sim5}$複素環を含む。一実施形態において、複素環という用語は、$C_{2\sim4}$複素環を含む。例示的な複素環としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ホモピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、ベンゾオキサジニル、ジヒドロオキサゾリル、クロマニル、１，２－ジヒドロピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、１，３－ベンゾジオキソリル、１，４－ベンゾジオキサニル、スピロ［シクロプロパン－１，１’－イソインドリニル］－３’－オン、イソインドリニル－１－オン、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、イミダゾリジン－２－オンＮ－メチルピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキソラン、フタルイミド、１，４－ジオキサン、チオモルホリン、チオモルホリン－Ｓ－オキシド、チオモルホリン－Ｓ，Ｓ－オキシド、ピラン、３－ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロチオフェン、キヌクリジン、トロパン、２－アザスピロ［３．３］－ヘプタン、（１Ｒ，５Ｓ）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン、（１ｓ，４ｓ）－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン、（１Ｒ，４Ｒ－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．２］オクタン及びピロリジン－２－オンが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、「複素環」という用語は、少なくとも１個のヘテロ原子を有する単環式の飽和又は部分不飽和の３～８員環を指す。例えば、この用語は、少なくとも１個のヘテロ原子を有する単環式の飽和又は部分的に不飽和の４、５、６、又は７員環を含む。複素環の非限定的な例としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、オキシラン、モルホリン、及びチオモルホリンが挙げられる。本明細書で使用される場合、「９員又は１０員ヘテロ二環」という用語は、少なくとも１個のヘテロ原子を有する部分不飽和又は芳香族縮合二環式環系を指す。例えば、９員又は１０員のヘテロ二環式という用語は、１つ以上のヘテロ原子を含有する５員又は６員の飽和、部分不飽和、又は芳香環に縮合したベンゾ環を有する二環式環系を含む。

【００３３】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、酸素（Ｏ）、窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）及びケイ素（Ｓｉ）を含むことを意味する。窒素及び硫黄は、実現可能な場合、酸化形態であり得る。

【００３４】

本明細書で使用される場合、「キラル」という用語は、鏡像パートナーと重ね合わせることができないという特性を有する分子を指し、「アキラル」という用語は、それらの鏡

像パートナーと重ね合わせることができる分子を指す。
【００３５】
本明細書で使用される場合、「立体異性体」という用語は、同一の化学構成を有するが、空間における原子又は基の配置に関して異なる化合物、例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体を指す。
【００３６】
「患者」又は「対象」という用語は、本明細書を通して、本開示による組成物による予防的処置を含む処置が提供される動物、好ましくはヒト又は家畜を記載するために使用される。ヒト患者等の特定の動物に特異的な感染、状態又は疾患状態の処置のために、患者という用語は、イヌ若しくはネコ等の飼育動物、又はウマ、ウシ、ヒツジ等の家畜を含むその特定の動物を指す。一般に、本開示において、患者という用語は、別段の記載がない限り、又は用語の使用の文脈から暗示されない限り、ヒト患者を指す。
【００３７】
「有効」という用語は、その意図された使用の文脈内で使用される場合、意図された結果をもたらす化合物、組成物又は成分の量を記載するために使用される。有効という用語は、本出願において別様に記載又は使用される他の全ての有効量又は有効濃度の用語を包含する。
【００３８】
「医薬的に許容される」とは、連邦政府若しくは州政府の規制当局又は米国以外の国の対応する当局によって承認されている若しくは承認可能であること、又は動物、例えばヒトにおける使用について米国薬局方若しくは他の一般的に認められている薬局方に列挙されていることを意味する。
【００３９】
「医薬的に許容される塩」は、医薬的に許容され、親化合物の所望の薬理活性を有する、本開示の化合物の塩を指す。特に、そのような塩は非毒性であり、無機又は有機酸付加塩及び塩基付加塩であってもよい。具体的には、このような塩としては、以下が挙げられる：（１）無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等）と形成される酸付加塩；又は、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、４－メチルビシクロ［２．２．２］－オクター２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第３級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等の有機酸と形成される酸付加塩；又は（２）親化合物のいずれかに存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン若しくはアルミニウムイオンによって置き換えられる場合に形成される塩；又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、Ｎ－メチルグルカミン等の有機塩基と配位結合する場合に形成される塩。塩には更に、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム等が含まれ、化合物が塩基性官能基を含有する場合、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩等の非毒性有機又は無機酸の塩が含まれる。
【００４０】
「医薬的に許容される添加剤」は、薬理学的組成物に添加されるか、又は薬剤の投与を容易にするためのビヒクル、担体、若しくは希釈剤として別様に使用され、それと適合性である不活性物質などの、非毒性であり、生物学的に許容され、別様に対象への投与に生物学的に好適である物質を指す。添加剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖及び様々なタイプのデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、並び

にポリエチレングリコールが挙げられる。

【００４１】

「溶媒和物」は、式Ｉの化合物と１つ以上の溶媒分子との物理的会合を指す。

【００４２】

任意の疾患又は障害を「治療すること」又は「治療」は、一実施形態において、疾患又は障害を改善すること（例えば、疾患又はその臨床症状の少なくとも１つの発症を阻止又は低減すること）を指す。別の実施形態において、「治療すること」又は「治療」は、対象によって認識できない可能性がある少なくとも１つの物理的パラメータを改善することを指す。更に別の実施形態において、「治療すること」又は「治療」は、疾患又は障害を、物理的に（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば、物理的パラメータの安定化）、又はその両方で調節することを指す。更に別の実施形態において、「治療すること」又は「治療」は、疾患又は障害の発症を遅延させることを指す。

【００４３】

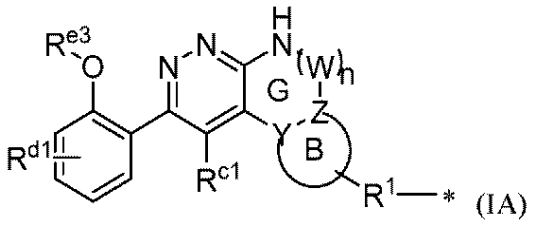
一態様において、本開示は、式Ｉ：

【化３】



の化合物、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物に関し、式中、ＰＴＭ（タンパク質標的化部分）は、式ＩＡ：

【化４】



の部分であり、

式中、

Ｒ^{1}は、共有結合、又はＰＴＭ及びＵＬＭを連結する化学部分であり、＊は、ＵＬＭへの結合点であり、

ｎ＝０～３であり、

各Ｗは、独立して、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－であり、ｎ＝２又は３の場合、１つのＷのみが－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－であり、他のＷは－ＣＨ$_{2}$－又は置換－ＣＨ$_{2}$－であり、

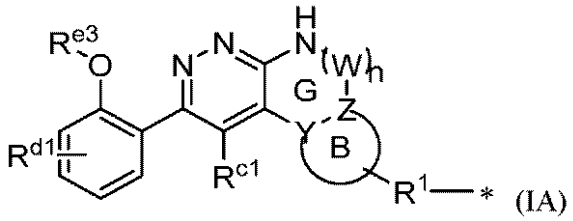
Ｒ^{c1}及びＲ^{d1}は独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、又はＣ$_{1～4}$アルコキシルであり、

Ｒ^{e3}は、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{f}、又は－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{g}）$_{2}$であり、Ｒ^{f}及びＲ^{g}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$置換アルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3～8}$置換シクロアルキル、Ｃ$_{3～8}$ヘテロシクロアルキル、又はＣ$_{3～8}$置換ヘテロシクロアルキルであり、

Ｚ及びＹは、各々独立して、Ｎ若しくはＣＲ^{h}（式中、Ｒ^{h}＝Ｈであるか、又は存在しない）であるか、又はＲ^{1}がＺに結合している場合、ＺはＣであり、ＹはＮ若しくはＣＲ^{h}（式中、Ｒ^{h}はＨである）であるか、又は、Ｒ^{1}がＹに結合している場合、ＹはＣであり、ＺはＮ若しくはＣＲ^{h}（式中、Ｒ^{h}はＨである）であり、

Ｂは、任意で置換されていてもよい５～７員シクロアルキル環、任意で置換されていてもよい５～７員ヘテロアリール環、又は任意で置換されていてもよい５～７員複素環であり、環Ｂは、Ｙ及びＺを介して環Ｇに縮合しており、ＵＬＭは、セレブロンＥ３ユビキチンリガーゼに結合する小分子Ｅ３ユビキチンリガーゼ結合部分である。

【００４４】
いくつかの態様において、式Ｉの化合物は、ＰＴＭを含む。本開示によれば、式Ｉの化合物中のＰＴＭは、式ＩＡ
【化５】



(IA)

の部分である。
【００４５】
本開示によれば、Ｂは、Ｙ及びＺを介して環「Ｃ」に縮合した環である。
【００４６】
いくつかの態様において、式ＩＡ中のＢは、任意で置換されていてもよい５～７員シクロアルキル環、任意で置換されていてもよい５～７員ヘテロアリール環、又は任意で置換されていてもよい５～７員複素環である。
【００４７】
いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＢは、任意で置換されていてもよい５～７員シクロアルキル環である。
【００４８】
いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＢは、非置換の５～７員シクロアルキル環である。いくつかの実施形態において、Ｂは式ＩＡであり、置換基はヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ又はシアノである置換５～７員シクロアルキル環である。
【００４９】
いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＢは、非置換５～７員ヘテロアリール環である。
【００５０】
いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＢは、非置換５～７員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＢは、置換５～７員ヘテロアリール環であり、置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ又はシアノである。
【００５１】
他の実施形態において、式ＩＡ中のＢは、非置換５～７員複素環である。
【００５２】
いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＢは、非置換５～７員複素環である。いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＢは、置換５～７員複素環式環であり、置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、シアノである。
【００５３】
いくつかの態様において、式ＩＡ中のｎは、０、１、２又は３である。いくつかの実施形態において、ｎは、０である。他の実施形態において、ｎは、１である。他の実施形態において、ｎは、２である。他の実施形態において、ｎは、３である。
【００５４】
いくつかの態様において、式ＩＡ中の各Ｗは、独立して、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－であり、ｎ＝２又は３である場合、１つのＷのみが－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－であってもよく、他のＷは－ＣＨ$_2$－又は置換－ＣＨ$_2$－である。Ｗが置換－ＣＨ$_2$－である場合の

好ましい置換基としては、Ｄ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、及びＣ$_{1～4}$アルコキシルが挙げられる。

【００５５】

いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＷは、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$－である。他の実施形態において、式ＩＡ中のＷは、－ＣＨ$_2$－である。Ｗが置換－ＣＨ$_2$－である場合の好ましい置換基としては、Ｄ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、及びＣ$_{1～4}$アルコキシルが挙げられる。

【００５６】

いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＷは－Ｃ（Ｏ）－である。

【００５７】

いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＷは－Ｓ（Ｏ）－である。

【００５８】

いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＷは－Ｓ（Ｏ）$_2$－．である。

【００５９】

ｎが２又は３である本開示の実施形態において、１つのＷのみが－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－であってもよく、他のＷは－ＣＨ$_2$－又は置換－ＣＨ$_2$－である。Ｗが置換－ＣＨ$_2$－である場合の好ましい置換基としては、Ｄ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、及びＣ$_{1～4}$アルコキシルが挙げられる。

【００６０】

いくつかの態様において、式ＩＡ中のR^{c1}及びR^{d1}は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、又はＣ$_{1～4}$アルコキシルである。

【００６１】

いくつかの実施形態において、R^{c1}はＨである。

【００６２】

いくつかの実施形態において、R^{c1}はＤである。

【００６３】

いくつかの実施形態において、R^{c1}は、ハロ、例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ又は－Ｉである。

【００６４】

いくつかの実施形態において、R^{c1}は、Ｃ$_{1～3}$アルキル、例えば、－Ｃ$_1$アルキル、－Ｃ$_2$アルキル、－Ｃ$_3$アルキル、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$等である。

【００６５】

いくつかの実施形態において、R^{c1}は、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、例えば、－Ｃ$_1$ハロアルキル、－Ｃ$_2$ハロアルキル、－Ｃ$_3$ハロアルキル、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$等である。

【００６６】

いくつかの実施形態において、R^{c1}は、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、例えば、－Ｃ$_1$アルコキシル、－Ｃ$_2$アルコキシル、－Ｃ$_3$アルコキシル、－Ｃ$_4$アルコキシル、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$等である。

【００６７】

いくつかの実施形態において、R^{d1}はＨである。

【００６８】

いくつかの実施形態において、R^{d1}はＤである。

【００６９】

いくつかの実施形態において、R^{d1}は、ハロ、例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ又は－Ｉである。

【００７０】

いくつかの実施形態において、R^{d1}は、Ｃ$_{1～3}$アルキル、例えば、－Ｃ$_1$アルキル、－Ｃ$_2$アルキル、－Ｃ$_3$アルキル、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$等である。

【００７１】

いくつかの実施形態において、R^{d1}は、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、例えば、－C_1ハロアルキル、－C_2ハロアルキル、－C_3ハロアルキル、－CF_3、－CH_2CF_3等である。

【００７２】

いくつかの実施形態において、R^{d1}は、$C_{1\sim4}$アルコキシル、例えば、－C_1アルコキシル、－C_2アルコキシル、－C_3アルコキシル、－C_4アルコキシル、－OCH_3、－OCH_2CH_3等である。

【００７３】

いくつかの態様において、式ＩＡ中のR^{e3}は、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）R^f、又は－Ｐ（Ｏ）（OR^g）$_2$である。R^f及びR^gは、独立して、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$置換アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、$C_{3\sim8}$ヘテロシクロアルキル、又は$C_{3\sim8}$置換ヘテロシクロアルキルであり、

【００７４】

いくつかの実施形態において、R^{e3}はＨである。

【００７５】

他の実施形態において、R^{e3}は－Ｃ（Ｏ）R^fであり、式中、R^fは、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$置換アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、$C_{3\sim8}$ヘテロシクロアルキル、又は$C_{3\sim8}$置換ヘテロシクロアルキルである。

【００７６】

他の実施形態において、R^{e3}は、－Ｃ（Ｏ）R^fであり、式中、R^fはＨである。他の実施形態において、R^{e3}は、－Ｃ（Ｏ）R^fであり、式中、R^fは$C_{1\sim4}$アルキル、例えば、－C_1アルキル、－C_2アルキル、－C_3アルキル、－C_4アルキル、－CH_3－CH_2CH_3等である。

【００７７】

他の実施形態において、R^{e3}は－Ｃ（Ｏ）R^fであり、式中、R^fは$C_{1\sim4}$置換アルキルであり、例えば、－C_1置換アルキル、－C_2置換アルキル、－C_3置換アルキル、及び－C_4置換アルキルである。

【００７８】

他の実施形態において、R^{e3}は、－Ｃ（Ｏ）R^fであり、式中、R^fは、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、例えば、C_3シクロアルキル、C_4シクロアルキル、C_5シクロアルキル、C_6シクロアルキル、C_7シクロアルキル、及びC_8シクロアルキルである。

【００７９】

他の実施形態において、R^{e3}は、－Ｃ（Ｏ）R^fであり、式中、R^fは、$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、例えば、C_3置換シクロアルキル、C_4置換シクロアルキル、C_5置換シクロアルキル、C_6置換シクロアルキル、C_7置換シクロアルキル、及びC_8置換シクロアルキルである。

【００８０】

他の実施形態において、R^{e3}は－Ｃ（Ｏ）R^fであり、式中、R^fは$C_{3\sim8}$ヘテロシクロアルキル、例えば、C_3ヘテロシクロアルキル、C_4ヘテロシクロアルキル、C_5ヘテロシクロアルキル、C_6ヘテロシクロアルキル、C_7ヘテロシクロアルキル、及びC_8ヘテロシクロアルキルである。

【００８１】

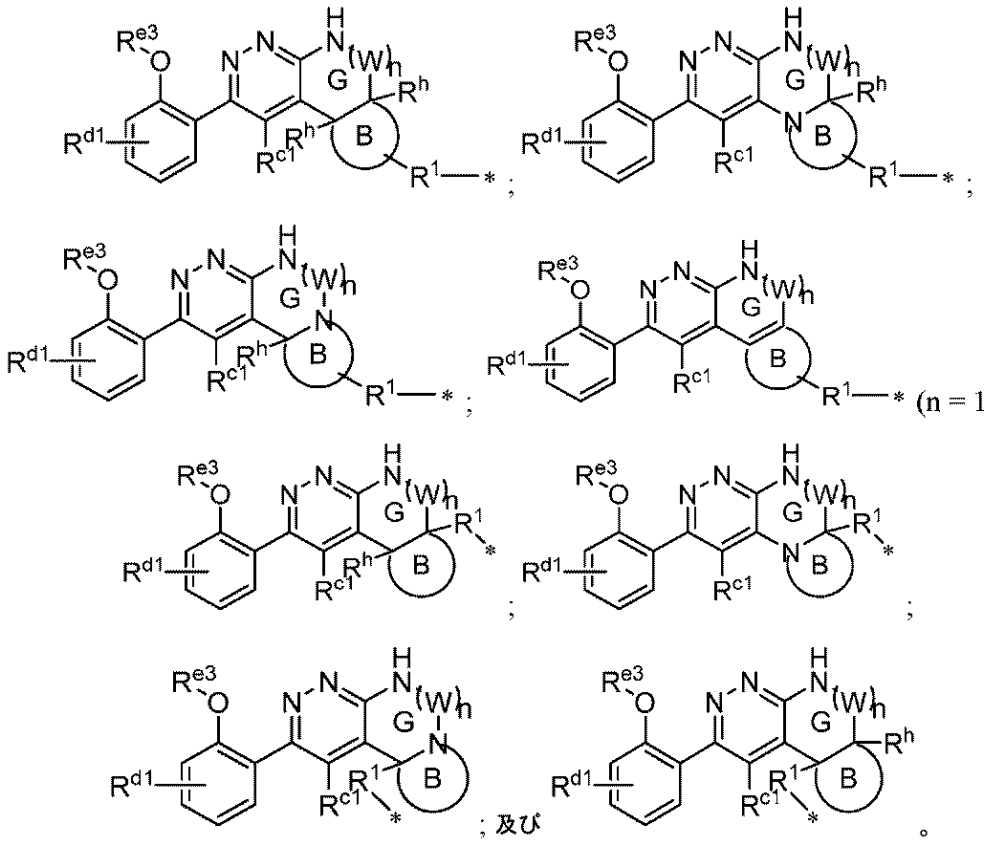
他の実施形態において、R^{e3}は－Ｃ（Ｏ）R^fであり、式中、R^fは$C_{3\sim8}$置換ヘテロシクロアルキル、例えば、C_3置換ヘテロシクロアルキル、C_4置換ヘテロシクロアルキル、C_5置換ヘテロシクロアルキル、C_6置換ヘテロシクロアルキル、C_7置換ヘテロシクロアルキル、及びC_8置換ヘテロシクロアルキルである。

【００８２】

他の実施形態において、R^{e3}は－Ｐ（Ｏ）（OR^g）$_2$であり、式中、各R^gは独立して、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$置換アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$置換シクロアルキル、$C_{3\sim8}$ヘテロシクロアルキル、又は$C_{3\sim8}$置換ヘテロシクロア

ルキルである。
【００８３】
他の実施形態において、R^{e3}は－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{g}）$_2$であり、式中、各Ｒ^{g}はＨである。
【００８４】
他の実施形態において、R^{e3}は－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{g}）$_2$であり、式中、各Ｒ^{g}は、Ｃ$_{1～4}$アルキル、例えば、－Ｃ$_1$アルキル、－Ｃ$_2$アルキル、－Ｃ$_3$アルキル、－Ｃ$_4$アルキル、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$等である。
【００８５】
他の実施形態において、R^{e3}は－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{g}）$_2$であり、式中、一方のＲ^{g}はＨであり、他方のＲ^{g}はＣ$_{1～4}$アルキル、例えば、－Ｃ$_1$アルキル、－Ｃ$_2$アルキル、－Ｃ$_3$アルキル、－Ｃ$_4$アルキル、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$等である。
【００８６】
他の実施形態において、R^{e3}は－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{g}）$_2$であり、式中、少なくとも１つのＲ^{g}は、Ｃ$_{1～4}$置換アルキル、例えば、－Ｃ$_1$置換アルキル、－Ｃ$_2$置換アルキル、－Ｃ$_3$置換アルキル、及び－Ｃ$_4$置換アルキルである。
【００８７】
他の実施形態において、R^{e3}は－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{g}）$_2$であり、式中、少なくとも１つのＲ^{g}は、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、例えば、Ｃ$_3$シクロアルキル、Ｃ$_4$シクロアルキル、Ｃ$_5$シクロアルキル、Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_7$シクロアルキル、及びＣ$_8$シクロアルキルである。
【００８８】
他の実施形態において、R^{e3}は－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{g}）$_2$であり、式中、少なくとも１つのＲ^{g}は、Ｃ$_{3～8}$置換シクロアルキル、例えば、Ｃ$_3$置換シクロアルキル、Ｃ$_4$置換シクロアルキル、Ｃ$_5$置換シクロアルキル、Ｃ$_6$置換シクロアルキル、Ｃ$_7$置換シクロアルキル、及びＣ$_8$置換シクロアルキルである。
【００８９】
他の実施形態において、R^{e3}は－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{g}）$_2$であり、式中、少なくとも１つのＲ^{g}は、Ｃ$_{3～8}$ヘテロシクロアルキル、例えば、Ｃ$_3$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_4$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_5$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_6$ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_7$ヘテロシクロアルキル、及びＣ$_8$ヘテロシクロアルキルである。
【００９０】
他の実施形態において、R^{e3}は－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{g}）$_2$であり、ここで、少なくとも１つのＲ^{g}は、Ｃ$_{3～8}$置換ヘテロシクロアルキル、例えば、Ｃ$_3$置換ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_4$置換ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_5$置換ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_6$置換ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_7$置換ヘテロシクロアルキル、及びＣ$_8$置換ヘテロシクロアルキルである。
【００９１】
いくつかの態様において、式ＩＡ中のＺ及びＹは、各々独立して、Ｎ又はＣＲ^{h}（式中、Ｒ^{h}＝Ｈであってよく、又はｎ＝１～３の場合には存在しなくてもよく、その結果、ＺとＹとの間に二重結合が形成され得る）であるか、又はＲ^{1}がＺに結合される場合、ＺはＣであり、ＹはＮ若しくはＣＲ^{h}（式中、Ｒ^{h}はＨである）であるか、又はＲ^{1}がＹに結合している場合、ＹはＣであり、ＺはＮ若しくはＣＲ^{h}（式中、Ｒ^{h}はＨである）である。これらの実施形態の例には、以下が含まれる：

【化６】



【００９２】
いくつかの実施形態において、ＺはＮである。
【００９３】
他の実施形態において、ＺはＣＲ^{h}であり、Ｒ^{h}＝Ｈである。
【００９４】
他の実施形態において、ＺはＣＲ^{h}であり、式中Ｒ^{h}＝存在せず、Ｚは二重結合によってＹに結合している。
【００９５】
いくつかの実施形態において、ＺはＣであり、Ｒ^{1}に結合している。
【００９６】
いくつかの実施形態において、ＹはＮである。
【００９７】
他の実施形態において、ＹはＣＲ^{h}であり、式中、Ｒ^{h}＝Ｈである。
【００９８】
他の実施形態において、ＹはＣＲ^{h}であり、式中、Ｒ^{h}＝存在せず、Ｙは二重結合によってＺに結合している。
【００９９】
いくつかの実施形態において、ＹはＣであり、Ｒ^{1}に結合している。
【０１００】
いくつかの実施形態において、ＰＴＭは式ＩＡの部分であり、式中、＊はＵＬＭへの結合点である。
【０１０１】
いくつかの態様において、式ＩＡ中のＲ^{1}は、ＰＴＭ及びＵＬＭを連結する共有結合又は化学部分である。
【０１０２】
いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＲ^{1}は共有結合である。

【０１０３】
他の実施形態において、式ＩＡ中のＲ^{1}は、ＰＴＭ及びＵＬＭを連結する化学部分である。
【０１０４】
ＰＴＭ部分とＵＬＭ部分を連結するために使用される化学部分は、当技術分野で公知である。これらの部分は、当技術分野において「リンカー」と呼ばれることもある。いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＲ^{1}は、当技術分野において公知であるＰＴＭ及びＵＬＭを連結するために使用される化学部分である。
【０１０５】
いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＲ^{1}は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２０１９／０３００５２１号に記載されているように、ＰＴＭ及びＵＬＭを連結するために使用される化学部分である。
【０１０６】
他の実施形態において、式ＩＡ中のＲ^{1}は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第２０１９／０２５５０６６号に記載されているように、ＰＴＭ及びＵＬＭを連結するために使用される化学部分である。
【０１０７】
他の実施形態において式ＩＡ中のＲ^{1}は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる国際公開第２０１９／０８４０３０号に記載されているように、ＰＴＭ及びＵＬＭを連結するために使用される化学部分である。
【０１０８】
他の実施形態において、式ＩＡ中のＲ^{1}は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる国際公開第２０１９／０８４０２６号に記載されているように、ＰＴＭ及びＵＬＭを連結するために使用される化学部分である。
【０１０９】
いくつかの実施形態において、式ＩＡ中のＲ^{1}は、式：
－（Ａ）$_{q}$－によって表される化学構造単位であり、
式中、
ｑは、１～１４の整数であり、
各Ａは、独立して、結合、ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_{2}$、ＮＲ^{1c}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{1c}、ＳＯＮＲ^{1c}、ＳＯ（＝ＮＲ^{1c}）、ＳＯ（＝ＮＲ^{1c}）ＮＲ^{1d}、ＣＯＮＲ^{1c}、ＮＲ^{1c}ＣＯＮＲ^{1d}、ＮＲ^{1c}Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＮＲ^{1c}ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{1d}、ＣＯ、ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}、Ｃ≡Ｃ、ＳｉＲ^{1a}Ｒ^{1b}、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{1a}、Ｐ（Ｏ）ＯＲ^{1a}、（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$Ｏ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$Ｓ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$ＮＲ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$，ＮＲ^{1c}Ｃ（＝ＮＣＮ）ＮＲ^{1d}ＮＲ^{1c}Ｃ（＝ＮＣＮ）、ＮＲ^{1c}Ｃ（＝ＣＮＯ$_{2}$）ＮＲ^{1d}、０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル、０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル、０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよいアリール、０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から選択され、
Ｒ^{1a}，Ｒ^{1b}，Ｒ^{1c}，Ｒ^{1d}及びＲ^{1e}は、各々独立して、－Ｈ、Ｄ、－ハロ、－Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～8}$アルキル、－Ｓ－Ｃ$_{1～8}$アルキル、－ＮＨＣ$_{1～8}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）２、３～１１員シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、３～１１員ヘテロシクリル、－Ｏ－（３～１１員シクロアルキル）、－Ｓ－（３～１１員シクロアルキル）、ＮＨ－（３～１１員シクロアルキル）、Ｎ（３～１１員シクロアルキル）$_{2}$、Ｎ－（３～１１員シクロアルキル）（Ｃ$_{1～8}$アルキル）、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＳＨ、－ＳＯ$_{2}$Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、ＳＯ（ＮＨ）Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、Ｐ（Ｏ）（ＯＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）、－Ｐ（Ｏ）（ＯＣ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－Ｃ≡Ｃ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル、－Ｃ≡

ＣＨ、－ＣＨ＝ＣＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－Ｃ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）＝ＣＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－Ｃ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）＝Ｃ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－Ｓｉ（ＯＨ）$_3$、－Ｓｉ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_3$、－Ｓｉ（ＯＨ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＮ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＮＯ$_2$、－ＳＦ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＳＯ（ＮＨ）ＮＨＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－ＳＯ（ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＳＯＮＨＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－ＳＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＣＯＮＨＣ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、－ＣＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）ＣＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＮＨＣＯＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－ＮＨＣＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＮＨＣＯＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、－ＮＨＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）$_2$、又は－ＮＨＳＯ$_2$ＮＨ$_2$であり、又は文脈が許す場合、Ｒ^{1a}又はＲ^{1b}は、他の基に、又は互いに連結して、０～４個のＲ^{1e}基で任意で置換されていてもよいシクロアルキル及び／又はヘテロシクリル部分を形成する。

【０１１０】

これらの実施形態において、ｑは接続されたＡ基の数を表す。例えば、ｑ＝１である場合、－（Ａ）$_q$は－Ａ$_1$－であり、ｑ＝２の場合、－（Ａ）$_q$は、－Ａ$_1$－Ａ$_2$－でありｑ＝３の場合、－（Ａ）$_q$は、－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－であり、ｑ＝４の場合、－（Ａ）$_q$は、－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－であり、ｑ＝５の場合、－（Ａ）$_q$は、－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－Ａ$_5$－であり、ｑ＝６の場合、－（Ａ）$_q$は、－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－Ａ$_5$－Ａ$_6$－であり、ｑ＝７の場合、－（Ａ）$_q$は、－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－Ａ$_5$－Ａ$_6$－Ａ$_7$－であり、－ｑ＝８の場合、－（Ａ）$_q$は、－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－Ａ$_5$－Ａ$_6$－Ａ$_7$－Ａ$_8$－であり、－ｑ＝９の場合、－（Ａ）$_q$は、－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－Ａ$_5$－Ａ$_6$－Ａ$_7$－Ａ$_8$－Ａ$_9$－であり、－ｑ＝１０の場合、－（Ａ）$_q$は、－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－Ａ$_5$－Ａ$_6$－Ａ$_7$－Ａ$_8$－Ａ$_9$－Ａ$_{10}$－であり－ｑ＝１１の場合、－（Ａ）$_q$は、－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－Ａ$_5$－Ａ$_6$－Ａ$_7$－Ａ$_8$－Ａ$_9$－Ａ$_{10}$－Ａ$_{11}$－であり、ｑ＝１２の場合、－（Ａ）$_q$は、－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－Ａ$_5$－Ａ$_6$－Ａ$_7$－Ａ$_8$－Ａ$_9$－Ａ$_{10}$－Ａ$_{11}$－Ａ$_{12}$－であり、ｑ＝１３の場合、－（Ａ）$_q$は、－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－Ａ$_5$－Ａ$_6$－Ａ$_7$－Ａ$_8$－Ａ$_9$－Ａ$_{10}$－Ａ$_{11}$－Ａ$_{12}$－Ａ$_{13}$－であり、ｑ＝１４の場合、－（Ａ）$_q$は、－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－Ａ$_5$－Ａ$_6$－Ａ$_7$－Ａ$_8$－Ａ$_9$－Ａ$_{10}$－Ａ$_{11}$－Ａ$_{12}$－Ａ$_{13}$－Ａ$_{14}$－である。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、ｑ＝５であり、Ｒ^{1}は、式：－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－Ａ$_5$によって表される化学部分である（式中、Ａ$_1$、Ａ$_3$及びＡ$_5$は、各々独立して、結合、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$Ｏ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$Ｓ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＮＲ^{1c}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＳＯ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＳＯ$_2$（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＳＯ$_2$ＮＲ^{1c}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＳＯＮＲ^{1c}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＳＯ（＝ＮＲ^{1c}）（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＳＯ（＝ＮＲ^{1c}）ＮＲ^{1d}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＣＯＮＲ^{1c}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＮＲ^{1c}ＣＯＮＲ^{1d}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＮＲ^{1c}Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＮＲ^{1c}ＳＯ$_2$ＮＲ^{1d}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$Ｃ（Ｏ）（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$Ｃ≡Ｃ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$ＳｉＲ^{1a}Ｒ^{1b}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ

^{1b}）$_{0～4}$Ｐ（Ｏ）Ｒ^{1a}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$Ｐ（Ｏ）ＯＲ^{1a}（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{0～4}$、（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル、３～１１員ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択され、Ａ$_2$及びＡ$_4$の各々は、独立して、結合、（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル、３～１１員ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択され、Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}は、各々、独立して、－Ｈ、Ｄ、－ハロ、－Ｃ$_{1～8}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～8}$アルキル、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、－Ｓ－Ｃ$_{1～8}$アルキル、－ＮＨＣ$_{1～8}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）２、３～１１員シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、３～１１員ヘテロシクリル、－Ｏ－（３～１１員シクロアルキル）、－Ｓ－（３～１１員シクロアルキル）、ＮＨ－（３～１１員シクロアルキル）、Ｎ（３～１１員シクロアルキル）$_2$、Ｎ－（３～１１員シクロアルキル）（Ｃ$_{1～8}$アルキル）、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＳＨ、－ＳＯ$_2$Ｃ$_{1～8}$アルキル、ＳＯ（ＮＨ）Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｐ（Ｏ）（ＯＣ$_{1～8}$アルキル）（Ｃ$_{1～8}$アルキル）、－Ｐ（Ｏ）（ＯＣ$_{1～8}$アルキル）$_2$、－Ｃ≡Ｃ－Ｃ$_{1～8}$アルキル、－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ＝ＣＨ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）、－Ｃ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）＝ＣＨ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）、－Ｃ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）＝Ｃ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）$_2$、－Ｓｉ（ＯＨ）$_3$、－Ｓｉ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）$_3$、－Ｓｉ（ＯＨ）（Ｃ$_{1～8}$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～8}$アルキル、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＳＦ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_{1～8}$アルキル、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）$_2$、－ＳＯ（ＮＨ）ＮＨＣ$_{1～8}$アルキル、－ＳＯ（ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）$_2$、－ＳＯＮＨＣ$_{1～8}$アルキル、－ＳＯＮ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）$_2$、－ＣＯＮＨＣ$_{1～8}$アルキル、－ＣＯＮ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）ＣＯＮＨ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）ＣＯＮ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣＯＮＨ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）、－ＮＨＣＯＮ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣＯＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）、－ＮＨＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）$_2$、ｏｒ－ＮＨＳＯ$_2$ＮＨ$_2$からなる群から選択され、Ｒ^{1c}及びＲ^{1d}は、各々独立して、Ｈ、Ｄ、任意で置換されていてもよいＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3～8}$ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールからなる群から選択される）。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、ｑ＝４であり、Ｒ^{1}は、式：－Ａ$_1$－Ａ$_2$－Ａ$_3$－Ａ$_4$－によって表される化学部分である（式中、Ａ$_{1～4}$の各々は、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＮＲ^{1c}、ＳＯ$_2$ＮＲ^{1c}、ＳＯＮＲ^{1c}、ＳＯ（＝ＮＲ^{1c}）、ＳＯ（＝ＮＲ^{1c}）ＮＲ^{1d}、ＣＯＮＲ^{1c}、ＮＲ^{1c}ＣＯＮＲ^{1d}、ＮＲ^{1c}Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＮＲ^{1c}ＳＯ$_2$ＮＲ^{1d}、ＣＯ、ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}、Ｃ≡Ｃ、ＳｉＲ^{1a}Ｒ^{1b}、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{1a}、Ｐ（Ｏ）ＯＲ^{1a}、（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$Ｏ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$Ｓ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$ＮＲ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル、３～１１員ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択され、

Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}は、各々、独立して、－Ｈ、Ｄ、－ハロ、－Ｃ$_{1～8}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～8}$アルキル、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、－Ｓ－Ｃ$_{1～8}$アルキル，－ＮＨＣ$_{1～8}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキル）２、３～１１員シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、３～１１員ヘテロシクリル、－Ｏ－（３～１１員シクロアルキル）、－Ｓ－（３～１１員シクロアルキル）、ＮＨ－（３～１１員シクロアルキル）、Ｎ（３～１１員シクロアルキル）$_2$、Ｎ－（３～１１員シクロアルキル）（Ｃ$_{1～8}$アルキル）、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＳＨ、－ＳＯ$_2$Ｃ$_{1～8}$アルキル、ＳＯ（ＮＨ）Ｃ$_{1～8}$アルキル、Ｐ（Ｏ）（ＯＣ$_{1～8}$アルキル）（Ｃ$_{1～8}$アルキル）、－Ｐ（Ｏ）

（ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－Ｃ≡Ｃ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ＝ＣＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－Ｃ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）＝ＣＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－Ｃ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）＝Ｃ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－Ｓｉ（ＯＨ）$_{3}$、－Ｓｉ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{3}$、－Ｓｉ（ＯＨ）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＳＦ$_{5}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－ＳＯ（ＮＨ）ＮＨＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－ＳＯ（ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－ＳＯＮＨＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－ＳＯＮ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－ＣＯＮＨＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－ＣＯＮ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）ＣＯＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）ＣＯＮ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣＯＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－ＮＨＣＯＮ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣＯＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＳＯ$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－ＮＨＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、ｏｒ－ＮＨＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$からなる群から選択され、Ｒ^{1c}及びＲ^{1d}は、各々独立して、Ｈ、Ｄ、任意で置換されていてもよいＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3～8}$ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールからなる群から選択される）。

【０１１３】

他の実施形態において、ｑ＝３であり、Ｒ^{1}は、式：－Ａ$_{1}$－Ａ$_{2}$－Ａ$_{3}$－によって表される化学部分である（式中、Ａ$_{1～3}$の各々は、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_{2}$、ＮＲ^{1c}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{1c}、ＳＯＮＲ^{1c}、ＳＯ（＝ＮＲ^{1c}）、ＳＯ（＝ＮＲ^{1c}）ＮＲ^{1d}、ＣＯＮＲ^{1c}、ＮＲ^{1c}ＣＯＮＲ^{1d}、ＮＲ^{1c}Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＮＲ^{1c}ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{1d}、ＣＯ、ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}、Ｃ≡Ｃ、ＳｉＲ^{1a}Ｒ^{1b}、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{1a}、Ｐ（Ｏ）ＯＲ^{1a}、（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$Ｏ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$Ｓ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$ＮＲ（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～4}$、任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル、３～１１員ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択され、

Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}は、各々、独立して、－Ｈ、Ｄ、－ハロ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｓ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル，－ＮＨＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）２、３～１１員シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、３～１１員ヘテロシクリル、－Ｏ－（３～１１員シクロアルキル）、－Ｓ－（３～１１員シクロアルキル）、ＮＨ－（３～１１員シクロアルキル）、Ｎ（３～１１員シクロアルキル）$_{2}$、Ｎ－（３～１１員シクロアルキル）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＳＨ、－ＳＯ$_{2}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、ＳＯ（ＮＨ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｐ（Ｏ）（ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－Ｐ（Ｏ）（ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－Ｃ≡Ｃ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ＝ＣＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－Ｃ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）＝ＣＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－Ｃ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）＝Ｃ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－Ｓｉ（ＯＨ）$_{3}$、－Ｓｉ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{3}$、－Ｓｉ（ＯＨ）（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＳＦ$_{5}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－ＳＯ（ＮＨ）ＮＨＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－ＳＯ（ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－ＳＯＮＨＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－ＳＯＮ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－ＣＯＮＨＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、－ＣＯＮ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）ＣＯＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）ＣＯＮ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣＯＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－ＮＨＣＯＮ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣＯＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＳＯ$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、－ＮＨＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）$_{2}$、ｏｒ－ＮＨＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$からなる群から選択され、Ｒ^{1c}及びＲ^{1d}は、各々独立して、Ｈ、Ｄ、任意で置換されていてもよいＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{3～8}$シ

クロアルキル、$C_{3\sim8}$ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールからなる群から選択される）。

【０１１４】

他の実施形態において、ｑ＝２であり、R^1は、式：$-A_1-A_2-$によって表される化学部分である（式中、$A_{1\sim2}$の各々は、独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、$SO(=NR^{1c})$、$SO(=NR^{1c})NR^{1d}$、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、$NR^{1c}C(O)O$、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、ＣＯ、$CR^{1a}=CR^{1b}$、Ｃ≡Ｃ、$SiR^{1a}R^{1b}$、$P(O)R^{1a}$、$P(O)OR^{1a}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}$、任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル、３～１１員ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択され、

R^{1a}及びR^{1b}は、各々、独立して、－Ｈ、Ｄ、－ハロ、$-C_1\sim C_8$アルキル、$-O-C_1\sim C_8$アルキル、$-C_1\sim C_6$ハロアルキル、$-S-C_1\sim C_8$アルキル，$-NHC_1\sim C_8$アルキル、$-N(C_1\sim C_8$アルキル）２、３～１１員シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、３～１１員ヘテロシクリル、－Ｏ－（３～１１員シクロアルキル）、－Ｓ－（３～１１員シクロアルキル）、ＮＨ－（３～１１員シクロアルキル）、Ｎ（３～１１員シクロアルキル）$_2$、Ｎ－（３～１１員シクロアルキル）（$C_1\sim C_8$アルキル）、－ＯＨ、$-NH_2$、－ＳＨ、$-SO_2C_1\sim C_8$アルキル、ＳＯ（ＮＨ）$C_1\sim C_8$アルキル、Ｐ（Ｏ）（$OC_1\sim C_8$アルキル）（$C_1\sim C_8$アルキル）、$-P(O)(OC_1\sim C_8$アルキル）$_2$、$-C\equiv C-C_1\sim C_8$アルキル、－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ＝ＣＨ（$C_1\sim C_8$アルキル）、$-C(C_1\sim C_8$アルキル）＝ＣＨ（$C_1\sim C_8$アルキル）、$-C(C_1\sim C_8$アルキル）＝Ｃ（$C_1\sim C_8$アルキル）$_2$、$-Si(OH)_3$、$-Si(C_1\sim C_8$アルキル）$_3$、$-Si(OH)(C_1\sim C_8$アルキル）$_2$、$-C(O)C_1\sim C_8$アルキル、$-CO_2H$、－ＣＮ、$-NO_2$、$-SF_5$、$-SO_2NHC_1\sim C_8$アルキル、$-SO_2N(C_1\sim C_8$アルキル）$_2$、$-SO(NH)NHC_1\sim C_8$アルキル、$-SO(NH)N(C_1\sim C_8$アルキル）$_2$、$-SONHC_1\sim C_8$アルキル、$-SON(C_1\sim C_8$アルキル）$_2$、$-CONHC_1\sim C_8$アルキル、$-CON(C_1\sim C_8$アルキル）$_2$、$-N(C_1\sim C_8$アルキル）ＣＯＮＨ（$C_1\sim C_8$アルキル）、$-N(C_1\sim C_8$アルキル）ＣＯＮ（$C_1\sim C_8$アルキル）$_2$、$-NHCONH(C_1\sim C_8$アルキル）、$-NHCON(C_1\sim C_8$アルキル）$_2$、$-NHCONH_2$、$-N(C_1\sim C_8$アルキル）$SO_2NH(C_1\sim C_8$アルキル）、$-N(C_1\sim C_8$アルキル）$SO_2N(C_1\sim C_8$アルキル）$_2$、$-NHSO_2NH(C_1\sim C_8$アルキル）、$-NHSO_2N(C_1\sim C_8$アルキル）$_2$、ｏｒ$-NHSO_2NH_2$からなる群から選択され、R^{1c}及びR^{1d}は、各々独立して、Ｈ、Ｄ、任意で置換されていてもよい$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールからなる群から選択される）。

【０１１５】

他の実施形態において、ｑ＝１及びR^1は、式：$-A_1$によって表される化学部分である（式中、A_1は、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、NR^{1c}、SO_2NR^{1c}、$SONR^{1c}$、$SO(=NR^{1c})$、$SO(=NR^{1c})NR^{1d}$、$CONR^{1c}$、$NR^{1c}CONR^{1d}$、$NR^{1c}C(O)O$、$NR^{1c}SO_2NR^{1d}$、ＣＯ、$CR^{1a}=CR^{1b}$、Ｃ≡Ｃ、$SiR^{1a}R^{1b}$、$P(O)R^{1a}$、$P(O)OR^{1a}$、$(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}$、$-(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1\sim4}$、任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル、３～１１員ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールからなる群から選択され、R^{1a}及びR^{1b}は、各々、独立して、－Ｈ、Ｄ、－ハロ、$-C_1\sim C_8$アルキル、$-O-C_1\sim C_8$アルキル、$-C_1\sim C_6$ハロアルキル、$-S-C_1\sim C_8$アルキル、$-NHC_1\sim C_8$アルキル、$-N(C_1\sim C_8$アルキル）２、３～１１員シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、３～１１員ヘテロシクリ

ル、－Ｏ－（３～１１員シクロアルキル）、－Ｓ－（３～１１員シクロアルキル）、ＮＨ－（３～１１員シクロアルキル）、Ｎ（３～１１員シクロアルキル）$_2$、Ｎ－（３～１１員シクロアルキル）（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＳＨ、－ＳＯ$_2$Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、ＳＯ（ＮＨ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、Ｐ（Ｏ）（ＯＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）、－Ｐ（Ｏ）（ＯＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－Ｃ≡Ｃ－Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＨ＝ＣＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）、－Ｃ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）＝ＣＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）、－Ｃ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）＝Ｃ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－Ｓｉ（ＯＨ）$_3$、－Ｓｉ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）$_3$、－Ｓｉ（ＯＨ）（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＳＦ$_5$、－ＳＯ$_2$ＮＨＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＳＯ（ＮＨ）ＮＨＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、－ＳＯ（ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＳＯＮＨＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、－ＳＯＮ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＣＯＮＨＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、－ＣＯＮ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）ＣＯＮ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＮＨＣＯＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）、－ＮＨＣＯＮ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＮＨＣＯＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）、－ＮＨＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）$_2$、又は－ＮＨＳＯ$_2$ＮＨ$_2$からなる群から選択され、Ｒ^{1c}及びＲ^{1d}は、各々独立して、Ｈ、Ｄ、任意で置換されていてもよいＣ$_1$～$_4$アルキル、Ｃ$_3$～$_8$シクロアルキル、Ｃ$_3$～$_8$ヘテロ－シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールからなる群から選択される）。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、共有結合、０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル、０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$、－（ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}）－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（３～１１員ヘテロシクリル０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい）－、－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－、－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－Ａ－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－Ａ－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル

）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、各Ａは、独立して、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、各Ａは、独立して、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－Ａ－（ＣＯ）－（式中、各Ａは、独立して、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}、－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－ＣＯ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－、又は－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロ

シクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－である。
【０１１７】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}－であり、例えば、－ＣＨ＝ＣＨ－等である。
【０１１８】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$であり、例えば、－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～5}$－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－等である。
【０１１９】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａであり、式中、Ａは Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}であり、例えば、－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～5}$－Ｏ－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～5}$－Ｓ－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～5}$－ＮＨ－、又は
－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$－（Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0～2}$－Ｏ－である。
【０１２０】
他の実施形態において、Ｒ^{1}－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$であり、式中、ＡはＯ、Ｓ又はＮＲ^{1c}であり、例えば、－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～5}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～5}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～5}$－Ｓ－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～5}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～5}$－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{1～5}$－等である。
【０１２１】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$であり、例えば、－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－等である。
【０１２２】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－であり、例えば、－ＣＨ$_{2}$－シクロブチル－等である。
【０１２３】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$であり、例えば、－ＣＨ$_{2}$－シクロブチル－ＣＨ$_{2}$－等である。
【０１２４】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$であり、例えば、－ＣＨ$_{2}$－アゼチジニル－ＣＨ$_{2}$－等である。
【０１２５】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－であり、例えば、－ＣＨ$_{2}$－アゼチジニル－等である。
【０１２６】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－であり、例えば、－アゼチジニル－ＣＨ$_{2}$－、－ピロリジニル－ＣＨ$_{2}$－、－ピペリジル－ＣＨ$_{2}$－等である。
【０１２７】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}は、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａであり、式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}であり、例えば、－ＣＨ$_{2}$－シクロプロピル－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－等である。
【０１２８】
いくつかの実施形態において、Ｒ^{1}－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａであり、式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}であり、例えば、－ＣＨ

$_2$－ピペリジニル－CH_2CH_2－O－等である。

【０１２９】

いくつかの実施形態においてR^{1}は、－（$CR^{1a}R^{1b}$）$_{1～5}$－（０～６個のR^{1a}及び／又はR^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－Aであり、式中、Aは、O、S、又はNR^{1c}であり、例えば、－CH_2－アゼチジニル－O－等である。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、R^{1}は、－（$CR^{1a}R^{1b}$）$_{1～5}$－A－（０～６個のR^{1a}及び／又はR^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－であり、式中、Aは、O、S、又はNR^{1c}であり、例えば、－CH_2－O－アゼチジニル－、－CH_2－NH－アゼチジニル－等である。

【０１３１】

他の実施形態において、R^{1}は－（$CR^{1a}R^{1b}$）$_{1～5}$－A－（０～６個のR^{1a}及び／又はR^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－であり、式中、AはO、S又はNR^{1c}であり、例えば－CH_2－O－シクロブチレン－、－CH_2－NH－シクロブチレン－等である。

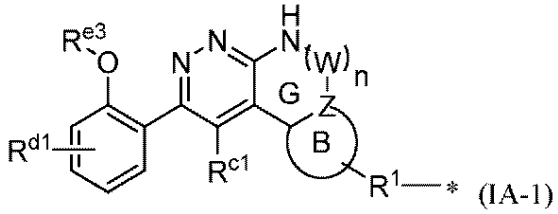
【０１３２】

いくつかの実施形態において、R^{1}は、－（$CR^{1a}R^{1b}$）$_{1～5}$－A－（$CR^{1a}R^{1b}$）$_{1～5}$－Aであり、式中、Aは、O、S、又はNR^{1c}であり、例えば、－CH_2－O－CH_2CH_2－O－等である。

【０１３３】

いくつかの態様において、式ＩＡの化合物中のYはCR^hであり、式中、R^{h}はHであり、式ＩＡの化合物は式ＩＡ－１：

【化７】



(IA-1)

を有し、

式中、R^{c1}、R^{d1}、R^{e3}、W、Z、B、n、及びR^{1}は、式ＩＡについて上述した通りである。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、式ＩＡ－１中のnは１である。

【０１３５】

式ＩＡ－１の化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１個のWは任意で置換されていてもよい－CH_2－である。

【０１３６】

式ＩＡ－１の化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１つのWは－CH_2－又は置換－CH_2－であり、置換基はアルキル、アルコキシ、アルキルアミノである。

【０１３７】

式ＩＡ－１の化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１個のWは－CH_2－である。

【０１３８】

式ＩＡ－１の化合物のいくつかの実施形態において、１個のWは－C（O）－である。

【０１３９】

式ＩＡ－１の化合物のいくつかの実施形態において、１つのWは－S（O）－である。

【０１４０】

式ＩＡ－１の化合物のいくつかの実施形態において、１個のＷは－Ｓ（Ｏ）$_2$－である。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、式ＩＡ－１中のＢは、任意で置換されていてもよい５～７員シクロアルキル環である。

【０１４２】

いくつかの実施形態において式ＩＡ－１中のＢは、任意で置換されていてもよい５～７員シクロアルキル環であり、任意の置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、又はシアノである。

【０１４３】

他の実施形態において、式ＩＡ－１中のＢは、任意で置換されていてもよい５～７員複素環である。

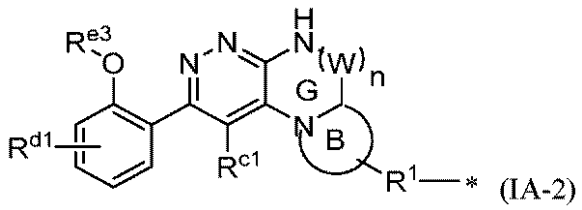
【０１４４】

いくつかの実施形態において、式ＩＡ－１中のＢは、任意で置換されていてもよい５～７員複素環であり、置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、シアノである。

【０１４５】

他の態様において、式ＩＡの化合物中のＹはＮであり、ＺはＣＲ^{h}であり、式中、Ｒ^{h}はＨであり、式ＩＡの化合物は式ＩＡ－２：

【化８】



(IA-2)

を有し、

式中、Ｒ^{c1}、Ｒ^{d1}、Ｒ^{e3}、Ｗ、Ｂ、ｎ、及びＲ^{1}は、式ＩＡについて上述した通りである。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、式ＩＡ－２中のｎは１である。

【０１４７】

式ＩＡ－２の化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１個のＷは－ＣＨ$_2$－又は置換－ＣＨ$_2$－である。

【０１４８】

式ＩＡ－２の化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１つのＷは－ＣＨ$_2$－又は置換－ＣＨ$_2$－であり、置換基はアルキル、アルコキシ、アルキルアミノである。

【０１４９】

式ＩＡ－２の化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１個のＷは－ＣＨ$_2$－である。

【０１５０】

式ＩＡ－２の化合物のいくつかの実施形態において、１個のＷは－Ｃ（Ｏ）－である。

【０１５１】

式ＩＡ－２の化合物のいくつかの実施形態において、１個のＷは－Ｓ（Ｏ）－である。

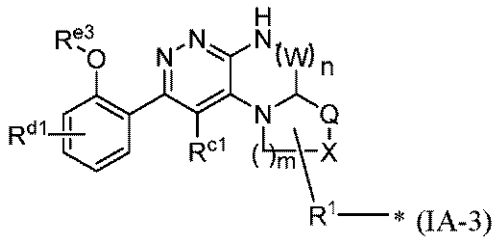
【０１５２】

式ＩＡ－２の化合物のいくつかの実施形態において、１個のＷは－Ｓ（Ｏ）$_2$－である。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、式ＩＡ－２中のＢは、任意で置換されていてもよい５～

７員複素環である。
【０１５４】
いくつかの実施形態において、式ＩＡ－２中のＢは、任意で置換されていてもよい５～７員複素環であり、置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、シアノである。
【０１５５】
他の実施形態において、式ＩＡ－２中のＢは、任意で置換されていてもよい５～７員複素環である。
【０１５６】
いくつかの実施形態において、式ＩＡ－２中のＢは、任意で置換されていてもよい５～７員複素環であり、置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、又はシアノである。
【０１５７】
いくつかの態様において、式ＩＡの化合物は、式ＩＡ－３
【化９】



の化合物であり、
式中、ｍ＝１～３であり、
Ｘは、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$－若しくはＮＨであるか、又は、Ｒ^{1}がＸに結合している場合、Ｘは－ＣＨ－若しくはＮであり、
Ｑは、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$－、任意で置換されていてもよい－（ＣＨ$_2$）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$Ｓ（Ｏ）$_2$－、又は任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$Ｓ（Ｏ）－であり、式中、Ｒ^{c1}、Ｒ^{d1}、Ｒ^{e3}、Ｗ、Ｚ、Ｂ、ｎ、及びＲ^{1}は、式ＩＡについて上述した通りである。
【０１５８】
式ＩＡ－３の化合物のいくつかの実施形態において、ｎ＝１である。式ＩＡ－３の化合物の他の実施形態において、ｎ＝２である。式ＩＡ－３の化合物の他の実施形態において、ｎ＝３である。
【０１５９】
式ＩＡ－３の化合物のいくつかの実施形態において、Ｘは－ＣＨ－である。
【０１６０】
式ＩＡ－３の化合物の他の実施形態において、ＸはＮＨである。
【０１６１】
Ｒ^{1}がＸに結合している式ＩＡ－３の化合物の実施形態のいくつかにおいて、ＸはＣＨである。
【０１６２】
Ｒ^{1}がＸに結合している式ＩＡ－３の化合物の実施形態の他のものにおいて、ＸはＮである。
【０１６３】
式ＩＡ－３の化合物のいくつかの実施形態において、Ｑは任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$－である。
【０１６４】
式ＩＡ－３の化合物のいくつかの実施形態において、Ｑは任意で置換されていてもよい

－ＣＨ$_2$－であり、任意の置換基はアルキル、アルコキシ、又はアルキルアミノである。

【０１６５】

式ＩＡ－３の化合物のいくつかの実施形態において、Ｑは任意で置換されていてもよい－（ＣＨ$_2$）$_2$－である。

【０１６６】

式ＩＡ－３の化合物のいくつかの実施形態において、Ｑは任意で置換されていてもよい－（ＣＨ$_2$）$_2$－であり、任意の置換基はアルキル、アルコキシ、又はアルキルアミノである。

【０１６７】

式ＩＡ－３の化合物のいくつかの実施形態において、Ｑは、－Ｃ（Ｏ）－である。

【０１６８】

式ＩＡ－３の化合物のいくつかの実施形態において、Ｑは、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－である。

【０１６９】

式ＩＡ－３の化合物のいくつかの実施形態において、Ｑは、－Ｓ（Ｏ）－である。

【０１７０】

式ＩＡ－３の化合物のいくつかの実施形態において、Ｑは、－Ｓ（Ｏ）$_2$－である。

【０１７１】

式ＩＡ－３の化合物のいくつかの実施形態において、Ｑは、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$Ｓ（Ｏ）$_2$－である。

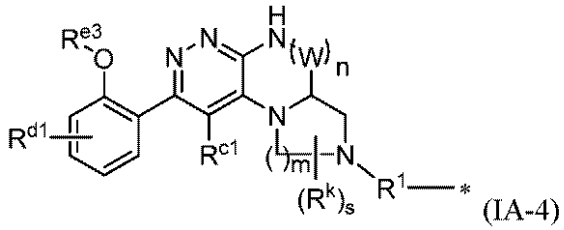
【０１７２】

式ＩＡ－３の化合物のいくつかの実施形態において、Ｑは、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$Ｓ（Ｏ）－である。

【０１７３】

いくつかの態様において、式ＩＡの化合物は、式ＩＡ－４

【化１０】



(IA-4)

の化合物であり、

式中、各Ｒ^k＝Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、置換Ｃ$_{1～3}$アルキル、置換Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、又は置換Ｃ$_{1～4}$アルコキシルであり、ｓ＝０～７であり；ｍ＝１～３であり、Ｒ^{c1}、Ｒ^{d1}、Ｒ^{e3}、Ｗ、ｎ、及びＲ^{1}は、式ＩＡについて上に記載されている通りである。

【０１７４】

式ＩＡ－４の化合物のいくつかの実施形態において、ｎ＝１である。式ＩＡ－４の化合物の他の実施形態において、ｎ＝２である。式ＩＡ－４の化合物の他の実施形態において、ｎ＝３である。

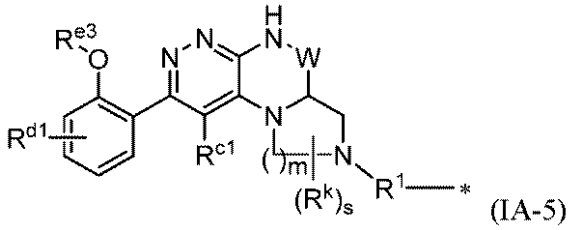
【０１７５】

式ＩＡ－４の化合物のいくつかの実施形態において、ｍ＝１である。式ＩＡ－４の化合物の他の実施形態において、ｍ＝２である。式ＩＡ－４の化合物の他の実施形態において、ｍ＝３である。

【０１７６】

式ＩＡ－４の化合物のいくつかの実施形態において、ｓ＝０である。式ＩＡ－４の化合物のいくつかの実施形態において、ｓ＝１である。式ＩＡ－４の化合物の他の実施形態において、ｓ＝２である。式ＩＡ－４の化合物の他の実施形態において、ｓ＝３である。

【０１７７】
式ＩＡ－４の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝Ｈである。
【０１７８】
式ＩＡ－４の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝Ｄである。
【０１７９】
式ＩＡ－４の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝Ｆである。
【０１８０】
式ＩＡ－４の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝$C_{1\sim3}$アルキルであり、例えば、C_1アルキル、C_2アルキル、C_3アルキル、－CH_3、－CH_2CH_3等である。
【０１８１】
式ＩＡ－４の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝$C_{1\sim3}$ハロアルキルであり、例えば、C_1ハロアルキル、C_2ハロアルキル、C_3ハロアルキル、－CF_3、－CH_2CF_3等である。
【０１８２】
式ＩＡ－４の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝$C_{1\sim4}$アルコキシルであり、例えば、C_1アルコキシル、C_2アルコキシル、C_3アルコキシル、－OCH_3、－OCH_2CH_3等である。
【０１８３】
式ＩＡ－４の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝置換$C_{1\sim3}$アルキルであり、例えば、置換C_1アルキル、置換C_2アルキル、置換C_3アルキル等である。
【０１８４】
式ＩＡ－４の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝置換$C_{1\sim3}$ハロアルキルであり、例えば、置換C_1ハロアルキル、置換C_2ハロアルキル、置換C_3ハロアルキル等である。
【０１８５】
式ＩＡ－４の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝置換$C_{1\sim4}$アルコキシルであり、例えば、置換C_1アルコキシル、置換C_2アルコキシル、置換C_3アルコキシル等である。
【０１８６】
いくつかの態様において、式ＩＡの化合物は、式ＩＡ－５
【化１１】



(IA-5)

の化合物であり、
式中、R^k＝Ｈ、Ｄ、Ｆ、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、又は$C_{1\sim4}$アルコキシルであり、ｍ＝１～３であり、ｓ＝０～３であり、R^{c1}、R^{d1}、R^{e3}、Ｗ、及びR^1は、式ＩＡについて上に記載されている通りである。
【０１８７】
式ＩＡ－５の化合物のいくつかの実施形態において、ｍ＝１である。式ＩＡ－５の化合物の他の実施形態において、ｍ＝２である。式ＩＡ－５の化合物の他の実施形態において、ｍ＝３である。
【０１８８】
式ＩＡ－５の化合物のいくつかの実施形態において、ｓ＝０である。式ＩＡ－５の化合物のいくつかの実施形態において、ｓ＝１である。式ＩＡ－５の化合物の他の実施形態に

おいて、ｓ＝２である。式ＩＡ－５の化合物の他の実施形態において、ｓ＝３である。

【０１８９】

式ＩＡ－５の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝Ｈである。

【０１９０】

式ＩＡ－５の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝Ｄである。

【０１９１】

式ＩＡ－５の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝Ｆである。

【０１９２】

式ＩＡ－５の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝$C_{1\sim3}$アルキルであり、例えば、C_1アルキル、C_2アルキル、C_3アルキル、－CH_3、－CH_2CH_3等である。

【０１９３】

式ＩＡ－５の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝$C_{1\sim3}$ハロアルキルであり、例えば、C_1ハロアルキル、C_2ハロアルキル、C_3ハロアルキル、－CF_3、－CH_2CF_3等である。

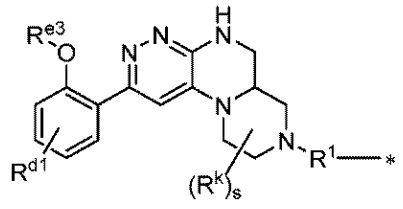
【０１９４】

式ＩＡ－５の化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝Ｈ又は$C_{1\sim4}$アルコキシルであり、例えば、C_1アルコキシル、C_2アルコキシル、C_3アルコキシル、－OCH_3、－OCH_2CH_3等である。

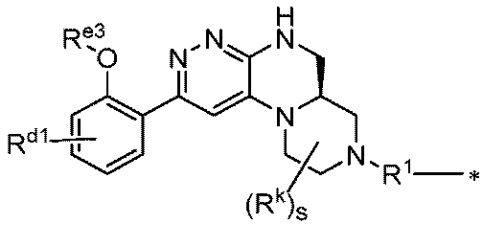
【０１９５】

いくつかの態様において、式ＩＡの化合物は、式ＩＡ－６、式ＩＡ－６ａ又は式ＩＡ－６ｂの化合物である：

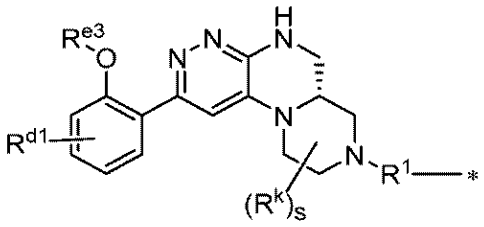
【化１２】



(IA-6),



(IA-6a), 又は



(IA-6b)

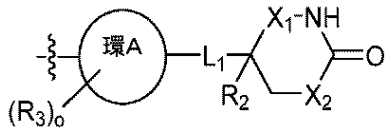
（式中、R^k＝Ｈ、Ｄ、Ｆ、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、又は$C_{1\sim4}$アルコキシルであり、ｓ＝０～３であり、R^{c1}、R^{d1}、R^{e3}、及びR^1は、式ＩＡについて上に記載されている通りである）。

【０１９６】

いくつかの実施形態において、化合物は、式ＩＡ－６の化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式ＩＡ－６ａの化合物である。いくつかの実施形態において、化合物は、式ＩＡ－６ｂの化合物である。

【０１９７】
式ＩＡ－６、ＩＡ－６ａ又はＩＡ－６ｂの化合物のいくつかの実施形態において、ｓ＝０である。式ＩＡ－６、ＩＡ－６ａ又はＩＡ－６ｂの化合物のいくつかの実施形態において、ｓ＝１である。式ＩＡ－６、ＩＡ－６ａ又はＩＡ－６ｂの化合物の他の実施形態において、ｓ＝２である。式ＩＡ－６、ＩＡ－６ａ又はＩＡ－６ｂの化合物の他の実施形態において、ｓ＝３である。
【０１９８】
式ＩＡ－６、ＩＡ－６ａ又はＩＡ－６ｂの化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝Ｈである。
【０１９９】
式ＩＡ－６、ＩＡ－６ａ又はＩＡ－６ｂの化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝Ｄである。
【０２００】
式ＩＡ－６、ＩＡ－６ａ又はＩＡ－６ｂの化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝Ｆである。
【０２０１】
式ＩＡ－６、ＩＡ－６ａ又はＩＡ－６ｂの化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝$C_{1\sim3}$アルキルであり、例えば、C_1アルキル、C_2アルキル、C_3アルキル、－CH_3、－CH_2CH_3等である。
【０２０２】
式ＩＡ－６、ＩＡ－６ａ又はＩＡ－６ｂの化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝$C_{1\sim3}$ハロアルキルであり、例えば、C_1ハロアルキル、C_2ハロアルキル、C_3ハロアルキル、－CF_3、－CH_2CF_3等である。
【０２０３】
式ＩＡ－６、ＩＡ－６ａ又はＩＡ－６ｂの化合物のいくつかの実施形態において、R^k＝Ｈ又は$C_{1\sim4}$アルコキシルであり、例えば、C_1アルコキシル、C_2アルコキシル、C_3アルコキシル、－OCH_3、－OCH_2CH_3等である。
【０２０４】
いくつかの態様において、本開示の化合物中のＵＬＭ部分は、セレブロンＥ３ユビキチンリガーゼ（ＣＲＢＮ）に結合する小分子Ｅ３ユビキチンリガーゼ結合部分である。ＣＲＢＮに結合するこのようなＵＬＭ部分は、当業者に公知である。小分子がセレブロンＥ３ユビキチンリガーゼに結合するかどうかを決定する方法は、当技術分野で公知であり、例えば、Ｌａｉ Ａ．Ｃ．，Ｃｒｅｗｓ Ｃ．Ｍ．Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．２０１７；１６（２）：１０１－１１４を参照されたい。
【０２０５】
いくつかの実施形態において、ＵＬＭは以前に記載されたＵＬＭである。
【０２０６】
いくつかの実施形態において、ＵＬＭは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０２０／０１０２２７号に記載されているＵＬＭ部分である。
【０２０７】
他の実施形態において、ＵＬＭは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０２０／０８１４５０号に記載されているＵＬＭ部分である。
【０２０８】
他の実施形態において、ＵＬＭは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０１８／１０２７２５号に記載されているＵＬＭ部分である。
【０２０９】
いくつかの実施形態において、ＵＬＭは式ＵＬＭ－Ｉ

【化１３】



(ULM-I)

を有する部分であり、
式中、
【化１４】



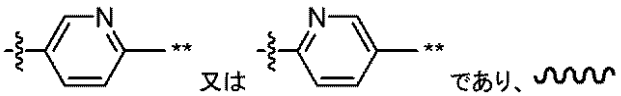
はＰＴＭ式ＩＡのＲ^{1}への結合点であり、
環Ａは、単環式、二環式又は三環式アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル基であり
Ｌ$_{1}$は、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{a}－、－Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}－であり、
Ｘ$_{1}$は、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＣＦ$_{3}$－、ＳＯ$_{2}$－、－Ｓ（Ｏ）、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{b}又は－Ｐ（Ｏ）ＯＲ^{b}－であり、
Ｘ$_{2}$は、－Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$－、－ＮＲ^{a}又は－Ｓ－であり、
Ｒ$_{2}$は、Ｈ、Ｄ、任意で置換されていてもよいＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、－ＣＮ、－ＯＲ^{a}、－ＯＲ^{b}又は－ＳＲ^{b}であり、
各Ｒ$_{3}$は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{2～6}$アルケニル、－Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{0～1}$アルク－アリール、Ｃ$_{0～1}$アルク－ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルケニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＲ^{a}Ｒ^{c}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{b}）Ｒ^{b}，－ＳＦ$_{5}$、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{b}Ｒ^{b}、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{b}）（ＯＲ^{b}）、－Ｂ（ＯＲ^{d}）（ＯＲ^{c}）又は－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b}であり、
各Ｒ^{a}は、独立して、Ｈ、Ｄ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（＝ＮＲ^{b}）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｃ（＝ＮＯＲ^{b}）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｃ（＝ＮＣＮ）ＮＲ^{b}Ｒ^{c}、－Ｐ（ＯＲ^{c}）$_{2}$、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{c}Ｒ^{b}、－Ｐ（Ｏ）ＯＲ^{c}ＯＲ^{b}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b}、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、ＳｉＲ^{b}$_{3}$、－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ$_{2～10}$アルケニル、－Ｃ$_{2～10}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルケニルであり、
各Ｒ^{b}は、独立して、Ｈ、Ｄ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルケニルであり、
各Ｒ^{c}若しくはＲ^{d}は、独立して、Ｈ、Ｄ、－Ｃ$_{1～10}$アルキル、－Ｃ$_{2～6}$アルケニル、－Ｃ$_{2～6}$アルキニル、－ＯＣ$_{1～6}$アルキル、－Ｏ－シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、若しくはヘテロシクロアルケニルであるか、
又はＲ^{c}及びＲ^{d}が、それらが両方とも結合している原子と一緒になって、単環式若しくは多環式ヘテロシクロアルキル、又は単環式若しくは多環式ヘテロシクロアルケニル基を形成し、
ｏは、１、２、３、４、又は５である。
【０２１０】
ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、環Ａは、二環式又は三環式ヘテロアリール

又はヘテロシクロアルキル基である。ＵＬＭ－１のいくつかの実施形態において、環Ａは、ヘテロアリール二環式である。ＵＬＭ－１のいくつかの実施形態において、環Ａは、ヘテロアリール三環式である。ＵＬＭ－１のいくつかの実施形態において、環Ａはヘテロビシクロアルキルである。ＵＬＭ－１のいくつかの実施形態において、環Ａはヘテロトリシクロアルキルである。

【０２１１】

ＵＬＭ－Ｉの他の実施形態において、環Ａは、少なくとも１個のＮ原子を有する単環式ヘテロアリールである。ＵＬＭ－Ｉの他の実施形態において、環Ａは、ピリジン又はピリダジンである。ＵＬＭ－Ｉの他の実施形態において、環Ａは

【化１５】

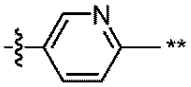


は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊はＬ$_1$への結合点である。

【０２１２】

更に他の実施形態において、環Ａは、

【化１６】



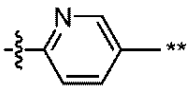
であり、式中

【化１７】



は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ$_1$への結合点である。更に他の実施形態において、環Ａは、

【化１８】



であり、式中、

【化１９】

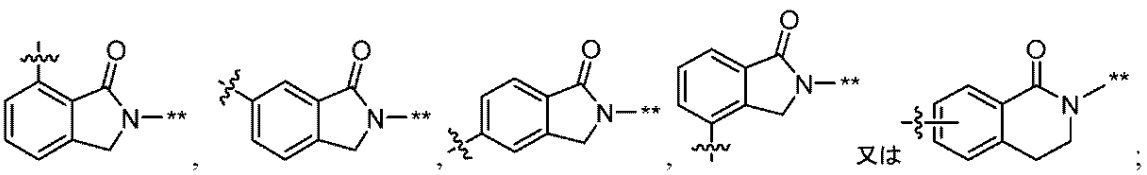


は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ$_1$への結合点である。

【０２１３】

ＵＬＭ－Ｉの他の実施形態において、環Ａは、少なくとも１個のＮ原子を有する二環式ヘテロアリールである。ＵＬＭ－Ｉの他の実施形態において、環Ａは、イソインドリン－オン、イソインドリン－ジオン、イソキノリン－オン又はイソキノリン－ジオンである。ＵＬＭ－Ｉの他の実施形態において、環Ａは、

【化２０】



であり、式中

【化２１】

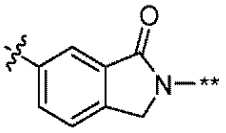


は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ１への結合点である。

【０２１４】

更に他の実施形態において、環Ａは、

【化２２】



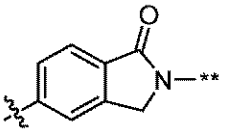
であり、式中、

【化２３】



は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ１への結合点である。更に他の実施形態において、環Ａは、

【化２４】



であり、式中、

【化２５】

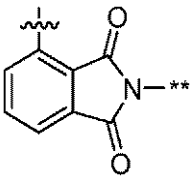


は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ１への結合点である。

【０２１５】

ＵＬＭ－Ｉの更に他の実施形態において、環Ａは、

【化２６】



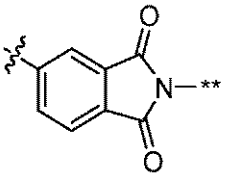
である、式中

【化２７】



は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ１への結合点である。ＵＬＭ－Ｉの更に他の実施形態において、環Ａは、

【化２８】



であり、式中

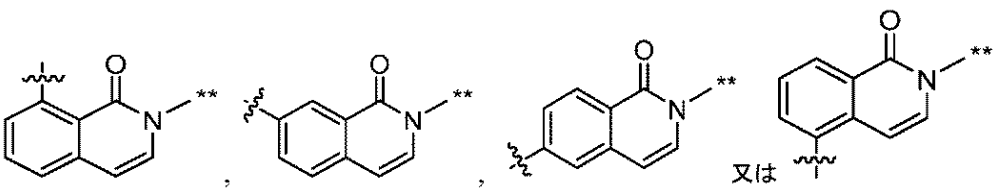
【化２９】

は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ１への結合点である。

【０２１６】

ＵＬＭ－Ｉの更に他の実施形態において、環Ａは、

【化３０】



であり、式中

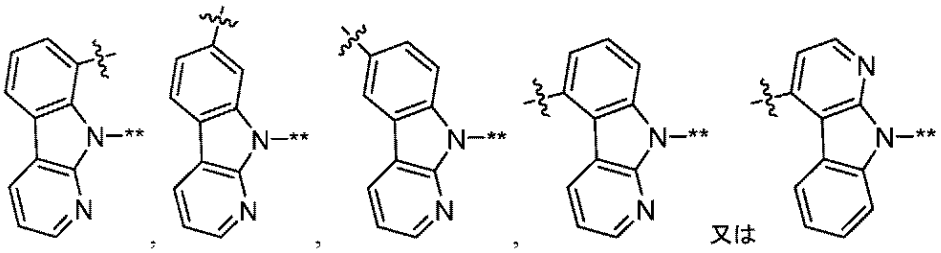
【化３１】

は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ１への結合点である。

【０２１７】

ＵＬＭ－Ｉの更に他の実施形態において、環Ａは、少なくとも１個のＮ原子を有する三環式ヘテロアリールである。ＵＬＭ－Ｉの更に他の実施形態において、環Ａは、カルバゾール、ピリド－インドール又はピロロ－ジピリジンである。ＵＬＭ－Ｉの更に他の実施形態において、環Ａは、

【化３２】



であり、式中、

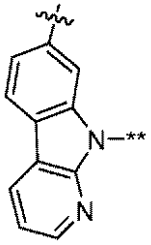
【化３３】

は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ１への結合点である。

【０２１８】

ＵＬＭ－Ｉの更に他の実施形態において、環Ａは、

【化３４】

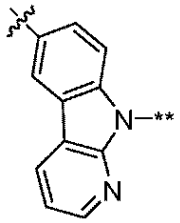


であり、式中、

【化３５】

は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ$_1$への結合点である。ＵＬＭ－Ｉの更に他の実施形態において、環Ａは、

【化３６】



であり、式中、

【化３７】

は、ＰＴＭへの結合点であり、＊＊は、Ｌ$_1$への結合点である。

【０２１９】

ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌ$_1$は、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^a－、－Ｃ（Ｒ^a）$_2$－－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^a－である。ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌ^{1}は結合である。ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌ^{1}はＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレンである。ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^a－である。

【０２２０】

ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、Ｘ$_1$は、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＣＦ$_3$－、ＳＯ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{b}又は－Ｐ（Ｏ）ＯＲ^b－である。ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、Ｘ$_1$は結合である。ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、Ｘ$_1$は－Ｃ（Ｏ）－である。ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、Ｘ$_1$は－ＣＨ$_2$－である。ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、Ｘ$_1$は－ＣＨＣＦ$_3$－である。

【０２２１】

ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、Ｘ$_2$は、－Ｃ（Ｒ^a）$_2$－、－ＮＲ^{a}又は－Ｓ－である。いくつかの実施形態において、Ｘ$_2$は－Ｃ（Ｒ^a）$_2$－である。

【０２２２】

ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、Ｒ$_2$は、Ｈ、Ｄ、任意で置換されていてもよいＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、－ＣＮ、－ＯＲ^a、－ＯＲ^{b}又は－ＳＲ^{b}である。ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、Ｒ$_2$は、Ｈである。ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、Ｒ$_2$は、任意で置換されていてもよいＣ$_{1～4}$アルキルである。

【０２２３】

ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、各Ｒ$_3$は独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、オキソ、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{2～6}$アルケニル、－Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{0～1}$アルク－アリール、Ｃ$_{0～1}$アルク－ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルケニル、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－ＮＲ^{c}Ｒ^d、－ＮＲ^{a}Ｒ^c、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^b、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^d、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^b、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c}Ｒ^d、－Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^b）Ｒ^b，－ＳＦ$_5$、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{b}Ｒ^b、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^b）（ＯＲ^b）、－Ｂ（ＯＲ^d）（ＯＲ^c）又は－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b}である。ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において少なくとも１つのＲ$_3$はＨである。ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実

施形態において各R_3はＨである。ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において少なくとも１つのR_3は$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０２２４】

ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、各R^aは、独立して、Ｈ、Ｄ、－Ｃ（Ｏ）R^b、－Ｃ（Ｏ）ＯR^c、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^c R^d$、－Ｃ（＝ＮR^b）Ｎ$R^b R^c$、－Ｃ（＝ＮＯR^b）Ｎ$R^b R^c$、－Ｃ（＝ＮＣＮ）Ｎ$R^b R^c$、－Ｐ（ＯR^c）$_2$、－Ｐ（Ｏ）$R^c R^b$、－Ｐ（Ｏ）ＯR^cＯR^b、－Ｓ（Ｏ）R^b、－Ｓ（Ｏ）Ｎ$R^c R^d$、－Ｓ（Ｏ）$_2 R^b$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ$R^c R^d$、Ｓｉ$R^b{}_3$、－C_1－C_{10}アルキル、－C_2～C_{10}アルケニル、－C_2～C_{10}アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルケニルである。ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、R^aはＨである。いくつかの実施形態において、R^aはＤである。いくつかの実施形態において、R^aは－Ｃ（Ｏ）R^bである。いくつかの実施形態において、R^aは、－Ｃ（Ｏ）ＯR^cである。いくつかの実施形態において、R^aは、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^c R^d$である。いくつかの実施形態において、R^aは、－Ｃ（＝ＮR^b）Ｎ$R^b R^c$である。いくつかの実施形態において、R^aは、Ｃ（＝ＮＯR^b）Ｎ$R^b R^c$である。いくつかの実施形態において、R^aは、－Ｃ（＝ＮＣＮ）Ｎ$R^b R^c$である。他の実施形態において、R^aは、－Ｐ（ＯR^c）$_2$、－Ｐ（Ｏ）$R^c R^b$、－Ｐ（Ｏ）ＯR^cＯR^b、－Ｓ（Ｏ）R^b、－Ｓ（Ｏ）Ｎ$R^c R^d$、－Ｓ（Ｏ）$_2 R^b$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ$R^c R^d$、Ｓｉ$R^b{}_3$等である。更に他の実施形態において、R^aは、－C_1～C_{10}アルキル、－C_2～C_{10}アルケニル、－C_2～C_{10}アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル等である。

【０２２５】

ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、各R^b，は、独立して、Ｈ、Ｄ、－C_1～C_6アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態において、R^bは、Ｈである。いくつかの実施形態において、R^bは、Ｄである。いくつかの実施形態において、R^bは、－C_1～C_6アルキルである。いくつかの実施形態において、R^bは、－C_2－C_6アルケニルである。いくつかの実施形態において、R^bは、－C_2～C_6アルキニルである。他の実施形態において、R^bは、アリールである。他の実施形態において、R^bは、シクロアルキルである。他の実施形態において、R^bは、シクロアルケニルである。他の実施形態において、R^bは、ヘテロアリールである。他の実施形態において、R^bは、ヘテロシクロアルキルである。他の実施形態において、R^bは、ヘテロシクロアルケニルである。

【０２２６】

ＵＬＭ－Ｉのいくつかの実施形態において、各R^c又はR^dは、独立して、Ｈ、Ｄ、－C_1～C_{10}アルキル、－C_2～C_6アルケニル、－C_2～C_6アルキニル、－ＯC_1～C_6アルキル、－Ｏ－シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態は、R^c又はR^dは、Ｈである。いくつかの実施形態において、R^c又はR^dは、Ｄである。いくつかの実施形態において、R^c又はR^dは、－C_1－C_{10}アルキルである。いくつかの実施形態において、R^c又はR^dは、－C_2～C_6アルケニルである。いくつかの実施形態において、R^c又はR^dは、－C_2－C_6アルキニルである。他の実施形態において、R^c又はR^dは、－ＯC_1～C_6アルキルである。他の実施形態において、R^c又はR^dは、－Ｏ－シクロアルキルである。他の実施形態において、R^c又はR^dは、アリールである。他の実施形態において、R^c又はR^dは、シクロアルキルである。他の実施形態において、R^c又はR^dは、シクロアルケニルである。他の実施形態において、R^c又はR^dは、ヘテロアリールである。他の実施形態において、R^c又はR^dは、ヘテロシクロアルキルである。

【０２２７】

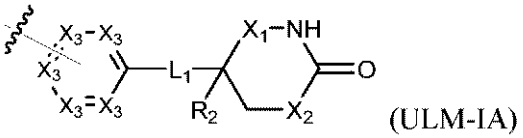
ＵＬＭ－Ｉの他の実施形態において、Ｒ^{c}及びＲ^{d}は、それらの両方が結合している原子と一緒になって、単環式若しくは多環式ヘテロシクロアルキル、又は単環式若しくは多環式ヘテロシクロアルケニル基を形成する。他の実施形態において、Ｒ^{c}又はＲ^{d}は、ヘテロシクロアルケニルである。更に他の実施形態において、Ｒ^{c}及びＲ^{d}は、それらの両方が結合している原子と一緒になって、単環式若しくは多環式ヘテロシクロアルキル、又は単環式若しくは多環式ヘテロシクロアルケニル基を形成する。更に他の実施形態において、Ｒ^{c}及びＲ^{d}は、単環式ヘテロシクロアルキルを形成する。更に他の実施形態において、Ｒ^{c}及びＲ^{d}は、多環式ヘテロシクロアルキルを形成する。更に他の実施形態において、Ｒ^{c}及びＲ^{d}は、単環式ヘテロシクロアルケニル基を形成する。更に他の実施形態において、Ｒ^{c}及びＲ^{d}　は、多環式ヘテロシクロアルケニル基を形成する。

【０２２８】

ＵＬＭ－１のいくつかの実施形態において、ｏは１、２、３、４又は５である。いくつかの実施形態において、ｏは、１である。いくつかの実施形態において、ｏは、２である。他の実施形態において、ｏは、３である。他の実施形態において、おは、４である。更に他の実施形態において、ｏは、５である。

いくつかの実施形態において、ＵＬＭ－Ｉは、式：

【化３８】



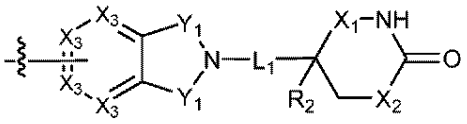
(ULM-IA)

（式中、各Ｘ$_{3}$は、独立して、Ｎ，Ｎ－オキシド又はＣＲ^{3}であり、少なくとも１つのＸ$_{3}$は、Ｎ又はＮ－オキシドであり、

【化３９】

は、ＰＴＭへの結合点である）、又は

【化４０】



(ULM-IB)

（式中、各Ｘ$_{3}$は、独立して、Ｎ，Ｎ－オキシド又はＣＲ^{3}であり、

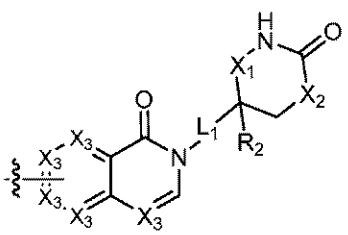
各Ｙは独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$－であり、少なくとも１つのＹは－Ｃ（Ｏ）－であり、

【化４１】



は、ＰＴＭへの結合点である）、又は

【化４２】



(ULM-IC)

（式中、各Ｘ$_{3}$は、独立して、Ｎ，Ｎ－オキシド又はＣＲ^{3}であり、

【化４３】



は、ＰＴＭへの結合点である）、又は

【化４４】

(ULM-ID)

（式中、各X_3は、独立して、Ｎ，Ｎ－オキシド又はCR^3であり、

【化４５】



は、ＰＴＭへの結合点である）の化合物である。

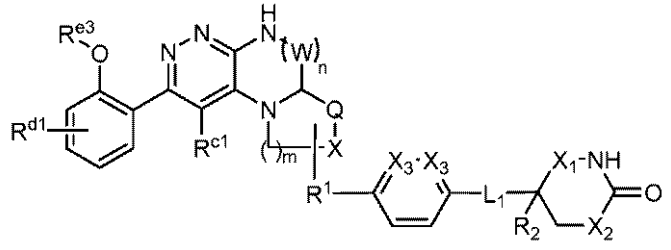
ＵＬＭ－ＩＡ、ＵＬＭ－ＩＢ、ＵＬＭ－ＩＣ、又はＵＬＭ－ＩＤのいくつかの実施形態において、X_2は－Ｃ（R^a）$_2$－であり、かつ

R_2はＨである。

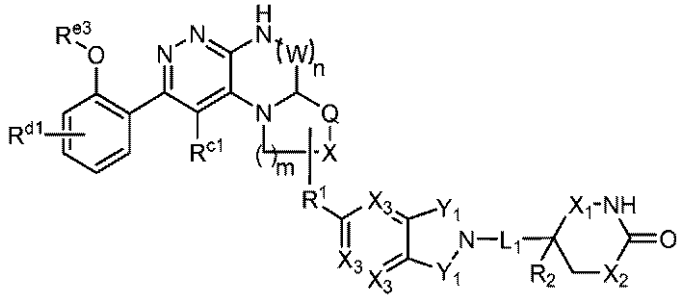
【０２２９】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＡ－７、式ＩＡ－８、式ＩＡ－９、式ＩＡ－１０、式ＩＡ－１１、式ＩＡ－１２又は式ＩＡ－１３を有するものである：

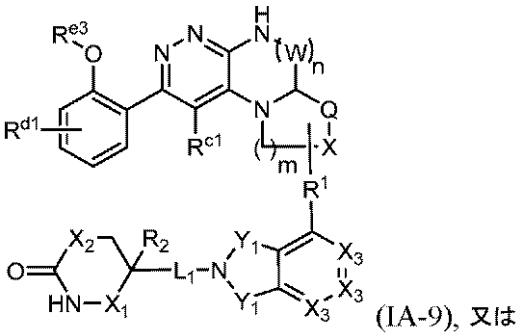
【化４６】



(IA-7), 又は

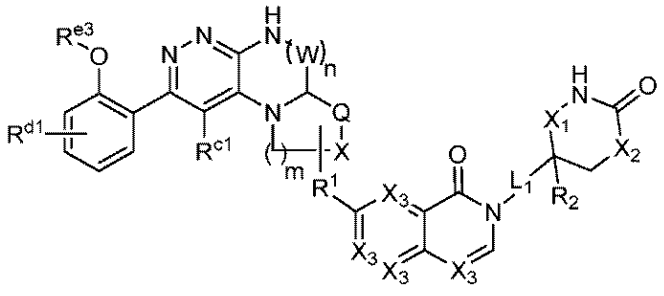


(IA-8), 又は

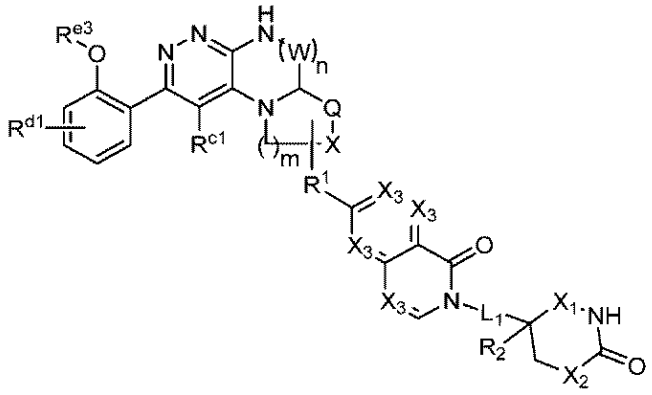


(IA-9), 又は

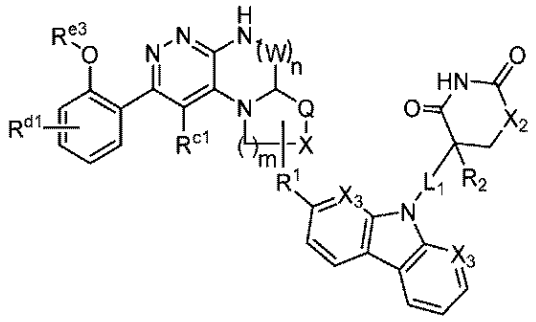
【化４７】



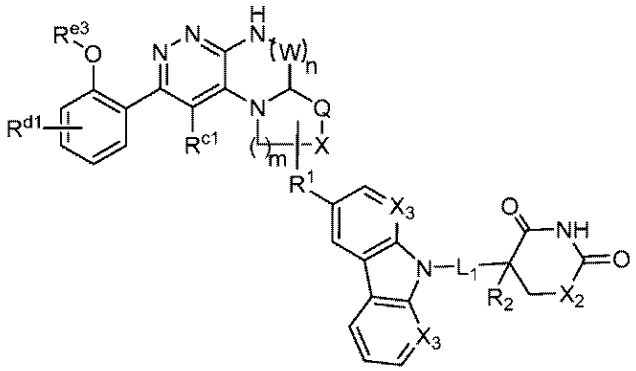
(IA-10), 又は



(IA-11), 又は



(IA-12), 又は



(IA-13)

式中、

各Ｗは独立して、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－であり、ｎ＝２又は３の場合、１つのＷのみが－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、又は－Ｓ（Ｏ）$_2$－であってもよく、他のＷは－ＣＨ$_2$－又は置換－ＣＨ$_2$－であり、

ｎ＝０～３であり、

ｍ＝１～３であり、

Ｘは、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$－若しくはＮＨであるか、又は、Ｒ^{1}がＸに結合している場合、Ｘは－ＣＨ－若しくはＮであり、

Ｑは、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$－、任意で置換されていてもよい－（ＣＨ$_2$）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$Ｓ（Ｏ）$_2$－、又は任意で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$Ｓ（Ｏ）－であり、

Ｒ^{c1}及びＲ^{d1}は独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、又はＣ$_{1～4}$アルコキシルであり、

Ｒ^{e3}は、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{f}、又は－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{g}）$_2$であり、Ｒ^{f}及びＲ^{g}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$置換アルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3～8}$置換シクロアルキル、Ｃ$_{3～8}$ヘテロシクロアルキル、又はＣ$_{3～8}$置換ヘテロシクロアルキルであり、

Ｒ^{1}は、共有結合、０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル、０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$、－（ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}）－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－、－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－、－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－Ａ－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－Ａ－、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい

３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、各Ａは、独立して、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、各Ａは、独立して、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（ＣＲ^{1a}＝ＣＲ^{1b}）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（Ｃ≡Ｃ）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－Ａ－（ＣＯ）－（式中、各Ａは、独立して、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－ＣＯ－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－Ａ－（ＣＯ）－（式中、Ａは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{1c}である）、－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員シクロアルキル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－、又は－（０～６個のＲ^{1a}及び／又はＲ^{1b}基で任意で置換されていてもよい３～１１員ヘテロシクリル）－（ＣＲ^{1a}Ｒ^{1b}）$_{1～5}$－であり、

Ｌ$_1$は、結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^a－、－Ｃ（Ｒ^a）$_2$－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^a－であり、

Ｘ$_1$は、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＣＦ$_3$－、ＳＯ$_2$－、－Ｓ（Ｏ）、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{b}又は－Ｐ（Ｏ）ＯＲ^b－であり、

Ｘ$_2$は、－Ｃ（Ｒ^a）$_2$－、－ＮＲ^{a}又は－Ｓ－であり

Ｒ$_2$は、Ｈ、Ｄ、任意で置換されていてもよいＣ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、－ＣＮ、－ＯＲ^a、－ＯＲ^{b}又は－ＳＲ^{b}であり、

各Ｘ$_3$は、独立して、Ｎ，Ｎ－オキシド又はＣＲ^{3}であり、

各Ｙは独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－Ｃ（Ｒ^a）$_2$－であり、少なくとも１つのＹは－Ｃ（Ｏ）－である）。

【０２３０】

式ＩＡ－７、式ＩＡ－８、式ＩＡ－９、式ＩＡ－１０、式ＩＡ－１１、式ＩＡ－１２及び式ＩＡ－１３の化合物のいくつかの実施形態において、ｎ＝１である。式ＩＡ－７、式ＩＡ－８、式ＩＡ－９、式ＩＡ－１０、式ＩＡ－１１、式ＩＡ－１２及び式ＩＡ－１３の化合物の他の実施形態において、ｎ＝２である。式ＩＡ－７、式ＩＡ－８、式ＩＡ－９、式ＩＡ－１０、式ＩＡ－１１、式ＩＡ－１２及び式ＩＡ－１３の化合物の他の実施形態において、ｎ＝３である。

【０２３１】

式ＩＡ－７、式ＩＡ－８、式ＩＡ－９、式ＩＡ－１０、式ＩＡ－１１、式ＩＡ－１２及び式ＩＡ－１３の化合物のいくつかの実施形態において、ｍ＝１である。式ＩＡ－７、式ＩＡ－８、式ＩＡ－９、式ＩＡ－１０、式ＩＡ－１１、式ＩＡ－１２及び式ＩＡ－１３の化合物の他の実施形態において、ｍ＝２である。式ＩＡ－７、式ＩＡ－８、式ＩＡ－９、式ＩＡ－１０、式ＩＡ－１１、式ＩＡ－１２及び式ＩＡ－１３の化合物の他の実施形態において、ｍ＝３である。

【０２３２】

式ＩＡ－７、式ＩＡ－８、式ＩＡ－９、式ＩＡ－１０、式ＩＡ－１１、式ＩＡ－１２及び式ＩＡ－１３の化合物のいくつかの実施形態において、R^{c1}及びR^{d1}は各々Ｈである。

【０２３３】

式ＩＡ－７、式ＩＡ－８、式ＩＡ－９、式ＩＡ－１０、式ＩＡ－１１、式ＩＡ－１２及び式ＩＡ－１３の化合物のいくつかの実施形態において、R^{e3}はＨである。

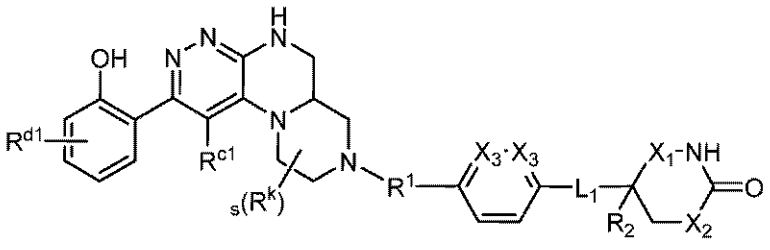
【０２３４】

式ＩＡ－７、式ＩＡ－８、式ＩＡ－９、式ＩＡ－１０、式ＩＡ－１１、式ＩＡ－１２及び式ＩＡ－１３の化合物のいくつかの実施形態において、R^{c1}、R^{d1}及びR^{e3}は各々Ｈである。

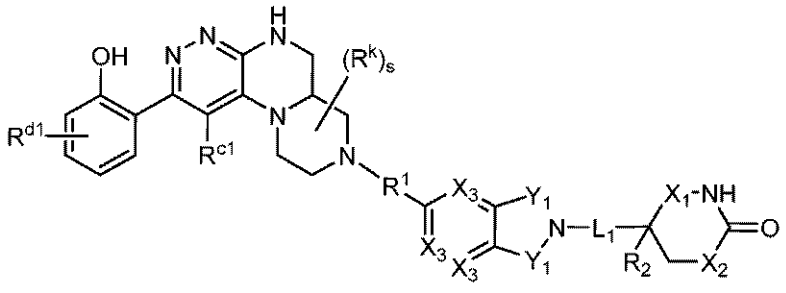
【０２３５】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ又は式ＩＡ－１３ａを有するものである：

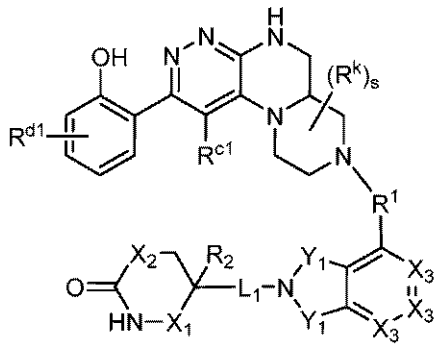
【化４８】



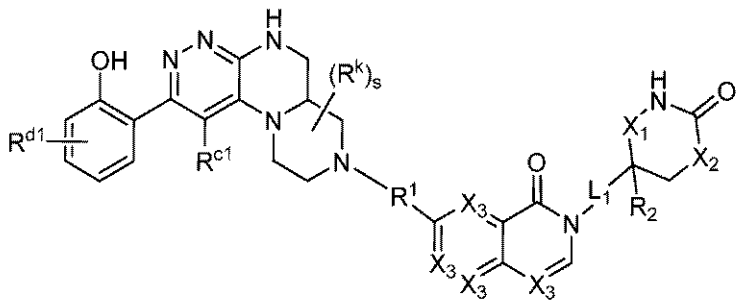
(IA-7a), 又は



(IA-8a), 又は

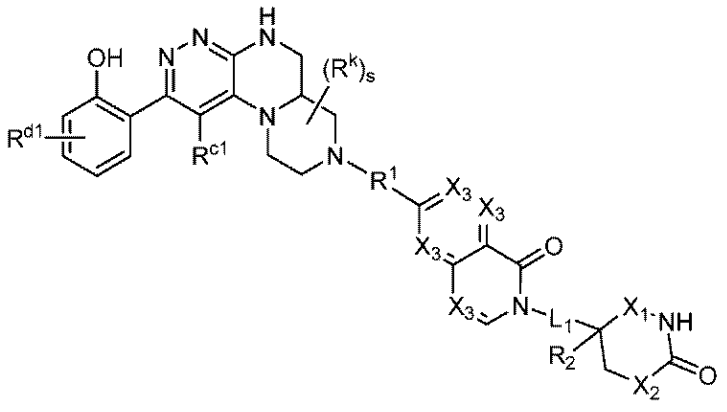


(IA-9a), 又は

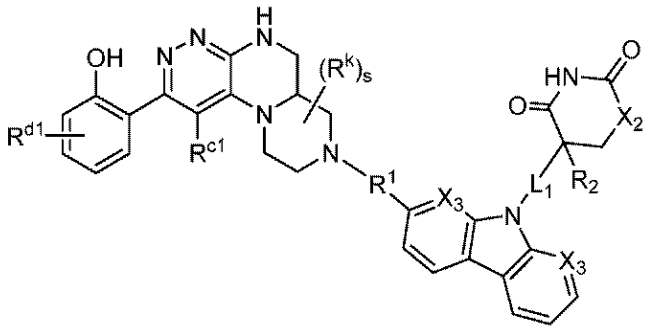


(IA-10a), 又は

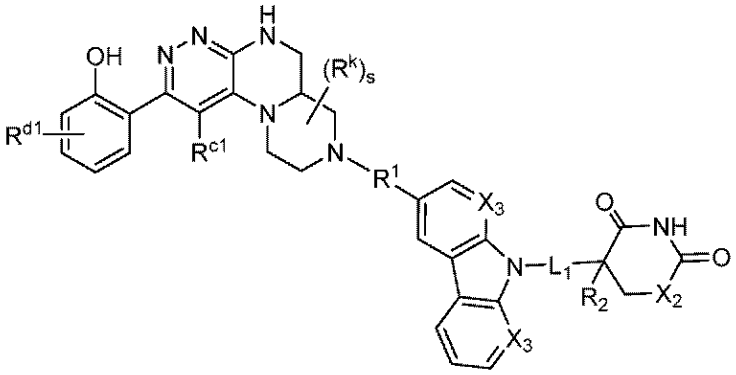
【化４９】



(IA-11a), 又は



(IA-12a), 又は



(IA-13a)

（式中、
各R^kは、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、置換$C_{1\sim3}$アルキル、置換$C_{1\sim3}$ハロアルキル、又は置換$C_{1\sim4}$アルコキシルであり、
ｓは、０、１、２、３又は４であり、
各Y_1は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－CH_2－であり、少なくとも１つのY_1は、－Ｃ（Ｏ）－であり、
R^{d1}、R^{c1}、R^1、R^2、X_1、X_2及びX_3は、本明細書で定義される通りである）。

【０２３６】

式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、ｓは０である。式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、Ｓは１である。式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、Ｓは２である。式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、Ｓは３である。式ＩＡ

－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、Ｓは４である。

【０２３７】

式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１個のR^kはＨである。式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも２個のR^kはＨである。式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、各R^kはＨである。

【０２３８】

式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１個のR^kは$C_{1\sim6}$アルキルである。式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも２つのR^kは、$C_{1\sim6}$アルキルである。式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、各R^kは、$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０２３９】

式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１つのR^kはメチルである。式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも２つのR^kはメチルである。式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、各R^kはメチルである。

【０２４０】

式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１つのY_1は－Ｃ（Ｏ）－である。式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、各Y_1は－Ｃ（Ｏ）－である。

【０２４１】

式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１つのY_1は－CH_2－である。式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、各Y_1は－CH_2－である。

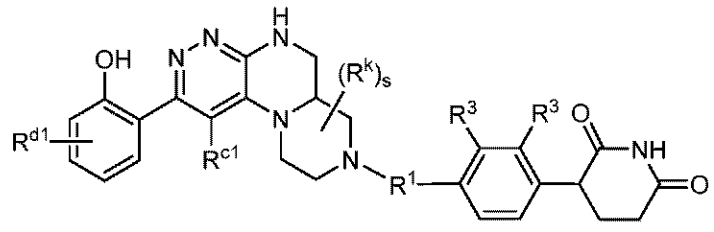
【０２４２】

式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－８ａ、式ＩＡ－９ａ、式ＩＡ－１０ａ、式ＩＡ－１１ａ、式ＩＡ－１２ａ及び式ＩＡ－１３ａの化合物のいくつかの実施形態において、一方のY_1は－CH_2－であり、他方のY_1は－Ｃ（Ｏ）－である。

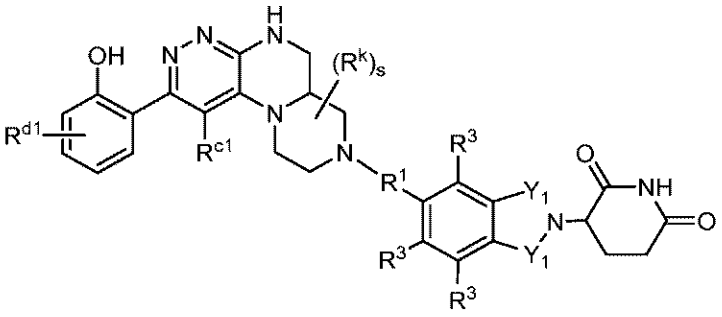
【０２４３】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ又は式ＩＡ－１３ｂを有するものである：

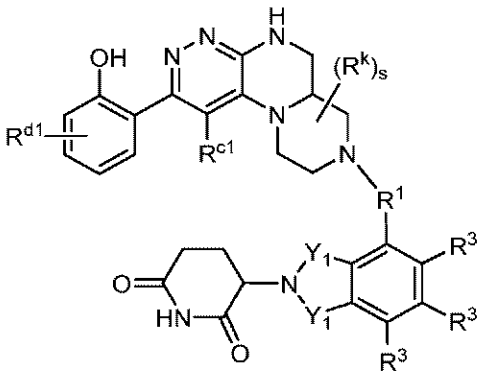
【化５０】



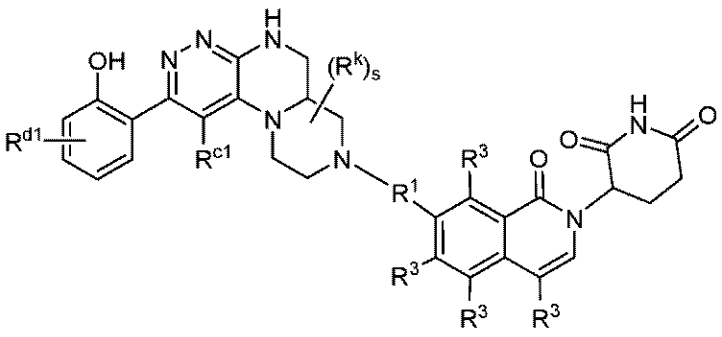
(IA-7b), 又は



(IA-8b), 又は

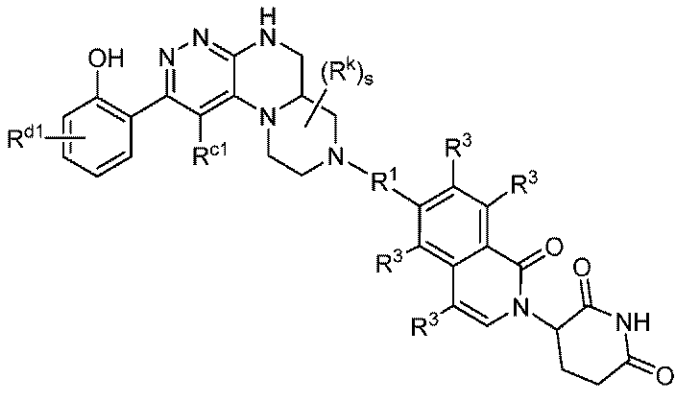


(IA-9b), 又は

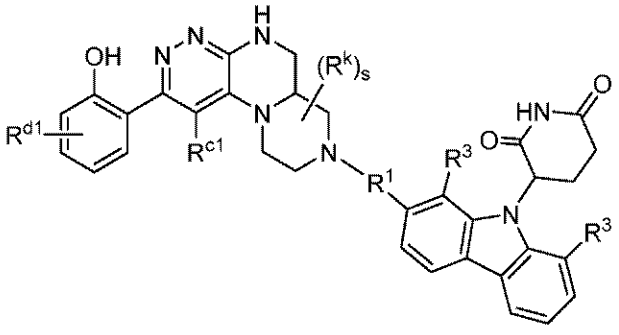


(IA-10b), 又は

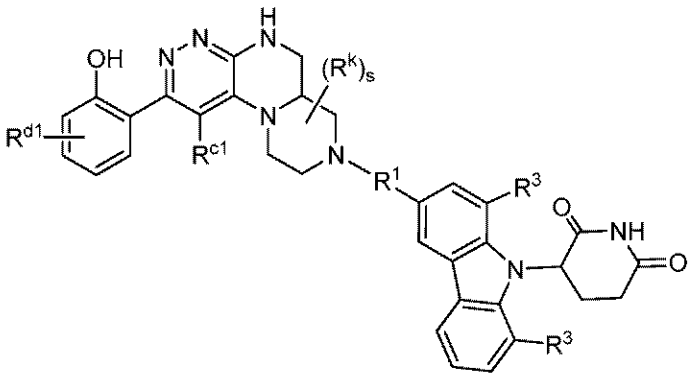
【化５１】



(IA-11b), 又は



(IA-12b), 又は



(IA-13b)

（式中、
各Ｒ^{k}は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシル、置換Ｃ$_{1～3}$アルキル、置換Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、又は置換Ｃ$_{1～4}$アルコキシルであり、
ｓは、０、１、２、３又は４であり、
各Ｙ$_{1}$は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－ＣＨ$_{2}$－であり、少なくとも１つのＹ$_{1}$は、－Ｃ（Ｏ）－であり、
Ｒ^{d1}、Ｒ^{c1}、Ｒ^{1}及びＲ^{3}は、本明細書で定義される通りである）。

【０２４４】

式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、ｓは０である。式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、ｓは１である。式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、ｓは２である。式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、ｓは３である。式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２

ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、ｓは４である。

【０２４５】

式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１個のR^kはＨである。式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも２個のR^kはＨである。式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、各R^kはＨである。

【０２４６】

式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１つのR^kは$C_{1\sim6}$アルキルである。式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも２つのR^kは、$C_{1\sim6}$アルキルである。式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、各R^kは$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０２４７】

式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１つのR^kはメチルである。式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも２つのR^kはメチルである。式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、各R^kはメチルである。

【０２４８】

式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１つのY_1は－Ｃ（Ｏ）－である。式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、各Y_1は－Ｃ（Ｏ）－である。

【０２４９】

式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、少なくとも１つのY_1は－CH_2－である。式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、各Y_1は、－CH_2－である。

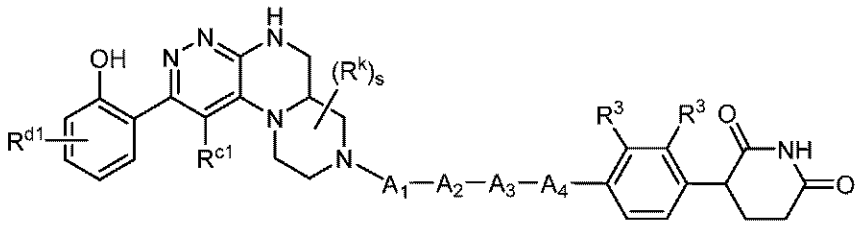
【０２５０】

式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－８ｂ、式ＩＡ－９ｂ、式ＩＡ－１０ｂ、式ＩＡ－１１ｂ、式ＩＡ－１２ｂ及び式ＩＡ－１３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、一方のY_1は－CH_2－であり、他方のY_1は－Ｃ（Ｏ）－である。

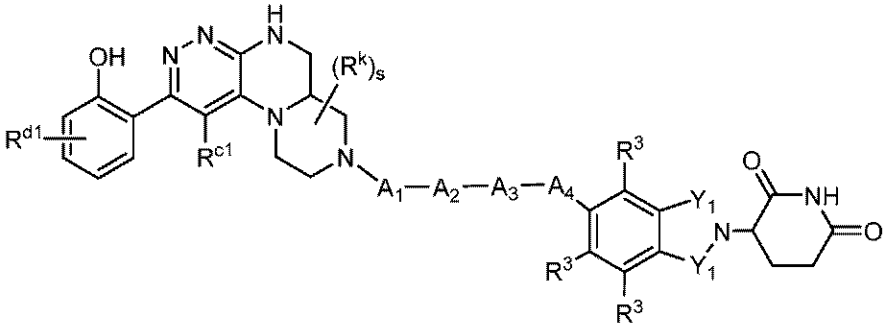
【０２５１】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃを有するものである：

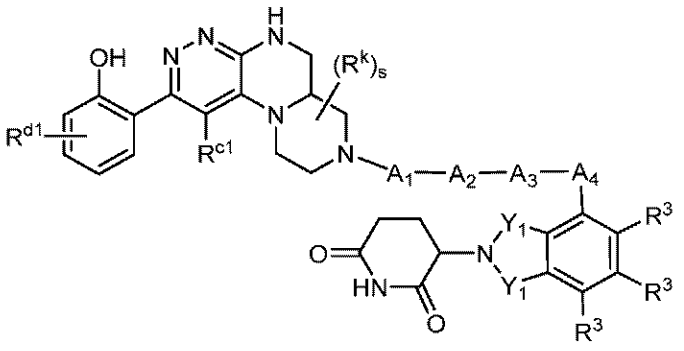
【化５２】



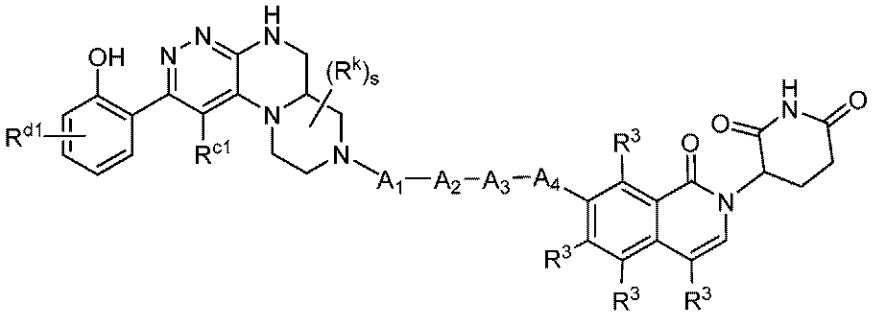
(IA-7c), 又は



(IA-8c), 又は

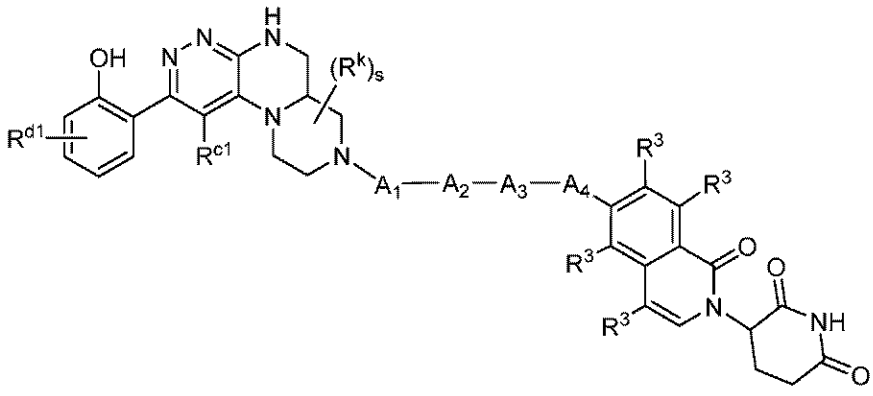


(IA-9c), 又は

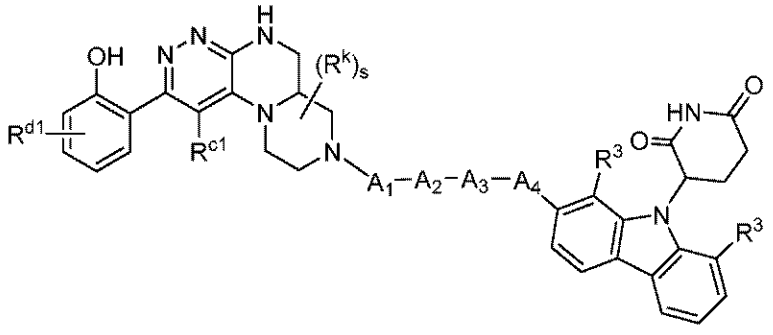


(IA-10c), 又は

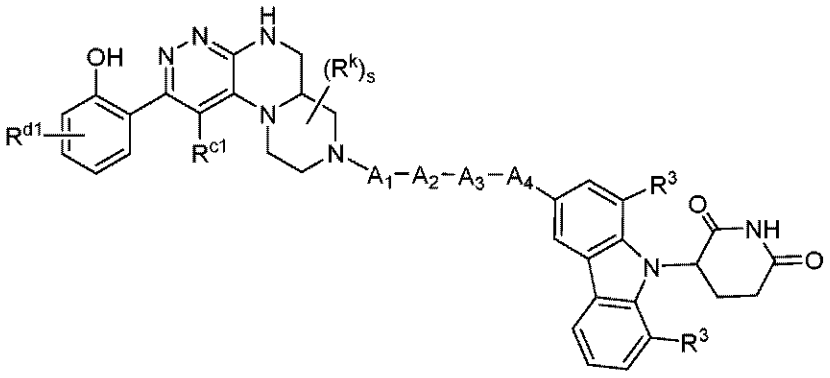
【化５３】



(IA-11c), 又は



(IA-12c), 又は



(IA-13c)

（式中、各R^kは、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシル、置換$C_{1\sim3}$アルキル、置換$C_{1\sim3}$ハロアルキル、又は置換$C_{1\sim4}$アルコキシルであり、

ｓは、０、１、２、３又は４であり、

各Y_1は、独立して、－Ｃ（Ｏ）－又は－CH_2－であり、少なくとも１つのY_1は、－Ｃ（Ｏ）－であり、

A_1は、結合、－（CR^1R^2）$_n$、－Ｃ＝Ｏ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ、－Ｃ（＝Ｏ）NR^3、－SO_2、－ＳＯ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、

A_2は、結合、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、

A_3は、結合、－（CR^1R^2）$_n$、－Ｃ＝Ｏ、－SO_2、ＳＯ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、

A_4は、結合、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクロアルキルであり、

A_1，A_2，A_3及びA_4の各々は、Ｄ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、－ＣＮ、－OR^3、NR^cR^d、NO_2、－SR^3、－Ｃ＝OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^3R^3、－SO_2R^b、－SOR^b、－Ｓ（＝Ｏ）（＝NR^b）Ｎ、シクロアル

キル又はヘテロシクロアルキルで任意で置換されていてもよく、
式中、各A_1、A_2、A_3、A_4上の２つの置換基は、結合して、スピロ環等の追加の３～８員環を形成することができ、
R^{d1}、R^{c1}及びR^3は、本明細書で定義される通りである）。

【０２５２】

式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は結合である。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は、－$(CR^1R^2)_n$である。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は、－Ｃ＝Ｏである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は－Ｃ（＝Ｏ）Ｏである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は－Ｃ（＝Ｏ）NR^3である。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は－SO_2である。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は－ＳＯである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1はアリールである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1はヘテロアリールである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1はシクロアルキルである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1はヘテロシクロアルキルである。

【０２５３】

式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は、Ｄ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、－ＣＮ、－OR^3、NR^cR^d、NO_2、－SR^3、－Ｃ＝OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）OR^b、－Ｃ（＝Ｏ）NR^3R^3、－SO_2R^b、－SOR^b、－Ｓ（＝Ｏ）（＝NR^b）Ｎ、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルで任意で置換されていてもよい。

【０２５４】

式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2は結合である。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はアルキルである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はヘテロシクロアルキルである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はヘテロアリールである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はシクロアルキルである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はヘテロアリールである。

【０２５５】
式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2は、Ｄ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、－ＣＮ、$-OR^3$、NR^cR^d、NO_2、$-SR^3$、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^3R^3$、$-SO_2R^b$、$-SOR^b$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^b）Ｎ、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルで任意で置換されていてもよい。
【０２５６】
式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_3は結合である。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_3は、$-(CR^1R^2)_n$である。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_3は、－Ｃ＝Ｏである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_3は$-SO_2$である。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_3はＳＯである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_3はアリールである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_3はヘテロアリールである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_3はシクロアルキルである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_3はヘテロシクロアルキルである。
【０２５７】
式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_3は、Ｄ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、－ＣＮ、$-OR^3$、NR^cR^d、NO_2、$-SR^3$、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^3R^3$、$-SO_2R^b$、$-SOR^b$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^b）Ｎ、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルで任意で置換されていてもよい。
【０２５８】
式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4は結合である。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4はアルキルである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4はヘテロシクロアルキルである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4はヘテロアリールである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4はシクロアルキルである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4はヘテロアリールである。
【０２５９】

式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4は、Ｄ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、－ＣＮ、$-OR^3$、NR^cR^d、NO_2、$-SR^3$、$-C(=O)R^b$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^3R^3$、$-SO_2R^b$、$-SOR^b$、－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^b）Ｎ、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルで任意で置換されていてもよい。

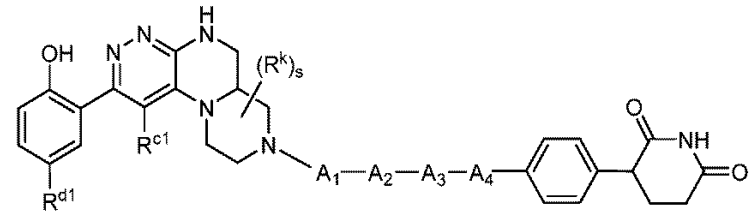
【０２６０】

式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、各A_1、A_2、A_3、A_4上の２つの置換基は結合して追加の３～８員環を形成することができる。いくつかの実施形態において、３～８員環はスピロ環である。

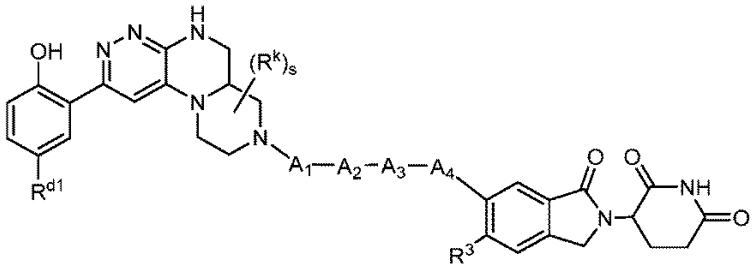
【０２６１】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＡ－７ｄ、式ＩＡ－８ｄ１、式ＩＡ－８ｄ２、式ＩＡ－８ｄ３、式ＩＡ－９ｄ１、式ＩＡ－９ｄ２、式ＩＡ－９ｄ３、式ＩＡ－１０ｄ、式ＩＡ－１１ｄ、式ＩＡ－１２ｄ又は式ＩＡ－１３ｄを有するものである：

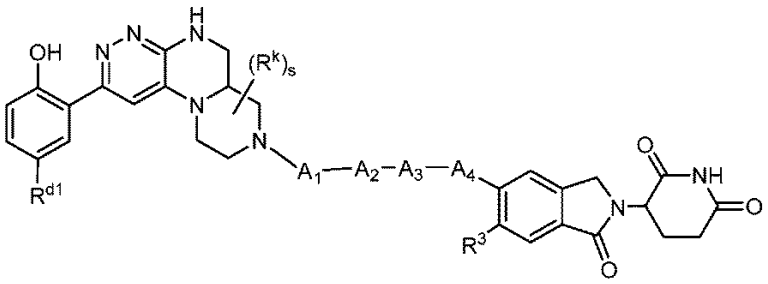
【化５４】



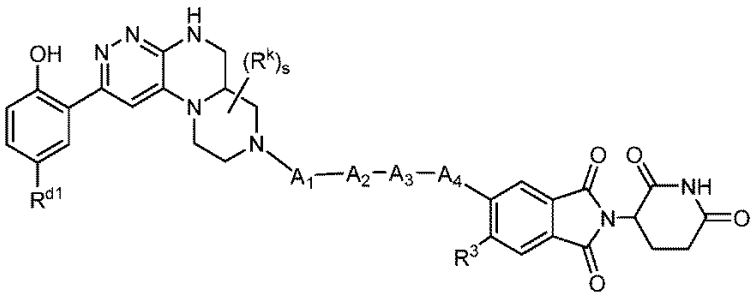
(IA-7d), 又は



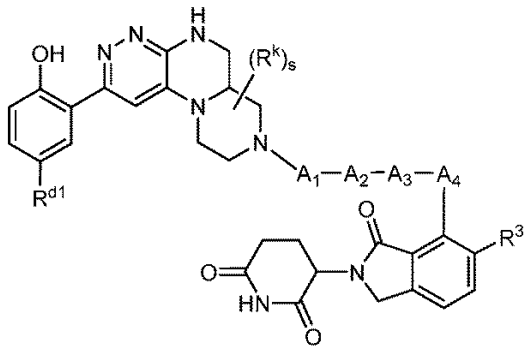
(IA-8d1), 又は



(IA-8d2), 又は

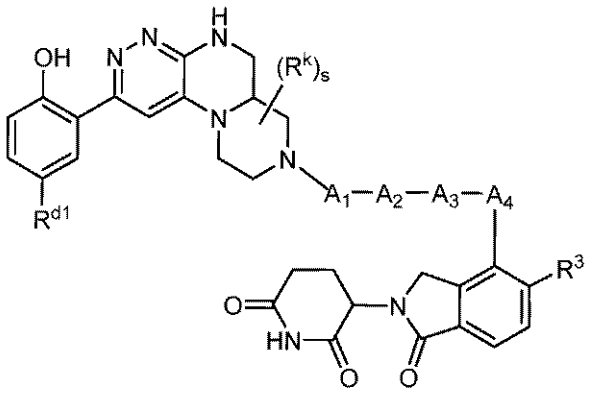


(IA-8d3), 又は

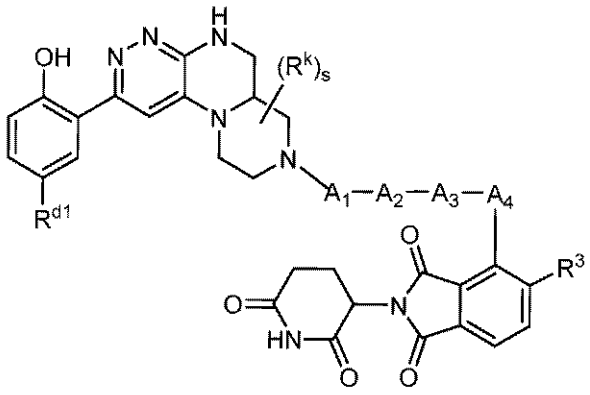


(IA-9d1), 又は

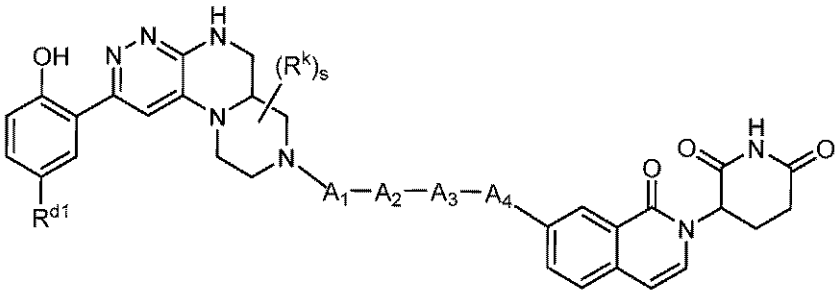
【化５５】



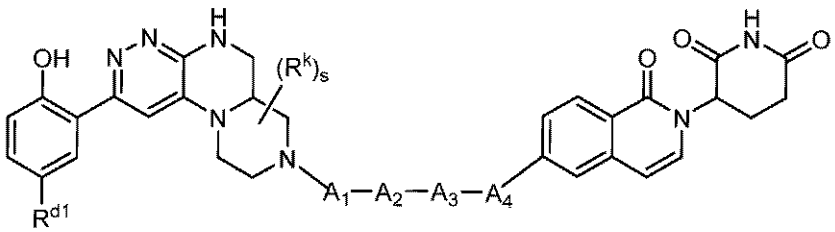
(IA-9d2), 又は



(IA-9d3), 又は

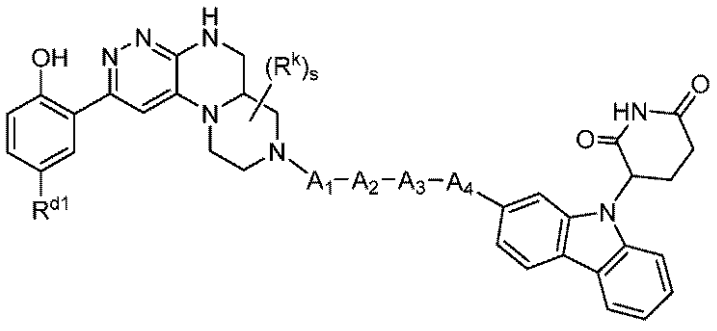


(IA-10d), 又は

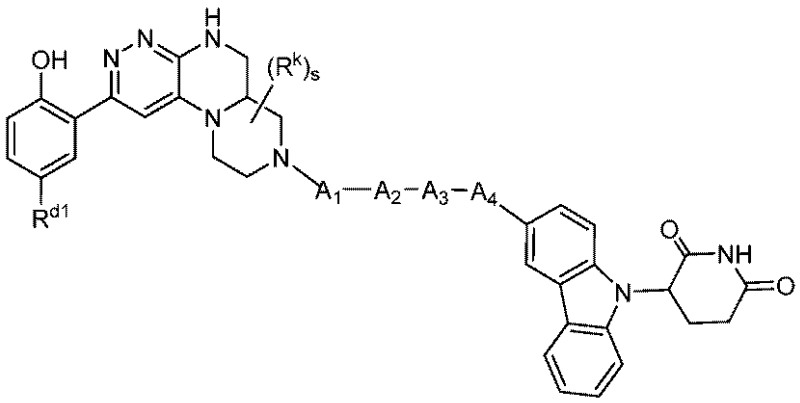


(IA-11d), 又は

【化５６】



(IA-12d), 又は



(IA-13d)

（式中、各Ｒ^{k}は独立して、Ｈ又はＣ$_{1～6}$アルキルであり、
ｓは、０、１、２、３又は４であり、
Ｒ^{d1}は、Ｈ又はＦであり、
Ｒ^{3}は、Ｈ又はＦであり、
Ａ$_{1}$は、－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}又は－Ｃ＝Ｏであり、
Ａ$_{2}$は、３～８員ヘテロシクロアルキル又は３～８員シクロアルキルであり、
Ａ$_{3}$は、－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}又は－Ｃ＝Ｏであり、
Ａ$_{4}$は、３～８員ヘテロシクロアルキル又は３～８員シクロアルキルである）。

【０２６２】

式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ^{d1}はＨ又はＦである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ^{d1}はＨである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ^{d1}はＦである。

【０２６３】

式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ^{3}はＨ又はＦである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ^{3}はＨである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、Ｒ^{3}はＦである。

【０２６４】

式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、Ａ$_{1}$は－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}又は－Ｃ＝Ｏである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ

、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}である。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は－Ｃ＝Ｏである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は－ＣＨ$_2$である。

【０２６５】

式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2は３～８員ヘテロシクロアルキル又は３～８員シクロアルキルである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2は、３～８員ヘテロシクロアルキルである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2は、３～８員シクロアルキルである。

【０２６６】

式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_3は－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}又は－Ｃ＝Ｏである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_3は－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}である。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_3は－Ｃ＝Ｏである。

【０２６７】

式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4は３～８員ヘテロシクロアルキル又は３～８員シクロアルキルである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4は、３～８員ヘテロシクロアルキルである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4は、３～８員シクロアルキルである。

【０２６８】

式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はピペリジン、ピペラジン、アゼチジン又はピロリジンである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はピペリジンである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はピペラジンである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はピロリジンである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_2は、アゼチジンである。

【０２６９】

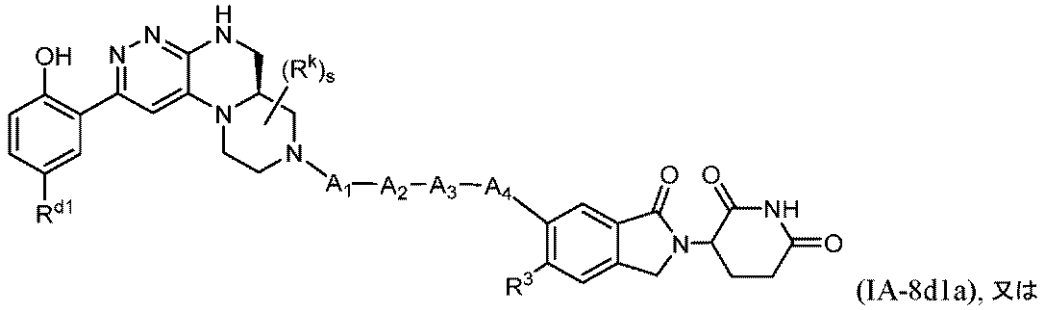
式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4はピペリジン、ピペラジン、アゼチジン又はピロリジンである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合

物のいくつかの実施形態において、A_4はピペリジンである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4はピペラジンである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4はピロリジンである。式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－８ｃ、式ＩＡ－９ｃ、式ＩＡ－１０ｃ、式ＩＡ－１１ｃ、式ＩＡ－１２ｃ又は式ＩＡ－１３ｃの化合物のいくつかの実施形態において、A_4は、アゼチジンである。

【０２７０】

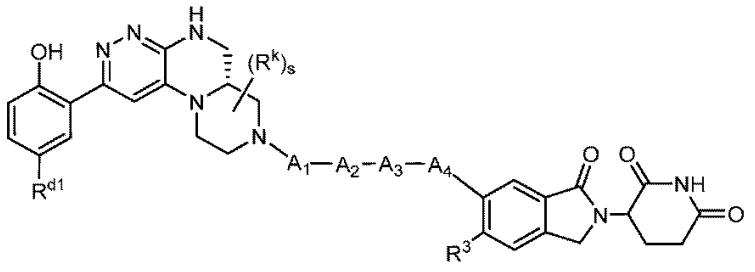
いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂを有するものである：

【化５７】

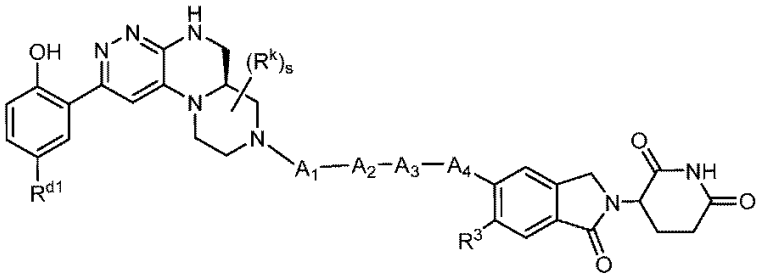


(IA-8d1a), 又は

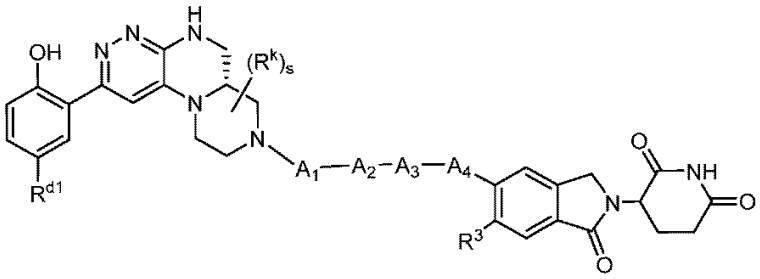
【化５８】



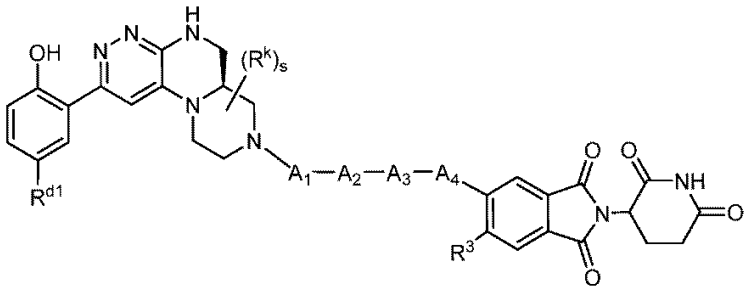
(IA-8d1b), 又は



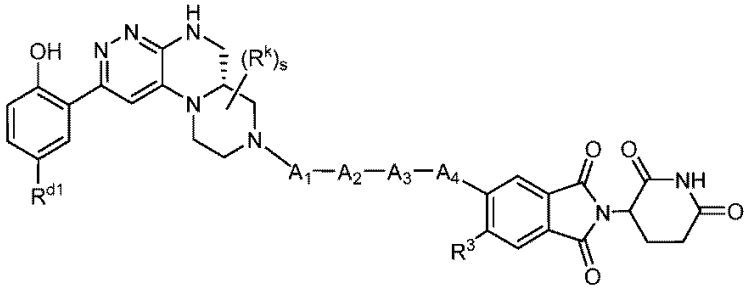
(IA-8d2a), 又は



(IA-8d2b), 又は

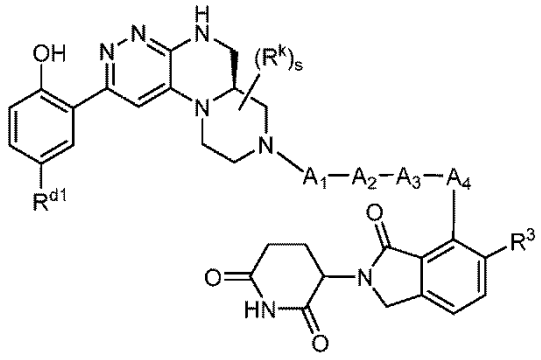


(IA-8d3a), 又は

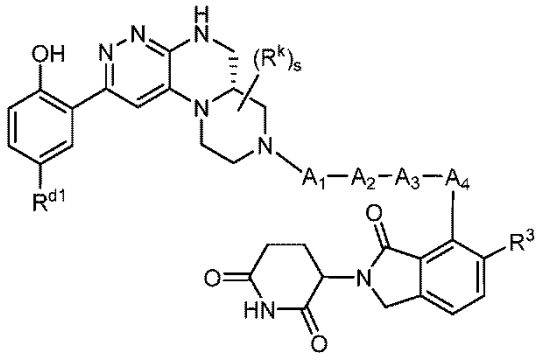


(IA-8d3b), 又は

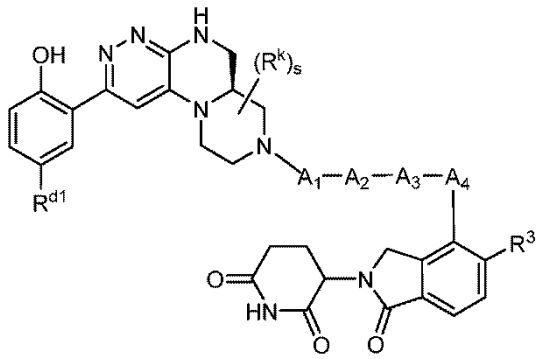
【化５９】



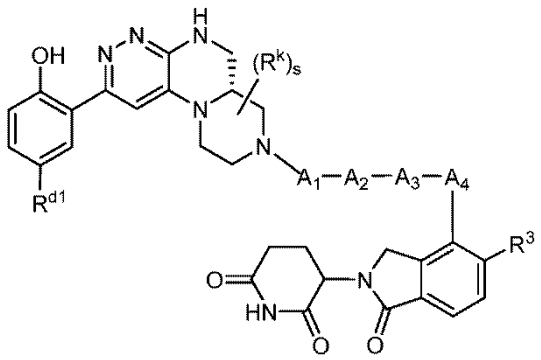
(IA-9d1a), 又は



(IA-9d1b), 又は

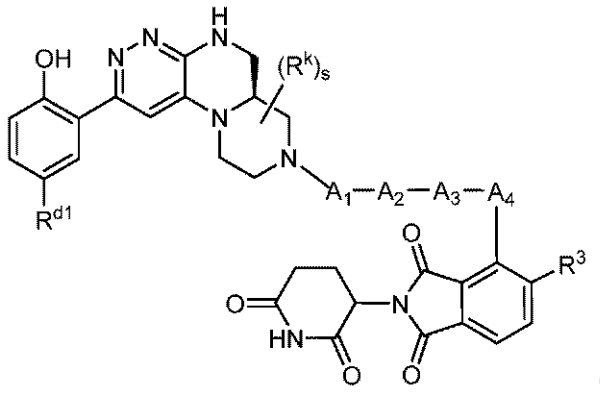


(IA-9d2a), 又は

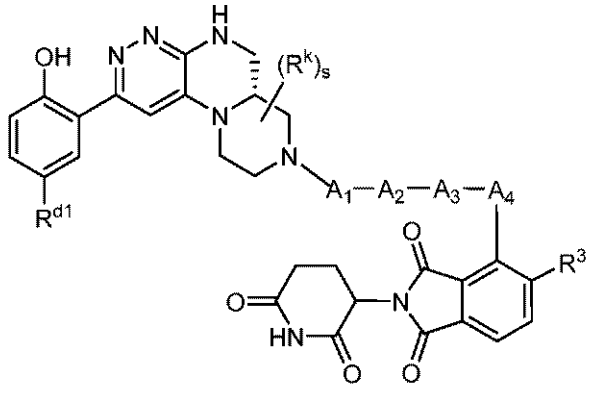


(IA-9d2b), 又は

【化６０】



(IA-9d3a), 又は



(IA-9d3b);

（式中、各R^kは独立して、H又は$C_{1\sim6}$アルキルであり、
sは、０、１、２、３又は４であり、
R^{d1}は、H又はFであり、
R^3は、H又はFであり、
A_1は、－CH_2又は－C＝Oであり、
A_2は、３～８員ヘテロシクロアルキル又は３～８員シクロアルキルであり、
A_3は、－CR^1R^2又は－C＝Oであり、
A_4は、３～８員ヘテロシクロアルキル又は３～８員シクロアルキルである）。

【０２７１】

式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、R^{d1}はH又はFである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、R^{d1}はＨである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、R^{d1}はＦである。

【０２７２】

式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、R^3はH又はFである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又

は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、R^3はＨである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、R^3はＦである。

【０２７３】

式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は－ＣＨ$_2$又は－Ｃ＝Ｏである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は－ＣＨ$_2$である。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_1は－Ｃ＝Ｏである。

【０２７４】

式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_2は、３～８員ヘテロシクロアルキル又は３～８員シクロアルキルである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_2は３～８員ヘテロシクロアルキルである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_2は３～８員シクロアルキルである。

【０２７５】

式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はピペリジン、ピペラジン、アゼチジン又はピロリジンである。

【０２７６】

式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はピペリジンである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はピペラジンである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はアゼチジンである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_2はピロリジンである。

【０２７７】
式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_3は－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}又は－Ｃ＝Ｏである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_3は－ＣＲ^{1}Ｒ^{2}である。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_3は－Ｃ＝Ｏである。

【０２７８】
式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_4は、３～８員ヘテロシクロアルキル又は３～８員シクロアルキルである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_4は３～８員ヘテロシクロアルキルである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_4は３～８員シクロアルキルである。

【０２７９】
式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_4はピペリジン、ピペラジン、アゼチジン又はピロリジンである。

【０２８０】
式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_4はピペリジンである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_4はピペラジンである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ、又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_4はアゼチジンである。式ＩＡ－８ｄ１ａ、式ＩＡ－８ｄ１ｂ、式ＩＡ－８ｄ２ａ、式ＩＡ－８ｄ２ｂ、式ＩＡ－８ｄ３ａ、式ＩＡ－８ｄ３ｂ、式ＩＡ－９ｄ１ａ、式ＩＡ－９ｄ１ｂ、式ＩＡ－９ｄ２ａ、式ＩＡ－９ｄ２ｂ、式ＩＡ－９ｄ３ａ又は式ＩＡ－９ｄ３ｂの化合物のいくつかの実施形態において、A_4はピロリジンである。

【０２８１】
本明細書に記載の全ての亜属を含む本発明の化合物が複数の立体中心を有し得ることは明らかであろう。結果として、化合物の複数（及び本明細書に記載の亜属）の立体異性体（エナンチオマー及びジアステレオマー）が存在する。本開示は、本開示に包含される任意の化合物の各立体異性体並びに当該立体異性体の混合物を企図し、包含する。

【０２８２】
本開示の化合物（本明細書に記載の全ての亜属を含む）の医薬的に許容される塩及び溶媒和物も本開示の範囲内である。
【０２８３】
本開示の化合物の同位体変異体（本明細書に記載の全ての亜属を含む）も本開示によって企図される。
【０２８４】
医薬組成物及び投与方法
本医薬組成物は、典型的には、有効成分として治療有効量の本開示の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物若しくは誘導体を提供するように製剤化される。所望であれば、医薬組成物は、医薬的に許容される塩及び／又はその配位錯体、並びに１つ以上の医薬的に許容される添加剤、不活性固体希釈剤及び賦形剤を含む担体、滅菌水溶液及び様々な有機溶媒を含む希釈剤、透過促進剤、可溶化剤及びアジュバントを含有する。
【０２８５】
本医薬組成物は、単独で投与され得るか、又は１つ以上の他の薬剤と組み合わせて投与することができ、これらはまた、典型的には、医薬組成物の形態で投与される。所望であれば、本発明の１つ以上の化合物及び他の薬剤は、製剤物中に混合され得るか、又は両方の成分は、別々の製剤物中に処方されて、別々に又は同時に組み合わせて使用され得る。
【０２８６】
いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物中に提供される１つ以上の化合物の濃度は、１００％、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．９％、０．８％、０．７％、０．６％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％、０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００４％、０．０００３％、０．０００２％、又は０．０００１％（又は上記の任意の２つの数によって定義され、それを含む範囲の数）ｗ／ｗ、ｗ／ｖ、又はｖ／ｖ未満である。
【０２８７】
いくつかの実施形態において、本発明の１つ以上の化合物の濃度は、９０％，８０％，７０％，６０％，５０％，４０％，３０％，２０％，１９．７５％，１９．５０％、１９．２５％、１９％、１８．７５％、１８．５０％、１８．２５％１８％、１７．７５％、１７．５０％、１７．２５％１７％、１６．７５％、１６．５０％、１６．２５％、１６％、１５．７５％、１５．５０％、１５．２５％１５％、１４．７５％、１４．５０％、１４．２５％１４％、１３．７５％、１３．５０％、１３．２５％、１３％、１２．７５％、１２．５０％、１２．２５％、１２％、１１．７５％、１１．５０％、１１．２５％１１％、１０．７５％、１０．５０％、１０．２５％１０％、９．７５％、９．５０％、９．２５％、９％、８．７５％、８．５０％、８．２５％８％、７．７５％、７．５０％、７．２５％、７％、６．７５％、６．５０％、６．２５％、６％、５．７５％、５．５０％、５．２５％、５％、４．７５％、４．５０％、４．２５％、４％、３．７５％、３．５０％、３．２５％、３％、２．７５％、２．５０％、２．２５％、２％、１．７５％、１．５０％、１．２５％、１％、０．９％、０．８％、０．７％、０．６％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％、０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００４％、０．０００３％、０．０００２

％又は０．０００１％（又は上記の任意の２つの数によって定義され、それを含む範囲の数）ｗ／ｗ、ｗ／ｖ、又はｖ／ｖ超である。

【０２８８】

いくつかの実施形態において、本発明の１つ以上の化合物の濃度は、約０．０００１％～約５０％、約０．００１％～約４０％、約０．０１％～約３０％、約０．０２％～約２９％、約０．０３％～約２８％、約０．０４％～約２７％、約０．０５％～約２６％、約０．０６％～約２５％、約０．０７％～約２４％、約０．０８％～約２３％、約０．０９％～約２２％、約０．１％～約２１％、約０．２％～約２０％、約０．３％～約１９％、約０．４％～約１８％、約０．５％～約１７％、約０．６％～約１６％、約０．７％～約１５％、約０．８％～約１４％、約０．９％～約１２％、約１％～約１０％のｗ／ｗ、ｗ／ｖ又はｖ／ｖの範囲である。

【０２８９】

いくつかの実施形態において、本発明の１つ以上の化合物の濃度は、約０．００１％～約１０％、約０．０１％～約５％、約０．０２％～約４．５％、約０．０３％～約４％、約０．０４％～約３．５％、約０．０５％～約３％、約０．０６％～約２．５％、約０．０７％～約２％、約０．０８％～約１．５％、約０．０９％～約１％、約０．１％～約０．９％のｗ／ｗ、ｗ／ｖ又はｖ／ｖの範囲である。

【０２９０】

いくつかの実施形態において、本発明の１つ以上の化合物の量は、１０ｇ、９．５ｇ、９．０ｇ、８．５ｇ、８．０ｇ、７．５ｇ、７．０ｇ、６．５ｇ、６．０ｇ、５．５ｇ、５．０ｇ、４．５ｇ、４．０ｇ、３．５ｇ、３．０ｇ、２．５ｇ、２．０ｇ、１．５ｇ、１．０ｇ、０．９５ｇ、０．９ｇ、０．８５ｇ、０．８ｇ、０．７５ｇ、０．７ｇ、０．６５ｇ、０．６ｇ、０．５５ｇ、０．５ｇ、０．４５ｇ、０．４ｇ、０．３５ｇ、０．３ｇ、０．２５ｇ、０．２ｇ、０．１５ｇ、０．１ｇ、０．０９ｇ、０．０８ｇ、０．０７ｇ、０．０６ｇ、０．０５ｇ、０．０４ｇ、０．０３ｇ、０．０２ｇ、０．０１ｇ、０．００９ｇ、０．００８ｇ、０．００７ｇ、０．００６ｇ、０．００５ｇ、０．００４ｇ、０．００３ｇ、０．００２ｇ、０．００１ｇ、０．０００９ｇ、０．０００８ｇ、０．０００７ｇ、０．０００６ｇ、０．０００５ｇ、０．０００４ｇ、０．０００３ｇ、０．０００２ｇ、又は０．０００１ｇ（又は上記の任意の２つの数によって定義され、それらを含む範囲の数）以下である。

【０２９１】

いくつかの実施形態において、本発明の１つ以上の化合物の量は、０．０００１ｇ、０．０００２ｇ、０．０００３ｇ、０．０００４ｇ、０．０００５ｇ、０．０００６ｇ、０．０００７ｇ、０．０００８ｇ、０．０００９ｇ、０．００１ｇ、０．００１５ｇ、０．００２ｇ、０．００２５ｇ、０．００３ｇ、０．００３５ｇ、０．００４ｇ、０．００４５ｇ、０．００５ｇ、０．００５５ｇ、０．００６ｇ、０．００６５ｇ、０．００７ｇ、０．００７５ｇ、０．００８ｇ、０．００８５ｇ、０．００９ｇ、０．００９５ｇ、０．０１ｇ、０．０１５ｇ、０．０２ｇ、０．０２５ｇ、０．０３ｇ、０．０３５ｇ、０．０４ｇ、０．０４５ｇ、０．０５ｇ、０．０５５ｇ、０．０６ｇ、０．０６５ｇ、０．０７ｇ、０．０７５ｇ、０．０８ｇ、０．０８５ｇ、０．０９ｇ、０．０９５ｇ、０．１ｇ、０．１５ｇ、０．２ｇ、０．２５ｇ、０．３ｇ、０．４５ｇ、０．３５ｇ、０．４ｇ、０．５ｇ、０．５５ｇ、０．６ｇ、０．６５ｇ、０．７ｇ、０．７５ｇ、０．８ｇ、０．８５ｇ、０．９ｇ、０．９５ｇ、１ｇ、１．５ｇ、２ｇ、２．５、３ｇ、３．５、４ｇ、４．５ｇ、５ｇ、５．５ｇ、６ｇ、６．５ｇ、７ｇ、７．５ｇ、８ｇ、８．５ｇ、９ｇ、９．５ｇ又は１０ｇ（又は上記の任意の２つの数によって定義され、それらを含む範囲内の数）超である。

【０２９２】

いくつかの実施形態において、本発明の１つ以上の化合物の量は、０．０００１～１０ｇ、０．０００５～９ｇ、０．００１～８ｇ、０．００５～７ｇ、０．０１～６ｇ、０．０５～５ｇ、０．１～４ｇ、０．５～４ｇ又は１～３ｇの範囲である。

【０２９３】
本発明による化合物は、広い用量範囲にわたって有効である。例えば、成人の治療において、１日当たり０．０１～１０００ｍｇ、０．５～１００ｍｇ、１～５０ｍｇ、及び１日当たり５～４０ｍｇの投与量が、使用され得る投与量の例である。例示的な投与量は、１日当たり１０～３０ｍｇである。正確な投薬量は、投与経路、化合物が投与される形態、処置される対象、処置される対象の体重、並びに主治医の好み及び経験に依存する。
【０２９４】
本発明の医薬組成物は、典型的には、本発明の活性成分（例えば、本開示の化合物）又はその医薬的に許容される塩及び／若しくは配位錯体、並びに１つ以上の医薬的に許容される添加剤、不活性固体希釈剤及び賦形剤を含むがこれらに限定されない担体、希釈剤、滅菌水溶液及び様々な有機溶媒、透過促進剤、可溶化剤並びにアジュバントを含有する。
【０２９５】
非限定的な例示的医薬組成物及びそれを調製する方法を以下に記載する。
【０２９６】
経口投与用医薬組成物
いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物と経口投与に好適な医薬添加剤とを含有する経口投与用医薬組成物を提供する。
【０２９７】
いくつかの実施形態において、本発明は、（ｉ）有効量の本発明の化合物と、任意で（ｉｉ）有効量の第２の薬剤と、（ｉｉｉ）経口投与に好適な医薬添加剤と、を含有する経口投与用の固体医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、組成物は、（ｉｖ）有効量の第３の薬剤を更に含有する。
【０２９８】
いくつかの実施形態において、医薬組成物は、経口摂取に好適な液体医薬組成物であってもよい。経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、カプセル剤、カシェ剤、若しくは錠剤、又は液体若しくはエアロゾルスプレー等の個別の剤形として提供することができ、各々が粉末若しくは顆粒、溶液、又は水性若しくは非水性液体中の懸濁液、水中油型エマルジョン、若しくは油中水型液体エマルジョンとして所定量の活性成分を含有する。このような投薬形態は、薬学の方法のいずれかによって調製され得るが、全ての方法は、活性成分を、１つ以上の必要な成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般に、組成物は、活性成分を液体担体又は細かく分割された固体担体又はその両方と均一かつ十分に混合し、次いで、必要であれば、生成物を所望の体裁に成形することによって調製される。例えば、錠剤は、任意で１つ以上の副成分と共に、圧縮又は成形によって調製され得る。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を、任意で、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、及び／又は界面活性剤若しくは分散剤などであるがこれらに限定されない添加剤と混合して、好適な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することによって作製することができる。
【０２９９】
水はいくつかの化合物の分解を促進し得るので、本発明は、活性成分を含む無水医薬組成物及び剤形を更に包含する。例えば、貯蔵寿命又は経時的な製剤の安定性などの特徴を決定するために、長期貯蔵をシミュレートする手段として、薬学分野において水を添加することができる（例えば、５％）。本発明の無水医薬組成物及び剤形は、無水又は低水分含有成分及び低水分又は低湿度条件を使用して調製することができる。ラクトースを含有する本発明の医薬組成物及び剤形は、製造、包装、及び／又は貯蔵中に水分及び／又は湿気と実質的に接触することが予想される場合、無水にすることができる。無水医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように調製及び保存され得る。したがって、無水組成物は、好適な処方キットに含めることができるように、水への曝露を予防することが知られている材料を使用して包装することができる。好適な包装の例としては、密封ホイル、プラスチックなど、単位用量容器、ブリスターパック、及びストリップパックが挙げられる

が、これらに限定されない。

【０３００】

活性成分は、従来の医薬配合技術に従って、医薬担体との密接な混合物中で合わせられ得る。担体は、投与に望ましい製剤の形態に応じて、多種多様な形態をとることができる。経口剤形用の組成物の調製において、医薬媒体のいずれかは、経口液体製剤（懸濁液、溶液、及びエリキシル剤など）又はエアロゾル又はデンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤などの担体の場合、例えば、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤などの担体として使用することができ、いくつかの実施形態において、ラクトースの使用を使用せず、経口固体製剤物の場合に使用することができる。例えば、好適な担体としては、固体経口調製物と共に、散剤、カプセル剤、及び錠剤が挙げられる。所望であれば、錠剤を標準的な水性又は非水性技術によってコーティングすることができる。

【０３０１】

医薬組成物及び剤形における使用に好適な結合剤としては、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、又は他のデンプン、ゼラチン、天然及び合成ゴム、例えばアラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、トラガント末、グアーガム、セルロース及びその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシルメチルセルロースカルシウム、カルボキシルメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、並びにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３０２】

本明細書に開示される医薬組成物及び剤形における使用に好適な賦形剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒又は粉末）、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３０３】

崩壊剤は、水性環境に曝露された場合に崩壊する錠剤を提供するために、本発明の組成物中で使用され得る。崩壊剤が多すぎると、ボトル内で崩壊し得る錠剤が製造され得る。少なすぎると、崩壊が起こるには不十分である可能性があり、したがって、剤形からの活性成分の放出の速度及び程度が変化する可能性がある。したがって、活性成分の放出を有害に変化させるほど少なすぎも多すぎもしない十分な量の崩壊剤を使用して、本明細書に開示される化合物の剤形を形成することができる。使用される崩壊剤の量は、製剤のタイプ及び投与様式に基づいて変化してもよく、当業者に容易に認識され得る。約０．５～約１５重量パーセントの崩壊剤、又は約１～約５重量パーセントの崩壊剤が、医薬組成物中で使用されてもよい。本発明の医薬組成物及び剤形を形成するために使用することができる崩壊剤としては、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ガム又はそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３０４】

本発明の医薬組成物及び投薬形態を形成するために使用され得る潤滑剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油（例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、又はそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。更なる潤滑剤としては、例えば、シロイド（syloid）シリカゲル、合成シリカの凝固エアロゾル、又はそれらの混合物が挙げられる。滑沢剤は、医薬組成物の約１重量パーセント未満の量で任意で添加することができる。

【０３０５】
水性懸濁剤及び／又はエリキシル剤が経口投与に望ましい場合、その中の活性成分は、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン及びそれらの様々な組み合わせ等の希釈剤と一緒に、様々な甘味剤又は香味剤、着色剤又は染料、及び所望であれば乳化剤及び／又は懸濁化剤と組み合わせてもよい。
【０３０６】
錠剤は、コーティングされていなくてもよく、又は胃腸管における崩壊及び吸収を遅延させ、それによってより長期間にわたる持続作用を提供するために、公知の技術によってコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を使用することができる。経口使用のための製剤物はまた、活性成分が不活性固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリン）と混合される硬ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水若しくは油性媒体（例えば、落花生油、流動パラフィン又はオリーブ油）と混合される軟ゼラチンカプセルとして提供され得る。
【０３０７】
本発明の医薬組成物及び剤形を形成するために使用することができる界面活性剤としては、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。すなわち、親水性界面活性剤の混合物を使用してもよく、親油性界面活性剤の混合物を使用してもよく、又は少なくとも１つの親水性界面活性剤と少なくとも１つの親油性界面活性剤との混合物を使用してもよい。
【０３０８】
好適な親水性界面活性剤は、一般的に、少なくとも１０のＨＬＢ値を有し得るが、好適な親油性界面活性剤は、一般的に、約１０以下のＨＬＢ値を有し得る。非イオン性両親媒性化合物の相対的親水性及び疎水性を特徴付けるために使用される経験的パラメータは、親水性－親油性バランス（hydrophilic-lipophilic balance、「ＨＬＢ」値）である。より低いＨＬＢ値を有する界面活性剤は、より親油性又は疎水性であり、油中でより高い溶解度を有するが、より高いＨＬＢ値を有する界面活性剤は、より親水性であり、水溶液中でより高い溶解度を有する。
【０３０９】
親水性界面活性剤は、一般に、約１０より大きいＨＬＢ値を有する化合物、並びにＨＬＢスケールが一般に適用できないアニオン性、カチオン性、又は両性イオン性化合物であると考えられる。同様に、親油性（例えば、疎水性）界面活性剤は、約１０以下のＨＬＢ値を有する化合物である。しかしながら、界面活性剤のＨＬＢ値は、工業用、医薬用及び化粧用エマルジョンの製剤化を可能にするために一般的に使用される大まかな指針にすぎない。
【０３１０】
親水性界面活性剤は、イオン性又は非イオン性のいずれであってもよい。好適なイオン性界面活性剤としては、アルキルアンモニウム塩、フシジン酸塩、アミノ酸、オリゴペプチド、及びポリペプチドの脂肪酸誘導体、アミノ酸、オリゴペプチド、及びポリペプチドのグリセリド誘導体、レシチン及び水素化レシチン、リゾレシチン及び水素化リゾレシチン、リン脂質及びその誘導体、リゾリン脂質及びその誘導体、カルニチン脂肪酸エステル塩、アルキルスルフェートの塩、脂肪酸塩、ドキュセートナトリウム、アシルラクチレート、モノ及びジグリセリドのモノ及びジアセチル化酒石酸エステル、スクシニル化モノ及びジグリセリド、モノ及びジグリセリドのクエン酸エステル、並びにそれらの混合物が挙げられる。
【０３１１】
前述の群の中で、イオン性界面活性剤としては、例として、レシチン、リゾレシチン、リン脂質、リゾリン脂質及びそれらの誘導体、カルニチン脂肪酸エステル塩、アルキルスルフェートの塩、脂肪酸塩、ドキュセートナトリウム、アシルラクチレート、モノ及びジグリセリドのモノ及びジアセチル化酒石酸エステル、スクシニル化モノ及びジグリセリド

、モノ及びジグリセリドのクエン酸エステル、並びにそれらの混合物が挙げられる。
【０３１２】
イオン性界面活性剤は、レシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、ＰＥＧ－ホスファチジルエタノールアミン、ＰＶＰ－ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸のラクチルエステル、ステアロイル－２－ラクチレート、ステアロイルラクチレート、スクシニル化モノグリセリド、モノ／ジグリセリドのモノ／ジアセチル化酒石酸エステル、モノ／ジグリセリドのクエン酸エステル、コリルサルコシン、カプロエート、カプリレート、カプレート、ラウレート、ミリステート、パルミテート、オレエート、リシノレエート、リノレエート、リノレネート、ステアレート、ラウリルスルフェート、ｔｅｒａｃｅｃｙｌスルフェート、ドキュセート、ラウロイルカルニチン、パルミトルカルニチン、ミリストイルカルニチン、並びにそれらの塩及び混合物のイオン化形態であり得る。
【０３１３】
親水性非イオン性界面活性剤としては、アルキルグルコシド、アルキルマルトシド、アルキルチオグルコシド、ラウリルマクロゴールグリセリド、ポリエチレングリコールアルキルエーテル類などのポリオキシアルキレンアルキルエーテル類、ポリエチレングリコールアルキルフェノールなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール、ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステル及びポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル、ポリグリセロール脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルなどのポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオールと、グリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸、及びステロールからなる群の少なくとも１つのメンバーとの親水性エステル交換生成物、ポリオキシエチレンステロール、その誘導体及び類似体、ポリオキシエチル化ビタミン及びその誘導体、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、及びそれらの混合物、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、並びにポリオールとトリグリセリド、植物油、及び水素化植物油からなる群の少なくとも１つのメンバーとの親水性エステル交換生成物が挙げられるが、これらに限定されない。ポリオールは、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンタエリスリトール、又は糖類であってもよい。
【０３１４】
他の親水性－非イオン性界面活性剤としては、ＰＥＧ－１０ラウレート、ＰＥＧ－１２ラウレート、ＰＥＧ－２０ラウレート、ＰＥＧ－３２ラウレート、ＰＥＧ－３２ジラウレート、ＰＥＧ－１２オレエート、ＰＥＧ－１５オレエート、ＰＥＧ－２０オレエート、ＰＥＧ－２０ジオレエート、ＰＥＧ－３２オレエート、ＰＥＧ－２００オレエート、ＰＥＧ－４００オレエート、ＰＥＧ－１５ステアレート、ＰＥＧ－３２ジステアレート、ＰＥＧ－４０ステアレート、ＰＥＧ－１００ステアレート、ＰＥＧ－２０ジラウレート、ＰＥＧ－２５グリセリルトリオレエート、ＰＥＧ－３２ジオレエート、ＰＥＧ－２０グリセリルラウレート、ＰＥＧ－３０グリセリルラウレート、ＰＥＧ－２０グリセリルステアレート、ＰＥＧ－２０グリセリルオレエート、ＰＥＧ－３０グリセリルオレエート、ＰＥＧ－３０グリセリルラウレート、ＰＥＧ－４０グリセリルラウレート、ＰＥＧ－４０パーム核油、ＰＥＧ－５０水素化ひまし油、ＰＥＧ－４０ひまし油、ＰＥＧ－３５ひまし油、ＰＥＧ－６０ひまし油、ＰＥＧ－４０水素化ひまし油、ＰＥＧ－６０水素化ひまし油、ＰＥＧ－６０トウモロコシ油、ＰＥＧ－６カプレート／カプリレートグリセリド、ＰＥＧ－８カプレート／カプリレートグリセリド、ポリグリセリル－１０ラウレート、ＰＥＧ－３０コレステロール、ＰＥＧ－２５フィトステロール、ＰＥＧ－３０ソイステロール、ＰＥＧ－２０トリオレエート、ＰＥＧ－４０ソルビタンオレエート、ＰＥＧ－８０ソルビタンラウレート、ポリソルベート２０、ポリソルベート８０、ＰＯＥ－９ラウリルエーテル、ＰＯＥ

－２３ラウリルエーテル、ＰＯＥ－１０オレイルエーテル、ＰＯＥ－２０オレイルエーテル、ＰＯＥ－２０ステアリルエーテル、トコフェリルＰＥＧ－１００スクシネート、ＰＥＧ－２４コレステロール、ポリグリセリル－ｌＯｏｌｅａｔｅ、Ｔｗｅｅｎ４０、Ｔｗｅｅｎ６０、ショ糖モノステアレート、ショ糖モノラウレート、ショ糖モノパルミテート、ＰＥＧ１０－１００ノニルフェノール系、ＰＥＧ１５－１００オクチルフェノール系、及びポロキサマーが挙げられるがこれらに限定されない。

【０３１５】

好適な親油性界面活性剤としては、ほんの一例として、脂肪アルコール、グリセロール脂肪酸エステル、アセチル化グリセロール脂肪酸エステル、低級アルコール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、ステロール及びステロール誘導体、ポリオキシエチル化ステロール及びステロール誘導体、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、糖エステル、糖エーテル、モノ及びジグリセリドの乳酸誘導体、ポリオールと、グリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸及びステロールからなる群の少なくとも１つのメンバーとの疎水性エステル交換生成物、脂溶性ビタミン／ビタミン誘導体、及びそれらの混合物が挙げられる。この群の中で、好ましい親油性界面活性剤としては、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、及びこれらの混合物が挙げられ、又はポリオールと、植物油、水素化植物油、及びトリグリセリドからなる群の少なくとも１つのメンバーとの疎水性エステル交換生成物である。

【０３１６】

一実施形態において、組成物は、本発明の化合物の良好な可溶化及び／又は溶解を確実にし、本発明の化合物の沈殿を最小限に抑えるために、可溶化剤を含んでもよい。これは、非経口使用のための組成物、例えば、注射用組成物にとって特に重要であり得る。可溶化剤はまた、親水性薬物及び／又は他の成分（例えば、界面活性剤）の溶解度を増加させるために、あるいは組成物を安定な又は均質な溶液又は分散液として維持するために添加され得る。

【０３１７】

好適な可溶化剤の例としては、アルコール及びポリオール、例えばエタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール及びその異性体、グリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、マンニトール、トランスクトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び他のセルロース誘導体、シクロデキストリン及びシクロデキストリン誘導体、テトラヒドロフルフリルアルコールＰＥＧエーテル（グリコフロール）又はメトキシＰＥＧのような、約２００～約６０００の平均分子重量を有するポリエチレングリコールのエーテル、アミド及び他の窒素含有化合物、例えば２－ピロリドン、２－ピペリドン、ε－カプロラクタム、Ｎ－アルキルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシアルキルピロリドン、Ｎ－アルキルピペリドン、Ｎ－アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミド及びポリビニルピロリドン；エチルプロピオネート、トリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、アセチルトリブチルシトレート、トリエチルシトレート、エチルオレエート、カプリル酸エチル、酪酸エチル、トリアセチン、プロピレングリコールモノアセテート、プロピレングリコールジアセテート、ε－カプロラクトン及びその異性体、δ－バレロラクトン及びその異性体、β－ブチロラクトン及びその異性体などのシトレート；並びにジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、Ｎ－メチルピロリドン、モノオクタノイン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、並びに水などの当該技術分野で公知の他の可溶化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３１８】

可溶化剤の混合物を使用してもよい。例としては、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシアルキルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチ

ルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、ポリエチレングリコール２００－１００、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングルコール、及びジメチルイソソルビドが挙げられるが、これらに限定されない。特に好ましい可溶化剤としては、ソルビトール、グリセロール、トリアセチン、エチルアルコール、ＰＥＧ－４００、グリコフロール及びプロピレングリコールが挙げられる。

【０３１９】

含まれ得る可溶化剤の量は、特に限定されない。所与の可溶化剤の量は、当業者によって容易に決定され得る生物学的に許容可能な量に限定され得る。いくつかの状況において、例えば、薬物の濃度を最大化するために、生体許容量をはるかに超える量の可溶化剤を含むことが有利であり得、過剰な可溶化剤は、組成物を対象に提供する前に、蒸留又は蒸発などの従来の技術を使用して除去される。したがって、存在する場合、可溶化剤は、薬物及び他の添加剤の合わせた重量に基づいて、１０重量％、２５重量％、５０重量％、１００重量％、又は最大約２００重量％＞の重量比であり得る。所望であれば、非常に少量の可溶化剤、例えば５％＞、２％＞、１％＞の可溶化剤も使用することができる。典型的には、可溶化剤は、約１重量％＞～約１００重量％、より典型的には約５重量％＞～約２５重量％＞の量で存在し得る。

【０３２０】

組成物は、１つ以上の医薬的に許容される添加物及び添加剤を更に含むことができる。そのような添加物及び添加剤としては、粘着防止剤、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、抗酸化剤、保存剤、キレート剤、粘度調節剤、等張化剤、香味剤、着色剤、着臭剤、乳白剤、懸濁化剤、結合剤、賦形剤、可塑剤、滑沢剤、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２１】

加えて、加工を容易にするため、安定性を高めるため、又は他の理由のために、酸又は塩基を組成物に組み込んでもよい。医薬的に許容される塩基の例としては、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、アルミニウムヒドロキシド、カルシウムカーボネート、マグネシウムヒドロキシド、マグネシウムアルミニウムシリケート、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロカルサイト、マグネシウムアルミニウムヒドロキシド、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、トリメチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（ＴＲＩＳ）などが挙げられる。医薬的に許容される酸（例えば、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アルコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノスルホン酸、イソアルコルビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、パラ－ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サルチル酸、ステアリン酸、琥珀酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸等）の塩である塩基もまた好適である。リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、及びリン酸二水素ナトリウムなどの多塩基酸の塩も使用することができる。塩基が塩である場合、カチオンは、アンモニウム、アルカリ金属、アルカリ土類金属などの任意の好都合な医薬的に許容されるカチオンであってよい。例としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム及びアンモニウムが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【０３２２】

好適な酸は、医薬的に許容される有機酸又は無機酸である。好適な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸などが挙げられる。好適な有機酸の例としては、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アルコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノスルホン酸、イソアルコルビン酸、ラク酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラ－ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サルチル酸、ステアリン酸、琥珀酸、タンニン酸、酒石酸

、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸などが挙げられる。

【０３２３】

注射用医薬組成物。

いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物と注射に好適な医薬添加剤とを含有する注射用医薬組成物を提供する。組成物中の薬剤の成分及び量は、本明細書に記載される通りである。

【０３２４】

本発明の新規組成物を注射による投与のために組み込むことができる形態としては、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、又はピーナッツ油、並びにエリキシル剤、マンニトール、デキストロース、又は滅菌水溶液、及び類似の医薬ビヒクルを含む、水性若しくは油性懸濁液、又はエマルジョンが挙げられる。

【０３２５】

生理食塩水中の水溶液も注射のために慣用的に使用される。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど（及びそれらの好適な混合物）、シクロデキストリン誘導体、及び植物油も使用することができる。適切な流動性は、例えばレシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合は必要とされる粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって微生物の作用の防止を確保することができる。

【０３２６】

滅菌注射用溶液は、必要量の本発明の化合物を、必要に応じて上記に列挙した様々な他の成分と共に適切な溶媒中に組み込み、続いて濾過滅菌することによって調製される。一般に、分散液は、様々な滅菌された活性成分を、基本分散媒及び上に列挙したものからの必要な他の成分を含有する滅菌ビヒクル中に組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液の調製のための滅菌粉末の場合、特定の望ましい調製方法は、真空乾燥技術及び凍結乾燥技術であり、これらの技術は、予め滅菌濾過されたその溶液からの任意の更なる所望の成分を加えた活性成分の粉末を生じる。

【０３２７】

局所送達（例えば、経皮）用医薬組成物

いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物及び経皮送達に好適な医薬添加剤を含有する経皮送達用の医薬組成物を提供する。

【０３２８】

本発明の組成物は、ゲル、水溶性ゼリー、クリーム、ローション、懸濁液、フォーム、粉末、スラリー、軟膏、溶液、油、ペースト、坐剤、スプレー、エマルジョン、生理食塩水、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）ベースの溶液等の、局所又は局所投与に好適な固体、半固体、又は液体形態の調製物に製剤化することができる。一般に、より高い密度を有する担体は、活性成分への長期曝露を有する領域を提供することができる。対照的に、溶液製剤は、選択された領域への活性成分のより迅速な曝露を提供し得る。

【０３２９】

医薬組成物はまた、好適な固体又はゲル相の担体又は添加剤を含み得、これらは、皮膚の角質層透過性バリアを横切る治療分子の浸透の増加を可能にするか、又はその送達を補助する化合物である。局所製剤の当業者に知られているこれらの浸透促進分子の多くが存在する。

【０３３０】

そのような担体及び添加剤の例としては、湿潤剤（例えば、尿素）、グリコール（例えば、プロピレングリコール）、アルコール（例えば、エタノール）、脂肪酸（例えば、オレイン酸）、界面活性剤（例えば、ミリスチン酸イソプロピル及びラウリル硫酸ナトリウム）、ピロリドン、グリセロールモノラウレート、スルホキシド、テルペン（例えば、メントール）、アミン、アミド、アルカン、アルカノール、水、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、及びポリエチレングリコ

ールのようなポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３１】

本発明の方法において使用するための別の例示的な製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を使用する。このような経皮パッチは、別の薬剤と共に又は別の薬剤なしで、制御された量の本発明の化合物の連続的又は不連続的注入を提供するために使用され得る。

【０３３２】

医薬品の送達のための経皮パッチの構築及び使用は、当該技術分野において周知である。例えば、米国特許第５，０２３，２５２号、第４，９９２，４４５号及び第５，００１，１３９号を参照されたい。このようなパッチは、薬剤の連続送達、パルス送達、又はオンデマンド送達のために構築され得る。

【０３３３】

吸入用医薬組成物

吸入又は吹送のための組成物としては、医薬的に許容される水性溶媒若しくは有機溶媒、又はそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、並びに粉末が挙げられる。液体又は固体組成物は、上記のような好適な医薬的に許容される添加剤を含み得る。好ましくは、組成物は、局所又は全身効果のために経口又は経鼻呼吸経路によって投与される。好ましくは医薬的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接吸入され得るか、又は噴霧デバイスは、フェースマスクテント、若しくは間欠的加圧呼吸法機に取り付けられ得る。溶液、懸濁液、又は粉末組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから、好ましくは経口的又は経鼻的に投与され得る。

【０３３４】

他の医薬組成物

医薬組成物はまた、本明細書に記載の組成物と、舌下、頬側、直腸、骨内、眼内、鼻腔内、硬膜外、又は脊髄内投与に好適な１つ以上の医薬的に許容される添加剤とから調製され得る。このような医薬組成物の調製は、当該技術分野で周知である。例えば、Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｐｈｉｌｉｐ Ｏ．；Ｋｎｏｂｅｎ，Ｊａｍｅｓ Ｅ．；Ｔｒｏｕｔｍａｎ，Ｗｉｌｌｉａｍ Ｇ，ｅｄｓ．，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｄｒｕｇ Ｄａｔａ，Ｔｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，２００２；Ｐｒａｔｔ ａｎｄ Ｔａｙｌｏｒ，ｅｄｓ．，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ａｃｔｉｏｎ，Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｈｕｒｃｈｉｌｌ Ｌｉｖｉｎｇｓｔｏｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９０；Ｋａｔｚｕｎｇ，ｅｄ．，Ｂａｓｉｃ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，Ｎｉｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ，２００３７ｙｂｇ；Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ，ｅｄｓ．，Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｔｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ，２００１；Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，２０ｔｈ Ｅｄ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ．，２０００；Ｍａｒｔｉｎｄａｌｅ，Ｔｈｅ Ｅｘｔｒａ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ，Ｔｈｉｒｔｙ－Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ，１９９９）を参照され、これらは全て、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０３３５】

本発明の化合物又は医薬組成物の投与を、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法によって行うことができる。これらの方法としては、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、血管内、腹腔内又は注入を含む）、局所（例えば、経皮適用）、直腸投与、カテーテル若しくはステントによる局所送達を介する投与、又は吸入を介する投与が挙げられる。化合物は、脂肪内又は髄腔内に投与することもできる。

【０３３６】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物又は医薬組成物は、静脈内注射によって

投与される。

【０３３７】

投与される化合物の量は、処置される対象、障害又は状態の重症度、投与速度、化合物の性質及び処方医師の裁量に依存する。しかしながら、有効投薬量は、単回用量又は分割用量で、約０．００１～約１００ｍｇ／ｋｇ体重／日、好ましくは約１～約３５ｍｇ／ｋｇ／日の範囲である。７０ｋｇのヒトでは、これは約０．０５～７ｇ／日、好ましくは約０．０５～約２．５ｇ／日になる。ある場合には、前述の範囲の下限未満の用量レベルが十分以上であり得るが、他の場合には、例えば、１日を通して投与するために、そのようなより多い用量をいくつかの少ない用量に分割することによって、有害な副作用を引き起こすことなく、更により多い用量が使用され得る。

【０３３８】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、単回用量で投与される。

【０３３９】

典型的には、そのような投与は、薬剤を迅速に導入するために、注射、例えば静脈内注射によるものである。しかしながら、他の経路が適宜使用されてもよい。本発明の化合物の単回用量はまた、急性状態の処置のために使用され得る。

【０３４０】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、複数回用量で投与される。投薬は、１日当たり約１回、２回、３回、４回、５回、６回、又は６回超であり得る。投薬は、約１ヶ月に１回、２週間に１回、１週間に１回、又は１日おきに１回であり得る。別の実施形態において、本発明の化合物及び別の薬剤は、１日当たり約１回～１日当たり約６回一緒に投与される。別の実施形態において、本発明の化合物及び薬剤の投与は、約７日間未満継続する。更に別の実施形態において、投与は、約６日、１０日、１４日、２８日、２ヶ月、６ヶ月、又は１年を超えて継続する。場合によっては、連続投与が達成され、必要な限り維持される。

【０３４１】

本発明の化合物の投与は、必要な限り継続してもよい。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、１、２、３、４、５、６、７、１４、又は２８日を超えて投与される。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、２８、１４、７、６、５、４、３、２、又は１日未満の間投与される。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、例えば、慢性的な影響の処置のために、継続的に慢性的に投与される。

【０３４２】

本発明の化合物の有効量は、直腸経路、口腔経路、鼻腔内経路及び経皮経路を含む、同様の有用性を有する薬剤の許容される投与様式のいずれかによって、動脈内注射によって、静脈内に、腹腔内に、非経口的に、筋肉内に、皮下に、経口的に、局所的に、又は吸入剤として、単回用量又は複数回用量のいずれかで投与され得る。

【０３４３】

本発明の組成物はまた、例えばステント等の含浸又はコーティングされたデバイス、又は動脈に挿入された円筒状ポリマーを介して送達され得る。このような投与方法は、例えば、バルーン血管形成術のような処置後の再狭窄の予防又は改善を補助し得る。理論に束縛されるものではないが、本発明の化合物は、再狭窄に寄与する動脈壁における平滑筋細胞の移動及び増殖を遅延又は阻害することができる。本発明の化合物は、例えば、ステントのストラットから、ステントグラフトから、グラフトから、又はステントのカバー若しくはシースからの局所送達によって投与することができる。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、マトリックスと混合される。このようなマトリックスはポリマーマトリックスであってもよく、化合物をステントに結合させる働きをしてもよい。このような使用に好適なポリマーマトリックスとしては、例えば、ラクトンベースのポリエステル又はコポリエステル（例えば、ポリラクチド、ポリカプロラクトングリコリド、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリアミノ酸、多糖、ポリホスファゼン、ポリ（エーテル－エステル）コポリマー（例えば、ＰＥＯ－ＰＬＬＡ））、ポリシロキサン、ポリ（エチレン

－酢酸ビニル）、アクリレート系ポリマー又はコポリマー（例えば、ポリヒドロキシエチルメチルメタクリレート、ポリビニルピロリジノン）、ポリテトラフルオロエチレンなどのフッ素化ポリマー及びセルロースエステルが挙げられる。好適なマトリックスは、非分解性であり得るか、又は時間と共に分解し得、化合物を放出する。本発明の化合物は、浸漬／スピンコーティング、スプレーコーティング、浸漬コーティング、及び／又はブラシコーティングなどの様々な方法によってステントの表面に塗布することができる。化合物は溶媒中に適用し、溶媒を蒸発させて、ステント上に化合物の層を形成してもよい。あるいは、化合物は、ステント又はグラフトの本体内、例えばマイクロチャネル又は微小孔内に配置されてもよい。移植されると、化合物はステント本体から拡散して動脈壁に接触する。このようなステントは、このような微小孔又はマイクロチャネルを含むように製造されたステントを、好適な溶媒中の本発明の化合物の溶液に浸漬し、続いて溶媒を蒸発させることによって調製され得る。ステントの表面上の過剰な薬物は、更なる短時間の溶媒洗浄を介して除去され得る。更に他の実施形態において、本発明の化合物は、ステント又は移植片に共有結合され得る。インビボで分解して本発明の化合物の放出をもたらす共有結合リンカーを使用してもよい。このような目的のために、エステル、アミド又は無水物結合などの任意の生体不安定性結合を使用することができる。本発明の化合物は更に、血管形成術中に使用されるバルーンから血管内に投与されてもよい。本発明の製剤のペリカード又は外膜適用による化合物の血管外投与も、再狭窄を減少させるために行うことができる。

【０３４４】

記載されるように使用され得る様々なステントデバイスは、例えば、以下の参考文献に開示されており、これらの全ては、本明細書中に参考として援用される：米国特許第５４５１２３３号、米国特許第５０４０５４８号、米国特許第５０６１２７３号、米国特許第５４９６３４６号、米国特許第５２９２３３１号、米国特許第５６７４２７８号、米国特許第３６５７７４４号、米国特許第４７３９７６２号、米国特許第５１９５９８４号、米国特許第５２９２３３１号、米国特許第５６７４２７８号、米国特許第５８７９３８２号、米国特許第６３４４０５３号。

【０３４５】

本発明の化合物を、投与量で投与し得る。化合物薬物動態における対象間変動性に起因して、投薬レジメンの個別化が、最適な治療のために必要であることが、当該技術分野で公知である。本発明の化合物の投薬は、本開示に照らして、日常的な実験によって見出すことができる。

【０３４６】

本発明の化合物が、１つ以上の薬剤を含む組成物で投与され、薬剤が本発明の化合物より短い半減期を有する場合、薬剤及び本発明の化合物の単位剤形は、それに応じて調整され得る。

【０３４７】

本医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、徐放性製剤、液剤、懸濁剤として経口投与に、滅菌液剤、懸濁剤若しくは乳剤として非経口注射に、軟膏剤若しくはクリーム剤として局所投与に、又は坐剤として直腸投与に適した形態であってもよい。医薬組成物は、正確な用量の単回投与に好適な単位剤形であってもよい。医薬組成物は、従来の医薬担体又は添加剤、及び活性成分としての本発明による化合物を含む。更に、それは、他の医薬又は医薬品、担体、アジュバントなどを含んでもよい。

例示的な非経口投与形態としては、滅菌水溶液、例えば、水性プロピレングリコール又はデキストロース溶液中の活性化合物の溶液又は懸濁液が挙げられる。このような剤形は、所望であれば、適切に緩衝化することができる。

【０３４８】

使用方法

本方法は、典型的には、治療有効量の本発明の化合物を対象に投与することを含む。本発明の化合物の組み合わせの治療有効量は、意図される適用（インビトロ又はインビボ）

、又は処置される対象及び疾患状態（例えば、対象の体重及び年齢、疾患状態の重篤度、投与様式など）に依存して変化し得、これは、当業者によって容易に決定され得る。この用語はまた、標的細胞における特定の応答（例えば、増殖の減少又は標的タンパク質の活性のダウンレギュレーション）を誘導する用量に適用される。具体的な用量は、選択された特定の化合物、従うべき投薬レジメン、それが他の化合物と組み合わせて投与されるかどうか、投与のタイミング、それが投与される組織、及びそれが運ばれる物理的送達系に依存して変化する。

【０３４９】

ある特定の実施形態において、本発明は、二重特異性式の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【０３５０】

特定の実施形態において、本発明は、細胞において標的タンパク質を分解する際に使用するための二重特異性式の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【０３５１】

特定の実施形態においては、標的タンパク質を分解する方法であって、治療有効量の二重特異性化合物又は医薬的に許容される塩を細胞に投与することを含み、化合物が標的タンパク質を分解するのに有効である方法。

【０３５２】

特定の実施形態において、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２及び／又はＳＭＡＲＣＡ４が役割を果たす疾患又は障害の治療又は予防に使用するための、二重特異性式の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【０３５３】

特定の実施形態において、本発明は、ＳＷＩ／ＳＮＦ変異が役割を果たす疾患又は障害の治療又は予防に使用するための、二重特異性式の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【０３５４】

特定の実施形態において、標的タンパク質は、ＳＭＡＲＣＡ２、ＳＭＡＲＣＡ４及び／又はＰＢ１である。

【０３５５】

特定の実施形態において、標的タンパク質複合体は、細胞中のＳＷＩ／ＳＮＦである。

【０３５６】

特定の実施形態において、ＳＭＡＲＣＡ２又はＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患又は障害は、癌を含む。

【０３５７】

特定の実施形態において、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体に依存する疾患又は障害は、癌を含む。

【０３５８】

本発明の化合物を単独で、又は少なくとも１つの追加の抗癌剤と組み合わせてのいずれか治療され得る例示的な癌としては、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌及び腎細胞癌、膀胱、腸、乳房、子宮頸部、結腸、食道、頭部、腎臓、肝臓、肺、頸部、卵巣、膵臓、前立腺及び胃の癌；白血病；良性及び悪性リンパ腫、特にバーキットリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫；良性及び悪性黒色腫；骨髄増殖性疾患；ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫：、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫及びシュワン細胞腫を含む肉腫；大腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、膵臓癌、胃癌、肝臓癌、結腸癌、黒色腫；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍及び奇形癌腫が挙げられる。

【０３５９】

特定の実施形態において、本開示による化合物を使用して治療され得る癌としては、例えば、Ｔ系統急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、Ｔ系統リンパ芽球性リンパ腫（Ｔ

－ＬＬ）、末梢Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病、Ｂ前駆細胞ＡＬＬ、Ｂ前駆細胞リンパ腫、大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、Ｂ細胞ＡＬＬ、フィラデルフィア染色体陽性ＡＬＬ及びフィラデルフィア染色体陽性ＣＭＬが挙げられる。

【０３６０】

特定の更なる実施形態において、癌は、ＳＭＡＲＣＡ２及び／又はＳＭＡＲＡＣ４依存性癌である。

【０３６１】

特定の実施形態において、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２及び／又はＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患又は障害が癌である場合に使用するための二重特異性式の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【０３６２】

本開示の化合物、並びにそれらを含む医薬組成物は、記載される疾患のいずれかを処置するために、単独で、又は医学的療法と組み合わせて投与することができる。医学療法としては、例えば、手術及び放射線療法例えば、ガンマ線照射、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、陽子線療法、近接照射療法、全身放射性同位元素が挙げられる。

【０３６３】

他の態様において、本開示の化合物、並びにそれらを含む医薬組成物は、記載される疾患のいずれかを治療するために、単独で、又は１つ以上の他の薬剤と組み合わせて投与することができる。

【０３６４】

他の方法において、本開示の化合物、並びにそれらを含む医薬組成物は、核内受容体剤のアゴニストと組み合わせて投与することができる。

【０３６５】

他の方法において、本開示の化合物、並びにそれらを含む医薬組成物は、核内受容体剤のアンタゴニストと組み合わせて投与することができる。

【０３６６】

他の方法において、本開示の化合物、並びにそれらを含む医薬組成物は、抗増殖剤と組み合わせて投与することができる。

【０３６７】

併用療法

癌及び他の増殖性疾患を治療するために、本発明の化合物は、化学療法剤、核内受容体のアゴニスト若しくはアンタゴニスト、又は他の抗増殖剤と組み合わせて使用することができる。本発明の化合物はまた、外科手術又は放射線療法（例えば、ガンマ線照射、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、陽子線療法、近接照射療法、及び全身放射性同位元素）などの薬物療法と組み合わせて使用することもできる。好適な化学療法薬の例としては、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、オールトランスレチノイン酸、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾンビ、ボルテゾミブ、ブスルファン静注、ブスルファン経口、カステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロハラビン、シクロホスファミド、シカラビン、ダカルバジン、ダクチノミシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフティトックス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エキスメスタン、フェンタニルクエン酸塩、フィルグラスチム、フロクスリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゴセレリン酢酸塩、酢酸ヒスレリン、酢酸イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ２ａ、イリノテカン、ラパチニブジトシレート、レナリドマイド、レブロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミ

ゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンＣ、マイトタン、ミトキサントロン、ナンドロロンフェンプロピオネート、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、パノビノスタット、パニツムマブ、ペガスパガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット及びゾレドロン酸のいずれかが挙げられる。

【０３６８】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、エピジェネティック制御因子を標的とする治療剤と組み合わせて使用することができる。エピジェネティック調節因子の例としては、ブロモドメイン阻害剤、ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストンデメチラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ヒストンアセチラーゼ阻害剤、及びＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤が挙げられる。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤としては、例えば、ボリノスタットが挙げられる。ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ阻害剤としては、ＰＲＭＴ５、ＰＲＭＴ１及びＰＲＭＴ４などのタンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（protein arginine methyltransferase、ＰＲＭＴ）の阻害剤が挙げられる。ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤としては、ＤＮＭＴ１及びＤＮＭＴ３の阻害剤が挙げられる。

【０３６９】

癌及び他の増殖疾患を治療するために、本発明の化合物は、ＪＡＫキナーゼ阻害剤（例えば、ルキソリチニブ）、ＰＩ３Ｋ－デルタ選択的及び広域スペクトルＰＩ３Ｋ阻害剤を含むＰＩ３キナーゼ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤及びＣＤＫ９阻害剤を含むサイクリン依存性キナーゼ阻害剤、ＢＲＡＦ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ）、ＨＤＡＣ阻害剤（例えば、パノビノスタット、ボリノスタット）、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤、デキサメタゾン、ブロモ及びエキストラ末端ファミリーメンバー（ＢＥＴ）阻害剤、ＢＴＫ阻害剤（例えば、イブルチニブ、アカラブルチニブ）、ＢＣＬ２阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、二重ＢＣＬ２ファミリー阻害剤（例えば、ＢＣＬ２／ＢＣＬｘＬ）、ＰＡＲＰ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、又はＬＳＤ１阻害剤を含む標的療法と組み合わせて使用することができる。

【０３７０】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ（ＭＫ－３４７５としても知られる）、又はＰＤＲ００１である。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ニボルマブ又はペンブロリズマブである。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ１抗体は、ペンブロリズマブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体は、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、又はＢＭＳ－９３５５５９である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＴＬＡ－４の阻害剤、例えば、抗ＣＴＬＡ－４抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＣＴＬＡ－４抗体は、イピリムマブである。

【０３７１】

いくつかの実施形態において、薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチ

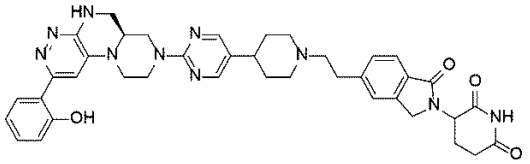
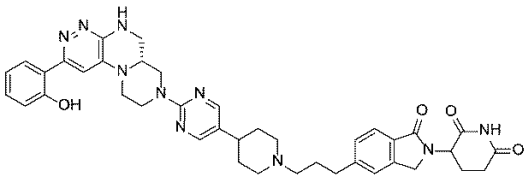
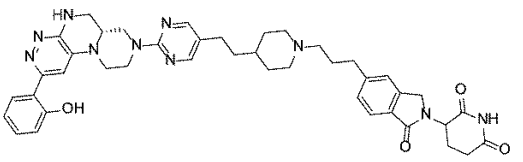
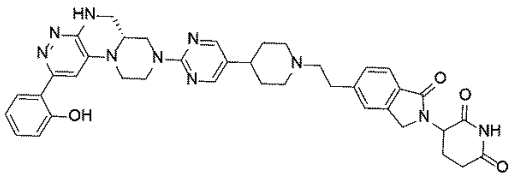
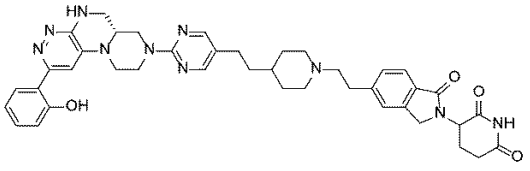
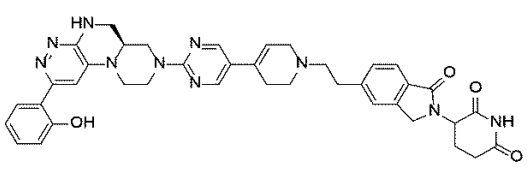
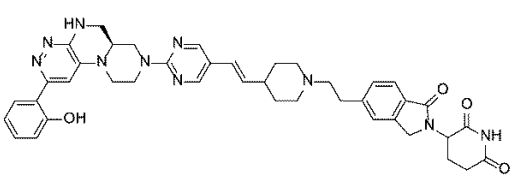
コステロイド、又は免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド（cyclophosphamide、ＣＹ）、メルファラン（melphalan、ＭＥＬ）、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。いくつかの実施形態において、コルチコステロイドは、デキサメタゾン（dexamethasone、ＤＥＸ）である。いくつかの実施形態において、免疫調節剤は、レナリドマイド（lenalidomide、ＬＥＮ）又はポマリドミド（pomalidomide、ＰＯＭ）である。

【０３７２】

本発明の化合物は、表に示されるものを含むが、これらに限定されない。

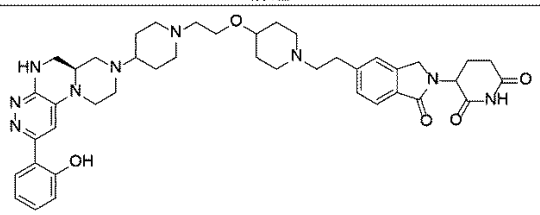
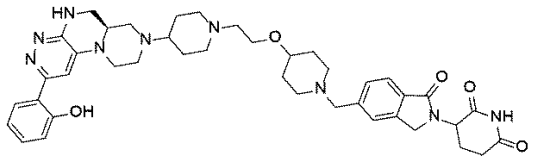
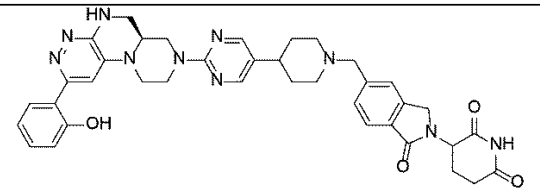
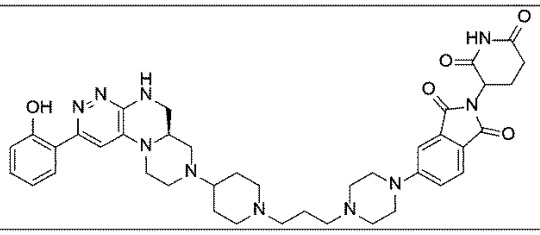
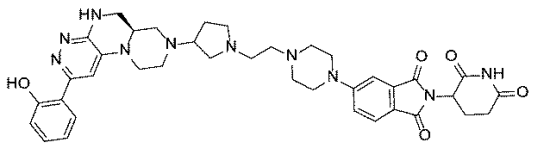
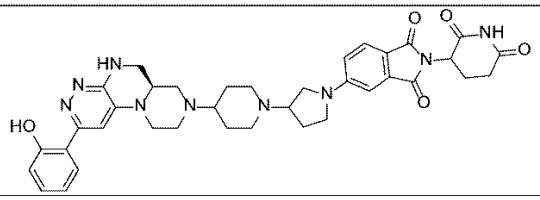
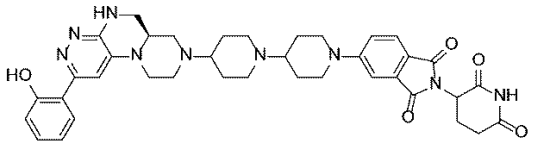
【表１－１】

表１－化合物

実施例	構造	名称
1		３－（５－（２－（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
2		３－（５－（３－（４－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
3		３－（５－（３－（４－（２－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
4		３－（５－（２－（４－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
5		３－（５－（２－（４－（２－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
6		３－（５－（２－（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
7		３－（５－（２－（４－（（Ｅ）－２－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ビニル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

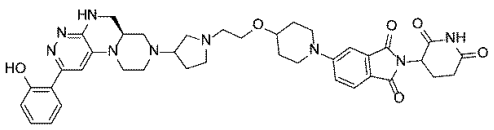
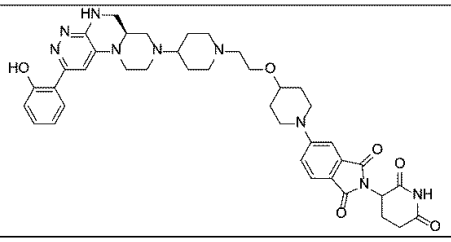
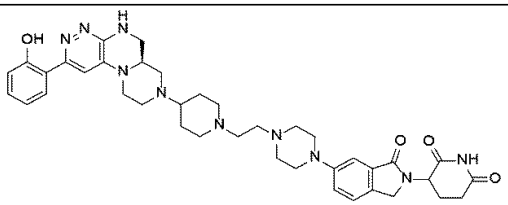
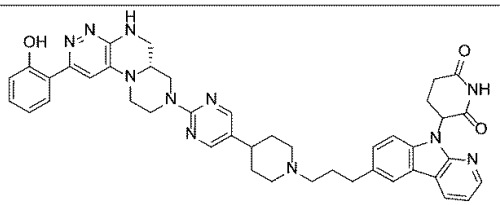
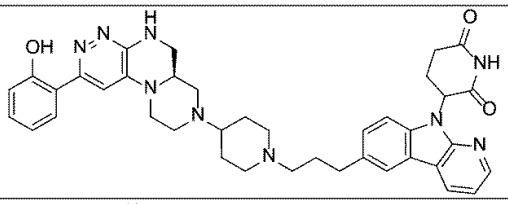
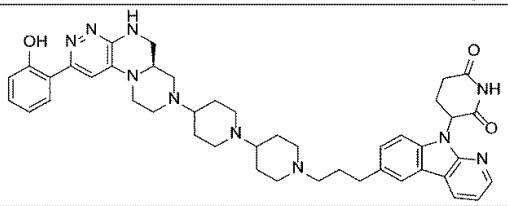
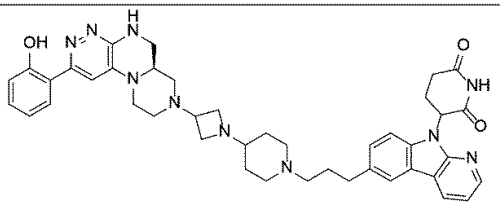
【表１－２】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
8		3－(5－(2－(4－(2－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)エトキシ)ピペリジン－1－イル)エチル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
9		3－(5－((4－(2－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)エトキシ)ピペリジン－1－イル)メチル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
10		3－(5－((4－(2－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピリミジン－5－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
11		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(3－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)プロピル)ピペラジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
12		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(2－(3－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピロリジン－1－イル)エチル)ピペラジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
13		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(3－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)ピロリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
14		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)－[1，4'－ビピペリジン]－1'－イル)イソインドリン－1，3－ジオン

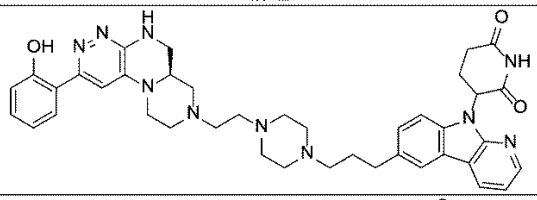
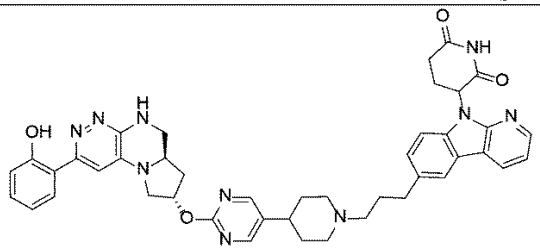
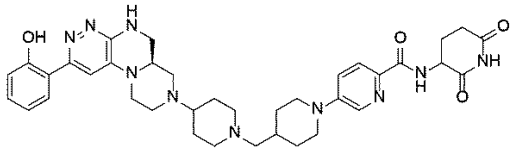
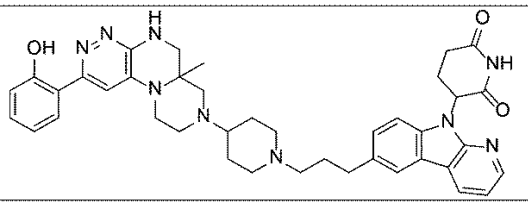
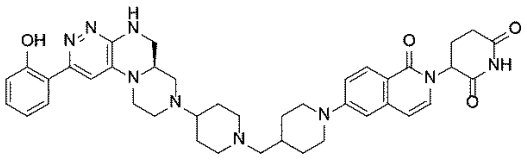
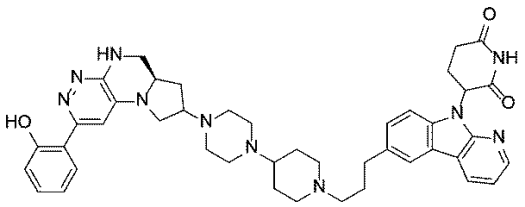
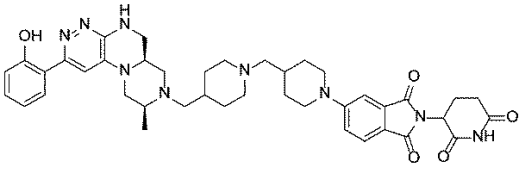
【表１－３】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
15		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(2－(3－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピロリジン－1－イル)エトキシ)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
16		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(2－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)エトキシ)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
17		3－(6－(4－(2－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)エチル)ピペラジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
18		3－(6－(3－(4－(2－((R)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピリミジン－5－イル)ピペリジン－1－イル)プロピル)－9H－ピリド[2，3－b]インドール－9－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
19		3－(6－(3－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)プロピル)－9H－ピリド[2，3－b]インドール－9－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
20		3－(6－(3－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)－[1，4'－ビピペリジン]－1'－イル)プロピル)－9H－ピリド[2，3－b]インドール－9－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
21		3－(6－(3－(4－(3－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)アゼチジン－1－イル)ピペリジン－1－イル)プロピル)－9H－ピリド[2，3－b]インドール－9－イル)ピペリジン－2，6－ジオン

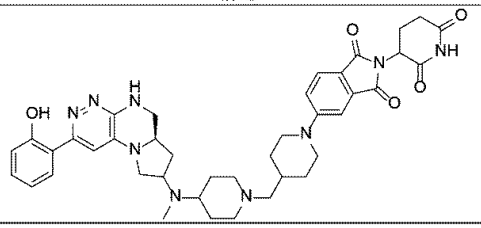
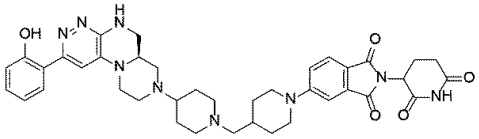
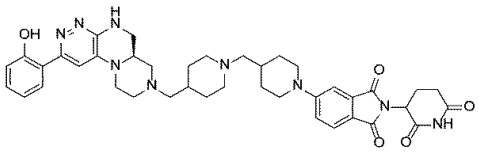
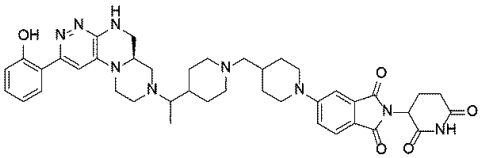
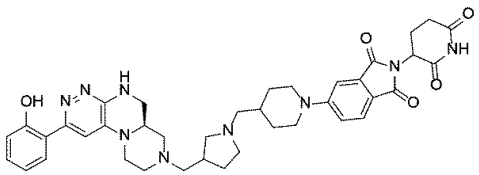
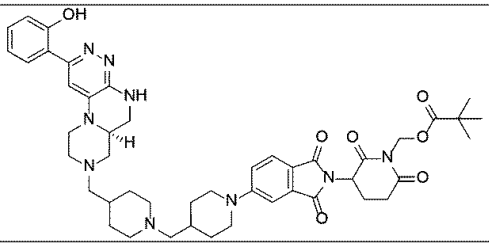
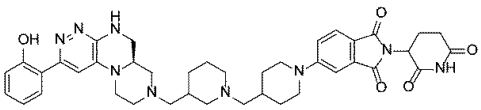
【表１－４】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
22		3－(6－(3－(4－(2－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)エチル)ピペラジン－1－イル)プロピル)－9H－ピリド[2，3－b]インドール－9－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
23		3－(6－(3－(4－(2－(((6aR，8S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，8，9－ヘキサヒドロピロロ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)オキシ)ピリミジン－5－イル)ピペリジン－1－イル)プロピル)－9H－ピリド[2，3－b]インドール－9－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
24		N－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)ピコリンアミド
25		3－(6－(3－(4－(2－(2－ヒドロキシフェニル)－6a－メチル－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)プロピル)－9H－ピリド[2，3－b]インドール－9－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
26		3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソキノリン－2(1H)－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
27		3－(6－(3－(4－(4－((6aR)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，8，9－ヘキサヒドロピロロ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペラジン－1－イル)ピペリジン－1－イル)プロピル)－9H－ピリド[2，3－b]インドール－9－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
28		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((4－(((6aS，9S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－9－メチル－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン

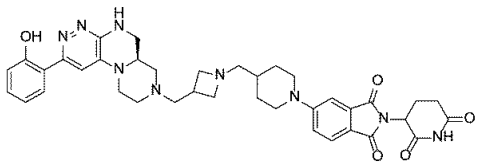
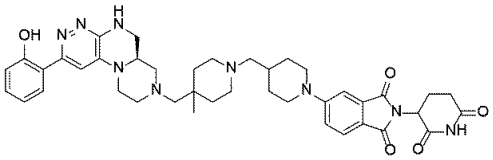
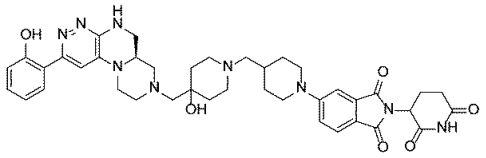
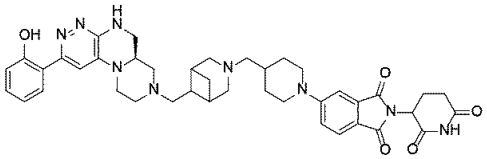
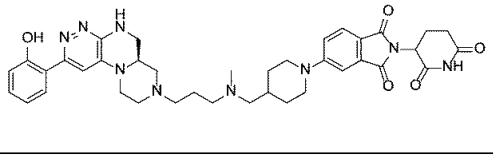
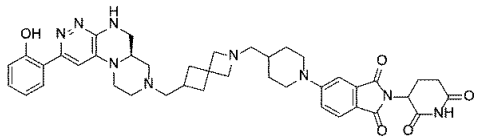
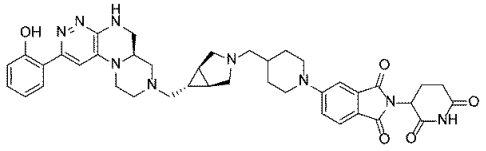
【表１－５】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
29		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（６ａＲ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
30		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
31		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
32		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
33		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
34		（３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピバレート
35		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

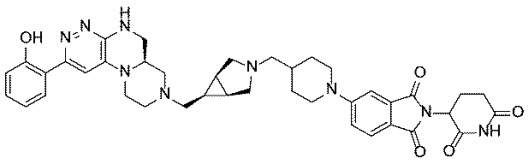
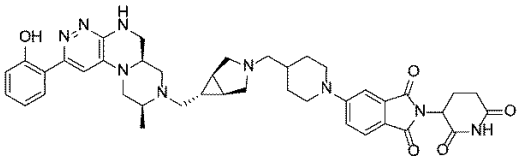
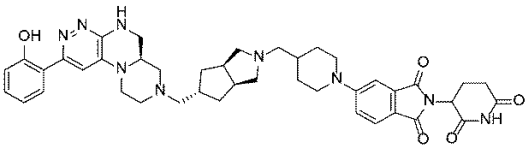
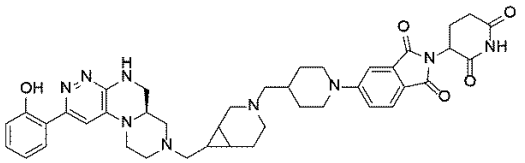
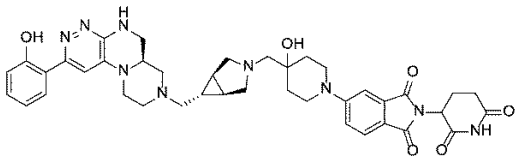
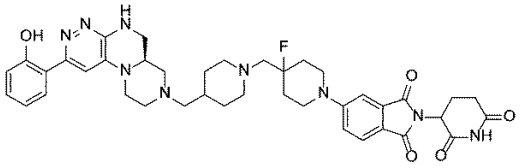
【表１－６】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
36		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
37		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
38		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－ヒドロキシ－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
39		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
40		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
41		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
42		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

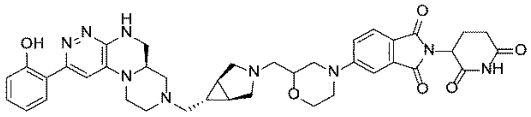
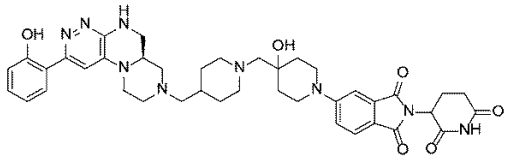
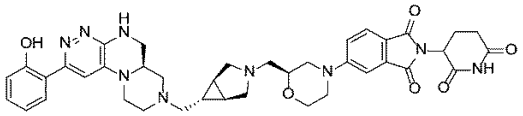
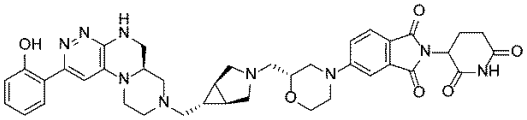
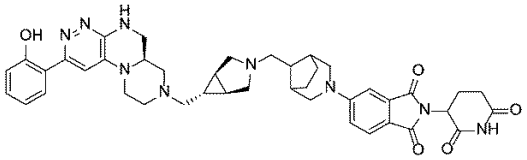
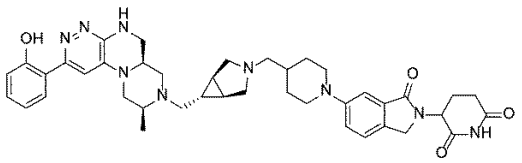
【表１－７】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
43		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(((1R，5S，6s)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
44		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(((1R，5S，6r)－6－(((6aS，9S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－9－メチル－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
45		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(((3aR，5s，6aS)－5－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール－2(1H)－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
46		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((7－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[4．1．0]ヘプタン－3－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
47		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－ヒドロキシ－4－(((1R，5S，6s)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
48		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－フルオロ－4－((4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン

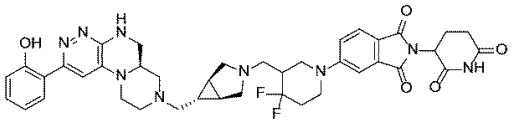
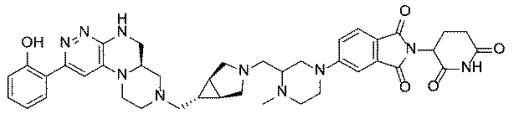
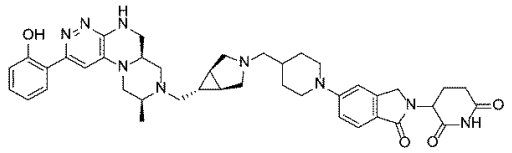
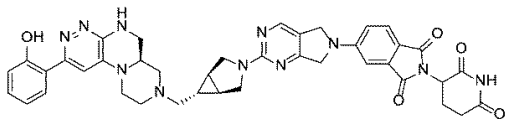
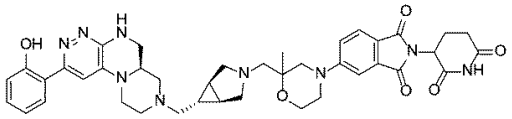
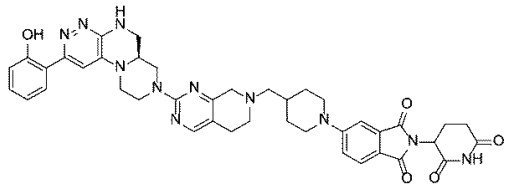
【表１－８】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
49		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(2－(((1R，5S，6s)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)モルホリノ)イソインドリン－1，3－ジオン
50		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－ヒドロキシ－4－((4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
51		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－((S)－2－(((1R，5S，6R)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)モルホリノ)イソインドリン－1，3－ジオン
52		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－((R)－2－(((1R，5S，6S)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)モルホリノ)イソインドリン－1，3－ジオン
53		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(8－(((1R，5S，6r)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．2．1]オクタン－3－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
54		3－(6－(4－(((1R，5S，6r)－6－(((6aS，9S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－9－メチル－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン

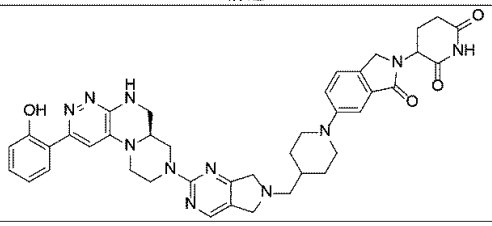
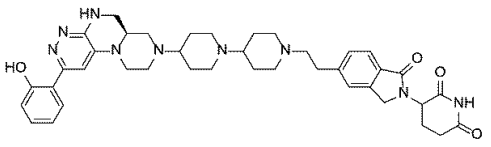
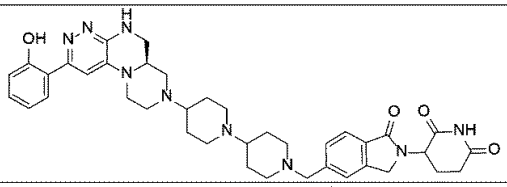
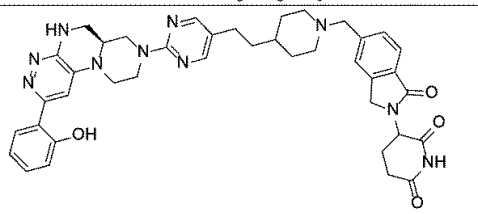
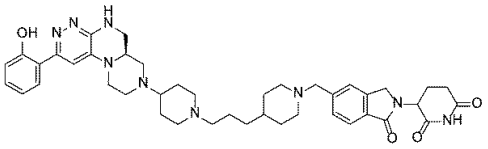
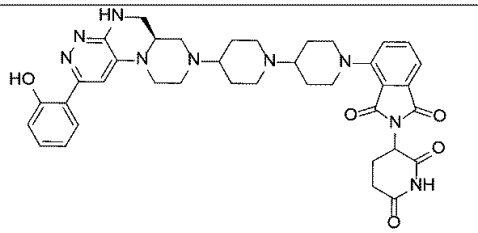
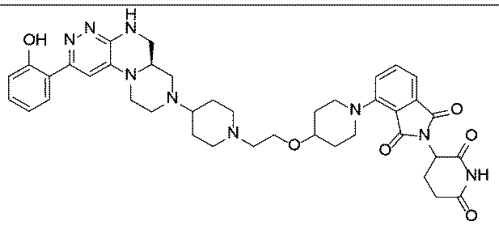
【表１－９】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
55		５－（４，４－ジフルオロ－３－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
56		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－４－メチルピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
57		３－（５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６ａＳ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
58		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
59		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－２－メチルモルホリノ）イソインドリン－１，３－ジオン
60		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

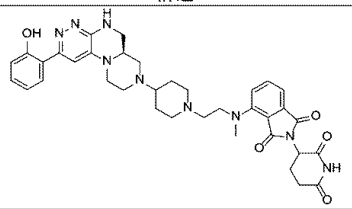
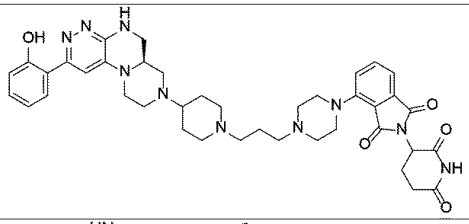
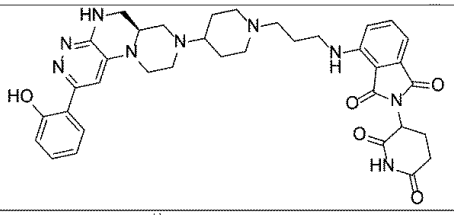
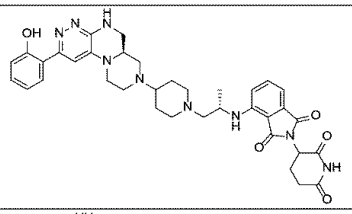
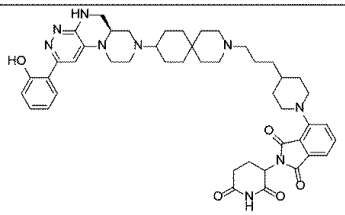
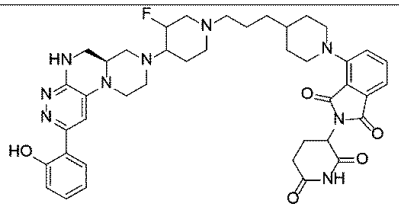
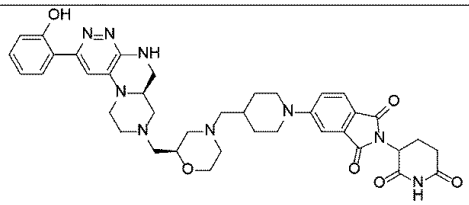
【表１－１０】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
61		3－(6－(4－((2－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)－5，7－ジヒドロ－6H－ピロロ[3，4－d]ピリミジン－6－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
62		3－(5－(2－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)－[1，4'－ビピペリジン]－1'－イル)エチル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
63		3－(5－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)－[1，4'－ビピペリジン]－1'－イル)メチル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
64		3－(5－((4－(2－(2－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピリミジン－5－イル)エチル)ピペリジン－1－イル)メチル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
65		3－(5－((4－(3－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)プロピル)ピペリジン－1－イル)メチル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
66		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－4－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)－[1，4'－ビピペリジン]－1'－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
67		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－4－(4－(2－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)エトキシ)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン

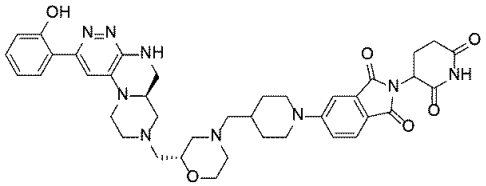
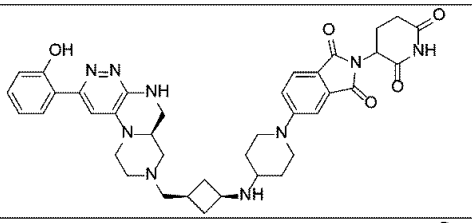
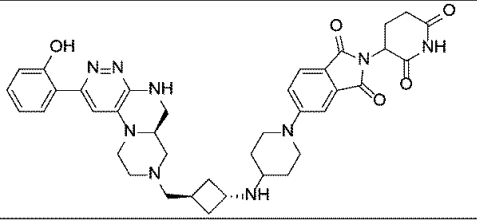
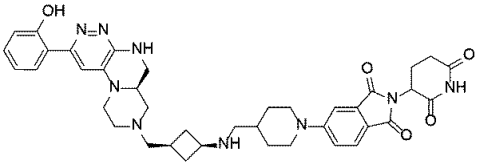
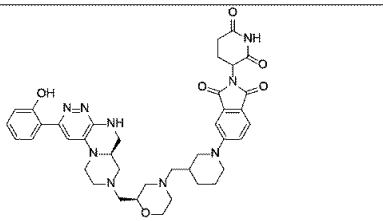
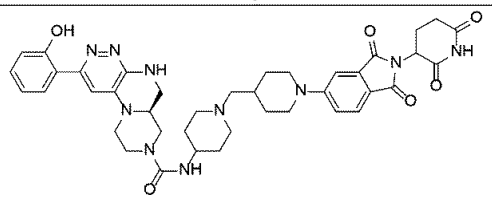
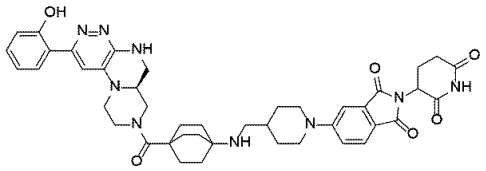
【表１－１１】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
68		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン
69		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
70		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン
71		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（（Ｓ）－１－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン
72		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（９－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－３－アザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
73		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（３－フルオロ－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
74		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）モルホリノ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

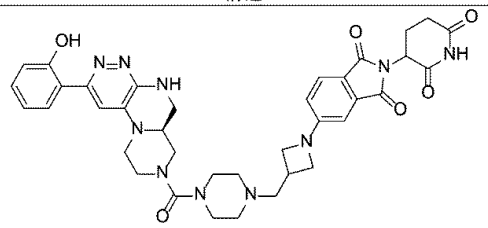
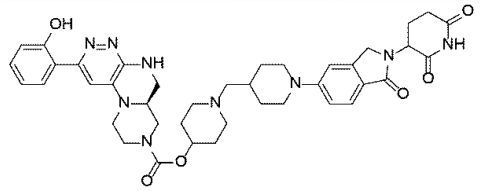
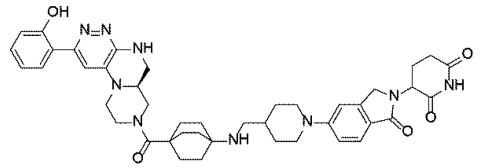
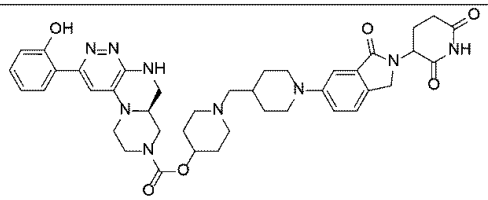
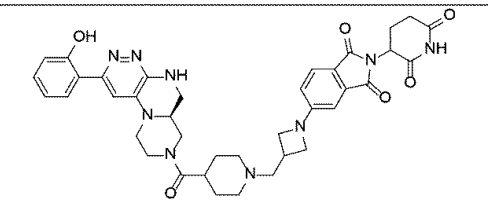
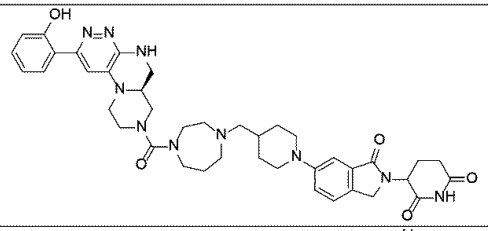
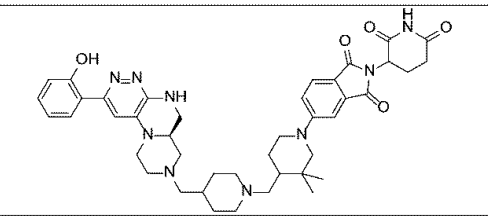
【表１－１２】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
75		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（Ｒ）－２－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）モルホリノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
76		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，３ｓ）－３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）シクロブチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
77		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｓ，３ｒ）－３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）シクロブチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
78		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（（１Ｒ，３ｓ）－３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）シクロブチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
79		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（（Ｓ）－２－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）モルホリノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
80		（６ａＳ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキサミド
81		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

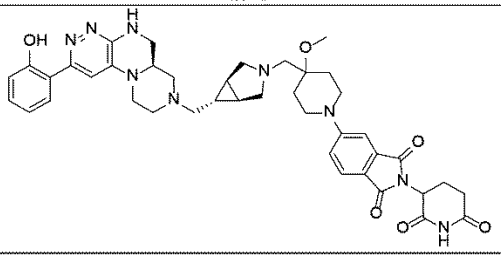
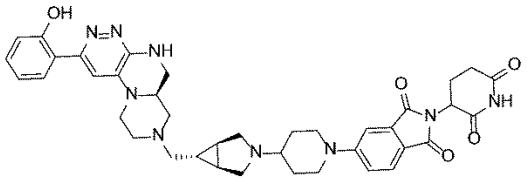
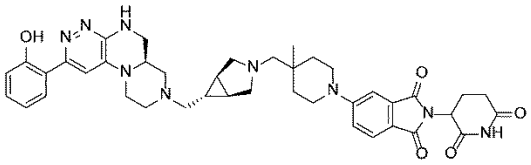
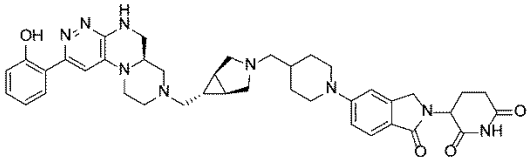
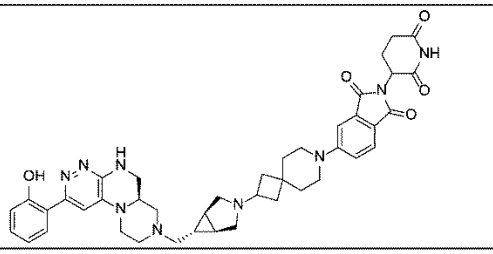
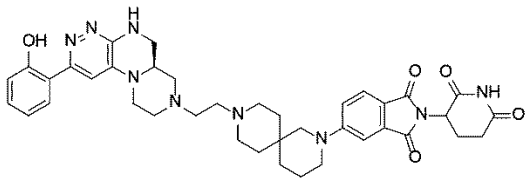
【表１－１３】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
82		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
83		１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル（６ａＳ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート
84		３－（５－（４－（（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソ－インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
85		１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル（６ａＳ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート
86		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
87		３－（５－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
88		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－３，３－ジメチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

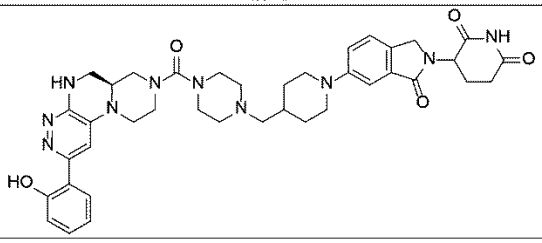
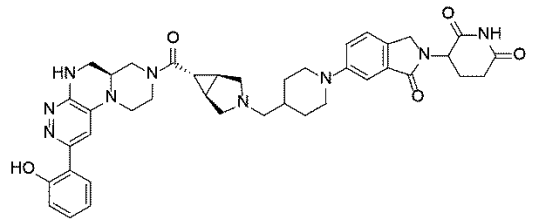
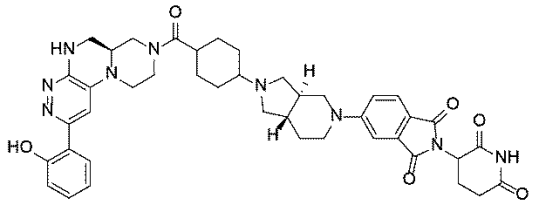
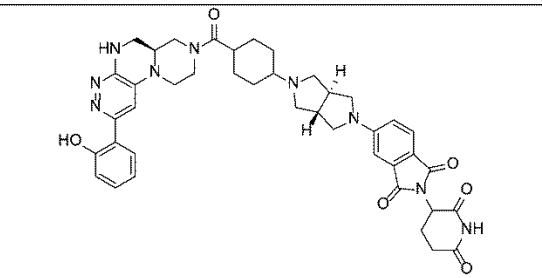
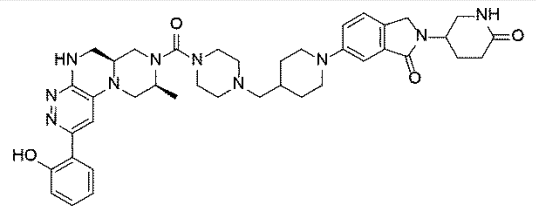
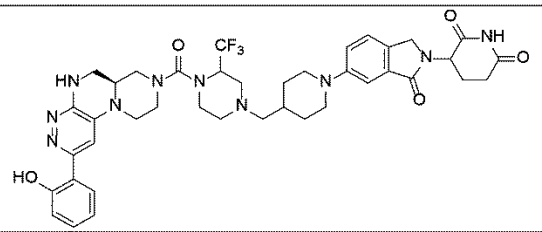
【表１－１４】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
89		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－４－メトキシピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
90		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
91		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
92		３－（５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
93		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
94		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（９－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

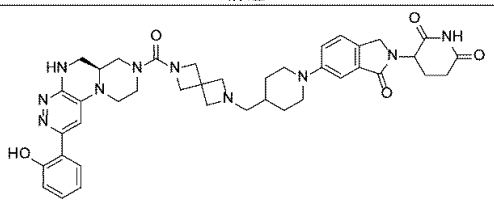
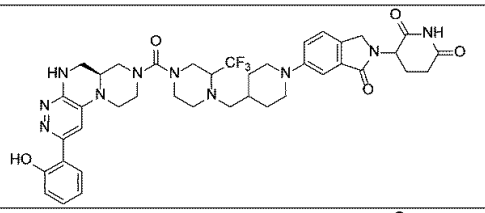
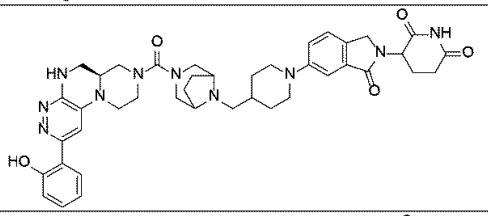
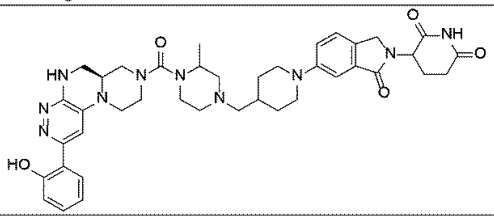
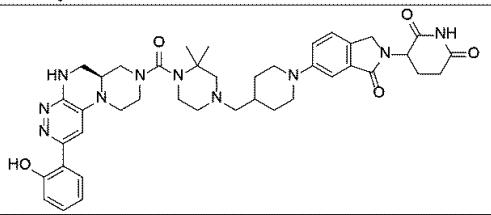
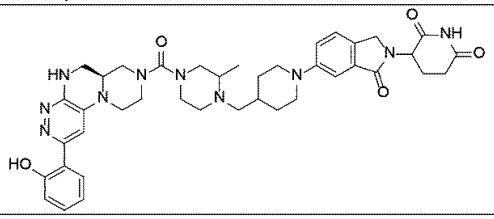
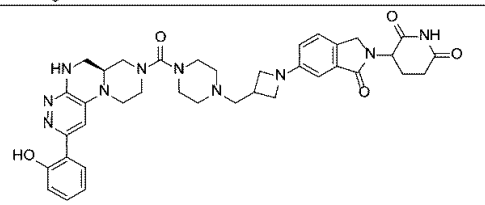
【表１－１５】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
95		3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
96		3－(6－(4－(((1R，5S，6r)－6－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
97		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－((3aS，7aS)－2－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)シクロヘキシル)オクタヒドロ－5H－ピロロ[3，4－c]ピリジン－5－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
98		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－((3aS，6aS)－5－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)シクロヘキシル)ヘキサヒドロピロロ[3，4－c]ピロール－2(1H)－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
99		3－(6－(4－((4－((6aS，9S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－9－メチル－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
100		3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3－(トリフルオロメチル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン

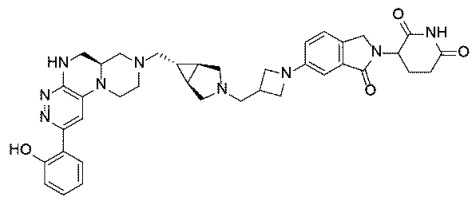
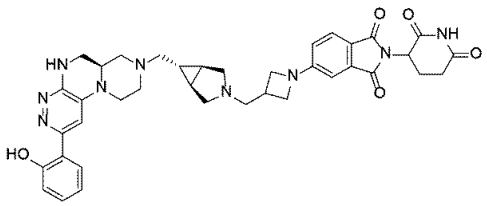
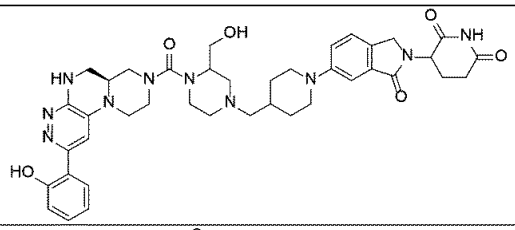
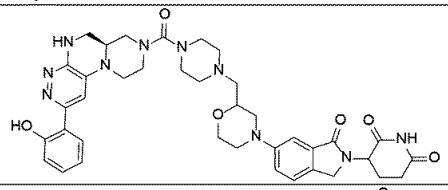
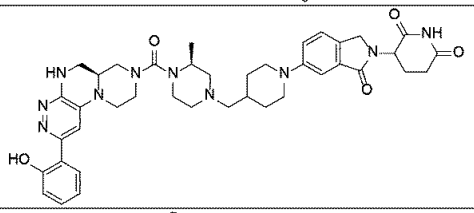
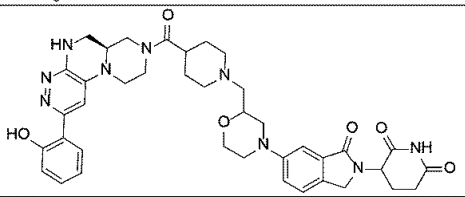
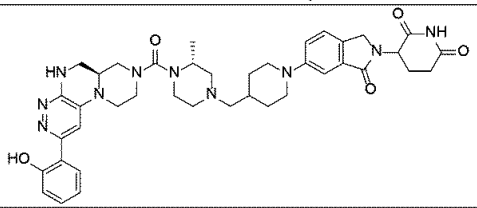
【表１－１６】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
101		3－(6－(4－((6－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－2，6－ジアザスピロ[3．3]ヘプタン－2－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
102		3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－2－(トリフルオロメチル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
103		3－(6－(4－((3－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3，8－ジアザビシクロ[3．2．1]オクタン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
104		3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3－メチルピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
105		3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3，3－ジメチルピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
106		3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－2－メチルピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
107		3－(6－(3－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペラジン－1－イル)メチル)アゼチジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン

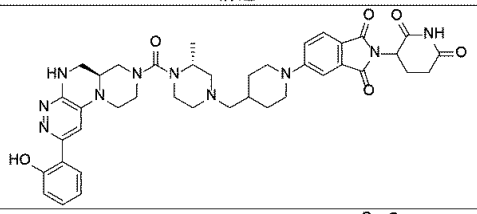
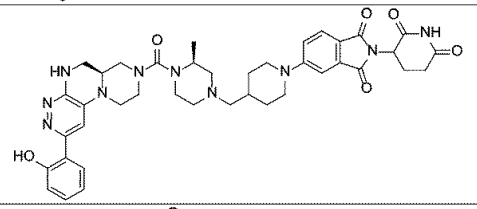
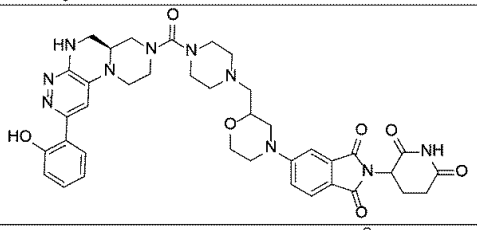
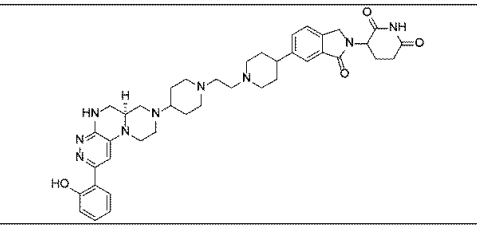
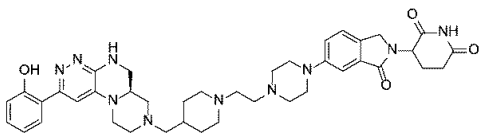
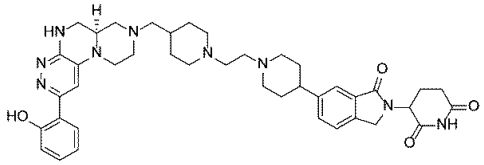
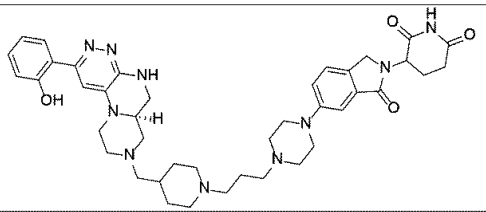
【表１－１７】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
108		3－(6－(3－(((1R，5S，6r)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)アゼチジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
109		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(3－(((1R，5S，6r)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)アゼチジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
110		3－(6－(4－((3－(ヒドロキシメチル)－4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
111		3－(6－(2－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペラジン－1－イル)メチル)モルホリノ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
112		3－(6－(4－(((S)－4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3－メチルピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
113		3－(6－(2－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペリジン－1－イル)メチル)モルホリノ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
114		3－(6－(4－(((R)－4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3－メチルピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン

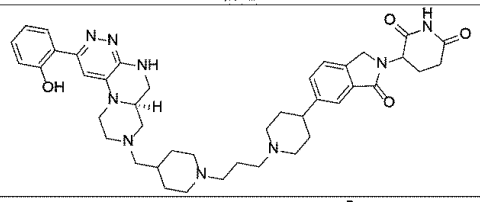
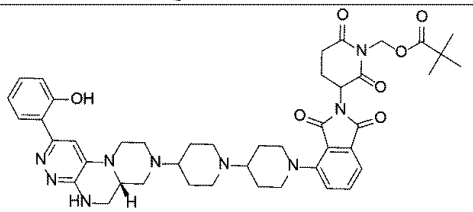
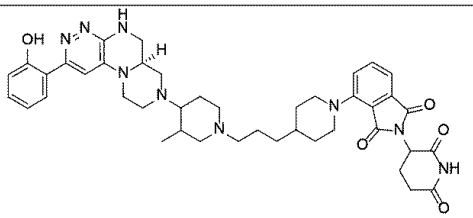
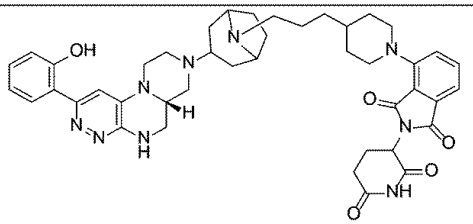
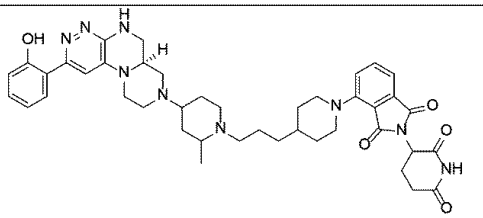
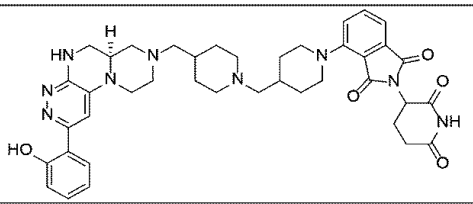
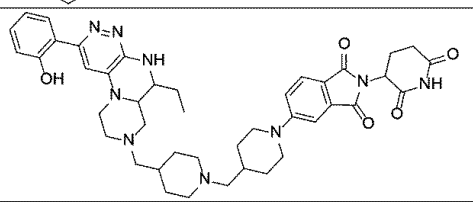
【表１－１８】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
115		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（Ｒ）－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
116		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
117		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）モルホリノ）イソインドリン－１，３－ジオン
118		３－（６－（１－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
119		３－（６－（４－（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
120		３－（６－（１－（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
121		３－（６－（４－（３－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

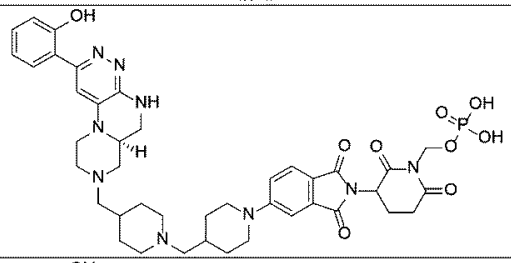
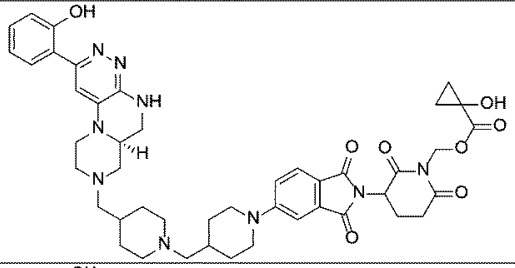
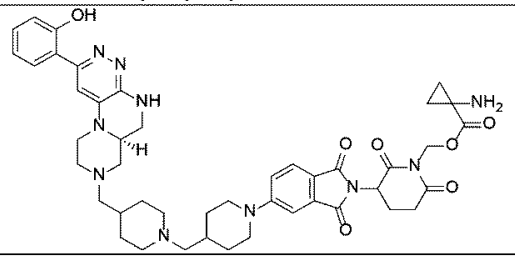
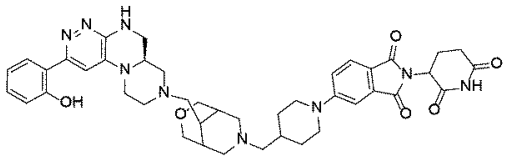
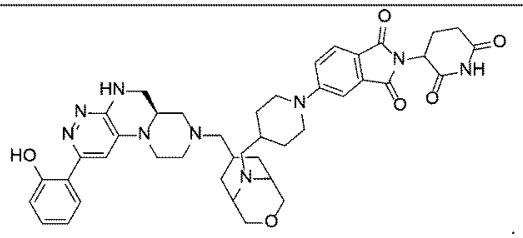
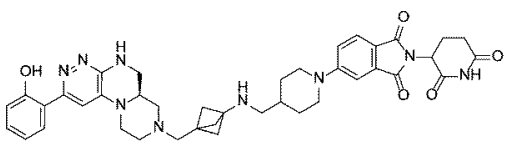
【表１－１９】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
122		３－（６－（１－（３－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
123		（３－（４－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピバレート
124		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－３－メチルピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
125		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
126		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
127		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
128		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（６－エチル－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

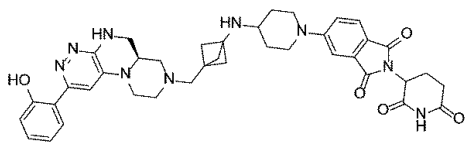
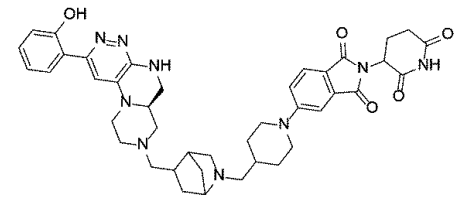
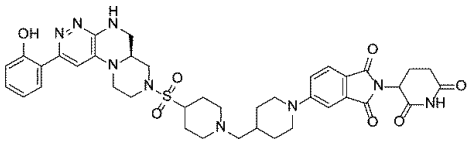
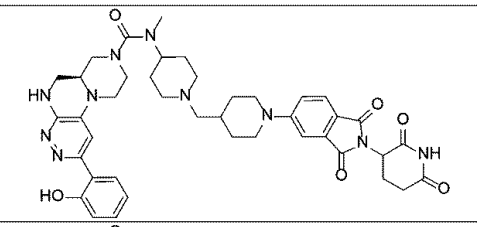
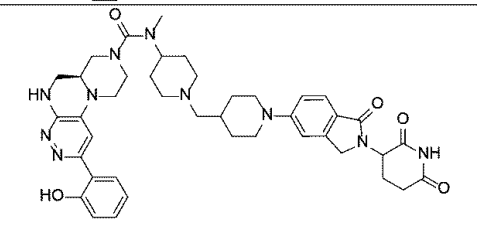
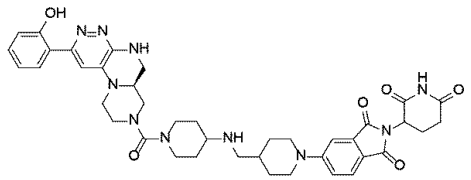
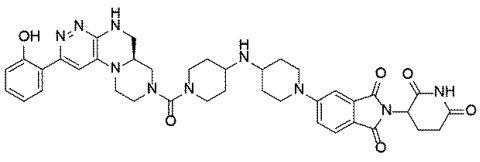
【表１－２０】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
129		（3－（5－（4－（（4－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ［1’，2’：4，5］ピラジノ［2，3－c］ピリダジン－8－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）－1，3－ジオキソイソインドリン－2－イル）－2，6－ジオキソピペリジン－1－イル）メチル二水素ホスフェート
130		（3－（5－（4－（（4－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ［1’，2’：4，5］ピラジノ［2，3－c］ピリダジン－8－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）－1，3－ジオキソイソインドリン－2－イル）－2，6－ジオキソピペリジン－1－イル）メチル1－ヒドロキシシクロプロパン－1－カルボキシレート
131		（3－（5－（4－（（4－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ［1’，2’：4，5］ピラジノ［2，3－c］ピリダジン－8－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）－1，3－ジオキソイソインドリン－2－イル）－2，6－ジオキソピペリジン－1－イル）メチル1－アミノシクロプロパン－1－カルボキシレート
132		2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（9－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ［1’，2’：4，5］ピラジノ［2，3－c］ピリダジン－8－イル）メチル）－3－オキサ－7－アザビシクロ［3．3．1］ノナン－7－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン
133		2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（7－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ［1’，2’：4，5］ピラジノ［2，3－c］ピリダジン－8－イル）メチル）－3－オキサ－9－アザビシクロ［3．3．1］ノナン－9－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン
134		2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（（3－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ［1’，2’：4，5］ピラジノ［2，3－c］ピリダジン－8－イル）メチル）ビシクロ［1．1．1］ペンタン－1－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン

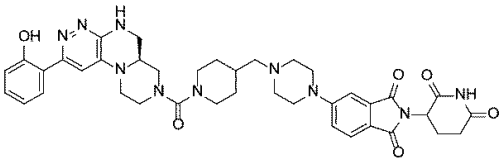
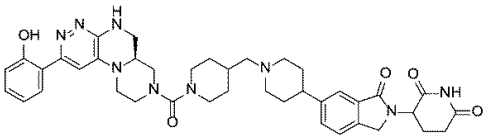
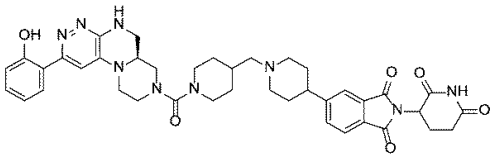
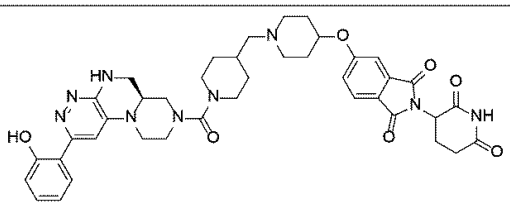
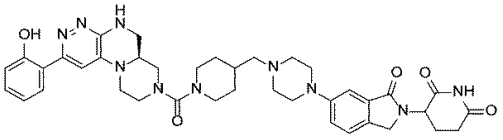
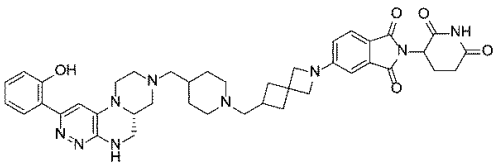
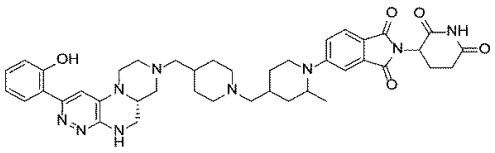
【表１－２１】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
135		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((3－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ビシクロ[1．1．1]ペンタン－1－イル)アミノ)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
136		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((5－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－2－アザビシクロ[2．2．1]ヘプタン－2－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
137		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)スルホニル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
138		(6aS)－N－(1－((1－(2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1，3－ジオキソイソインドリン－5－イル)ピペリジン－4－イル)メチル)ピペリジン－4－イル)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－N－メチル－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボキサミド
139		(6aS)－N－(1－((1－(2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－オキソイソインドリン－5－イル)ピペリジン－4－イル)メチル)ピペリジン－4－イル)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－N－メチル－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボキサミド
140		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(((1－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペリジン－4－イル)アミノ)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
141		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((1－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペリジン－4－イル)アミノ)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン

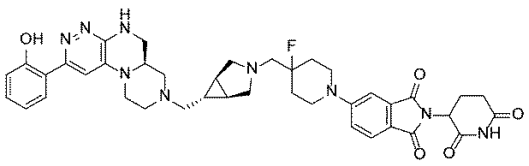
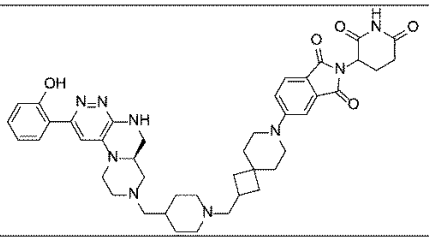
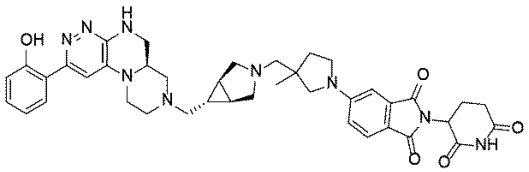
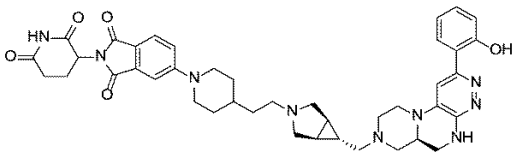
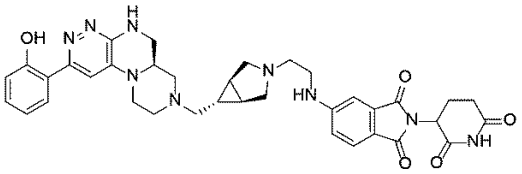
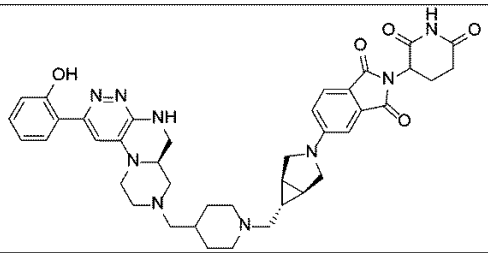
【表１－２２】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
142		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((1－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペリジン－4－イル)メチル)ピペラジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
143		3－(6－(1－((1－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペリジン－4－イル)メチル)ピペリジン－4－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
144		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(1－((1－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペリジン－4－イル)メチル)ピペリジン－4－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
145		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－((1－((1－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペリジン－4－イル)メチル)ピペリジン－4－イル)オキシ)イソインドリン－1，3－ジオン
146		3－(6－(4－((1－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペリジン－4－イル)メチル)ピペラジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
147		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(6－((4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)メチル)－2－アザスピロ[3．3]ヘプタン－2－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
148		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)メチル)－2－メチルピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン

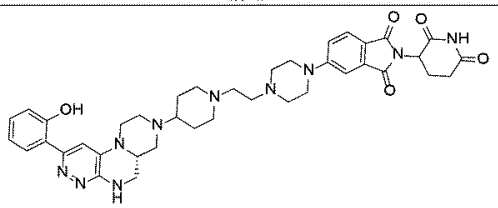
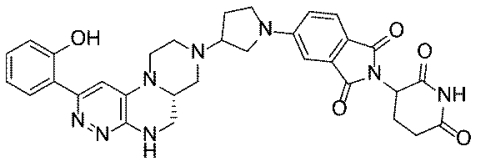
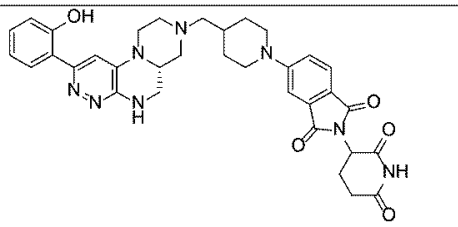
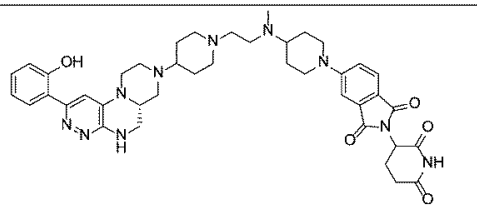
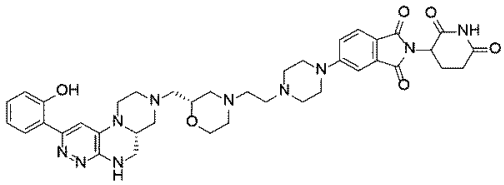
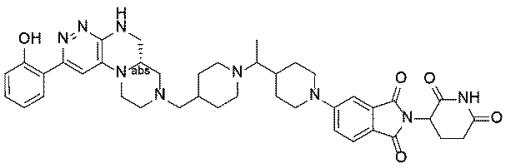
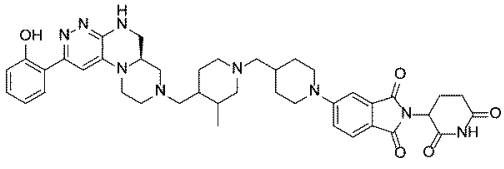
【表１－２３】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
149		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－フルオロ－4－(((1R，5S，6s)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
150		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(2－((4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)メチル)－7－アザスピロ[3．5]ノナン－7－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
151		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(3－(((1R，5S，6r)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－pyrazin o[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)－3－メチルピロリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
152		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(2－((1R，5S，6r)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)エチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
153		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－((2－((1R，5S，6r)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)エチル)アミノ)イソインドリン－1，3－ジオン
154		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－((1R，5S，6s)－6－((4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)イソインドリン－1，3－ジオン

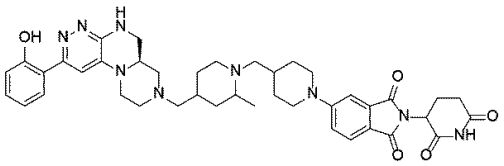
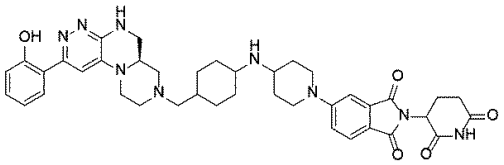
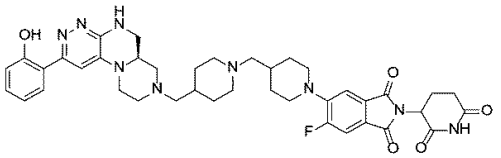
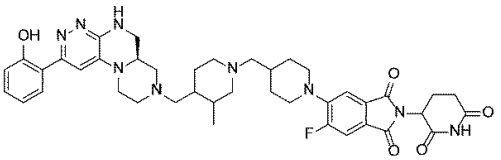
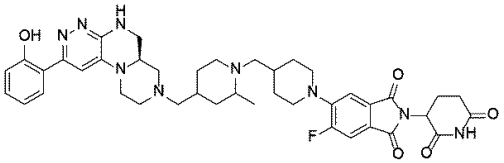
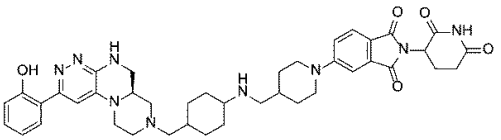
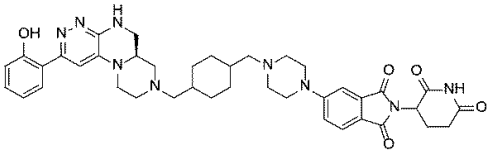
【表１－２４】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
155		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(2－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)エチル)ピペラジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
156		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(3－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピロリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
157		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
158		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((2－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)エチル)(メチル)アミノ)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
159		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(2－((R)－2－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)モルホリノ)エチル)ピペラジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
160		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－[4－[1－[4－[[(10S)－4－(2－ヒドロキシフェニル)－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ[8．4．0．02，7]テトラデカ－2(7)，3，5－トリエン－12－イル]メチル]ピペリジン－1－イル]エチル]ピペリジン－1－イル]イソインドール－1，3－ジオン
161		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－メチルピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン

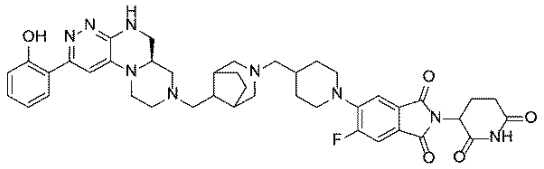
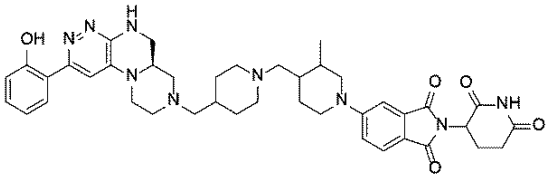
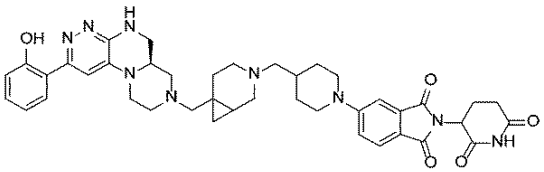
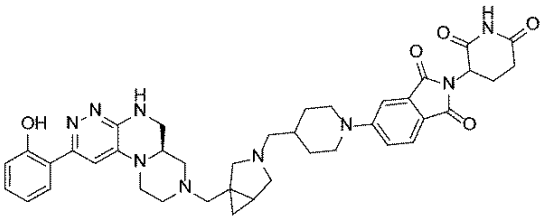
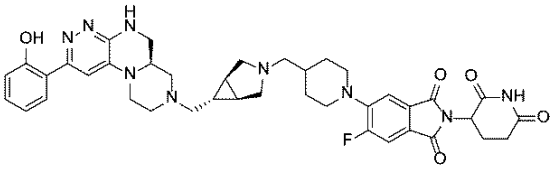
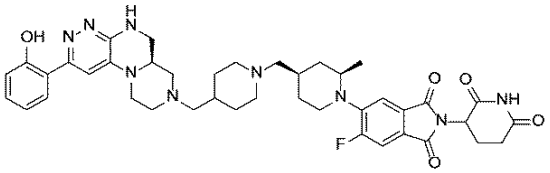
【表１－２５】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
162		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－２－メチルピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
163		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］シクロヘキシル］アミノ］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
164		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
165		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－メチルピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
166		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－２－メチルピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
167		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］シクロヘキシル］アミノ］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
168		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）シクロヘキシル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

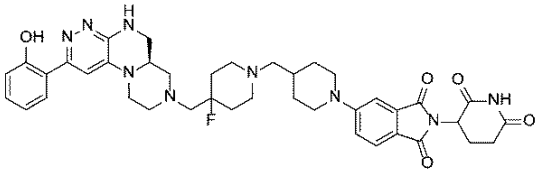
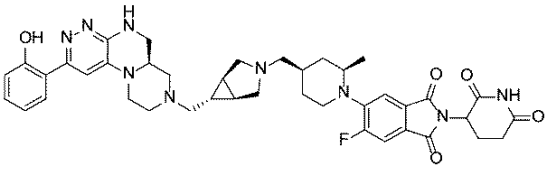
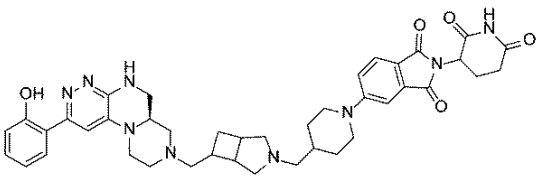
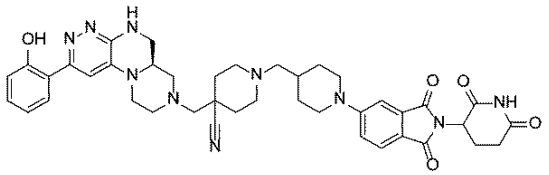
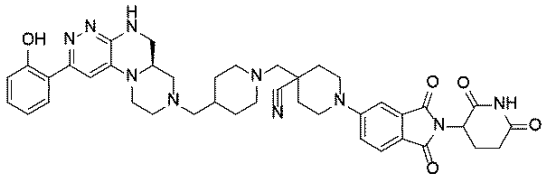
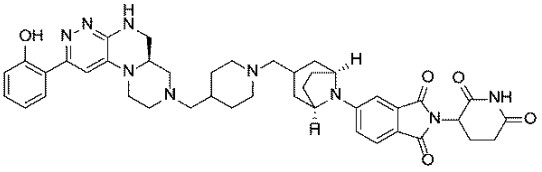
【表１－２６】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
169		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［８－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
170		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］－３－メチルピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
171		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
172		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［１－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
173		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
174		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］－２－メチルピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン

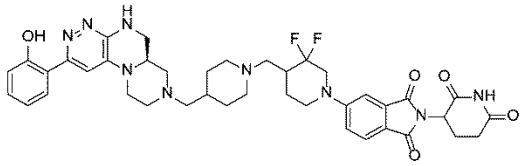
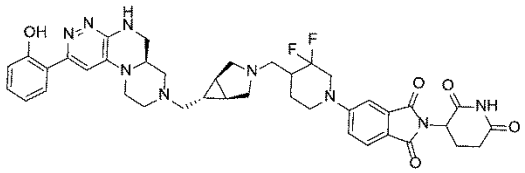
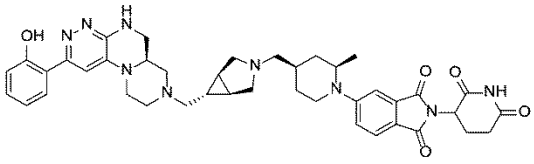
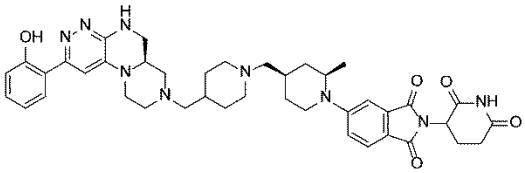
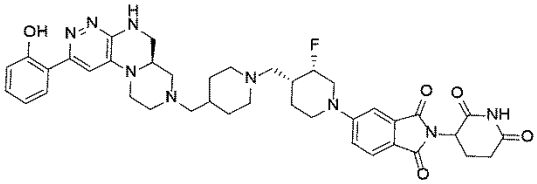
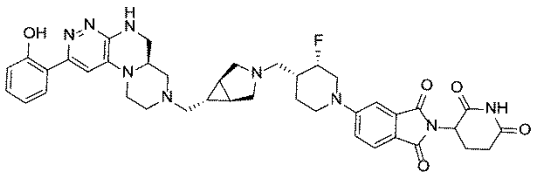
【表１－２７】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
175		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［４－フルオロ－４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
176		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］－２－メチルピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
177		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
178		１－［［１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］ピペリジン－４－イル］メチル］－４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－４－カルボニトリル
179		１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］－４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－４－カルボニトリル
180		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（１Ｓ，５Ｒ）－３－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］イソインドール－１，３－ジオン

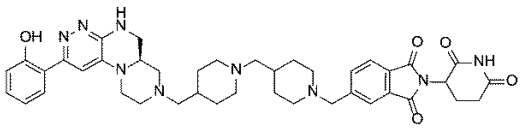
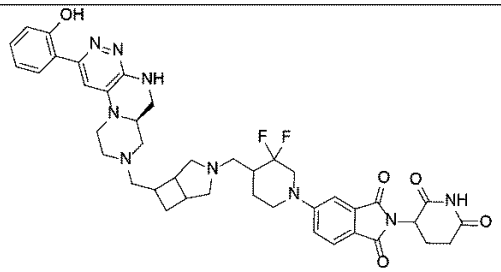
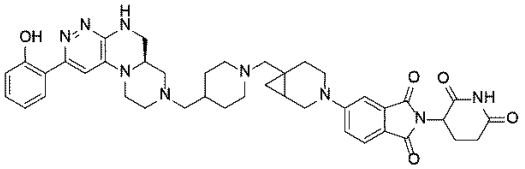
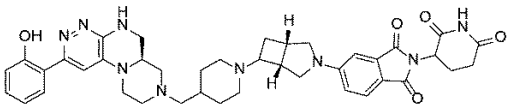
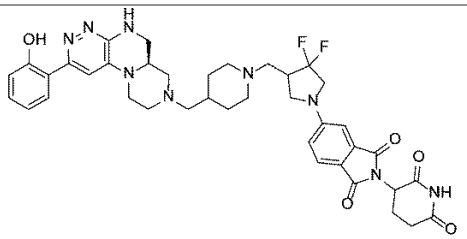
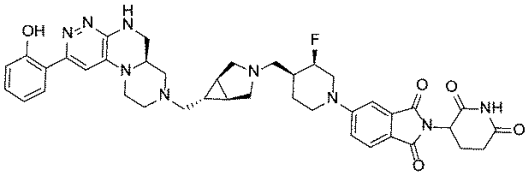
【表１－２８】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
181		５－[３，３－ジフルオロ－４－[[４－[[(１０Ｓ)－４－(２－ヒドロキシフェニル)－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２(７)，３，５－トリエン－１２－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]－２－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)イソインドール－１，３－ジオン
182		５－[３，３－ジフルオロ－４－[[(１Ｓ，５Ｒ)－６－[[(１０Ｓ)－４－(２－ヒドロキシフェニル)－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２(７)，３，５－トリエン－１２－イル]メチル]－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－３－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]－２－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)イソインドール－１，３－ジオン
183		２－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－[(２Ｒ，４Ｒ)－４－[[(１Ｓ，５Ｒ)－６－[[(１０Ｓ)－４－(２－ヒドロキシフェニル)－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル]メチル]－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－３－イル]メチル]－２－メチルピペリジン－１－イル]イソインドール－１，３－ジオン
184		２－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－[(２Ｒ，４Ｒ)－４－[[４－[[(１０Ｓ)－４－(２－ヒドロキシフェニル)－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]メチル]－２－メチルピペリジン－１－イル]イソインドール－１，３－ジオン
185		２－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－[(３Ｓ，４Ｒ)－３－フルオロ－４－[[４－[[(１０Ｓ)－４－(２－ヒドロキシフェニル)－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２(７)，３，５－トリエン－１２－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]イソインドール－１，３－ジオン
186		２－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－[(３Ｓ，４Ｒ)－３－フルオロ－４－[[(１Ｓ，５Ｒ)－６－[[(１０Ｓ)－４－(２－ヒドロキシフェニル)－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２(７)，３，５－トリエン－１２－イル]メチル]－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－３－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]イソインドール－１，３－ジオン

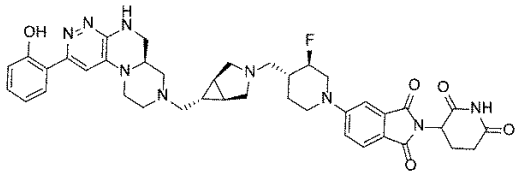
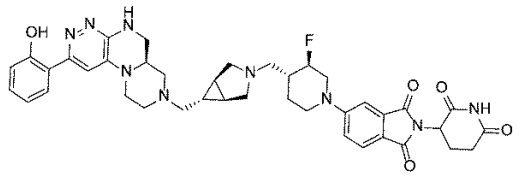
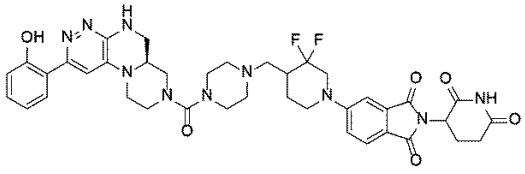
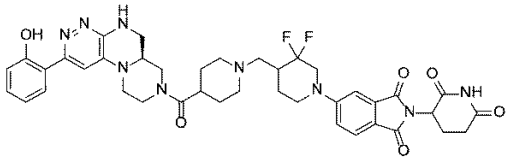
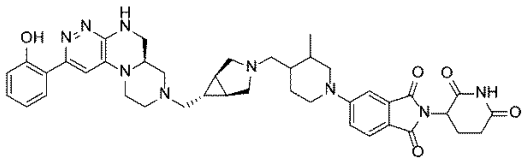
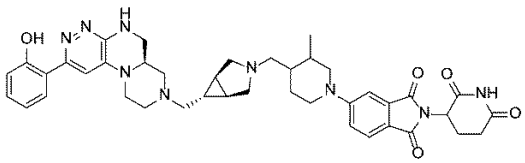
【表１－２９】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
187		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－[[４－[[４－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]メチル]イソインドール－１，３－ジオン
188		５－[３，３－ジフルオロ－４－[[６－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル]メチル]－３－アザビシクロ[３．２．０]ヘプタン－３－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン
189		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－[６－[[４－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]メチル]－３－アザビシクロ[４．１．０]ヘプタン－３－イル]イソインドール－１，３－ジオン
190		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－[（１Ｓ，５Ｒ）－６－[４－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]－３－アザビシクロ[３．２．０]ヘプタン－３－イル]イソインドール－１，３－ジオン
191		５－[３，３－ジフルオロ－４－[[４－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]メチル]ピロリジン－１－イル]－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン
192		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－[（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－[[（１Ｓ，５Ｒ）－６－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル]メチル]－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－３－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]イソインドール－１，３－ジオン

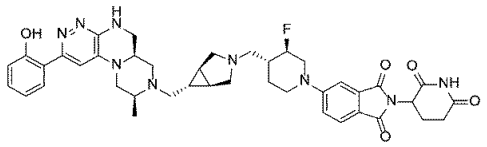
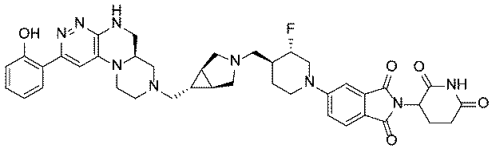
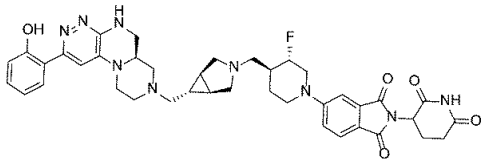
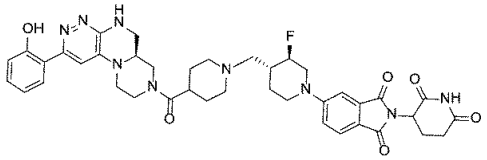
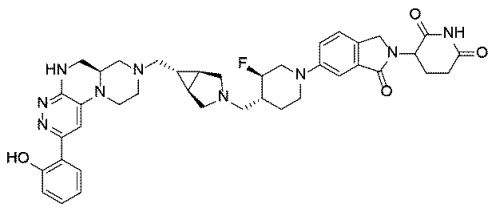
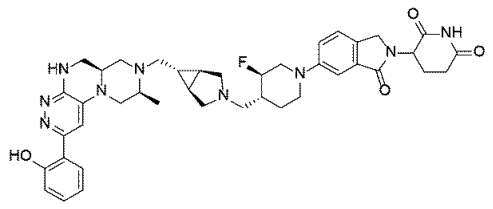
【表１－３０】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
193		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
194		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
195		５－［３，３－ジフルオロ－４－［［４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］ピペラジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン
196		５－［３，３－ジフルオロ－４－［［４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン
197		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－３－メチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
198		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－３－メチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

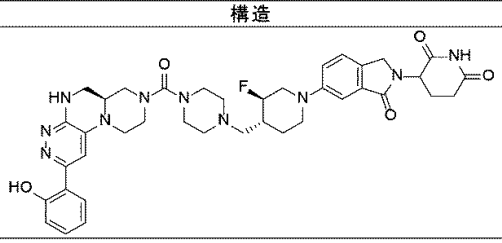
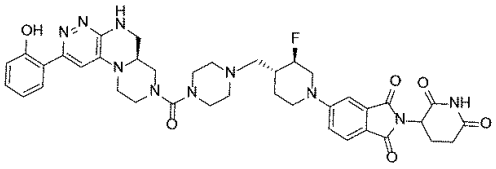
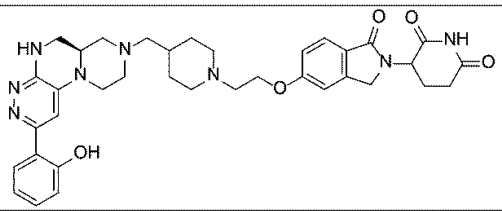
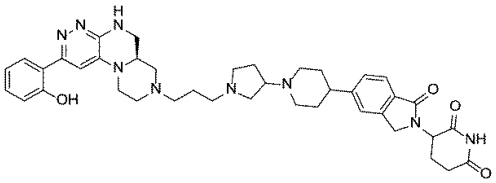
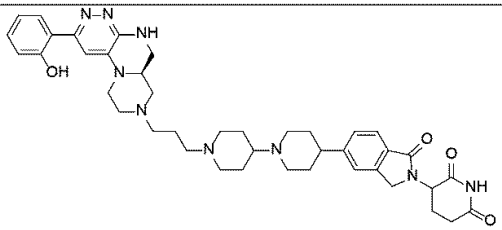
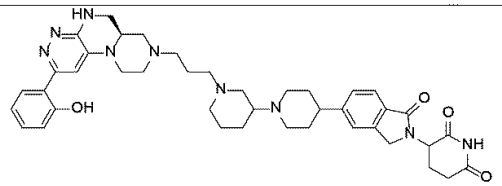
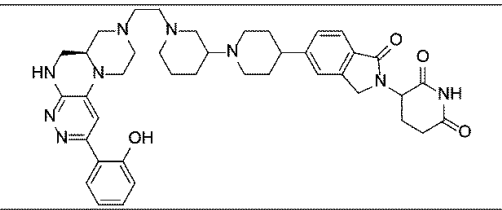
【表１－３１】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
199		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ，１３Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１３－メチル－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
200		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
201		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
202		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン
203		３－（６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
204		３－［５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ，１３Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１３－メチル－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン

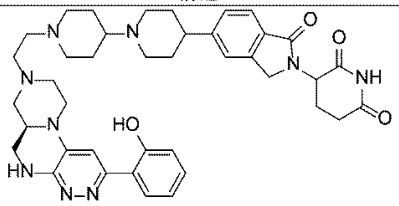
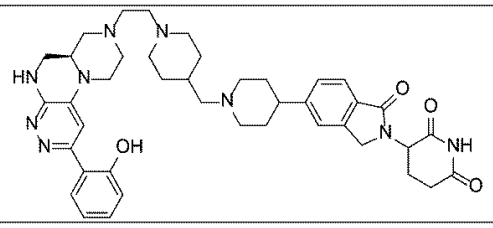
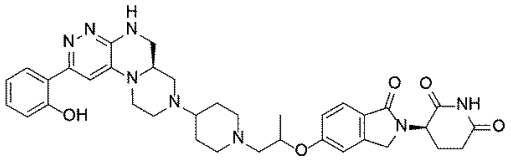
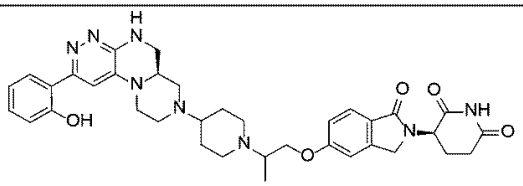
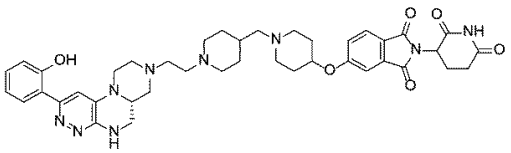
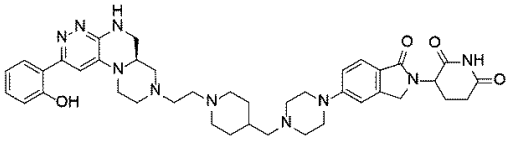
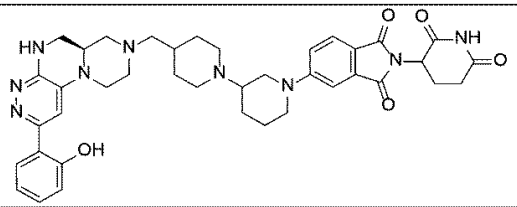
【表１－３２】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
205		３－[５－[(３Ｒ，４Ｒ)－３－フルオロ－４－[[４－[(１０Ｓ)－４－(２－ヒドロキシフェニル)－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－カルボニル]ピペラジン－１－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－２－イル]ピペリジン－２，６－ジオン
206		２－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－[(３Ｒ，４Ｒ)－３－フルオロ－４－[[４－[(１０Ｓ)－４－(２－ヒドロキシフェニル)－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２(７)，３，５－トリエン－１２－カルボニル]ピペラジン－１－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]イソインドール－１，３－ジオン
207		３－(５－(２－(４－(((Ｓ)－２－(２－ヒドロキシフェニル)－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル)メチル)ピペリジン－１－イル)エトキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン
208		３－(５－(１－(１－(３－((Ｓ)－２－(２－ヒドロキシフェニル)－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル)プロピル)ピロリジン－３－イル)ピペリジン－４－イル)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン
209		３－(５－(１’－(３－((Ｓ)－２－(２－ヒドロキシフェニル)－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル)プロピル)－[１，４’－ビピペリジン]－４－イル)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン
210		３－(５－(１’－(３－((Ｓ)－２－(２－ヒドロキシフェニル)－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル)プロピル)－[１，３’－ビピペリジン]－４－イル)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン
211		３－(５－(１’－(２－((Ｓ)－２－(２－ヒドロキシフェニル)－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル)エチル)－[１，３’－ビピペリジン]－４－イル)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン

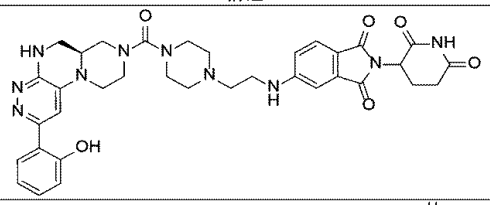
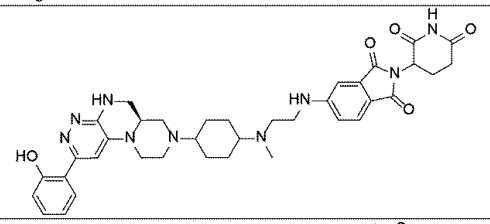
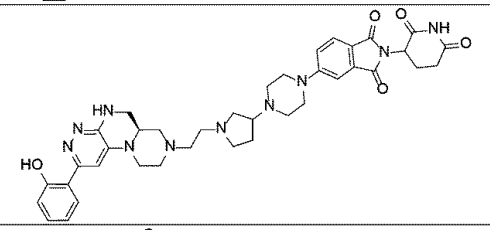
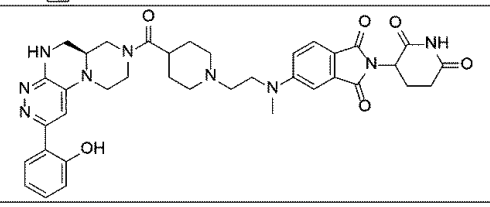
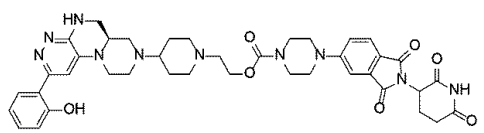
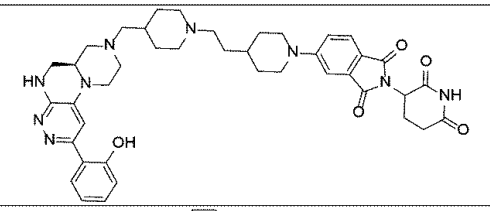
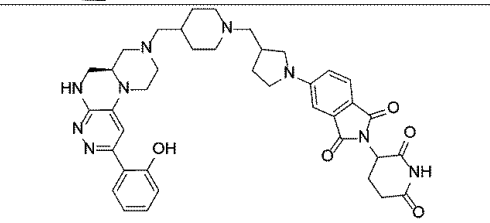
【表１－３３】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
212		3－(5－(1'－(2－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)エチル)－[1，4'－ビピペリジン]－4－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
213		3－(5－(1－((1－(2－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)エチル)ピペリジン－4－イル)メチル)ピペリジン－4－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
214		(3R)－3－(5－((1－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)プロパン－2－イル)オキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
215		(3R)－3－(5－(2－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－pyrazin o[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)プロポキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
216		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－((1－((1－(2－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)エチル)ピペリジン－4－イル)メチル)ピペリジン－4－イル)オキシ)イソインドリン－1，3－ジオン
217		3－(5－(4－((1－(2－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)エチル)ピペリジン－4－イル)メチル)ピペラジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
218		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－[1，3'－ビピペリジン]－1'－イル)イソインドリン－1，3－ジオン

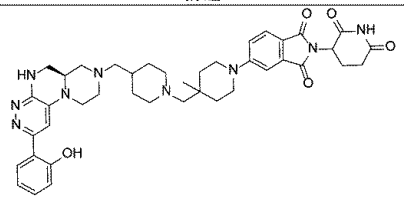
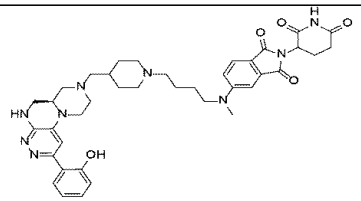
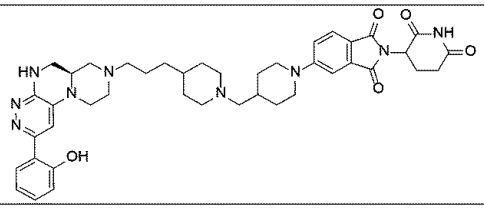
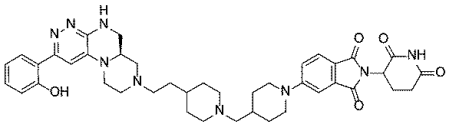
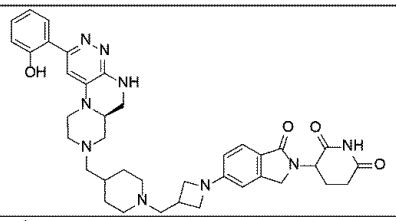
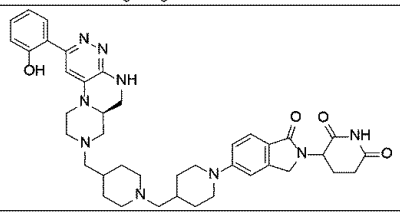
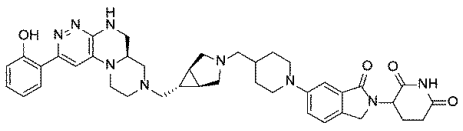
【表１－３４】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
219		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン
220		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン
221		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（１－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
222		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン
223		２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル　４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート
224		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
225		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピロリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

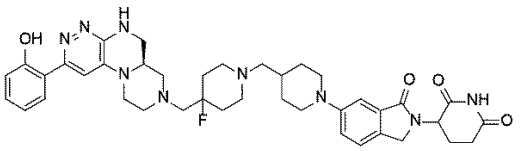
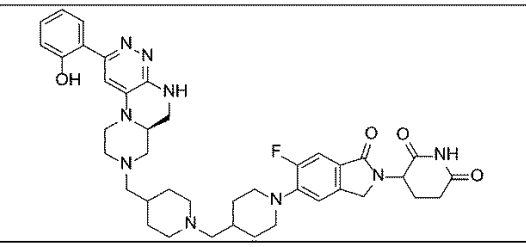
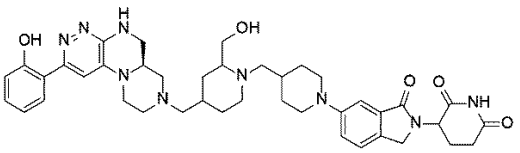
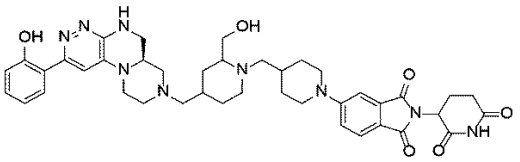
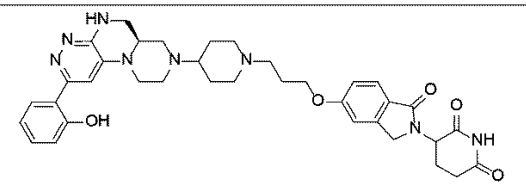
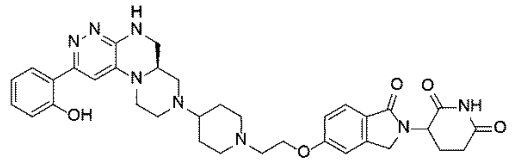
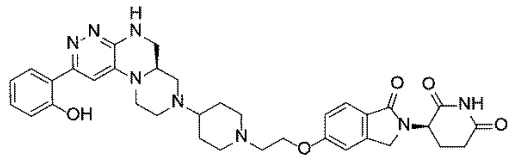
【表１－３５】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
226		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
227		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（４－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）ブチル）（メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン
228		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
229		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
230		３－（５－（３－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
231		３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
232		３－（６－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

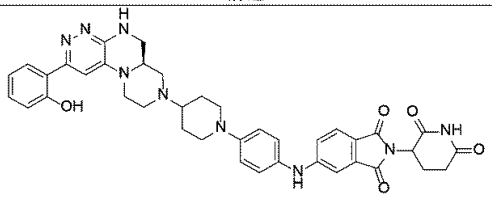
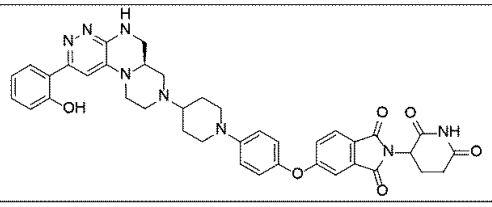
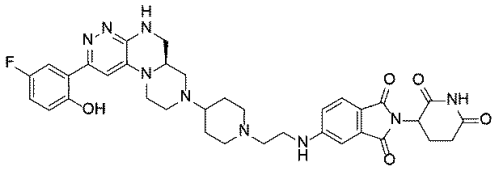
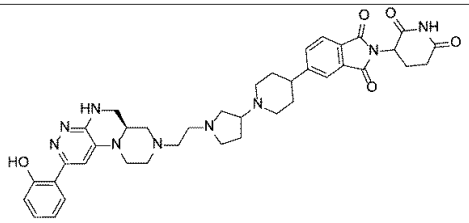
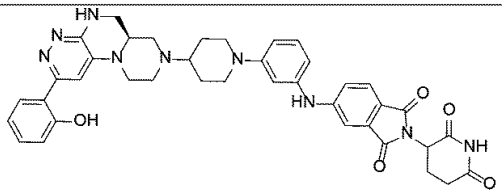
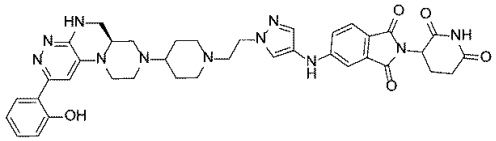
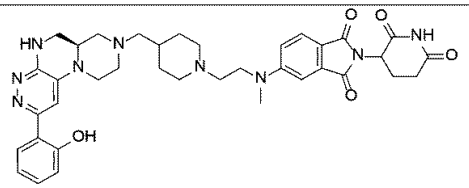
【表１－３６】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
233		３－（６－（４－（（４－フルオロ－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
234		３－（６－フルオロ－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
235		３－（６－（４－（（２－（ヒドロキシメチル）－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
236		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（２－（ヒドロキシメチル）－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
237		３－（５－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
238		３－（５－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
239		（Ｒ）－３－（５－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

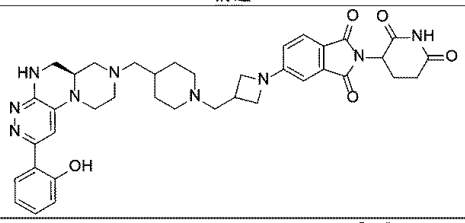
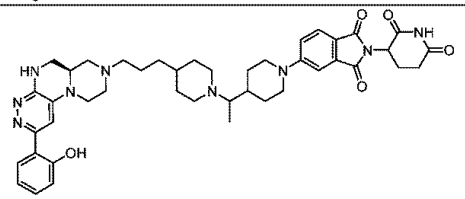
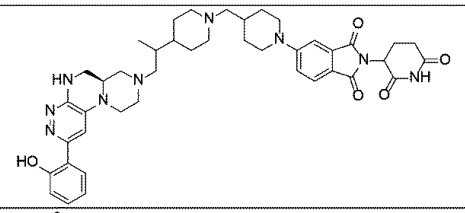
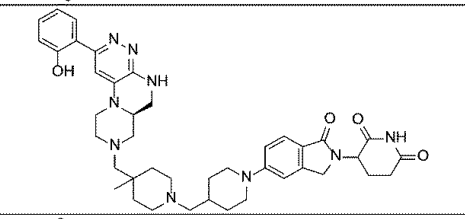
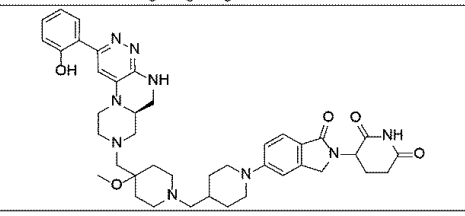
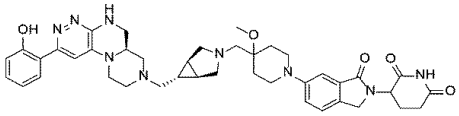
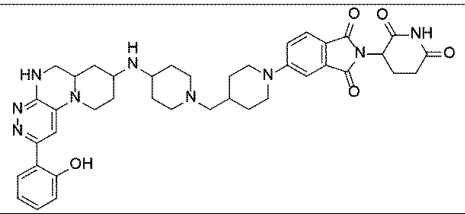
【表１－３７】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
240		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（４－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン
241		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）フェノキシ）イソインドリン－１，３－ジオン
242		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン
243		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（１－（１－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピロリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
244		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン
245		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン
246		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン

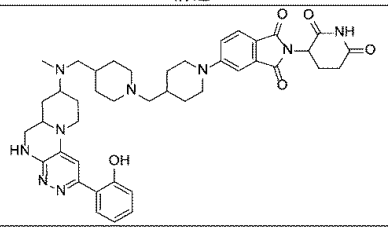
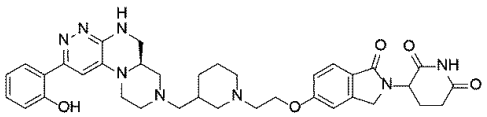
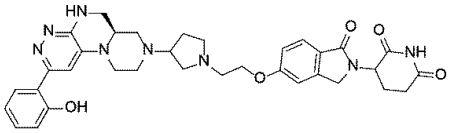
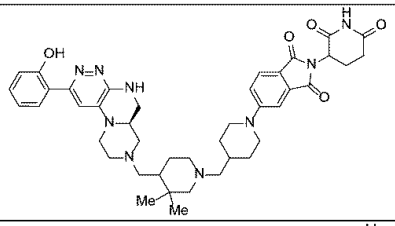
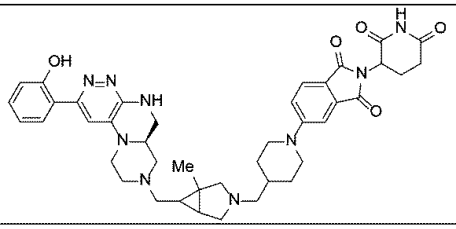
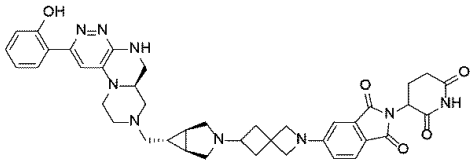
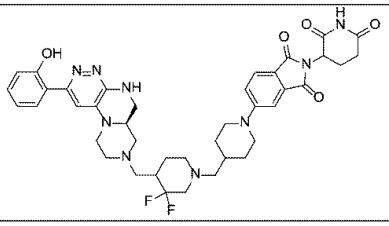
【表１－３８】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
247		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
248		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（１－（４－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ｐ ｙｒｉｄａｚｉｎ－８－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
249		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロパン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
250		３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
251		３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－４－メトキシピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
252		３－（６－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－４－メトキシピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
253		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

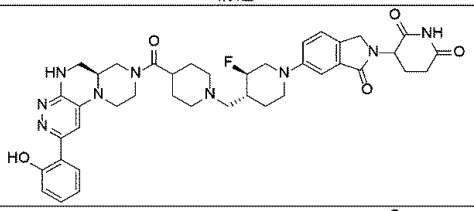
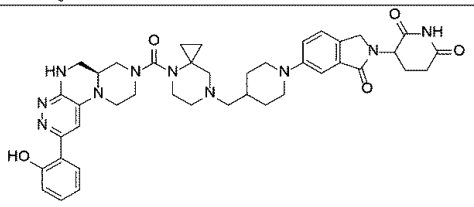
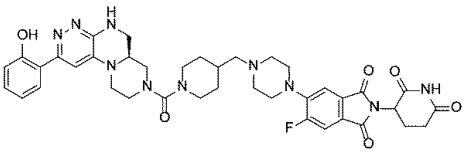
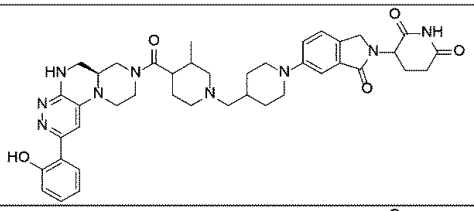
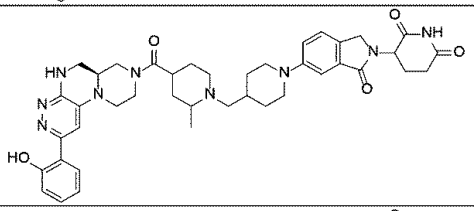
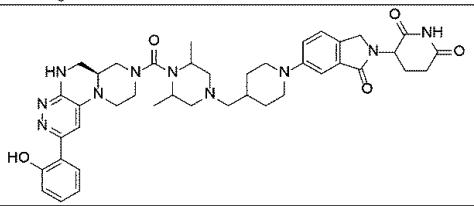
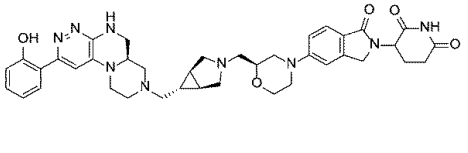
【表１－３９】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
254		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((4－(((2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピリド[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)(メチル)アミノ)メチル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
255		3－(5－(2－(3－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)エトキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
256		3－(5－(2－(3－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピロリジン－1－イル)エトキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン
257		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3，3－ジメチルピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
258		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－1－メチル－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
259		2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(6－((1R，5S，6s)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)－2－アザスピロ[3．3]ヘプタン－2－イル)イソインドリン－1，3－ジオン
260		5－(4－((3，3－ジフルオロ－4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)イソインドリン－1，3－ジオン

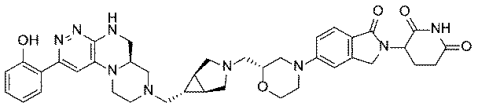
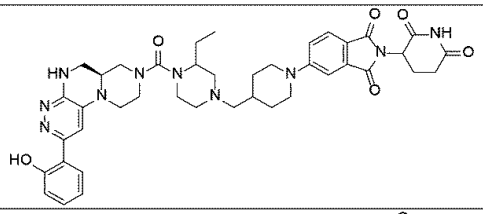
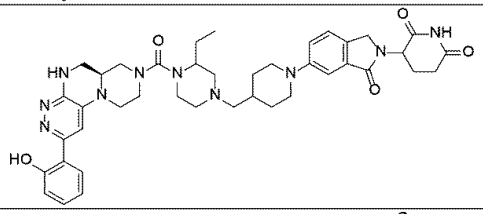
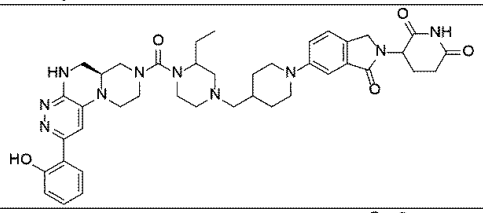
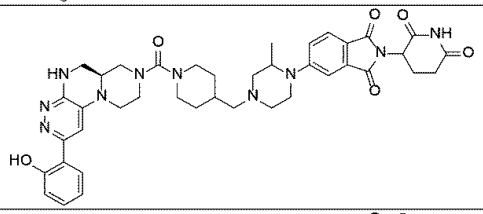
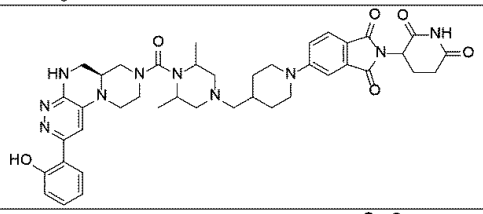
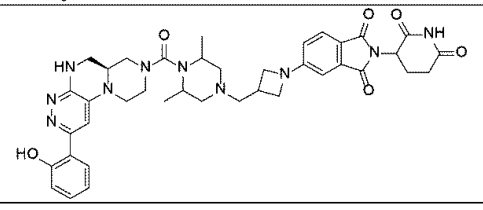
【表１－４０】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
261		３－（６－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
262		３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
263		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－（４－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
264		３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３－メチルピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
265		３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－２－メチルピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
266		３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
267		３－（５－（（Ｓ）－２－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）モルホリノ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

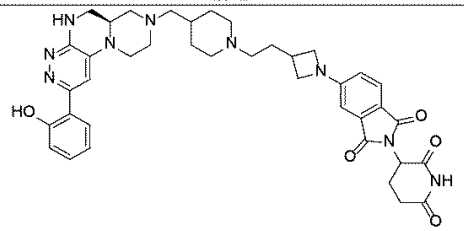
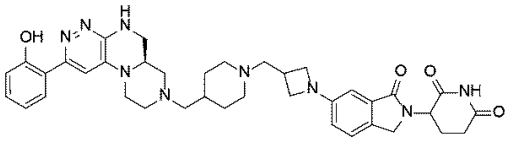
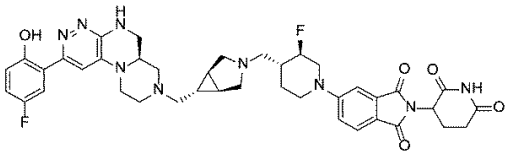
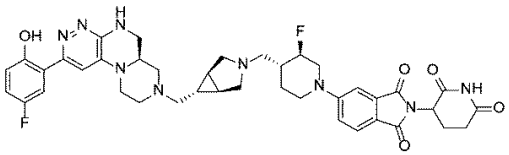
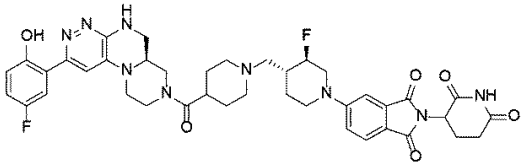
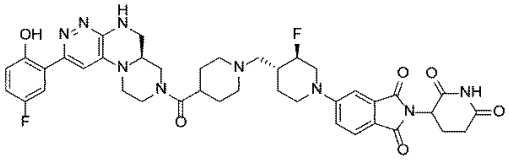
【表１－４１】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
268		３－（５－（（Ｒ）－２－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）モルホリノ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
269		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（３－エチル－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
270		３－（６－（４－（（３－エチル－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
271		３－（６－（４－（（３－エチル－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
272		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
273		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
274		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

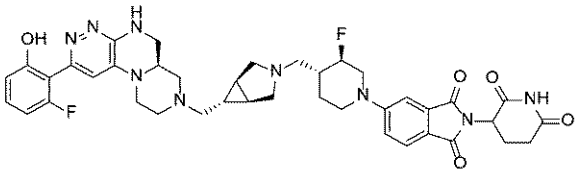
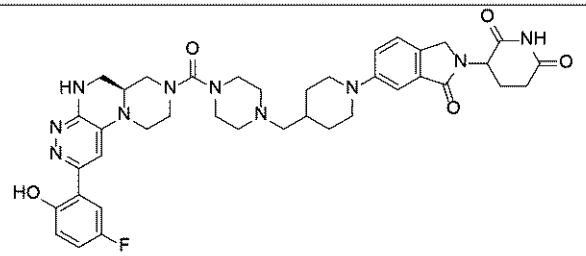
【表１－４２】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
275		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
276		３－（６－（３－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
277		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
278		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
279		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（４－（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
280		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（４－（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【表１－４３】

（表１の続き）

実施例	構造	名称
281		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
282		３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【０３７３】

本発明の化合物は、文献で公知の多数の調製反応を用いて調製することができる。以下のスキームは、本発明の化合物の調製に関連する一般的なガイダンスを提供する。当業者は、本発明の様々な化合物を調製するために、有機化学の一般的知識を使用して、スキームに示される調製を改変又は最適化することができることを理解するであろう。本発明の化合物を調製するための例示的な合成方法は、以下のスキームにおいて提供される。

【０３７４】

以下の実施例は、本開示内で説明される概念のいくつかを説明するために提供される。実施例は実施形態を提供すると考えられるが、本明細書に記載されるより一般的な実施形態を限定すると考えられるべきではない。

【０３７５】

実施例

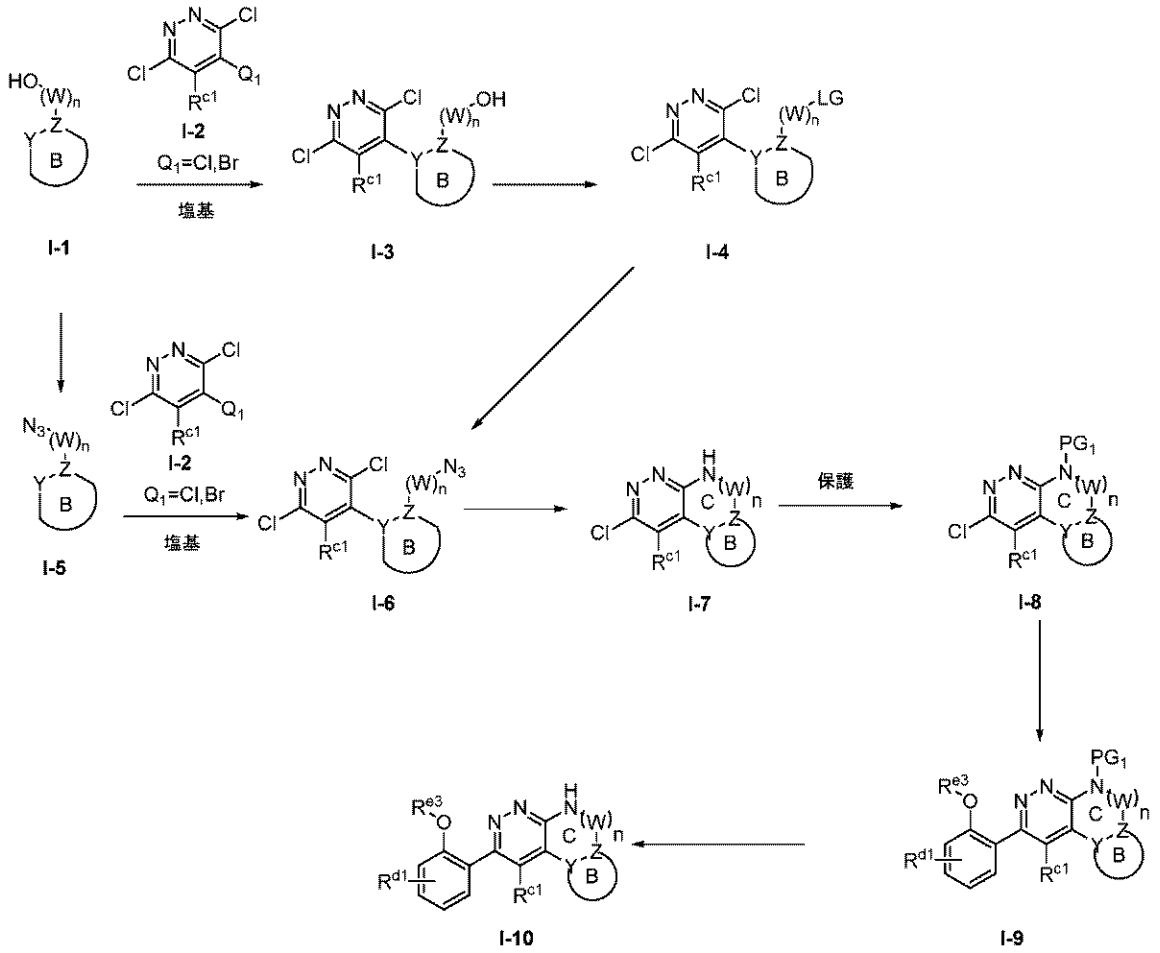
一般的合成手順

本明細書に記載の化合物を、以下の合成スキーム及び一般的な合成手順に従って調製してもよい。

【０３７６】

スキームＩ

【化６１】

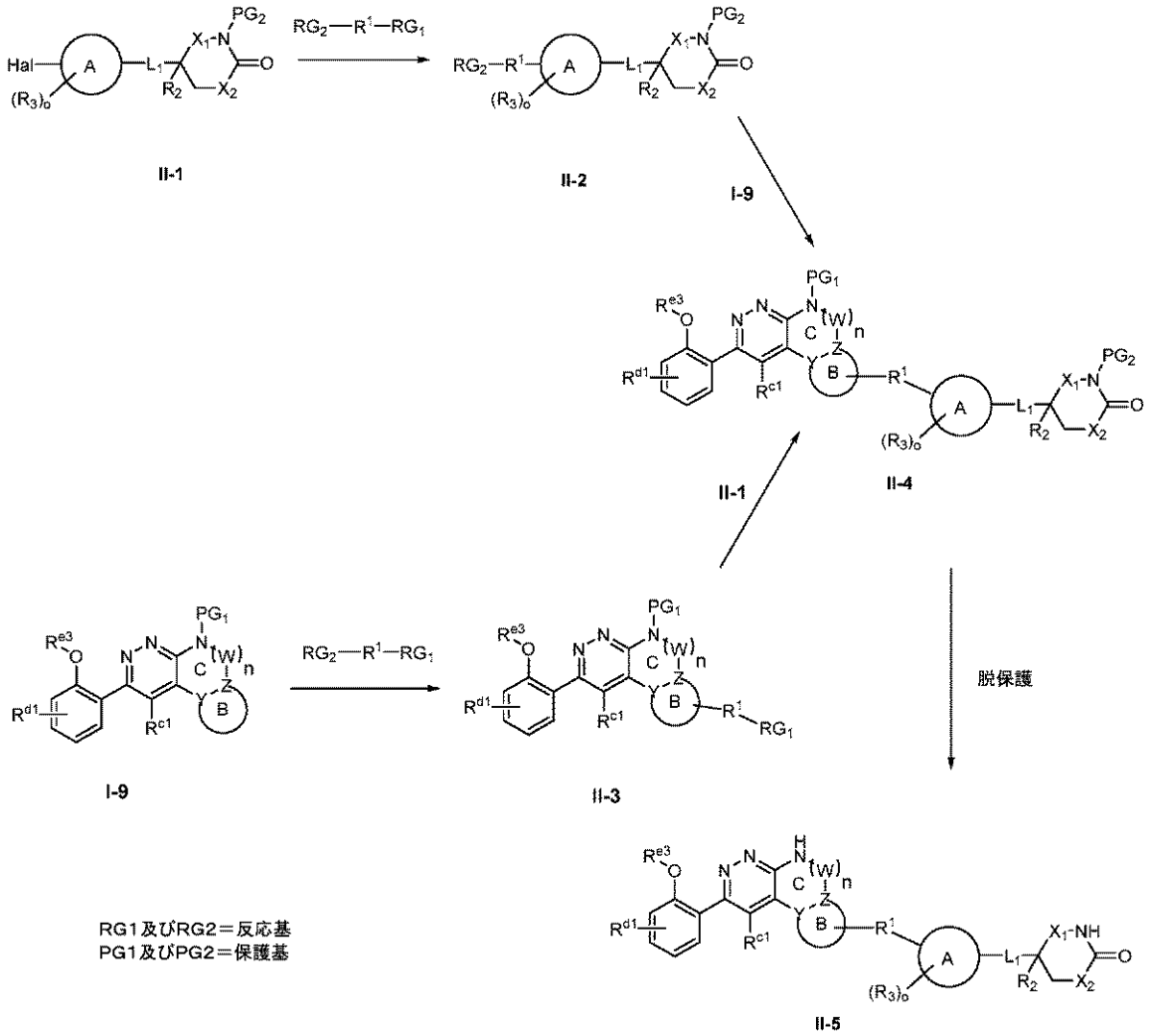


式Ｉ－１０の化合物は、例えば、スキームＩに示される順序を用いて合成することができる。塩基（例えば、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、ＤＩＰＥＡ）の存在下、高温でのＩ－１と化合物Ｉ－２との間のS_NAr反応により、アルコールＩ－３を得ることができる。適切な条件下（限定されないが、$SOCl_2$、又はCBr_4／PPh_3、又は$MsCl$／Et_3Nによる処理等）でＩ－３のヒドロキシル基を脱離基（ＬＧ）に変換すると、化合物Ｉ－４，を得ることができ、これをNaN_3を用いて対応するアジドＩ－６に変換することができる。あるいは、化合物Ｉ－１は、PPh_3／NaN_3／ＤＥＡＤで処理するとアジドＩ－５に変換することができる。塩基の存在下でのＩ－５と化合物Ｉ－２との間のS_NAr反応により、化合物Ｉ－６を得ることができる。PPh_3又はＰｄ／H_2を使用する化合物Ｉ－６のアジド基の対応するアミンへの還元、続く分子内環化により、化合物Ｉ－７を得ることができる。－ＮＨ基を適切な基（例えば、Ｂｏｃ、ＳＥＭ、Ｂｎ等）で保護すると、化合物Ｉ－８を得ることができ、これを適切なボロン酸又はエステル（例えば、２－ヒドロキシ－フェニルボロン酸）を用いて標準的な鈴木条件下（例えば、限定されないが、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）又は［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）等のパラジウム触媒の存在下で、ジクロロメタン及び塩基（例えば、炭酸塩塩基）と錯体を形成する）で化合物Ｉ－９に変換することができる。保護基の除去により、化合物Ｉ－１０を得ることができ、ここで、Ｗ、Ｙ、Ｚ、Ｂ、Ｃ、ｎ、R^{c1}、R^{d1}、及びR^{e3}は、本明細書中及び上で定義されている通りである。

【０３７７】

スキームＩＩ

【化６２】

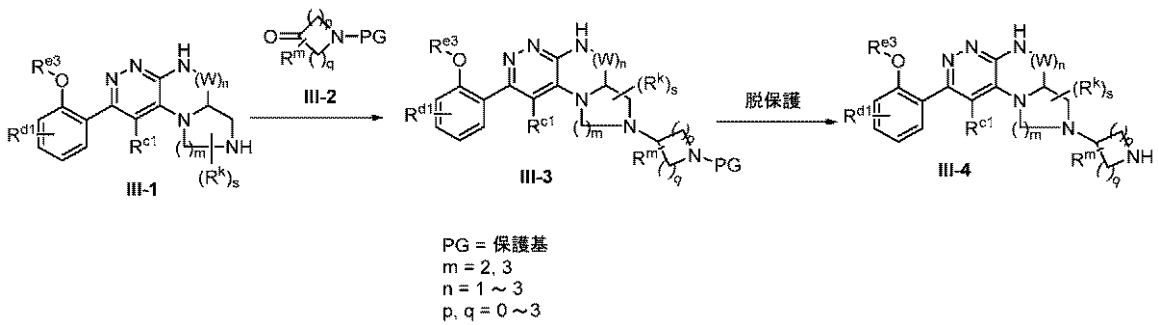


式ＩＩ－５の化合物は、例えば、スキームＩＩに示される順序を用いて合成することができる。適切な合成方法（限定されないが、S_NAr反応、鈴木カップリング、ブッフバルト反応、又は銅（Ｉ）触媒アルキニル化等）を用いた化合物ＩＩ－１とR_1とのカップリングにより、化合物ＩＩ－２を得ることができる。化合物Ｉ－８を、適切な合成方法（限定されないが、S_N2反応、S_NAr反応、還元的アミノ化、ブッフバルト反応、アミド形成、光延反応、オレフィンメタセシス等）を使用して導入して、化合物ＩＩ－４を得ることができる。あるいは、ＩＩ－４の合成は、Ｉ－９をR_1とカップリングさせた後、上述の適切な合成方法を用いてＩＩ－１を導入することによって達成することができる。保護基の除去により、式ＩＩ－５の化合物を得ることができ、ここで、Ｗ、Ｂ、Ｃ、Ｙ、Ｚ、Ｘ、X_1、X_2、L_1、ｎ、ｏ、R^1、R_2、R_3、R^{c1}、R^{d1}、及びR^{e3}は、本明細書及び上記に定義されている通りである。

【０３７８】

スキームＩＩＩ

【化６３】

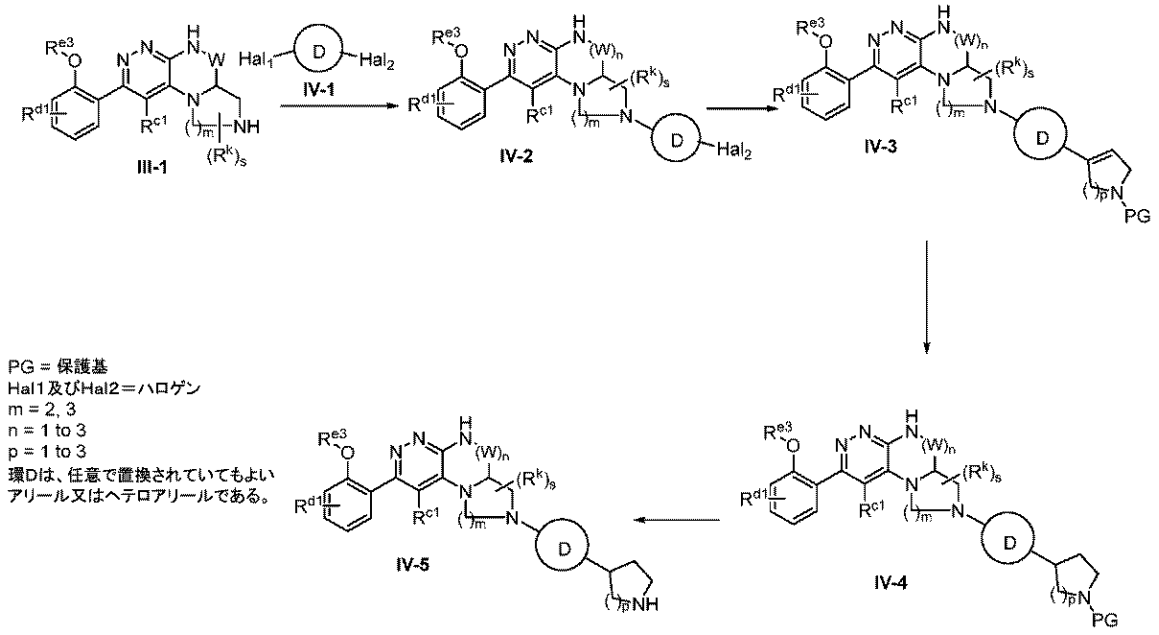


式ＩＩＩ－４の化合物は、例えば、スキームＩＩＩに示される順序を用いて合成することができる。還元条件下（例えば、$NaBH_3CN$）での化合物ＩＩＩ－１とＩＩＩ－２との間の還元的アミノ化により、化合物ＩＩＩ－３を得ることができる。標準条件下での保護基の除去（例えば、ＰＧ＝Ｂｏｃ、ＴＦＡで脱保護）により、式ＩＩＩ－４の化合物を得ることができ、ここで、Ｗ、Ｘ、Ｑ、ｍ、ｎ、ｐ、ｑ、R^{c1}、R^{d1}、R^{m}、R^{k}及びR^{e3}は本明細書及び上記で定義されている通りである。

【０３７９】

スキームＩＶ

【化６４】

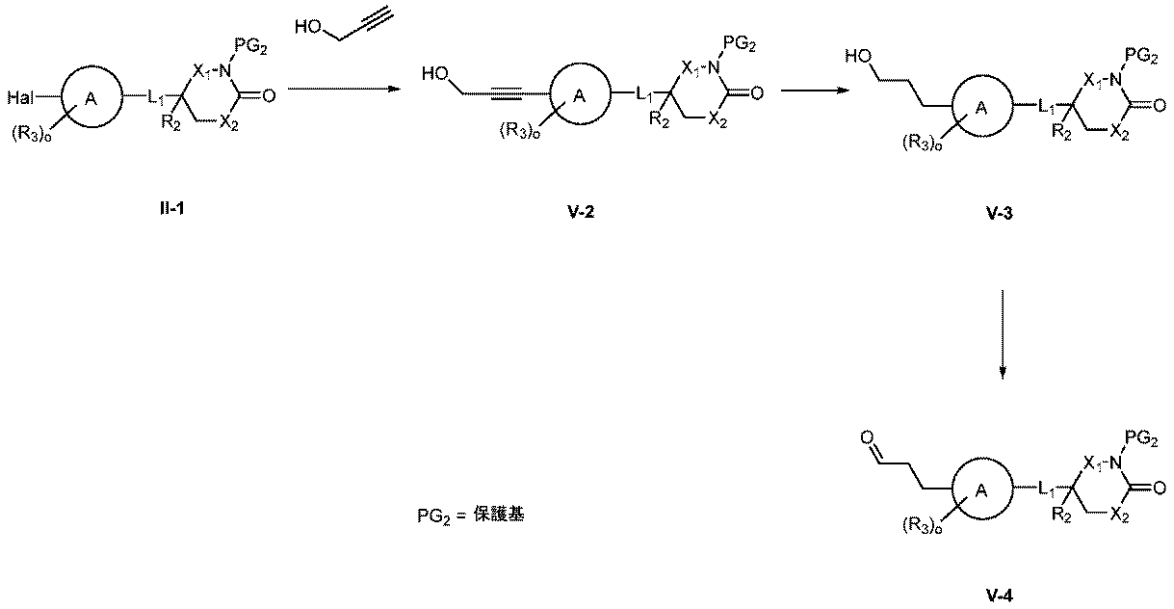


式ＩＶ－５の化合物は、例えば、スキームＩＶに示される順序を用いて合成することができる。化合物ＩＩＩ－１と５－ブロモ－２－クロロ－ピリミジンとの間のS_NAr反応により、化合物ＩＶ－２を得ることができる。以下の鈴木反応により、化合物ＩＶ－３を得ることができる。適切な条件下でのアルケンの還元（例えば、Ｐｄ／Ｃ触媒水素化）、続く保護基の除去（例えば、ＰＧ＝Ｂｏｃ、ＴＦＡで脱保護）により、式ＩＶ－５の化合物を得ることができ、ここで、Ｗ、Ｄ、ｍ、ｎ、ｐ、ｓ、R^{c1}、R^{d1}、R^{k}及びR^{e3}は、本明細書中及び上で定義されている通りである。

【０３８０】

スキームＶ

【化６５】

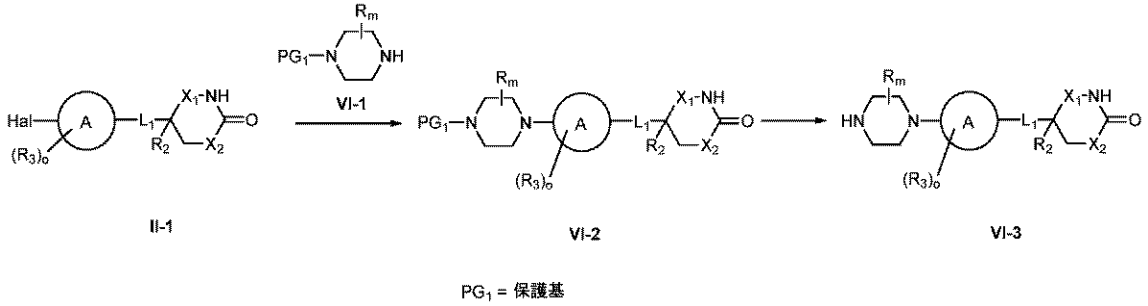


式Ｖ－４の化合物は、例えば、スキームＶに示される順序を使用して合成することができる。化合物ＩＩ－１のＣｕ（Ｉ）触媒アルキニル化により、化合物Ｖ－２を得ることができる。適切な条件下でのアルキンの還元（例えば、Ｐｄ／Ｃ触媒水素添加）、続いて水酸基の酸化（例えば、デス－マーチン又はＴＥＭＰＯ）により、式Ｖ－４のアルデヒドが得られ、ここで、X_1、X_2、L_1、ｏ、R_2及びR_3触媒は、本明細書において及び上記で定義されている通りである。

【０３８１】

スキームＶＩ

【化６６】

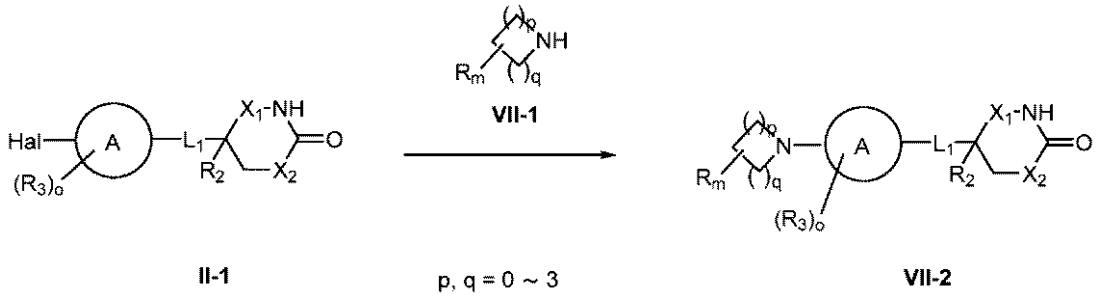


式ＶＩ－３の化合物は、例えば、スキームＶＩに示される順序を使用して合成することができる。合成方法（限定されないが、S_NAr反応、ブッフバルト反応等）を使用する化合物ＩＩ－１とＶＩ－１との間のカップリングにより、化合物ＶＩ－２を得ることができる。保護基の除去により、式ＶＩ－３の化合物を得ることができ、ここで、X_1、X_2、L_1、ｏ、R_2、R_m、及びR_3は、本明細書及び上記に定義されている通りである。

【０３８２】

スキームＶＩＩ

【化６７】

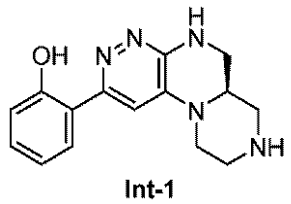


式ＶＩＩ－２の化合物は、例えば、スキームＶＩＩに示される順序を用いて合成することができる。合成方法（限定されないが、ＳＮＡｒ反応、ブッフバルト反応等）を用いた化合物ＩＩ－１とＶＩＩ－１との間のカップリングにより、化合物ＶＩＩ－２を得ることができ、式中、X_1、X_2、L_1、ｏ、ｐ、ｑ、R_2、R_m及びR_3は本明細書及び上記に定義されている通りである。

【０３８３】

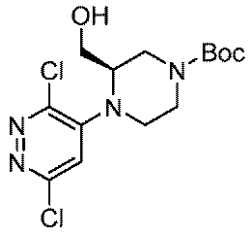
中間体１（Ｉｎｔ－１）：（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（Ｉｎｔ－１）

【化６８】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－３－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

【化６９】

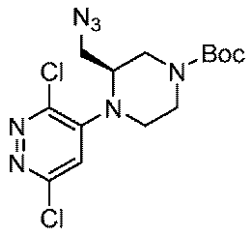


３，４，６－トリクロロピリダジン（５．７ｇ、３１．０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２４ｍＬ）中の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．９５ｍＬ、３４．２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７．１ｇ、３２．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を８０℃で一晩撹拌した。反応物を４５°Ｃに冷却し、水（１７ｍＬ）をゆっくり添加した。得られた透明な溶液を、沈殿物が形成されるまで３５°Ｃで３０分間撹拌した。別の分量の水２３ｍＬをゆっくり投入し、混合物を０℃で更に１時間撹拌した。混合物を濾過し、得られた固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチルＲ－４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－３－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８．５ｇ、収率７５．３％）を灰白色固体として得た。$C_{14}H_{21}Cl_2N_4O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６３．１；実測値：３６３．１．

【０３８４】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（アジドメチル）－４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

【化７０】

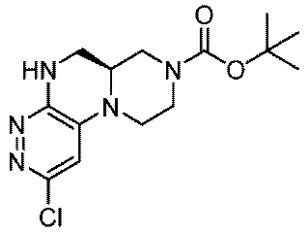


ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－３－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５．４５ｇ、１５ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（４．７２ｇ、１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（３．５４ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）及びＤＰＰＡ（３．９ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。次いで、反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブライン及び水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ－３－（アジドメチル）－４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１９．４ｇ、収率１００％）を得て、これを更に精製せずに使用した。収率１００％、純度３０％と仮定する。$C_{14}H_{20}Cl_2N_7O_2$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８８．１；実測値：３８８．０．

【０３８５】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－クロロ－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレートの合成

【化７１】

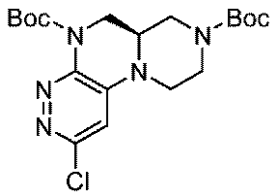


粗ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（アジドメチル）－４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（純度３０％、２０．３ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）中の撹拌溶液に、トリフェニルホスフィン（４．９４ｇ、１８．８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を６０℃で３時間撹拌した。水（２０ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８．２ｍＬ、４７．１ｍｍｏｌ）を順次加えた。２０時間後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）で希釈した。水層を分離し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－クロロ－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート（３．１ｇ、収率６０％）を灰白色の固体として得た。$C_{14}H_{21}ClN_5O_2$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３２６．１；実測値：３２６．２．

【０３８６】

工程４：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－クロロ－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５，８（６Ｈ）－ジカルボキシレートの合成

【化７２】

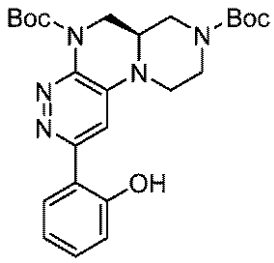


ＤＣＭ（１２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－クロロ－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート（３．１ｇ、９．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔブチルジカーボネート（６．２３ｇ、２８．６ｍｍｏｌ）及び４－（ジメチルアミノ）ピリジン（１．１６ｇ、９．５２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。１時間後、反応物をＤＣＭ（１２０ｍＬ）及び飽和NH_4Cl溶液（５０ｍＬ）で希釈した。更に１時間後、水層を分離し、ＤＣＭで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－クロロ－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５，８（６Ｈ）－ジカルボキシレート（３．９ｇ、収率９６％）を得た。$C_{19}H_{29}ClN_5O_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２６．２；実測値：４２６．３．

【０３８７】

工程５：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５，８（６Ｈ）－ジカルボキシレートの合成

【化７３】



１，４－ジオキサン（１１０ｍＬ）中のジ－ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－クロロ－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５，８（６Ｈ）－ジカルボキシレート及び２－ヒドロキシフェニルボロン酸（１．９４ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）の溶液に、カリウムカーボネート（３．８９ｇ、２８．２ｍｍｏｌ）及びジクロロメタンとの錯体である［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）（０．５８ｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を１０５℃で１８時間撹拌した。反応物を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーSiO_2、２００～３００メッシュ、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝２／１）によって精製して、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５，８（６Ｈ－ジカルボキシレート（２．６ｇ、５．４ｍｍｏｌ、収率７６．３％）を白色固体として得た。$C_{25}H_{34}N_5O_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８４．３；実測値：４８４．３．

【０３８８】

工程６：（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

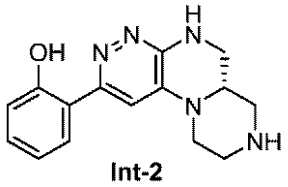
ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ，７，９，１０

－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５，８（６Ｈ－ジカルボキシレート（１．３ｇ、２．６９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（４．１ｍＬ）を室温で加えた。１時間後、反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。残留物をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１／６、４００ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（８０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を３０℃で３０分間撹拌した。水層を分離し、ＭｅＯＨＤＣＭ（１／６、８０ｍＬ×４回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（７００ｍｇ、収率９２％）をベージュ色の固体として得た。Ｃ$_{15}$Ｈ$_{18}$Ｎ$_5$Ｏに対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２８４．２；実測値：２８４．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，）δ１４．８（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｓ，２Ｈ），６．８３－６．８６（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．００－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．３３（ｍ，１Ｈ）。

【０３８９】

中間体２：（Ｓ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（Ｉｎｔ－２）

【化７４】



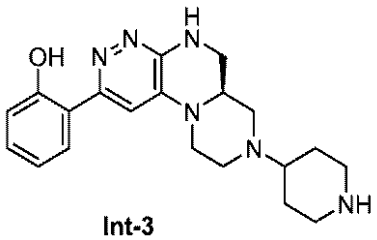
Int-2

中間体１について記載したものと同様の手順を用い、工程１において、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレートを用い、表題化合物を調製した。Ｃ$_{15}$Ｈ$_{18}$Ｎ$_5$Ｏに対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値：［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２８４．２；実測値：２８４．１．

【０３９０】

中間体３：（Ｓ）－２－（８－（ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（Ｉｎｔ－３）

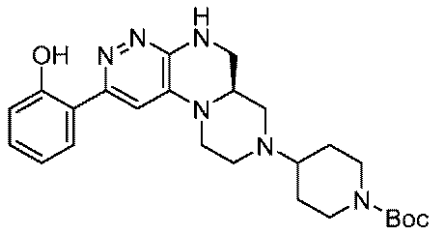
【化７５】



Int-3

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化７６】



（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（３５０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ－ピペリドン（１．２３ｇ、６．１８ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍＬ）中の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２３３ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）及び酢酸（７４．２ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮乾固した。粗残留物をカラムクロマトグラフィーSiO_2、２００～３００メッシュサイズ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１／２０）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３８０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、収率６５．９％）を固体として得た。$C_{25}H_{35}N_6O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４６７．３；実測値：４６７．２．

【０３９１】

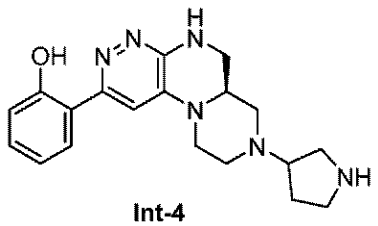
工程２：（Ｓ）－２－（８－（ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌのＤＣＭ（３ｍＬ）中の溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（３．０ｍＬ）を室温で加えた。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮乾固して、粗Ｓ－２－（８－（ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１５０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、収率９５．５％）を得て、これを更に精製することなく次の工程において使用した。$C_{20}H_{27}N_6O$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６７．２；実測値：３６７．２．

【０３９２】

中間体４：２－（（６ａＳ）－８－（ピロリジン－３－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（Ｉｎｔ－４）

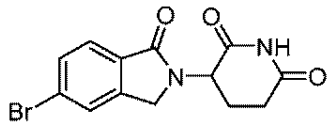
【化７７】



Int-4

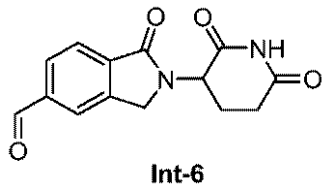
中間体３について記載される手順と同様の手順を用いて、工程１においてＢｏｃ－ピペリドンの代わりにＢｏｃ－３－ピロリジノンを用いて、表題化合物を調製した。$C_{19}H_{25}N_6O$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３５３．２；実測値：３５３．３．

【０３９３】
中間体５：３－（６－ブロモ－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉｎｔ－５）
【化７８】



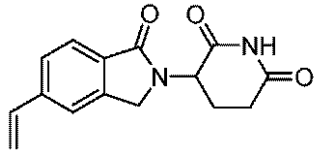
Int-5

メチル４－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾエート（３．０８ｇ、１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中の溶液に、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（Ａｃｃｅｌａ、カタログ番号：ＳＹ０３０４２９、１．８１ｇ、１１ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４．１５ｇ、３０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で２０時間加熱した。反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮乾固した。水（５０ｍＬ）を残留物に加え、混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで濾過した。得られた固体をＥｔＯＡｃで洗浄して、３－（６－ブロモ－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２．１ｇ、収率６５％）を淡灰色固体として得た。$C_{13}H_{12}BrN_2O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３２３．０；実測値：３２３．１．
【０３９４】
中間体６：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－カルバルデヒド（Ｉｎｔ－６）
【化７９】



Int-6

工程１：３－（１－オキソ－５－ビニルインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの合成
【化８０】



３－（６－ブロモ－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、ジクロロメタンとの錯体である［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）（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（８３ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（３０２ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．４ｍＬ）中の混合物を、N_2下、８０℃で１６時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、水（３０ｍＬ）を添加した。反応混合物をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１／６）で抽出し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、０～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３－（１－オキソ－５－ビニルイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０ｍｇ、収率９６％）を橙色固体として得た。$C_{15}H_{15}N_2O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２７１．１；実測値：２７１．１．
【０３９５】

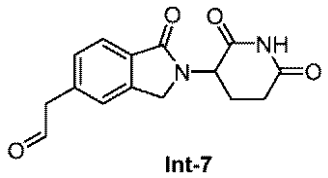
工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－カルバルデヒドの合成

３－（１－オキソ－５－ビニルイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中溶液に、０℃で過ヨウ素酸ナトリウム（２２２ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）及びオスミウム酸カリウム（８．６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、続いて２，６－ルチジン（６０μＬ、０．５２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を０℃で１時間撹拌し、次いで水で希釈し、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１／６）で抽出し、合わせた有機相をNa_2SO_3及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、０％～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－カルバルデヒド（４５ｍｇ、収率６４％）を淡黄色固体として得た。$C_{14}H_{13}N_2O_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２７３．１；実測値：２７３．２．

【０３９６】

中間体７：２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アセトアルデヒド（Ｉｎｔ－７）

【化８１】



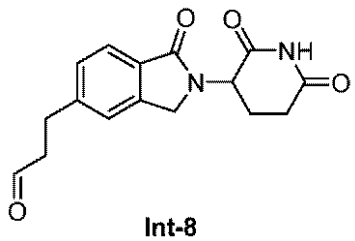
Int-7

N_2雰囲気下で、Ｐｄ（ｔ－Bu_3P）$_2$（１５８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及び無水フッ化亜鉛（３２０ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）を含有する５ｍＬバイアルに、ＤＭＦ（４ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１５分間撹拌した。ＤＭＦ（４ｍＬ）中の３－（６－ブロモ－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を加え、続いて、ビニルオキシ－トリメチルシラン（０．９２ｍＬ、６．１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１時間加熱し、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１／６、４０ｍＬ）で希釈し、水で洗浄し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨで２回抽出し、次いでブラインで洗浄した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させた。濾液を減圧下に濃縮し、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アセトアルデヒド（１０８ｍｇ、収率６１％）を得た。$C_{15}H_{15}N_2O_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２８７．１；実測値：２８７．２．

【０３９７】

中間体８：３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）プロパナール（Ｉｎｔ－８）．

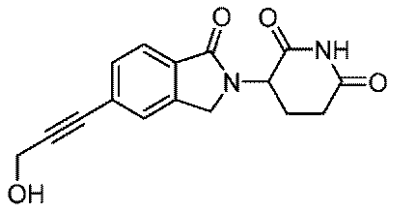
【化８２】



Int-8

工程１：３－（５－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化８３】

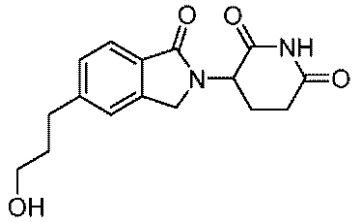


N_2下で、３－（６－ブロモ－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１６８．０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（９．９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（３７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の混合物を含有するセプタムキャップ付き４ｍＬバイアルに、ＤＭＦ（３ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．９ｍＬ、５．２ｍｍｏｌ）を投入した。混合物をN_2で３分間連続的にスパージし、プロパ－２－イン－１－オール（９０μＬ、１．５６ｍｍｏｌ）をスパージ中に１分間投入した。混合物を６０℃で２０時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１／６、３０ｍＬ）で希釈し、セライトの短いパッドを通して濾過した。得られた濾過物をNH_4Cl及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するシリカクロマトグラフィーにより精製して、３－（５－（３－ヒドロキシプロパ１－イン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１３６ｍｇ、収率８８％）を白色固体として得た。$C_{16}H_{15}N_2O_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２９９．１；実測値：２９９．１．

【０３９８】

工程２：３－（５－（３－ヒドロキシプロピル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化８４】



メタノール（１０ｍＬ）中の３－（５－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及び１０％パラジウム炭素（３６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の混合物を、H_2雰囲気下、室温で一晩撹拌した。混合物をシリンジフィルターに通し、得られた溶液に新鮮な１０％パラジウム炭素（３６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をH_2雰囲気下で３時間撹拌した。反応物を濾過し、得られた溶液を減圧下で濃縮した。残留物を、０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３－（５－（３－ヒドロキシプロピル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６０ｍｇ、収率５９％）を得た。$C_{16}H_{19}N_2O_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３０３．１；実測値：３０３．１．

【０３９９】

工程３：３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）プロパナール

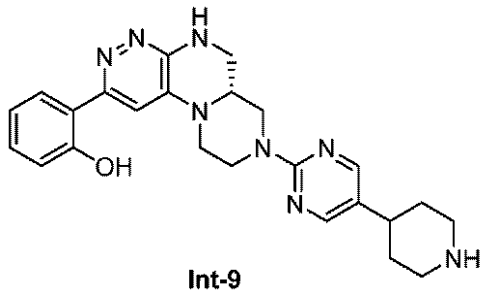
３－（５－（３－ヒドロキシプロピル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）及びＴＨＦ（１ｍＬ）中の懸濁液に、デス－マーチンペルヨージナン（３３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ

）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。ＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液（１０ｍＬ）を添加し、反応物をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１／６、１０ｍＬ×３回）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、次いで５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）プロパナール（８ｍｇ、収率６７％）を灰白色固体として得た。Ｃ$_{16}$Ｈ$_{17}$Ｎ$_2$Ｏ$_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３０１．１；実測値：３０１．１

【０４００】

中間体９：（Ｒ）－２－（８－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（Ｉｎｔ－９）

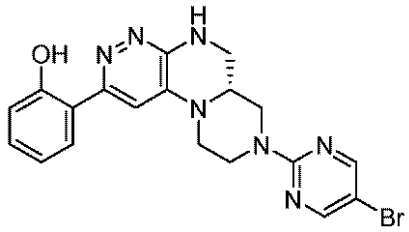
【化８５】



Int-9

工程１：（Ｒ）－２－（８－（５－ブロモピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

【化８６】

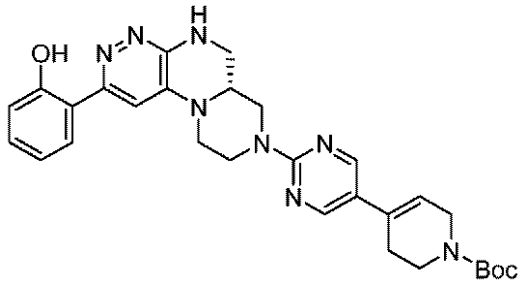


５－ブロモ－２－クロロピリミジン（７５ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１００ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の混合物を含むセプタム付き２０ｍＬバイアルに、Ｎ$_2$下で、エタノール（２ｍＬ）及びＤＭＦ（１．５ｍＬ）、続いてＥｔ$_3$Ｎ（６０μＬ，０．４３ｍｍｏｌ）を投入した。反応混合物を９５℃で２時間撹拌して、粗（Ｒ）－２－（８－（５－ブロモピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールをベージュ色の沈殿懸濁液として得た。粗懸濁液を以下の反応に使用した。Ｃ$_{19}$Ｈ$_{19}$ＢｒＮ$_7$Ｏに対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４４０．１／４４２．１；実測値：４３９．９／４４１．９．

【０４０１】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

【化８７】

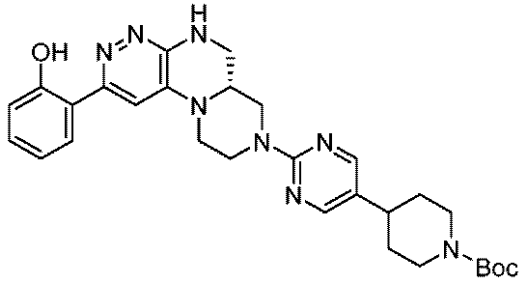


（Ｒ）－２－（８－（５－ブロモピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールのＤＭＦ（１．１ｍＬ）及びエタノール（１．５ｍＬ）中の粗製懸濁液を含むセプタムキャップ付き２０ｍＬバイアルに、Ｎ－Ｂｏｃ－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－ボロン酸ピナコールエステル（９７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（９８ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、ジクロロメタンとの錯体である［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）］（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、及び追加のＤＭＦ（０．７０ｍＬ）を投入した。反応混合物にN_2を２分間スパージ、次いで、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和NH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）、並びにブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、次いでフラッシュカラムクロマトグラフィー（２５ｇのSiO_2、ＤＣＭ中０→６％ＭｅＯＨ、ＤＣＭ中で湿式充填）により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮し、加熱（約５０℃）して、ｔｅｒｔ－ブチルＲ－４－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ－カルボキシレート（８６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、２工程で収率６１％）をベージュ色固体として得た。$C_{29}H_{35}N_8O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４３．３；実測値：５４３．１．

【０４０２】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化８８】



ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ－カルボキシレート（８６．５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及び１０重量％ジヒドロキシパラジウム（湿潤）（２３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を含むセプタムキャップ付き

４ｍＬバイアルに、メタノール（０．３０ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）を投入した。混合物をN_2で３０秒間、次いでH_2で２分間スパージし、H_2バルーンを装着した。反応混合物を室温で１日間撹拌した。反応混合物をN_2でスパージし、追加の１０重量％ジヒドロキシパラジウム（湿潤）（２５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を投入し、N_2で３０秒間スパージし、次いでH_2で２分間スパージし、H_2バルーンを装着した。反応混合物を室温で更に１日間撹拌した。反応混合物をN_2でスパージし、追加の１０重量％ジヒドロキシパラジウム（湿潤）（１０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を投入し、N_2で３０秒間スパージし、次いでH_2で２分間スパージし、H_2バルーンを装着した。反応混合物を４０℃で１日間撹拌した。反応混合物を０．４５ｕｍのＰＴＦＥを通して濾過し、減圧下で濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ－４－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、収率１００％）をベージュ色の固体として得た。$C_{29}H_{37}N_8O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４５．３；実測値：５４５．１．

【０４０３】

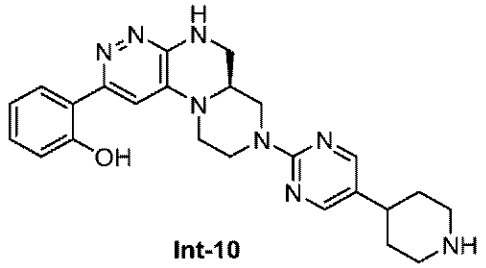
工程４：（Ｒ）－２－（８－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を含むセプタムキャップ付き２０ｍＬバイアルに、ＤＣＭ（２．５ｍＬ）、続いてＴＦＡ（６００ｍＬ、７．８ｍｍｏｌ）を投入した。反応混合物を室温で１日間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（Ｒ－２－（８－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１２０ｍｇ）のＴＦＡ塩を黒色残留物として得た。$C_{24}H_{29}N_8O$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４４５．２；実測値：４４５．０．

【０４０４】

中間体１０：（Ｓ）－２－（８－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

【化８９】



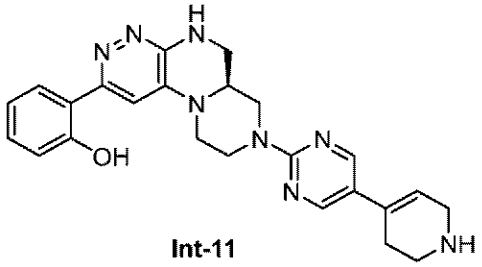
Int-10

中間体９について記載したものと類似の手順を使用して、工程１において（Ｓ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの代わりに（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールを用いて表題化合物を調製した。$C_{24}H_{29}N_8O$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４４５．２；実測値：４４５．１．

【０４０５】

中間体１１（Ｓ）－２－（８－（５－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（Ｉｎｔ－１１）

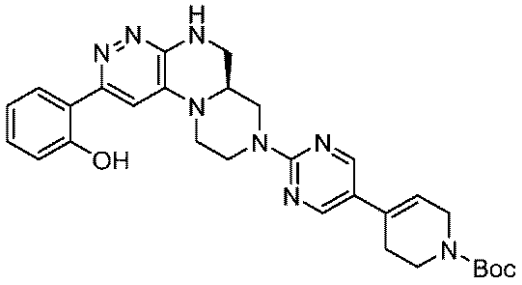
【化９０】



Int-11

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

【化９１】



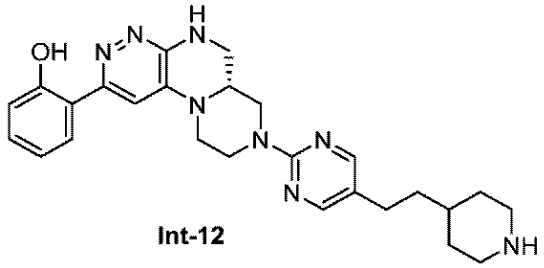
中間体９、工程１～工程２について記載したものと類似の手順を使用して、工程１において、（Ｓ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの代わりに（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールを用いて。表題化合物を調製した。$C_{29}H_{35}N_8O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］＋：５４３．３；実測値：５４３．２

【０４０６】

工程２：（Ｓ）－２－（８－（５－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

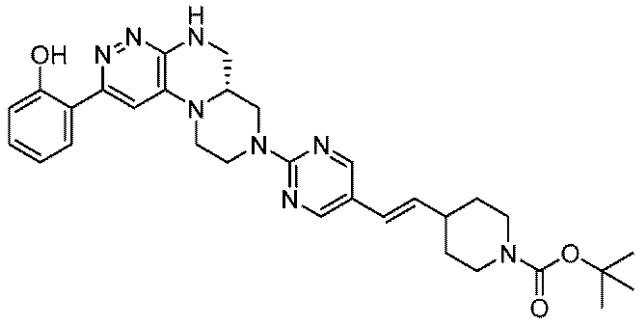
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（６５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（０．４６ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　１：６（５０ｍＬ）に再溶解し、これに$NaHCO_3$（１０ｍＬ）を投入し、混合物を室温で３０分間撹拌した。相を分離し、水層をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１：６）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、所望の生成物（４８ｍｇ、収率９０％）を得た。$C_{24}H_{27}N_8O$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４３．２；実測値：４４３．２．

【０４０７】
中間体１２：（Ｒ）－２－（８－（５－（２－（ピペリジン－４－イル）エチル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（Ｉｎｔ－１２）
【化９２】



Int-12

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｅ）－４－（２－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ビニル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【化９３】



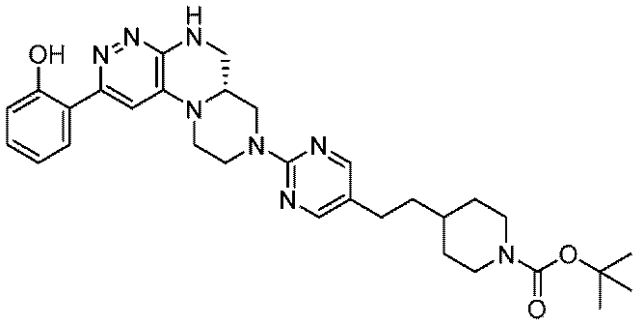
N_2下で、（Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ビニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３３ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、及びジクロロメタンとの錯体である［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（７．１ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）の混合物を含むセプタムキャップ付き４ｍＬバイアルに、（Ｒ）－２－（８－（５－ブロモピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（０．９ｍＬ、０．０９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．３７ｍＬ）及びエタノール（０．４９ｍＬ）中の粗製反応混合物を入れ子式に投入した。反応混合物を追加のＤＭＦ（０．６５ｍＬ）で希釈し（溶解性の問題のため）、N_2で１分間スパージし、１００℃で１０時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）、飽和NH_4Cl水溶液（５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）希釈し、セライトプラグを有するＰＥフリットを通して真空濾過した。固体を更なるＥｔＯＡｃ及び水ですすいだ。有機画分を分離し、水（２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。水性画分を合わせ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出し、水（１０ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、ＦＣＣ（１２ｇ SiO_2、ＤＣＭ中０→５％ＭｅＯＨ、ＤＣＭ中で湿式充填）により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮し、加熱（約５０℃）して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｅ）－４－（２－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ビニル）ピペリジン

－１－カルボキシレート（３５ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ、収率７０％）を黄褐色泡状物として得た。$C_{31}H_{39}N_8O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５７１．３；実測値：５７１．２．

【０４０８】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（２－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化９４】



ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｅ）－４－（２－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ビニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び１０重量％ジヒドロキシパラジウム（湿潤）（１１．５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を含むセプタム付き４ｍＬバイアルに、メタノール（１００ｕＬ）及びＴＨＦ（１ｍＬ）を投入した。混合物をN_2で３０秒間、次いでH_2で１分間スパージし、H_2バルーンを装着した。反応混合物を室温で２日間撹拌した。反応混合物を０．４５ｕｍのＰＴＦＥフリットに通して濾過し、減圧下で濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（２－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３５ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ、収率１００％）をベージュ色の固体として得た。$C_{31}H_{41}N_8O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５７３．３；実測値：５７３．２．

【０４０９】

工程３：（Ｒ）－２－（８－（５－（２－（ピペリジン－４－イル）エチル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

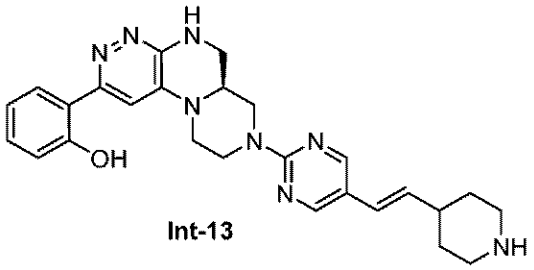
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（２－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を含むセプタムキャップ付き４ｍＬバイアルに、ＤＣＭ（１ｍＬ）、続いてＴＦＡ（３００ｍＬ、３．９ｍｍｏｌ）を入れた。反応混合物を室温で１日間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（Ｒ－２－（８－（５－（２－（ピペリジン－４－イル）エチル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（４５ｍｇ）のＴＦＡ塩を黒色残留物として得た。$C_{26}H_{33}N_8O$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４７３．３；実測値：４７３．０．

【０４１０】

中間体１３：（Ｓ，Ｅ）－２－（８－（５－（２－（ピペリジン－４－イル）ビニル）

ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（Ｉｎｔ－１３）

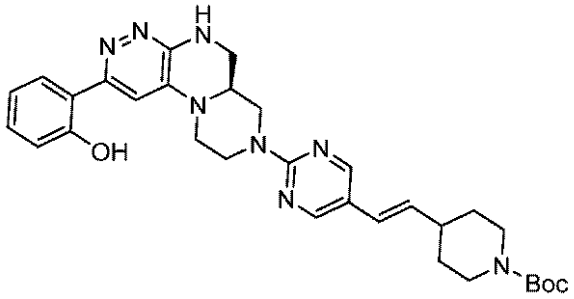
【化９５】



Int-13

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ，Ｅ）－４－（２－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ビニル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化９６】



中間体１２、工程１について記載したものと類似の手順を使用して、（Ｒ）－２－（８－（５－ブロモピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの代わりに（Ｓ）－２－（８－（５－ブロモピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールを用いて、表題化合物を調製した。$C_{31}H_{39}N_8O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５７１．３；実測値：５７１．２．

【０４１１】

工程２：（Ｓ，Ｅ）－２－（８－（５－（２－（ピペリジン－４－イル）ビニル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

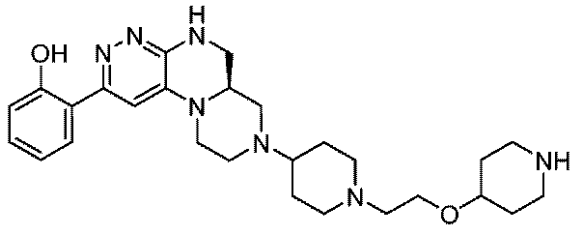
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ，Ｅ）－４－（２－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ビニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１２．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（０．３ｍＬ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１／６、３０ｍＬ）に再溶解した。飽和$NaHCO_3$（水溶液（１０ｍＬ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。水層をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１／６）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。得られた濾液を真空下で濃縮して、（Ｓ，Ｅ）－２－（８－（５－（２－（ピペリジン－４－イル）ビニル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（８ｍｇ、収率８１％）を得た。$C_{26}H_{31}N_8O$に対するＬＣＭ

Ｓ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４７１．２；実測値：４７１．２．

【０４１２】

中間体１４：（Ｓ）－２－（８－（１－（２－（ピペリジン－４－イルオキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（Ｉｎｔ－１４）

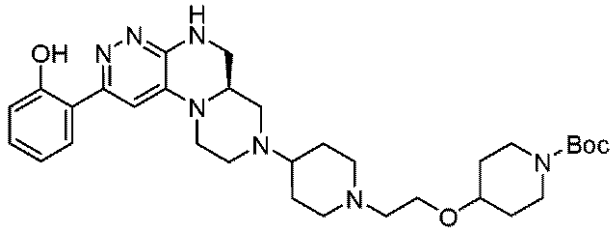
【化９７】



Int-14

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化９８】



（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（２－オキソエトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。１５分後、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製した。画分を回収し、ＮａＨＣＯ$_{3}$で中和した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過した。得られた濾液を真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１６ｍｇ、収率５５％）を得た。Ｃ$_{32}$Ｈ$_{48}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{4}$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５９４．４；実測値：５９４．３．

【０４１３】

工程２：（Ｓ）－２－（８－（１－（２－（ピペリジン－４－イルオキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

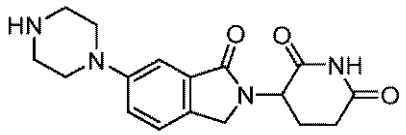
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の撹拌溶液

に、ＴＦＡ（０．２１ｍＬ）を室温で添加した。１時間後、反応物を濃縮乾固し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１／６、３０ｍＬ）に再溶解した。飽和$NaHCO_3$（水溶液（１０ｍＬ）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。水層をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１／６）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。得られた濾液を真空下で濃縮して、（Ｓ）－２－（８－（１－（２－（ピペリジン－４－イルオキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１２ｍｇ、収率９０％）を得た。$C_{27}H_{40}N_7O_2$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９４．３；実測値：４９４．２．

【０４１４】

中間体１５：３－（１－オキソ－６－（ピペラジン－１－イル）インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉｎｔ－１５）

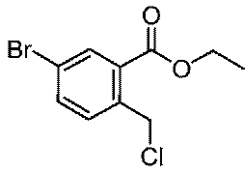
【化９９】



Int-15

工程１：エチル５－ブロモ－２－（クロロメチル）ベンゾエート

【化１００】

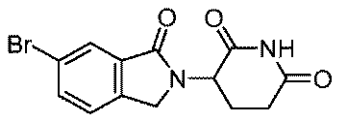


６－ブロモイソベンゾフラン－１（３Ｈ－オン（１．５６ｇ、７．３３ｍｍｏｌ）を含む１００ｍＬ丸底フラスコに、無水エタノール（２２ｍＬ）を添加した。溶液を７２℃に加熱し、次いで、塩化チオニル（３．１２ｍＬ、４３．０ｍｍｏｌ）を６時間にわたって少しずつ添加した。反応混合物を氷上の水で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をＦＣＣ（１２ｇのSiO_2、ヘキサン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、濃縮して、５－ブロモ－２－（クロロメチル）安息香酸エチル（１．５７ｇ、５．６５ｍｍｏｌ、収率７７．１％）を黄褐色油状物／固体として得た。

【０４１５】

工程２：３－（６－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化１０１】



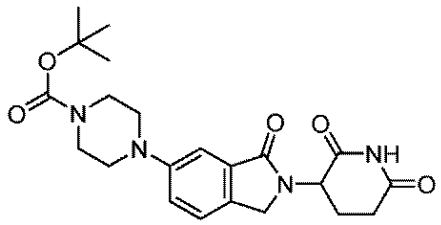
エチル５－ブロモ－２－（クロロメチル）ベンゾエート（１．５７ｇ、５．６６ｍｍｏｌ）、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（１．０８ｇ、６．５６ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（８ｍＬ）を含む４０ｍＬバイアルに、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０ｍＬ、２２．９６ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を９０℃に一晩加熱した。反応物を冷却し、水５０ｍＬに滴下添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、濾過した。固体をＥｔＯＡｃ、ヘキサン及び最小量のメタノールで洗浄して、淡紫色固

体の３－（６－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１．１２ｇ、３．４６ｍｍｏｌ、収率６１．２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．０２（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１７－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３９（ｑ，Ｊ＝１２．３，１６．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，１Ｈ）。$C_{13}H_{12}BrN_2O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３２３．０／３２５．０；実測値：３２３．１／３２４．９

【０４１６】

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

【化１０２】



３－（６－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１７６．０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル１－ピペラジンカルボキシレート（１６６．０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓＰｄ　Ｇ２（４９．０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（４００．０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）を加えた。溶液に窒素を３分間スパージ、次いで、１００℃に一晩加熱した。反応物をジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（ｐＨ約７に調整）でクエンチし、ＤＭＳＯ中５０ｍｇ／ｍＬに希釈した。溶液をアセトニトリルで約１２ｍｇ／ｍＬに更に希釈し、濾過した。濾液を、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８、水（０．１％ＴＦＡ）中２９．８～４９．８％アセトニトリル、湿式充填）を用いて精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを白色固体として得た（４８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、収率２０．５％）。$C_{22}H_{29}N_4O_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４２９．２；実測値：４２９．１．

【０４１７】

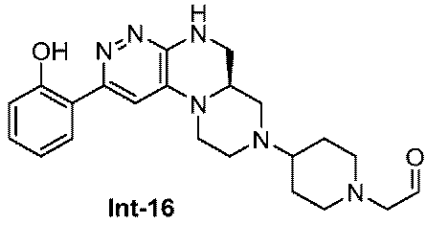
工程４：３－（１－オキソ－６－（ピペラジン－１－イル）インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４８．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサン（０．５０ｍＬ）を含む２０ｍｌバイアルに、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を滴下添加した。溶液を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、３－（３－オキソ－５－ピペラジン－１－イル－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンをそのＨＣｌ塩として得た（３７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、収率９０．５％）。$C_{17}H_{21}N_4O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３２９．２；実測値：３２９．０．

【０４１８】

中間体１６：（Ｓ）－２－（４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）アセトアルデヒド

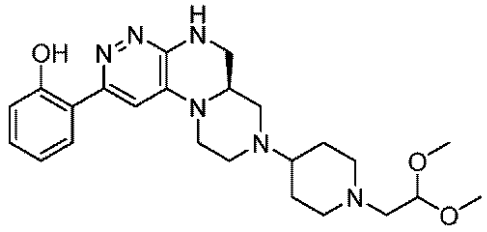
【化１０３】



Int-16

工程１：（Ｓ）－２－（８－（１－（２，２－ジメトキシエチル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

【化１０４】



Ｓ－２－（８－（ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１１．０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（２９．０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（３００ｕＬ）を含む２０ｍＬバイアルに、２－ブロモ－１，１－ジメトキシエタン（５．０ｕＬ、０．０４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８０℃に一晩加熱した。反応物をＭｅＯＨ　５ｍＬ及びアセトニトリル５ｍｌで希釈し、次いで濾過した。溶液を分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ　１８、水中５～２５％アセトニトリル（０．１％ＴＦＡ）、湿式充填）を用いて精製して、（Ｓ）－２－（８－（１－（２，２－ジメトキシエチル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールをそのＴＦＡ塩として得た（９．３ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、収率４０．６％）。$C_{24}H_{35}N_6O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５５．３；実測値４５５．１．

【０４１９】

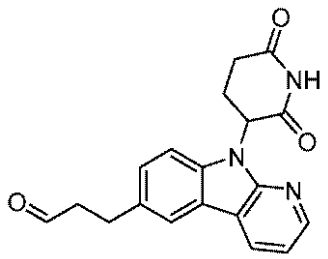
工程２：（Ｓ）－２－（４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）アセトアルデヒド

（Ｓ）－２－（８－（１－（２，２－ジメトキシエチル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール；ジ－２，２，２－トリフルオロ酢酸（９．３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、１，４－ジオキサン（２００μＬ）及び６Ｍ塩酸（ａｑ）（２００．０μＬ、１．２ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を７０℃に１時間加熱した。室温に冷却した後、揮発性物質を減圧下で除去して、（Ｓ）－２－（４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）アセトアルデヒドをそのＨＣｌ塩（６．５ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、収率９９．１％）として、黄色固体として得た。$C_{22}H_{31}N_6O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋H_2O＋Ｈ］$^+$：４２７．２；実測値：４２７．１．

【０４２０】

中間体１７：３－（９－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－６－イル）プロパナール（Ｉｎｔ－１７）

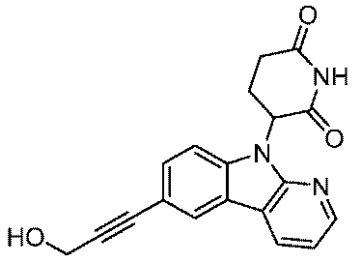
【化１０５】



Int-17

工程１：３－（６－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化１０６】

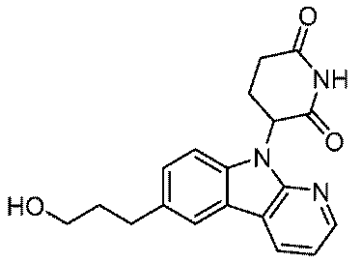


３－（６－ブロモ－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（国際公開第２０２００１０２２７号に記載の手順を使用して調製、３５６．４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニル－ホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（６９．８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及びヨウ化銅（Ｉ）（１８．９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．７３ｍＬ、９．９５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2で１分間スパージした。プロパ－２－イン－１－オール（０．１７ｍＬ、２．９９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をN_2で２分間スパージした。一晩撹拌しながら６０℃に加熱した。反応混合物を室温に放冷し、追加のビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１３９．７ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３７．９ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びプロパ－２－イン－１－オール（０．１７ｍＬ、２．９９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を再びN_2で２分間スパージし、次いで６０℃で２時間撹拌した。混合物を室温に放冷し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、３－（６－（３－ヒドロキシプロパ１－イン－１－イル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１３５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、収率４１％）を橙色固体として得た。$C_{19}H_{16}N_3O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝３３４．１；実測値：３３３．９．

【０４２１】

工程２：３－（６－（３－ヒドロキシプロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化１０７】



３－（６－（３－ヒドロキシプロパ１－イン－１－イル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１３３．０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（１０重量％Ｐｄ、４４．０ｍｇ）を含むバイアルを排気し、N_2で再充填した（４×）。ＥｔＯＡｃ（８ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３．２ｍＬ）をゆっくりと添加し、バイアルを排気し、N_2で再充填した（４×）。次いで、バイアルを排気し、H_2（バルーン）で再充填した（４×）。得られた混合物を室温で３日間撹拌した。バイアルを排気し、N_2（４×）及び追加のＰｄ／Ｃ（１０重量％Ｐｄ、８８．０ｍｇ）で再充填した。反応混合物を上記のようにH_2雰囲気下に置き、撹拌を室温で更に２日間再開した。セライトを通して濾過し、セライトパッドをＭｅＯＨで洗浄し、続いて濾液を濃縮して、粗３－（６－（３－ヒドロキシプロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（純度約７０％、所望の生成物およそ９０ｍｇ、収率６８％）を得て、これを更に精製することなく次の工程で直接使用した。$C_{19}H_{20}N_3O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝３３８．１；実測値：３３８．０．

【０４２２】

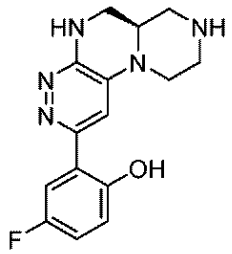
工程３：３－（９－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－６－イル）プロパナール

０℃のＤＣＭ（４ｍＬ）中の粗３－（６－（３－ヒドロキシプロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８４．０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）に、デス－マーチンペルヨージナン（１５８．４１ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で２０分間撹拌し、次いで、室温にした。室温で３時間撹拌した後、反応物を２ｍＬの飽和$NaCO_3$水溶液及び２ｍＬの飽和$Na_2S_2O_3$水溶液で希釈した。混合物を１：１　ＴＨＦ／ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗３－（９－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－６－イル）プロパナール（純度約６０％）を橙色固体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。$C_{19}H_{18}N_3O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝３３６．１；実測値：３３６．０．

【０４２３】

中間体１８：（Ｒ）－４－フルオロ－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

【化１０８】



Int-18

Ｉｎｔ－１８を、適切な出発物質を使用して、Ｉｎｔ－１の調製について記載した手順によって調製した。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３０２．１；実測値：３０２．１．

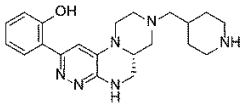
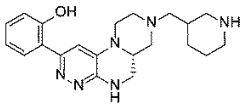
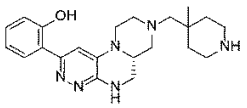
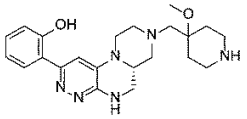
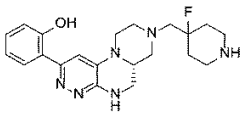
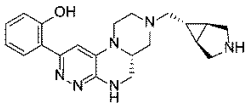
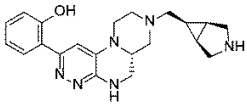
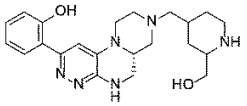
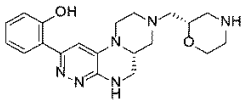
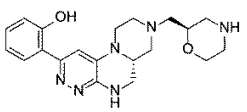
【０４２４】

中間体１９～４６：

以下の表２に示す中間体を、適切な出発物質を使用して、Ｉｎｔ－３を調製する際に使用した方法によって調製した。

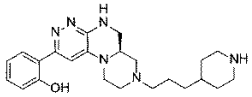
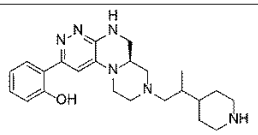
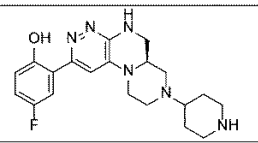
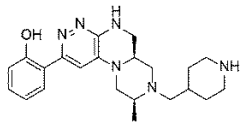
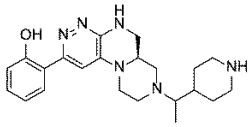
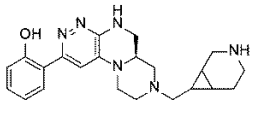
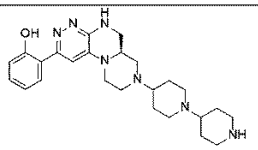
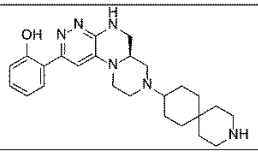
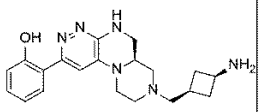
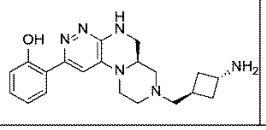
【表２－１】

表２－中間体１９～４６

中間体	構造	名称	計算値(M＋H)$^+$m／z	実測値(M＋H)$^+$m／z
Int－19		(S)－2－(8－(ピペリジン－4－イルメチル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－2－イル)フェノール	381．2	381．2
Int－20		2－((6aS)－8－(ピペリジン－3－イルメチル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－2－イル)フェノール	381．2	381．3
Int－21		(S)－2－(8－((4－メチルピペリジン－4－イル)メチル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－2－イル)フェノール	395．2	395．2
Int－22		(S)－2－(8－((4－メトキシピペリジン－4－イル)メチル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－2－イル)フェノール	411．2	411．3
Int－23		(S)－2－(8－((4－フルオロピペリジン－4－イル)メチル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－2－イル)フェノール	399．2	399．2
Int－24		2－((S)－8－(((1R，5S，6r)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－6－イル)メチル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－2－イル)フェノール	379．2	379．1
Int－25		2－((S)－8－(((1R，5S，6s)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－6－イル)メチル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－2－イル)フェノール	379．2	379．2
Int－26		2－((6aS)－8－((2－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－4－イル)メチル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－2－イル)フェノール	411．2	411．0
Int－27		2－((S)－8－(((S)－モルホリン－2－イル)メチル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－2－イル)フェノール	383．2	383．2
Int－28		2－((S)－8－(((R)－モルホリン－2－イル)メチル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－2－イル)フェノール	383．2	383．1

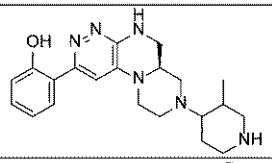
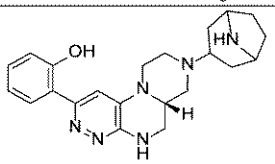
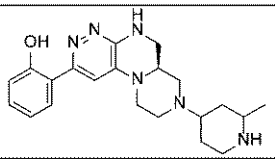
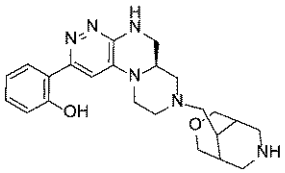
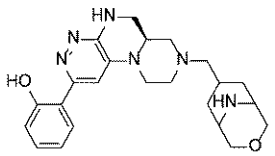
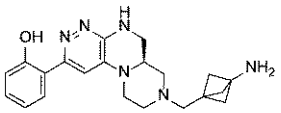
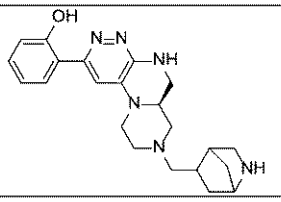
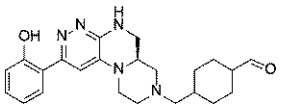
【表２－２】

（表２の続き）

中間体	構造	名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
Ｉｎｔ－２９		（Ｓ）－２－（８－（３－（ピペリジン－４－イル）プロピル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール	４０９．３	４０９．３
Ｉｎｔ－３０		２－（（６ａＳ）－８－（２－（ピペリジン－４－イル）プロピル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール	４０９．３	４０９．２
Ｉｎｔ－３１		（Ｓ）－４－フルオロ－２－（８－（ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール	３８５．２	３８５．３
Ｉｎｔ－３２		２－（（６ａＳ，９Ｓ）－９－メチル－８－（ピペリジン－４－イルメチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール	３９５．３	３９５．２
Ｉｎｔ－３３		２－（（６ａＳ）－８－（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール	３９５．３	３９５．２
Ｉｎｔ－３４		２－（（６ａＳ）－８－（（３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－７－イル）メチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール	３９３．２	３９３．１
Ｉｎｔ－３５		（Ｓ）－２－（８－（［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成	４５０．３	４５０．２
Ｉｎｔ－３６		（Ｓ）－２－（８－（３－アザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成	４３５．３	４３５．２
Ｉｎｔ－３７		２－（（Ｓ）－８－（（（１ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロブチル）メチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成	３６７．２	３６７．１
Ｉｎｔ－３８		２－（（Ｓ）－８－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロブチル）メチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成	３６７．２	３６７．２

【表２－３】

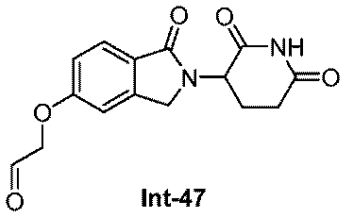
（表２の続き）

中間体	構造	名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
Ｉｎｔ－３９		２－（（６ａＳ）－８－（３－メチルピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成	３８１．２	３８１．１
Ｉｎｔ－４０		２－（（６ａＳ）－８－（８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール	３９３．２	３９３．２
Ｉｎｔ－４１		２－（（６ａＳ）－８－（２－メチルピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成	３８１．２	３８１．２
Ｉｎｔ－４２		２－（（６ａＳ）－８－（（３－オキサ－７－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）メチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール	４２３．２	４２３．１
Ｉｎｔ－４３		２－（（６ａＳ）－８－（（３－オキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－イル）メチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール	４２３．２	４２３．２
Ｉｎｔ－４４		（Ｓ）－２－（８－（（３－アミノビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）メチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール	３７９．２	３７９．０
Ｉｎｔ－４５		２－（（６ａＳ）－８－（（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）メチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール	３９３．２	３９３．１
Ｉｎｔ－４６		（Ｓ）－４－（（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド	４０８．２	４０８．２

【０４２５】

中間体４７：２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）アセトアルデヒド

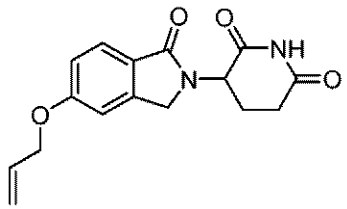
【化１０９】



Int-47

工程１：３－（５－（アリルオキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化１１０】



３－（６－ヒドロキシ－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（国際公開第２０１８／０７１６０６号に記載の手順を使用して調製、２００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１０６ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の撹拌混合物に０℃で臭化アリル（１０２ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。３０分後、冷却浴を取り外し、反応混合物を２５℃まで加温した。更に１４時間後、混合物をＣ１８カラム（２０～３５μＭ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＯＨ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物をそのＴＦＡ塩として得た（５２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、収率２２．５％）。$C_{16}H_{17}N_2O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３０１．１；実測値：３０１．２．

【０４２６】

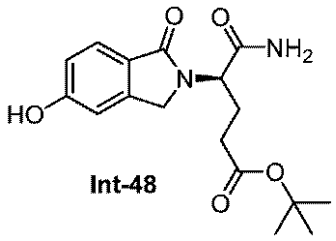
工程２：２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）アセトアルデヒド（Ｉｎｔ－１８）

３－（３－オキソ－６－プロパ－２－エノキシ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１７７ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中の撹拌混合物に、O_3を－７８℃で添加した。１０分後、ジメチルスルフィドを添加した。更に１時間後、混合物を濃縮して、粗生成物２－［［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－３Ｈ－イソインドール－５－イル］オキシ］アセトアルデヒド（１７０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、収率７６．３％）を得た。$C_{15}H_{15}N_2O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３０３．１；実測値：３０３．１．

【０４２７】

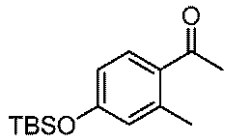
中間体４８：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－５－アミノ－４－（５－ヒドロキシ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－５－オキソペンタノエート

【化１１１】



工程１：１－（４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－メチルフェニル）ｅｔｈａｎ－１－オン

【化１１２】



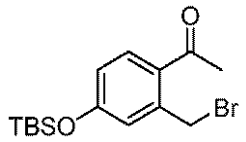
メチル４－ヒドロキシ－２－メチルベンゾエート（２５．０ｇ、１５０ｍｍｏｌ）及び

イミダゾール（５１．２ｇ、７５２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２００ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＢＳＣｌ（３４．０ｇ、２２６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。１６時間後、混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３００ｍＬ）で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝２０／１）上でカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（４６．２ｇ、１４０ｍｍｏｌ、収率９３．１％）を得た。$C_{15}H_{25}O_2Si$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）＋ｍ／ｚ＝２６５．２；実測値：２６５．３．^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４４－６．４７（ｍ，２Ｈ），３．６３（Ｓ，３Ｈ），２．３４（Ｓ，３Ｈ），０．７７（Ｓ，９Ｈ），０．００（Ｓ，６Ｈ）。

【０４２８】

工程２：メチル２－（ブロモメチル）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシベンゾエート

【化１１３】



メチル４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－メチルベンゾエート（３．０ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）の四塩化炭素（４０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＮＢＳ（２．３ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）及びＡＩＢＮ（０．０９ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を１５℃で０．５時間撹拌し、次いで、８０℃に加熱した。更に２．５時間後、反応混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、有機層を分離した。水層をジクロロメタン（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（ＰＥ）でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル２－（ブロモメチル）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシベンゾエート（３．０ｇ、８．３ｍｍｏｌ、収率７８％）を得た。$C_{15}H_{24}BrO_2Si$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）＋ｍ／ｚ＝３４３．１；実測値：３４３．１．^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（Ｓ，２Ｈ），３．８０（Ｓ，３Ｈ），０．８９（Ｓ，９Ｈ），０．１３（Ｓ，６Ｈ）．

【０４２９】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－５－アミノ－４－（５－ヒドロキシ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－５－オキソペンタノエート（Ｉｎｔ－１９）

メチル２－（ブロモメチル）－４－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシベンゾエート（５．０ｇ、１３．９１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－４，５－ジアミノ－５－オキソペンタノエート（２．８１ｇ、１３．９１ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（７０ｍＬ）中の混合物に、ＤＩＥＡ（９．２ｍＬ、５５．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。

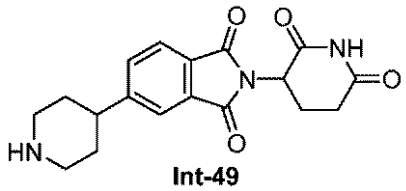
【０４３０】

反応混合物を水（５０ｍＬ）によってクエンチし、ＥＡ（５０ｍＬ×４）で抽出し、合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製して、所望の生成物（２．０ｇ、５．５ｍｍｏｌ、収率３９．６％）を得た。$C_{17}H_{23}N_2O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）＋ｍ／ｚ＝３３５．１６；実測値：３３５．２．

【０４３１】

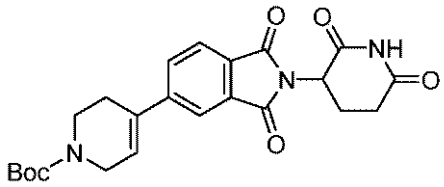
中間体４９：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（ピペリジン－４

－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
【化１１４】

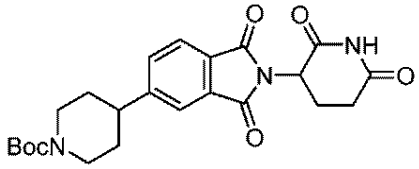


Int-49

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート
【化１１５】



５－ブロモ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、Ｎ－Ｂｏｃ－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－ボロン酸ピナコールエステル（４５９ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（７８７ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)_2Cl_2$（２１８ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液を、窒素下、９０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）によって精製して、所望の生成物（５３２ｍｇ、収率８２％）を黄色固体として得た。$C_{23}H_{26}N_3O_6$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４４０．２；実測値：３８４．０（Ｍ＋Ｈ－５６）．
【０４３２】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート
【化１１６】



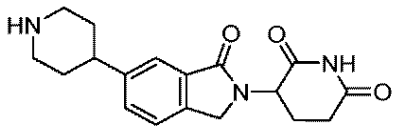
４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレートｔｅｒｔ－ブチル（６３８ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（１０％、１５．４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の混合物を、水素下、２５℃で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物（５２３ｍｇ、収率８２％）を白色固体として得た。$C_{23}H_{28}N_3O_6$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４４２．２；実測値：３８６．０（Ｍ＋Ｈ－５６）．
【０４３３】
工程３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ピペリジン－４－イルイソインドール－１，３－ジオン
ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（５２３ｍｇ、１

．１８ｍｍｏｌ）及びＨＣｌ／１，４－ジオキサン（４　Ｍ、３ｍＬ、１１．９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中の混合物を２５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を濃縮して、所望の生成物をそのＨＣｌ塩として得た（４０３ｍｇ、収率１００％）。$C_{18}H_{20}N_3O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３４２．２；実測値：３４２．０．

【０４３４】

中間体５０：３－（１－オキソ－６－（ピペリジン－４－イル）インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化１１７】



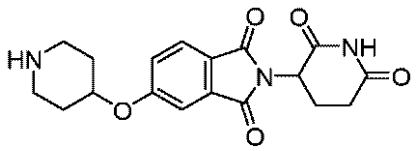
Int-50

適切な出発物質を使用し、中間体４９について記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。$C_{18}H_{22}N_3O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３２８．２；実測値：３２８．２．

【０４３５】

中間体５１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（ピペリジン－４－イルオキシ）イソインドリン－１，３－ジオン

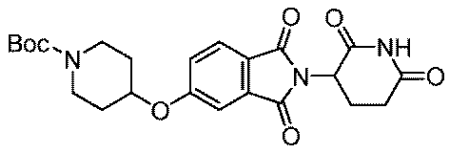
【化１１８】



Int-51

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

【化１１９】



２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ヒドロキシイソインドール－１，３－ジオン（米国特許出願公開第２０１８００９９９４０号に記載の手順を使用して調製、５００ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－メチルフェニル）スルホニルオキシピペリジン－１－カルボキシレート（６４８ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、K_2CO_3（７５６ｍｇ、５．４７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を８０℃に加熱した。１６時間後、混合物を水で希釈し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。濾液を濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（６８０ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、収率８１．５％）を得た。$C_{23}H_{28}N_3O_7$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）＋ｍ／ｚ＝４５８．２；実測値：（Ｍ＋Ｈ－１００）＋＝３５８．２

【０４３６】

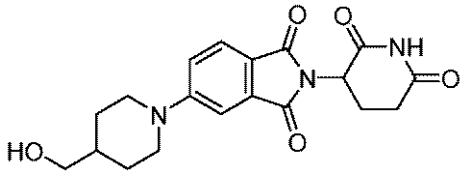
工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（ピペリジン－４－イ

ルオキシ）イソインドリン－１，３－ジオン
ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］オキシピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（１．２５ｍＬ、５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。２時間後、揮発性物質を減圧下で除去して、所望の生成物をそのＴＦＡ塩として得た（１２８ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、収率８１．９％）。$C_{18}H_{20}N_3O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）＋ｍ／ｚ＝３５８．２；実測値：３５８．２

【０４３７】

中間体５２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン：

【化１２０】



Int-52

２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジニル）－５－フルオロ－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン（１．００ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）及び４－ピペリジンメタノール（６２５ｍｇ、５．４３ｍｍｏｌ）のＮ－メチルピロリドン（７．２ｍＬ）中の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．５２ｍＬ、１４．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１２０℃に加熱し、１．５時間撹拌した。生成物混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）、次いで水（６０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥した有機層を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を０～１００％酢酸エチル－ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン（１．２２ｇ、９１％）を黄色固体として得た。$C_{19}H_{21}N_3O_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３７２．１；実測値：３７２．１．

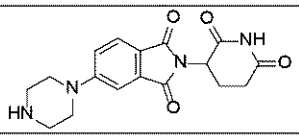
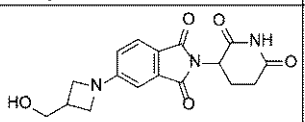
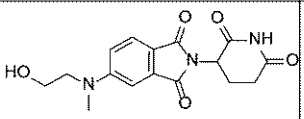
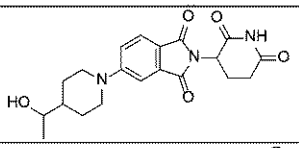
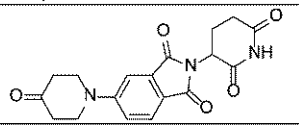
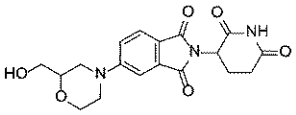
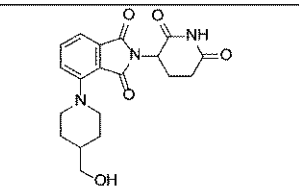
【０４３８】

中間体５３～６０：

以下の表３に示す中間体を、適切な出発物質を使用して、Ｉｎｔ－５２を調製する際に使用した方法によって調製した。

【表３】

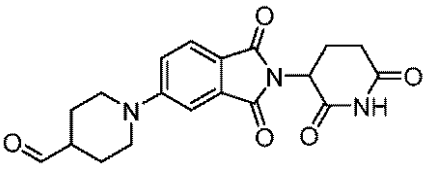
表３－中間体５３～６０

中間体	構造	名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
Ｉｎｔ－５３		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	３４３．１	３４３．１
Ｉｎｔ－５４		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン	３４４．１	３４４．１
Ｉｎｔ－５５		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［２－ヒドロキシエチル（メチル）アミノ］イソインドール－１，３－ジオン	３３２．１	３３２．２
Ｉｎｔ－５６		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	３８６．２	３８６．１
Ｉｎｔ－５７		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－オキソピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	３５６．１	３５６．０
Ｉｎｔ－５８		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（ヒドロキシメチル）モルホリノ）イソインドリン－１，３－ジオン	３７４．１	３７４．１
Ｉｎｔ－５９		２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	３７２．２	３７２．２

【０４３９】

中間体６０：１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド

【化１２１】



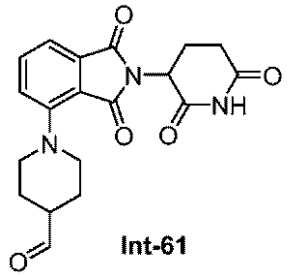
Int-60

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）中の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．７１ｇ、４．０４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。２時間後、揮発性物質を除去し、残留物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（４４７ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、収率４６．７％）を得た。$C_{19}H_{20}N_3O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ＝３７０．２；実測値：３７０．０．

【０４４０】

中間体６１：１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド

【化１２２】

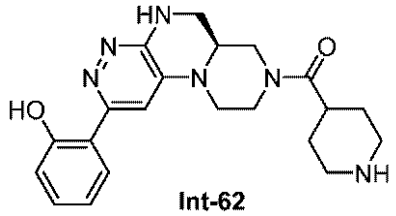


適切な出発物質を使用し、中間体６０について記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。$C_{19}H_{20}N_3O_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３７０．１；実測値：３７０．０．

【０４４１】

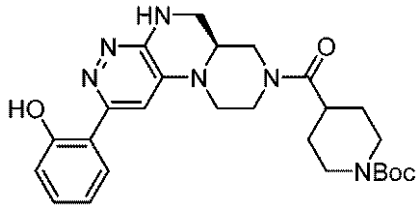
中間体６２：（Ｓ）－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）（ピペリジン－４－イル）メタノン：

【化１２３】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化１２４】



０℃のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中のＮ－Ｂｏｃ－イソニペコチン酸（６０ｍｇ、０．２６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）－メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（１５０ｍｇ、０．３９４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２１１μＬ、１．５２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１５分間撹拌した。次いで、２－［（１０Ｒ）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－４－イル］フェノール；二塩酸塩（８０ｍｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を２３℃に加温しながら更に２時間撹拌した。生成物混合物を、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨ－Ｃ１８、水中２０．２～４０．２％アセトニトリル（０．１％ＴＦＡ）、湿式充填）を使用して直接精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１３

ｍｇ、７３％）を灰白色固体として得た。$C_{26}H_{34}N_6O_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９５．３；実測値：４９５．２

【０４４２】

工程２：（Ｓ）－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）（ピペリジン－４－イル）メタノンの合成

トリフルオロ酢酸塩ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１３ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（７．１ｍＬ）中の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（９５６μＬ、１２．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、１時間撹拌した。生成物混合物を減圧下で濃縮して、（Ｓ）－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）（ピペリジン－４－イル）メタノン（９４ｍｇ、９９％）のトリフルオロ酢酸塩を灰白色油状物として得た。$C_{21}H_{26}N_6O_2$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９５．２；実測値：３９５．１．

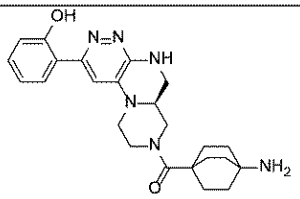
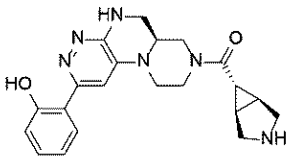
【０４４３】

中間体６３～６４：

以下の表４に示す中間体を、適切な出発物質を使用して、Ｉｎｔ－６２を調製する際に使用した方法によって調製した。

【表４】

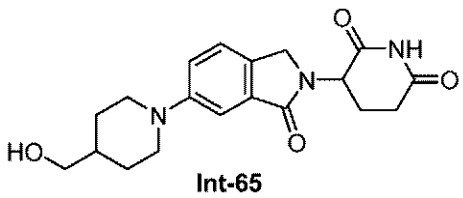
表４－中間体６３～６４

中間体	構造	名称	計算値(Ｍ＋Ｈ)$^+$ｍ／ｚ	実測値(Ｍ＋Ｈ)$^+$ｍ／ｚ
Int－63		(Ｓ)－(４－アミノビシクロ[２．２．２]オクタン－１－イル)(２－(２－ヒドロキシフェニル)－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル)メタノン	４３５．２	４３５．１
Int－64		((１Ｒ，５Ｓ，６ｒ)－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－６－イル)((Ｓ)－２－(２－ヒドロキシフェニル)－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル)メタノン	３９３．２	３９３．１

【０４４４】

中間体６５：３－（６－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

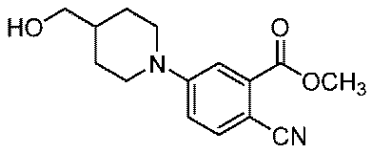
【化１２５】



Int-65

工程１：メチル２－シアノ－５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ベンゾエートの合成

【化１２６】

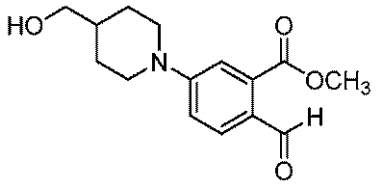


メチル２－シアノ－５－フルオロベンゾエート（２．００ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）及び４－ピペリジンメタノール（１．６７ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（２２．３ｍＬ）中の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．８３ｍＬ、３３．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１１０℃に加熱し、１．５時間撹拌した。生成物混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、分液漏斗に移した。希釈した反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を、０～１００％酢酸エチル－ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、メチル２－シアノ－５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ベンゾエート（３．０２ｇ、収率９８％）を黄色油状物として得た。$C_{15}H_{18}N_2O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２７５．１；実測値：２７５．１．

【０４４５】

工程２：メチル２－ホルミル－５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ベンゾエートの合成

【化１２７】



メチル２－シアノ－５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ベンゾエート（３．００ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）、次亜リン酸ナトリウム一水和物（１１．７ｇ、１１１ｍｍｏｌ）、及び酢酸（１２．７ｍＬ、２２２ｍｍｏｌ）のピリジン（２６．３ｍＬ）中の溶液に、水（２８ｍＬ）中のスラリーとしてＲａｎｅｙニッケル（１．９７ｇ、３３．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃に加熱し、８時間撹拌した。生成物混合物をセライトで濾過し、セライトを酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で洗浄した。濾液を分液漏斗に移した。希釈した生成物混合物を水（１５０ｍＬ）で洗浄した。水層を酢酸エチル（７５×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を、０～１００％酢酸エチル－ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、メチル２－ホルミル－５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ベンゾエート（２．３１ｇ、７６％）を黄色油として得た。$C_{15}H_{19}NO_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２７８．１；実測値：２７８．１．

【０４４６】

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

メチル２－ホルミル－５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ベンゾエート（２．４０ｇ、８．６５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４８．８ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４８．８ｍＬ）中の撹拌溶液に、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（１．８５ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）、続いてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．７７ｍＬ、２１．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２３℃で３時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却した。冷却した反応混合物に酢酸（５．９４ｍＬ、１０４ｍｍｏｌ）、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５．５０ｇ、２６．

０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２３℃までゆっくり加温し、更に３時間撹拌した。生成物の混合物を水（１０ｍＬ）で希釈した。更なるガスの発生が観察されなくなるまで、希釈した生成物混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化した。塩基性化した生成物混合物を濾過した。保持物を水（１０ｍＬ×２）で洗浄した。保持物を回収し、真空下に置いて、３－（６－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１．９５ｇ、６３％）を灰白色固体として得た。$C_{19}H_{23}N_3O_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５８．１；実測値：３５８．１．

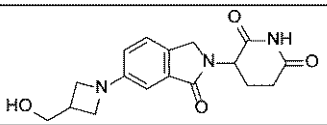
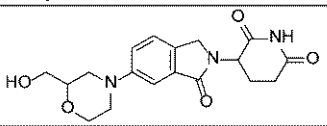
【０４４７】

中間体６６～６７：

以下の表５に示す中間体を、適切な出発物質を使用して、Ｉｎｔ－６５を調製する際に使用した方法によって調製した。

【表５】

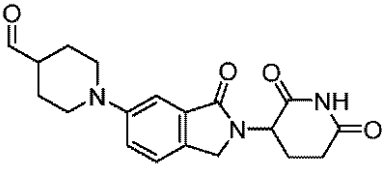
表５－中間体６６～６７

中間体	構造	名称	計算値(Ｍ＋Ｈ)$^+$ｍ／ｚ	実測値(Ｍ＋Ｈ)$^+$ｍ／ｚ
Int－66		3－(6－(3－(ヒドロキシメチル)アゼチジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	330．1	330．2
Int－67		3－(6－(2－(ヒドロキシメチル)モルホリノ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	360．1	360．1

【０４４８】

中間体６８：１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド

【化１２８】



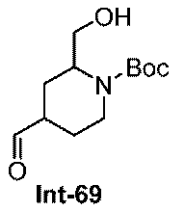
Int-68

３－（６－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１９１ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）及びＤＭＦ（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（４５３ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。２時間後、揮発性物質を除去し、残留物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上の移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１１６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、収率６１．１％）を得た。$C_{19}H_{22}N_3O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３５６．２；実測値：３５６．２．

【０４４９】

中間体６９：ｔｅｒｔ－ブチル４－ホルミル－２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

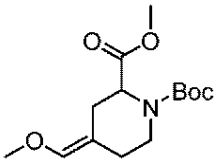
【化１２９】



Int-69

工程１：１－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル２－Ｏ－メチル（４Ｅ）－４－（メトキシメチリデン）ピペリジン－１，２－ジカルボキシレート

【化１３０】

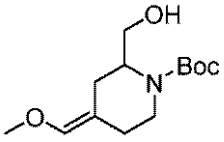


（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド（３．３６ｇ、９．７９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４５ｍＬ）中の撹拌溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．１０ｇ、９．７９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。０．５時間後、１－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル２－Ｏ－メチル４－オキソピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（８４０ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）中の溶液を加えた。得られた混合物を室温まで加温し、更に２時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。濾液を濃縮し、残留物を（ＰＥ／ＥＡ＝５／１）を用いるシリカゲルカラムによって精製して、１－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル２－Ｏ－メチル（４Ｅ）－４－（メトキシメチリデン）ピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（７９５ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、収率８５．３％）を得た。$C_{14}H_{24}NO_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝２８６．２；実測値：１８６．２（Ｍ＋Ｈ－１００）．

【０４５０】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｚ）－２－（ヒドロキシメチル）－４－（メトキシメチリデン）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化１３１】

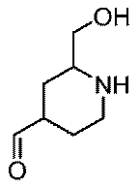


１－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル２－Ｏ－メチル（４Ｚ）－４－（メトキシメチリデン）ピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（７９５ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２．６ｍＬ）中の撹拌溶液に、$LiBH_4$（６０６ｍｇ、２７．８６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。１６時間後、得られた混合物を水で希釈し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。濾液を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｚ）－２－（ヒドロキシメチル）－４－（メトキシメチリデン）ピペリジン－１－カルボキシレート（９０２ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ、収率９４．４％）を得た。$C_{13}H_{24}NO_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝２５８．２；実測値：１５８．２（Ｍ＋Ｈ－１００）．

【０４５１】

工程３：２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－カルバルデヒド

【化１３２】



ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｚ）－２－（ヒドロキシメチル）－４－（メトキシメチリデン）ピペリジン－１－カルボキシレート（９０２ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、６Ｎ　ＨＣｌ（５．８０ｍＬ、３４．８０ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。２０時間後、得られた混合物を$NaHCO_3$水溶液で希釈し、ＥＡで抽出した。水相を凍結乾燥して、２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（４８０ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ、収率９５．６％）を粗製物として得た。$C_7H_{14}NO_2$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝１４４．２；実測値：１４４．２．

【０４５２】

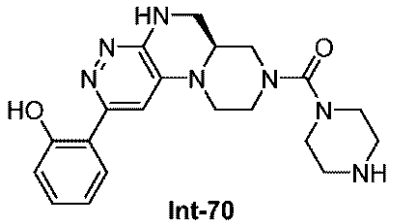
工程４：ｔｅｒｔ－ブチル４－ホルミル－２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（４８０ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）の水（５ｍＬ）中の溶液に、ＴＥＡ（１．４０ｍＬ、１０．１ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（４１．０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、及び$(Boc)_2O$（１．４６ｇ、６．７０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で２０時間撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。濾液を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－ホルミル－２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２４７ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、収率３０．３％）を粗製物として得た。$C_{12}H_{22}NO_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝２４４．２；実測値：１４４．２（Ｍ＋Ｈ－１００）．

【０４５３】

中間体７０：［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］－ピペラジン－１－イルメタノン：

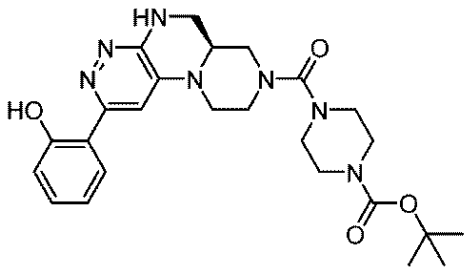
【化１３３】



Int-70

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］ピペラジン－１－カルボキシレート：

【化１３４】



０℃のジクロロメタン（４．２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－ピペラジンカルボキシレート（２３７ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、３当量）及びピリジン（１７１μＬ、２．１２ｍｍｏｌ、５．０当量）の撹拌溶液に、トリホスゲン（１８９ｍｇ、０．６３５ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。反応混合物を室温に加温し、１．５時間撹拌した。生成物混合物をジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ塩酸水溶液を含む分液漏斗に移した。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン（４．２ｍＬ）に溶解した。ジクロロメタン中の残留物の撹拌溶液に、２－［（１０Ｒ）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－４－イル］フェノール（１２０ｍｇ、０．４２４ｍｍｏｌ、１．００当量）及びトリエチルアミン（２９５μＬ、２．１２ｍｍｏｌ、５．００当量）を添加した。反応混合物を２３℃で２時間撹拌した。得られた生成混合物をメタノール（１６ｍＬ）で希釈し、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨ－Ｃ１８、水中１８．６～３８．６％アセトニトリル（０．１％ＴＦＡ）、湿式充填）を使用して直接精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］ピペラジン－１－カルボキシレートのトリフルオロ酢酸塩（２３５ｍｇ、９１％）を透明油状物として得た。$C_{25}H_{33}N_7O_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値：［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９６．３；実測値：４９６．２．

【０４５４】

工程２：［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］－ピペラジン－１－イルメタノン．

ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－カルボニル］ピペラジン－１－カルボキシレートのトリフルオロ酢酸塩（２２０ｍｇ、３６１ｍｍｏｌ、１．００当量）のジクロロメタン（７．２ｍＬ）中の撹拌溶液に、２，２，２－トリフルオロ酢酸（９１１μＬ、１１．９ｍｍｏｌ、３３当量）を加えた。該反応混合物を１．５時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］－ピペラジン－１－イルメタノンのトリフルオロ酢酸塩（１８２ｍｇ、９９％）をピンク色の油状物として得た。$C_{20}H_{25}N_7O_2$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９６．２；実測値：３９６．２．

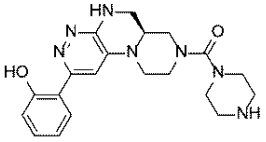
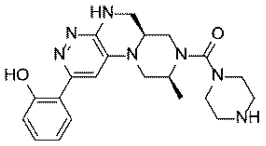
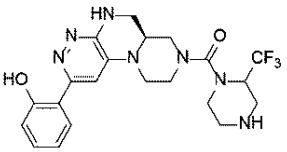
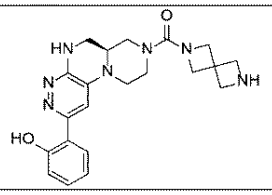
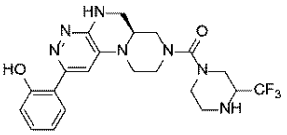
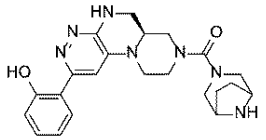
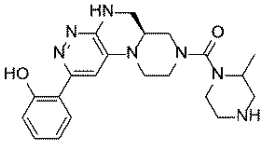
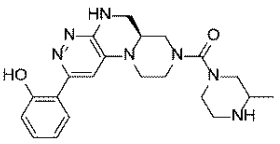
【０４５５】

中間体７１～８６：

以下の表６に示す中間体を、適切な出発物質を使用して、Ｉｎｔ－７０を調製する際に使用した方法によって調製した。

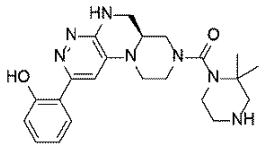
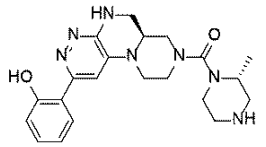
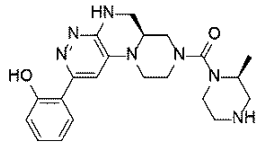
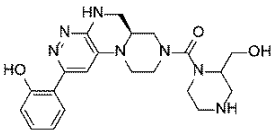
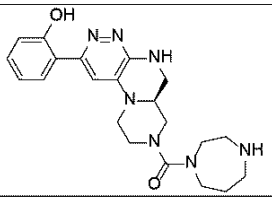
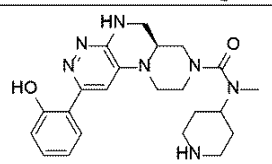
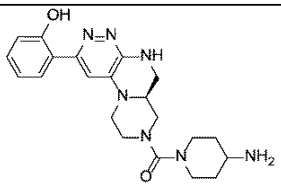
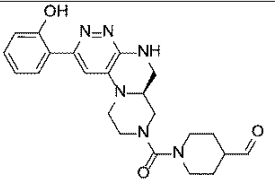
【表６－１】

表６－中間体７１～８６

中間体	構造	名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
Ｉｎｔ－７１		（Ｓ）－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）（ピペラジン－１－イル）メタノン	３９６．２	３９６．１
Ｉｎｔ－７２		（（６ａＳ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）（ピペラジン－１－イル）メタノン	４１０．２	４１０．１
Ｉｎｔ－７３		（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）（２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）メタノン	４６４．２	４６４．２
Ｉｎｔ－７４		（Ｓ）－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）（２，６－ジアザスピロ[３．３]ヘプタン－２－イル）メタノン	４０８．２	４０８．１
Ｉｎｔ－７５		（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）（３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）メタノン	４６４．２	４６４．１
Ｉｎｔ－７６		（３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル）（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）メタノン	４２２．２	４２２．１
Ｉｎｔ－７７		（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）（２－メチル－ピペラジン－１－イル）メタノン	４１０．２	４１０．１
Ｉｎｔ－７８		（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）（３－メチル－ピペラジン－１－イル）メタノン	４１０．２	４１０．１

【表６－２】

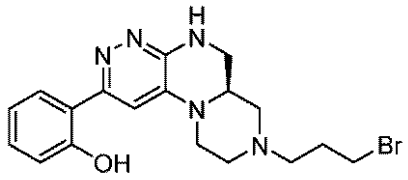
（表６の続き）

中間体	構造	名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
Ｉｎｔ－７９		（Ｓ）－（２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メタノン	４２４．２	４２４．１
Ｉｎｔ－８０		（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）（（Ｒ）－２－メチル－ピペラジン－１－イル）メタノン	４１０．２	４１０．１
Ｉｎｔ－８１		（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）（（Ｓ）－２－メチル－ピペラジン－１－イル）メタノン	４１０．２	４１０．１
Ｉｎｔ－８２		（２－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－イル）（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メタノン	４２６．２	４２６．１
Ｉｎｔ－８３		（Ｓ）－（１，４－ジアゼパン－１－イル）（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メタノン	４１０．２	４１０．１
Ｉｎｔ－８４		（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキサミド	４２４．２	４２４．２
Ｉｎｔ－８５		（Ｓ）－（４－アミノピペリジン－１－イル）（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メタノン	４１０．２	４１０．０
Ｉｎｔ－８６		（Ｓ）－１－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－カルバルデヒド	４２３．２	４２３．１

【０４５６】

中間体８７：（Ｓ）－２－（８－（３－ブロモプロピル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

【化１３５】



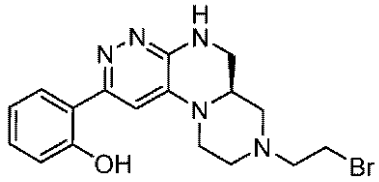
Int-87

（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び１，３－ジブロモプロパン（３９ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０９ｍＬ、０．５３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。１６時間後、得られた混合物を分取ＬＣＭＳによって精製して、所望の生成物（１３ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ、収率１８．２％）を得た。$C_{18}H_{23}BrN_5O$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）＋ｍ／ｚ＝４０４．１；実測値：４０４．０．

【０４５７】

中間体８８：（Ｓ）－２－（８－（２－ブロモエチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

【化１３６】



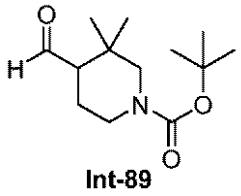
Int-88

Ｉｎｔ－８８を、適切な出発物質を使用して、Ｉｎｔ－８７の調製について記載した手順によって調製した。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９０．１；実測値：３９０．１．

【０４５８】

中間体８９：ｔｅｒｔ－ブチル４－ホルミル－３，３－ジメチルピペリジン－１－カルボキシレート

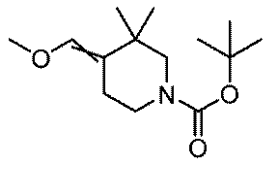
【化１３７】



Int-89

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（メトキシメチレン）－３，３－ジメチルピペリジン－１－カルボキシレート

【化１３８】



（メトキシメチル）－トリフェニルホスホニウムクロリド（１．５ｇ、４．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＮａＨＭＤＳ（ＴＨＦ中２Ｍ、２．２ｍＬ、４

．４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。１時間後、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の３，３－ジメチル－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔ－ブチルエステル（５００ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。得られた混合物を０℃～２５℃で更に３時間撹拌した。反応物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）で精製して、所望の生成物（１７０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、収率２４．２％）を無色油状物として得た。$C_{14}H_{26}NO_3$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）＋ｍ／ｚ：２５６．２；実測値：ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：２５６．３．

【０４５９】

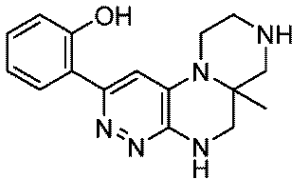
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－ホルミル－３，３－ジメチルピペリジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｅ）－４－（メトキシメチリデン）－３，３－ジメチルピペリジン－１－カルボキシレート（１７０．０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の撹拌溶液に、２，２，２－トリクロロ酢酸（６５３ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。２時間後、混合物をH_2O（２０．０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－ホルミル－３，３－ジメチルピペリジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、収率８４．０％）を得た。$C_{13}H_{24}NO_3$に対するＬＣＭＳ計算値：２４２．２；実測値：ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：２４２．３．

【０４６０】

中間体８９：２－（６ａ－メチル－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

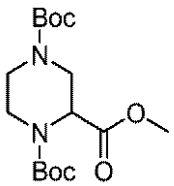
【化１３９】



Int-90

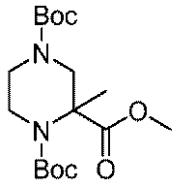
工程１：１，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル２－メチルピペラジン－１，２，４－トリカルボキシレート

【化１４０】

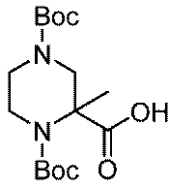


１，４－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－２－カルボン酸（５．０ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４．１８ｇ、３０．３ｍｍｏｌ）のアセトン（５０ｍＬ）中の溶液に、ヨードメタン（２．１７ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をＥＡ（１００ｍＬ）に溶解し、ブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を真空中で濃縮して、１，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル２－メチルピペラジン－１，２，４－トリカルボキシレート（５．２ｇ、１５．１ｍｍｏｌ、収率９９．７％）を白色固体として得た。$C_{16}H_{29}N_2O_6$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４５．２；実測値：３４５．２．

【０４６１】
工程２：１，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル２－メチルピペラジン－１，２，４－トリカルボキシレート
【化１４１】

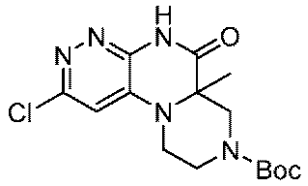


１，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル２－メチルピペラジン－１，２，４－トリカルボキシレート（５．２ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（２．８ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。混合物を－７８℃で２時間撹拌し、次いでヨードメタン６．４ｇ、４５．３ｍｍｏｌを－７８℃で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を０℃でＮＨ$_4$Ｃｌ飽和水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（２００ｍＬ）で希釈し、水（２×１００ｍＬ）、次いでブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、濾液を濃縮乾固した。粗製物を、ＰＥ：ＥＡ＝３：１～１：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュサイズ）により精製して、１，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル２－メチルピペラジン－１，２，４－トリカルボキシレート（５．０ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、収率９１．４％）を黄色油状物として得た。Ｃ$_{17}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５９．２；実測値：３５９．３．
【０４６２】
工程３：１，４－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチルピペラジン－２－カルボン酸
【化１４２】



１，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル２－メチルピペラジン－１，２，４－トリカルボキシレート（５．０ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２ｍＬ）／メタノール（２ｍＬ）／水（２ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（７１３ｍｇ、１７．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応混合物をＰＥ（１００ｍＬ×２）で洗浄した。水層のｐＨを１Ｎ　ＨＣｌで３～４に調整し、次いで、ＥＡで抽出した（１００ｍＬ×３回）。有機層を合わせ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、生成物１，４－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチルピペラジン－２－カルボン酸（４．５ｇ、１３．１ｍｍｏｌ、収率９３．７％）を白色固体として得た。Ｃ$_{16}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_2$Ｏ$_6$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４５．２；実測値：３４５．２．
【０４６３】
工程４：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６ａ－メチル－６－オキソ－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレートの合成

【化１４３】

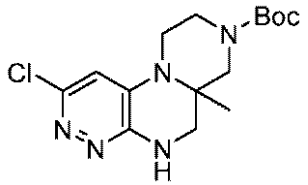


１，４－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチルピペラジン－２－カルボン酸（４．２ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）中の溶液に、ＤＭＦ（１ｍＬ）及び塩化オキサリル（４．６ｇ、３６．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３０分間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、ＤＭＦ（２５ｍＬ）、ＤＩＥＡ（１０．１ｍＬ、６１．０ｍｍｏｌ）及び５－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（５．１ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）を順次添加した。得られた混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を真空中で濃縮し、ＰＥ：ＥＡ＝１：１で溶出する分取ＴＬＣによって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６ａ－メチル－６－オキソ－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート（１．５ｇ、４．２ｍｍｏｌ、収率３４．７％）を黄色固体として得た。$C_{15}H_{21}ClN_5O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５４．１；実測値：３５４．１．

【０４６４】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６ａ－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート

【化１４４】

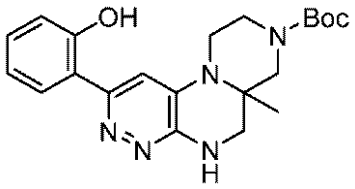


ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６ａ－メチル－６－オキソ－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート（８７．３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８ｍＬ）中の溶液に、ＴＨＦ中のBH_3（１Ｍ、０．７４ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応物をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で希釈し、８０℃で更に１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６ａ－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート（４０．０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、収率４７．７％）を黄色固体として得た。$C_{15}H_{23}ClN_5O_2$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４０．２；実測値：３４０．１．

【０４６５】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート

【化１４５】



２－ヒドロキシフェニルボロン酸（７３１ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．１ｇ、７．９５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－６ａ－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート（９００ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2$Ｃｌ$_2$（２１６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をＮ$_2$下、１０５℃で１６時間撹拌した。反応物をＥＡ（２００ｍＬ）で希釈し、ブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を濃縮し、残留物を、ＰＥ：ＥＡ＝３：１～１：１で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュサイズ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート（１．０ｇ、２．５１ｍｍｏｌ、収率９５．０％）を黄色固体として得た。Ｃ$_{21}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９８．２；実測値：３９８．２．

【０４６６】

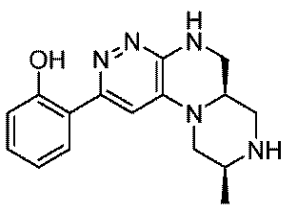
工程７：２－（６ａ－メチル－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート（６０．０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（１．２ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を、Ｈ$_2$Ｏ中のＣＨ$_3$ＣＮ（０．１％ＨＣｌ）５．０％～９５％で溶出する分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（６ａ－メチル－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールをそのＨＣｌ塩として得た（４５．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、収率８７．９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ７．５４－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．０６－７．０１（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．４４（ｍ，５Ｈ），３．２４－３．１２（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｍ，３Ｈ）。Ｃ$_{16}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_5$Ｏに対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２９８．２；実測値：２９８．２．

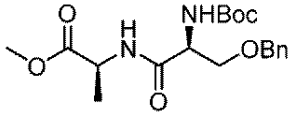
【０４６７】

中間体９１：２－（（６ａＲ，９Ｓ）－９－メチル－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

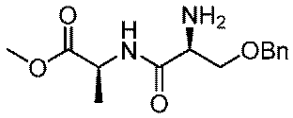
【化１４６】



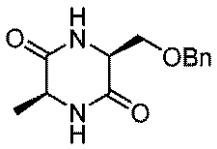
工程１：メチルＯ－ベンジル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－セリル－

Ｌ－アラニネート
【化１４７】


Ｏ－ベンジル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－セリン（２０．０ｇ、６７．７ｍｍｏｌ）及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（１１．０ｇ、８１．３ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（４５１ｍＬ）中の撹拌懸濁液に、ＤＩＰＥＡ（１４．２ｍＬ、８１．３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物にＥＤＣＩ（１５．６ｇ、８１．３ｍｍｏｌ）を加え、０℃で１５分間撹拌した。次いで、反応混合物にＬ－セリンメチルエステル塩酸塩（１１．３ｇ、８１．３ｍｍｏｌ）のＤＩＰＥＡ（１４．２ｍＬ、８１．３ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（３０ｍＬ）中の混合溶液を０℃で５分間かけて滴下添加した。反応物を室温まで温め、３時間撹拌した。反応物に水（５００ｍＬ）を添加し、ＤＣＭ（３００ｍＬ×３）で抽出した。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル及びヘプタン、０％～１００％）により精製して、メチルＯ－ベンジル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－セリル－Ｌ－アラニネート（２６．１ｇ、収率：９９％）を得た。Ｃ１９Ｈ２９Ｎ２Ｏ６に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝３８１．２；実測値：３８１．０．

【０４６８】
工程２：メチルＯ－ベンジル－Ｌ－セリル－Ｌ－アラニネート
【化１４８】


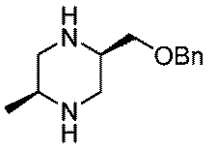
６８］メチルＯ－ベンジル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－セリル－Ｌ－アラニナート（２６．１ｇ、６８．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２６０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（５１．４ｍＬ、６７２．３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を介してｐＨ７～ｐＨ８に塩基性化し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出し、ブライン（１００ｍＬ×１）で洗浄した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を精製せずに次の工程に直接使用した（１６．９ｇ粗製物）。Ｃ１４Ｈ２１Ｎ２Ｏ４に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝２８１．１；実測値：２８１．０．

【０４６９】
工程３：（３Ｓ，６Ｓ）－３－（（ベンジルオキシ）メチル）－６－メチルピペラジン－２，５－ジオン
【化１４９】


メチルＯ－ベンジル－Ｌ－セリル－Ｌ－アラニネート（１６．９ｇ、６０．３ｍｍｏｌ）のジオキサン（１６９ｍＬ）中の溶液を１００℃で一晩撹拌した。反応物を室温に冷却した（白色固体が沈殿した）。白色沈殿物を濾過し、収集し、冷ＭＴＢＥ（１００ｍＬ）で洗浄して、（３Ｓ，６Ｓ）－３－（（ベンジルオキシ）メチル）－６－メチルピペラジン－２，５－ジオン（１１ｇ、収率：７３％）を得た。

【０４７０】

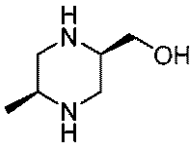
工程４：（２Ｒ，５Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－メチルピペラジン
【化１５０】



ＴＨＦ（２０１ｍＬ）中の（３Ｓ，６Ｓ）－３－（（ベンジルオキシ）メチル）－６－メチルピペラジン－２，５－ジオン（９．０ｇ、３６．３ｍｍｏｌ）の溶液に、氷水浴下でボランジメチルスルフィド錯体（２７．５ｍＬ、２９０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を６０℃で一晩撹拌した。反応物を氷水浴下で冷却し、ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）をゆっくり添加した。反応混合物を室温まで加温し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液を加えてｐＨ３とした後、５０℃で３時間撹拌した。反応混合物を１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液でｐＨ１２に塩基性化し、$CHCl_3$（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を精製せずに次の工程に直接使用した（９．８ｇ粗製物）。$C_{13}H_{21}N_2O$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝２２１．２；実測値：２２１．２．

【０４７１】

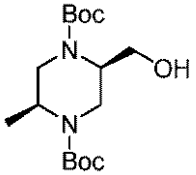
工程５：（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペラジン－２－イル）ｍｅｔｈａｎｏｌ
【化１５１】



（２Ｒ，５Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－メチルピペラジン（０．２９ｇ、１．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１３ｍＬ）中の溶液に、ＤＣＭ中の１Ｍ　BCl_3溶液（５．２ｍＬ、５．２ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。反応物を室温までゆっくり加温し、一晩撹拌した。反応物を氷水浴下で冷却し、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）をゆっくり添加した。反応混合物を濃縮乾固した。残留物を精製せずに次の工程に直接使用した（粗製０．２３ｇ）。$C_6H_{15}N_2O$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝１３１．１；実測値：１３１．０．

【０４７２】

工程６：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）－５－メチルピペラジン－１，４－ジカルボキシレート
【化１５２】

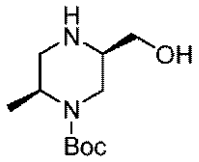


（（２Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペラジン－２－イル）メタノール（９．０ｇ、６９．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３７６ｍＬ）中の溶液に、ＴＥＡ（１２０．０ｍＬ、８６４．０ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４５．３ｇ、２０７．０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で一晩撹拌し、次いで、濃縮乾固した。残留物を精製せずに次の工程に直接使用した（２４．０ｇ粗製物）。Ｃ１６Ｈ３１Ｎ２Ｏ５に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝３３１．２；実測値：３３１．０．

【０４７３】

工程７：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピ

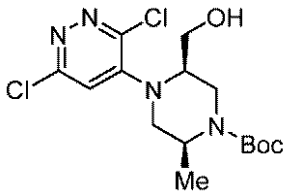
ペラジン－１－カルボキシレート
【化１５３】



ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）－５－メチルピペラジン－１，４－ジカルボキシレート（１４．０ｇ、４２．４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（７８．５ｍＬ）中の溶液に、ＮａＯＨ（８．５ｇ、２１１．９ｍｍｏｌ）の水（７８．５ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。反応物を室温に冷却し、１ＮＨＣｌ水溶液を添加してｐＨ９にし、ＣＨＣｌ$_3$（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ及び０．１％ＴＥＡを含むＭｅＯＨ、０％～１０％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２．７ｇ、収率：２８％）を得た。Ｃ１１Ｈ２３Ｎ２Ｏ３に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝２３１．２；実測値：２３１．１．

【０４７４】

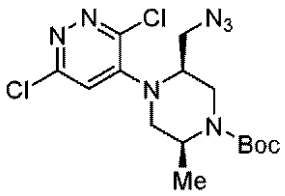
工程８：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－５－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート
【化１５４】



３，４，６－トリクロロピリダジン（４０６ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．７５ｍＬ）中の溶液に、周囲温度でＤＩＰＥＡ（０．５９ｍＬ、３．３９ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１．７５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８０℃で一晩撹拌した。反応物を周囲温度に冷却し、水（１５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を回収し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗製物質を、ＥｔＯＡｃ及びヘプタン（１０～１００％）の混合物で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－５－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４０８ｍｇ）を黄色粘性油状物として得た。$C_{15}H_{23}Cl_2N_4O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：ｍ／ｚ＝３７７．１；実測値：３７７．０．

【０４７５】

工程９：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（アジドメチル）－４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート
【化１５５】

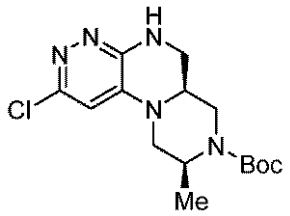


ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－５－（ヒドロキシメチル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４０８ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（３９７ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７．８ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＡＤ（０．２９８ｍＬ、１．５１ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり添加した。反応混合物を０℃で１０分間撹拌した。次いで、ＤＰＰＡ（０．３２８ｍＬ、１．５１ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。ＬＣ－ＭＳが生成物の形成を示し、ＨＰＬＣ分析が出発物質の消失を確認したとき、反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。溶媒ＴＨＦを蒸発させ、飽和$NaHCO_3$（１５ｍＬ）を添加した。混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を回収し、Na_2SO_4で乾燥させた。粗生成物を、ＥｔＯＡｃ及びヘプタン（１０～５０％）の混合物で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物であるｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（アジドメチル）－４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（６０８ｍｇ）を黄色油状物として得た。$C_{15}H_{22}Cl_2N_7O_2$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：ｍ／ｚ＝４０２．１；実測値：４０１．８．

【０４７６】

工程１０：ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＳ，９Ｓ）－２－クロロ－９－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：］４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレートの合成

【化１５６】

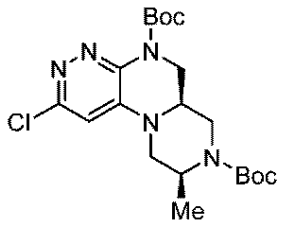


トリフェニルホスフィン（５．５ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（アジドメチル）－４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（７ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４５ｍＬ）中の溶液を６０℃で３時間加熱した。水（４．５ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（９ｍＬ、５１．９ｍｍｏｌ）を反応混合物に投入した。反応物を６０℃で一晩撹拌した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下での蒸発によって除去した。残留油を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残留物を、ＥｔＯＡｃとヘプタンの混合物（１０～１００％）で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物、ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＳ，９Ｓ）－２－クロロ－９－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート（１．５ｇ）を黄色固体として得た。$C_{15}H_{23}ClN_5O_2$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：ｍ／ｚ＝３４０．２；実測値：３４０．０．

【０４７７】

工程１１：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，９Ｓ）－２－クロロ－９－メチル－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５，８（６Ｈ）－ジカルボキシレートの合成

【化１５７】

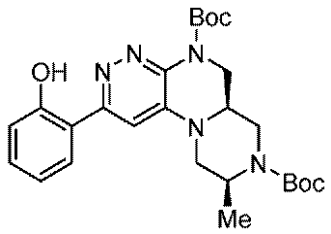


ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＳ，９Ｓ）－２－クロロ－９－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート（１．５ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２４ｍＬ）中の溶液に、ＴＥＡ（１．２３ｍＬ、８．８３ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ無水物（１．３５ｇ、６．１８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を周囲温度で一晩撹拌した。出発物質は完全には消費されず、ＤＭＡＰ（５４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及び追加のＢｏｃ無水物（０．６７５ｇ、０．７０当量）を加えた。反応物を周囲温度で３時間更に撹拌し、そのときＨＰＬＣ分析は出発物質の消失を示した。反応物をNH_4Cl（３０ｍＬ）に添加し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、ＥｔＯＡｃ及びヘプタン（１０～５０％）の混合物で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，９Ｓ）－２－クロロ－９－メチル－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５，８（６Ｈ－ジカルボキシレート（１．１ｇ）を白色固体として得た。$C_{24}H_{31}ClN_5O_4$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：ｍ／ｚ＝４４０．２；実測値：４４０．１．

【０４７８】

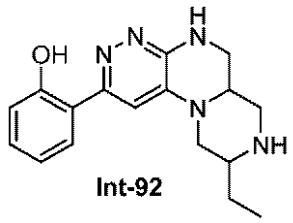
工程１２：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５，８（６Ｈ）－ジカルボキシレートの合成

【化１５８】



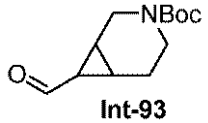
ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，９Ｓ）－２－クロロ－９－メチル－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５，８（６Ｈ－ジカルボキシレート（１．１ｇ、２．５ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシフェニルボロン酸（０．３４５ｇ、２．５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１．３３ｇ、６．２５ｍｍｏｌ）、及びＸｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（７９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３９ｍＬ）及び水（３．８ｍＬ）中の混合物を６０℃で一晩撹拌した。反応物を周囲温度に冷却し、追加の２－ヒドロキシフェニルボロン酸（０．２０７ｇ、１．５ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（０．３１９ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を６０℃で更に一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、粗製物を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（６０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、ＥｔＯＡｃとヘプタン（１０～５０％）の混合物で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物、ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５，８（６Ｈ－ジカルボキシレート（１．０７ｇ）を白色固体として得た。$C_{26}H_{36}N_5O_5$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$

：ｍ／ｚ＝４９８．３；実測値：４９８．４．
【０４７９】
工程１３：２－（（６ａＲ，９Ｓ）－９－メチル－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成
ｉ－ＰｒＯＡｃ中の２Ｍ　ＨＣｌ（２１ｍＬ）をジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５，８（６Ｈ－ジカルボキシレート（１．０７ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）に添加した。反応物を周囲温度で一晩撹拌した。出発物質を最初に溶解させ、５分後に沈殿させた。固体を濾別し、ＥｔＯＡｃ及びヘプタンで少量ずつ洗浄し、空気流下で乾燥させて、所望の生成物、２－（（６ａＲ，９Ｓ）－９－メチル－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（６２６ｍｇ）を白色固体として得た。$C_{16}H_{20}N_5O$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：ｍ／ｚ＝２９８．２；実測値：２９８．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．５５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝６．０，２Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，３．０，１Ｈ），４．１０－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，６．０，２Ｈ），３．５５－３．３７（ｍ，３Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．０，３Ｈ）。
【０４８０】
中間体９２：２－（９－エチル－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成
【化１５９】



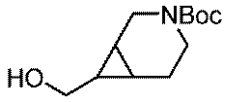
Int-92

適切な出発物質を使用し、中間体９１について記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。$C_{17}H_{22}N_5O$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：ｍ／ｚ＝３１２．２；実測値：３１２．１．
【０４８１】
中間体９３：ｔｅｒｔ－ブチル７－ホルミル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシレート
【化１６０】



Int-93

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル７－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシレート
【化１６１】



３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３，７－ジカルボキシレート３－（ｔｅｒｔ－ブチル）７－エチル（１３６ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、０℃で、水素化アルミニウムリチウム（１　Ｍ、０．５１ｍＬ、０．５１ｍｍｏｌ）を加えた。１０分後、反応物を室温に加温し、撹拌を１．５時間続けた。反応物を再び０℃に冷却し、次いで追加の水素化アルミニウムリチウム（１　Ｍ、０．１５ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を滴下添加した。５分後、反応液を昇温させて室温とし、更に３０分間撹拌した。次いで、０℃で水性Na_2SO_4を加え、室温に加温した。混合物を濾過し、濾液をＭＴＢＥ（２×）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、７０％）を得、これを更に精製することなく直接使用した。$C_8H_{14}NO_3^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ－ｔＢｕ＋２Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝１７２．１；実測値：１７２．０．

【０４８２】

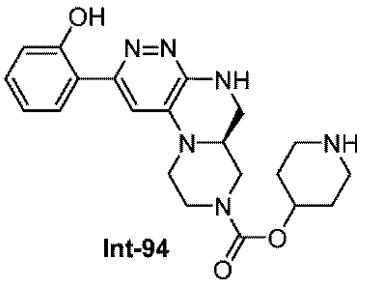
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル７－ホルミル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシレート

ＤＣＭ（１．８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル７－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）に、デス－マーチンペルヨージナン（１８７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を３０分間撹拌し、次いで飽和Na_2CO_3水溶液（２ｍＬ）でクエンチした。混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（２×）で抽出した。合わせたＤＣＭ層をブラインで洗浄し（１×）、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル７－ホルミル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシレート（推定定量的収率４０ｍｇ）を得て、これを更に精製せずに直接用いた。$C_8H_{12}NO_3^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ－ｔＢｕ＋２Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝１７０．１；実測値：１６９．９．

【０４８３】

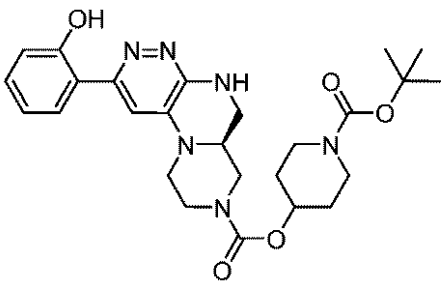
中間体９４：ピペリジン－４－イル（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート

【化１６２】



工程１：１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート

【化１６３】



ＤＭＦ（１．２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（６９．６ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（９０．７ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を含む２０ｍＬバイアルに、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２ｍＬ、１．１５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で撹拌した。１．５時間後、反応混合物を（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１０４．０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の溶液に滴下添加し、反応物を８０℃で１．５時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、冷凍庫で一晩保存した。次いで、反応混合物を室温に温め、１５ｍＬのＭｅＯＨで希釈し、シリンジフィルターを通して濾過し、分取ＬＣＭＳ（ＣＳＨ－Ｃ１８、０．１％ＴＦＡを含む２３．２～４３．２％ＡＣＮ／水、５分）で精製して、所望の生成物を粉末として得た。次のステップの定量的収率を仮定する。

【０４８４】

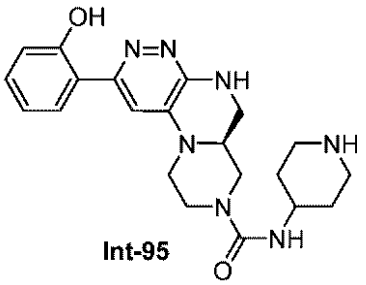
工程２：ピペリジン－４－イル（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレートの合成

１，４－ジオキサン（２．７５ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレートを含む２０ｍＬバイアルに、１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、２．７４ｍＬ、１０．９５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次に減圧下で直接濃縮して、ピペリジン－４－イル（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレートのＨＣｌ塩（５０．６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をベージュ色の粉末として得た。$C_{21}H_{27}N_6O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝４１１．２；実測値：４１１．１．＋

【０４８５】

中間体９５：（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキサミド

【化１６４】



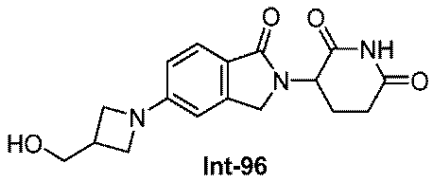
Int-95

適切な出発物質を使用し、中間体９４に用いた手順と同様の手順を用いて、表題化合物をＨＣｌ塩として調製した。$C_{21}H_{28}N_7O_2$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝４１０．２；実測値：４１０．１．

【０４８６】

中間体９６：３－（５－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

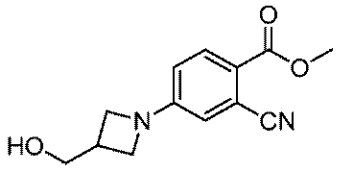
【化１６５】



Int-96

工程１：メチル２－シアノ－４－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）ベンゾエート

【化１６６】

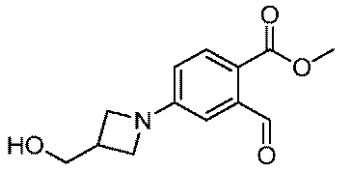


メチル２－シアノ－４－フルオロベンゾエート（２．７０ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（７．８０ｇ、６０．３ｍｍｏｌ）及びアゼチジン－３－イルメタノール塩酸塩（２．０５ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（３０ｍＬ）中の溶液を１１０℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥＡで抽出した（５０ｍＬ×２回）。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５／１）によって精製して、メチル２－シアノ－４－［３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル］ベンゾエート（２．８０ｇ、１１．４ｍｍｏｌ、収率７５．４％）を黄色固体として得た。$C_{13}H_{15}N_2O_3$に対するＬＣＭＳ計算値：$(M+H)^+$ｍ／ｚ＝２４７．１；実測値：２４７．２．

【０４８７】

工程２：メチル２－ホルミル－４－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）ベンゾエート

【化１６７】



次亜リン酸ナトリウム水和物（３．８４ｇ、４４．７ｍｍｏｌ）、メチル２－シアノ－４－［３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル］ベンゾエート（１．１０ｇ、４．４７ｍｍｏｌ）の水（４ｍＬ）、酢酸（４ｍＬ）及びピリジン（８ｍＬ）中の溶液に、Ｒａｎｅｙ　Ｎｉ（２３６ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ＥＡで抽出した（５０ｍＬ×２回）。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５／１）によって精製して、所望の生成物（５００ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、収率４４．９％）を黄色固体として得た。$C_{13}H_{16}NO_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝２５０．１；実測値：２５０．０．

【０４８８】

工程３：３－（５－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

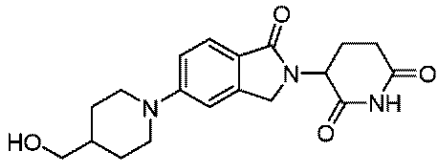
メチル２－ホルミル－４－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）ベンゾエート（２５０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（１９８ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．２７ｍＬ、１．６３ｍｍｏｌ

）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＡｃＯＨ（０．５４ｍＬ、９．４１ｍｍｏｌ）を室温で加えた。１時間後。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（６３８ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）を加えた。更に１６時間後、得られた混合物をＣ１８カラム（２０～３５　μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１８０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、収率５４．５％）を得た。$C_{17}H_{20}N_3O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３３０．１；実測値：３３０．０．

【０４８９】

中間体９７：３－（５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化１６８】



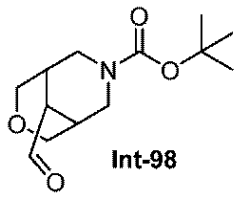
Int-97

適切な出発物質を使用し、中間体９６について記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：ｍ／ｚ＝３５８．２；実測値：３５８．０．

【０４９０】

中間体９８：ｔｅｒｔ－ブチル９－ホルミル－３－オキサ－７－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－カルボキシレート

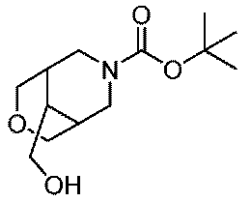
【化１６９】



Int-98

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル９－（ヒドロキシメチル）－３－オキサ－７－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－カルボキシレート

【化１７０】



０℃のＴＨＦ（１ｍＬ）中のボランテトラヒドロフラン（０．９８ｍＬ、０．９８ｍｍｏｌ）に、２，３－ジメチル－２－ブテン（０．１２ｍＬ、０．９８ｍｍｏｌ）を１５分かけて添加した。混合物を０℃で３時間撹拌した。次に、ＴＨＦ　０．５ｍＬ中のｔｅｒｔ－ブチル９－メチリデン－３－オキサ－７－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－カルボキシレート（５０．０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の溶液をゆっくり添加した。反応物を室温に加温し、一晩撹拌した。反応物を０℃に冷却し、５％　１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．０ｍＬ、１ｍｍｏｌ）、続いて３０重量％過酸化水素水溶液（０．０９ｍＬ、３．０７ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。混合物を室温に加温した。３時間撹拌した後、混合物を濃縮し、水で希釈し、ＤＣＭ（３×）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル９－（ヒドロキシメチル）－３－オキサ－７－アザビシクロ

［３．３．１］ノナン－７－カルボキシレート（５３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、収率９８．６％）を得た。$C_8H_{16}NO_2$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ－１００）$^+$：１５８．１；実測値：１５８．０．

【０４９１】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル９－ホルミル－３－オキサ－７－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル９－（ヒドロキシメチル）－３－オキサ－７－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－カルボキシレート（５０．０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、デス－マーチンペルヨージナン（１７３．０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（２ｍＬ）を添加した。反応物を室温で３時間撹拌した。次いで、飽和重炭酸塩を添加し、溶液を１５分間撹拌した。生成物を水層からＤＣＭで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル９－ホルミル－３－オキサ－７－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－カルボキシレート（４９ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、収率９８．８％）を白色固体として得た。収率は定量的であると仮定した。$C_8H_{14}NO_2$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ－１００）$^+$：１５６．１；実測値：１５６．０．

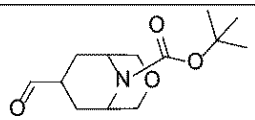
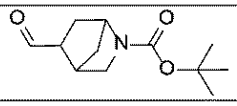
【０４９２】

中間体９９～１００：

以下の表７に示す中間体を、適切な出発物質を使用して、Ｉｎｔ－９８を調製する際に使用した方法によって調製した。

【表７】

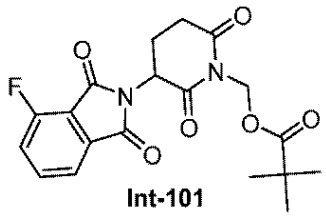
表７－中間体９９～１００

中間体	構造	名称	計算値（Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ）$^+$ ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ）$^+$ ｍ／ｚ
Int－99		tertーブチル7ーホルミルー3ーオキサー9ーアザビシクロ[3．3．1]ノナンー9ーカルボキシレート	156．1	156．0
Int－100		tertーブチル5ーホルミルー2ーアザビシクロ[2．2．1]ヘプタンー2ーカルボキシレート	126．1	126．0

【０４９３】

中間体１０１：（３－（４－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピバレート

【化１７１】



Int-101

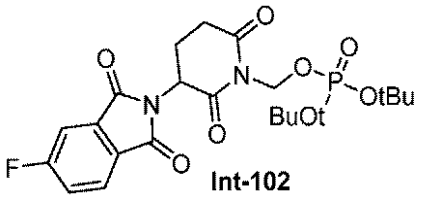
炭酸セシウム（３２４．０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の溶液に、２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２５０．０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を完全に溶解するまで数分間撹拌した。ＤＭＦ（１ｍＬ）中のピバル酸クロロメチル（２００．０μＬ、１．３９ｍｍｏｌ）を３０分かけて加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭ及びＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を濃縮し、ＤＣＭ中で１２ｇシリカカラムに湿式充填し、ヘキサン中０～６０％ＥｔＯＡＣを用いて２０分間にわたって精製して、（３－（４－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－

ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピバレート（２５０ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ、収率７０．８％）を透明な油状物として得た。$C_{19}H_{19}FN_2NaO_6$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｎａ）$^+$：４１３．１；実測値４１２．９

【０４９４】

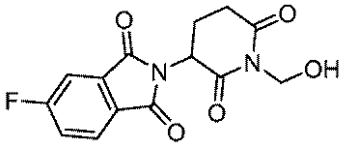
中間体１０２：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（３－（５－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチル）ｐｈｏｓｐｈａｔｅ

【化１７２】



工程１：５－フルオロ－２－（１－（ヒドロキシメチル）－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化１７３】

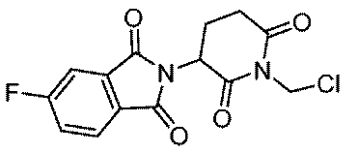


２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドール－１，３－ジオン（１．３ｇ、４．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、水中３７％パラホルムアルデヒド（５．０ｍＬ、６７．１６ｍｍｏｌ）を添加した。１００℃で２時間後、更なる量の３７％パラホルムアルデヒド水溶液（５．０ｍＬ、６７．１６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を水で希釈し、濾過して、５－フルオロ－２－（１－（ヒドロキシメチル）－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．２ｇ、３．９１ｍｍｏｌ、収率８３．３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．０２（ｄｄ，Ｊ＝４．５，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝２．３，７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄｄ，Ｊ＝２．４，８．３，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｄｄ，Ｊ＝５．３，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－４．９９（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝５．５，１３．９，１７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝２．４，４．５，１７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｑｄ，Ｊ＝４．４，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｄｔｄ，Ｊ＝２．４，５．４，１３．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０４９５】

工程２：２－（１－（クロロメチル）－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン

【化１７４】



塩化チオニル（３６０．０μＬ、４．９６ｍｍｏｌ）を、５－フルオロ－２－（１－（ヒドロキシメチル）－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６００．０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８．１ｍＬ）中の溶液に氷上で滴下添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、水（３０ｍＬ）の撹拌溶液にゆっくり添加した。形成された沈殿物を濾過し、水及びヘキサンで洗浄して、２－（１

－（クロロメチル）－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（５７５ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ、収率９０．４％）を白色固体として得た。生成物はＬＣ－ＭＳでイオン化しなかったため、次の工程で直接使用した。

【０４９６】

工程３：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（３－（５－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチル）ｐｈｏｓｐｈａｔｅ

２－（１－（クロロメチル）－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２００．０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、リン酸カリウムジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２００．０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（６．１５９７ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５０．０μＬ，０．８６ｍｍｏｌを加えた。得られた混合物を５５℃で６時間撹拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄した。水層をＤＣＭで２回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（（３－（５－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチル）ホスフェート（３００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ、収率９７．７％）を得た。$C_{14}H_{13}FN_2O_8P$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ－３ｔＢｕ＋１）$^+$：３８７．０；実測値３８６．９

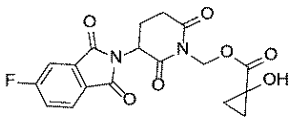
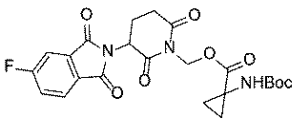
【０４９７】

中間体１０３～１０４：

以下の表８に示す中間体を、適切な出発物質を使用して、Ｉｎｔ－１０２を調製する際に使用した方法によって調製した。

【表８】

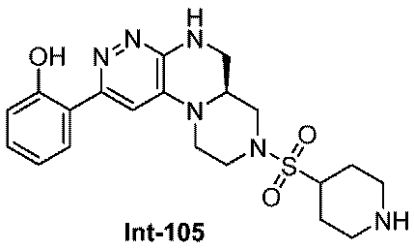
表８－中間体１０３～１０４

中間体	構造	名称	計算値(M＋H)$^+$m／z	実測値(M＋H)$^+$m／z
Int－103		(3－(5－フルオロ－1，3－ジオキソイソインドリン－2－イル)－2，6－ジオキソピペリジン－1－イル)メチル1－ヒドロキシシクロプロパン－1－カルボキシレート	391．1	391．0
Int－104		(3－(5－フルオロ－1，3－ジオキソイソインドリン－2－イル)－2，6－ジオキソピペリジン－1－イル)メチル1－((tert－ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロパン－1－カルボキシレート	490．1	390．0(M－Boc＋H)$^+$

【０４９８】

中間体１０５：（Ｓ）－２－（８－（ピペリジン－４－イルスルホニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

【化１７５】



Int-105

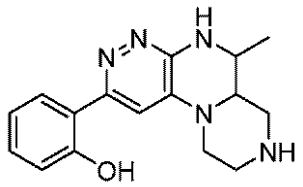
（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール；二塩酸塩（

３０．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（クロロスルホニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３０．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４０．０μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。室温で一晩撹拌した後、反応物を１０ｍＬのメタノールで希釈し、濾過し、分取ＬＣＭＳ（ＣＳＨ－Ｃ１８、５分間かけて水０．１％ＴＦＡ中２３．８～４３．８％アセトニトリル）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）スルホニル）ピペリジン－１－カルボキシレートを得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）スルホニル）ピペリジン－１－カルボキシレートを０．５ｍＬの４Ｍ　ＨＣｌジオキサン及び０．５ｍＬのジオキサンに溶解し、室温で２時間撹拌した。揮発性物質を除去して、（Ｓ）－２－（８－（ピペリジン－４－イルスルホニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールをそのＨＣｌ塩として（１０ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、収率２３．６％）得た。$C_{20}H_{27}N_6O_3S$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４３１．２；実測値４３１．０

【０４９９】

中間体１０６：２－（６－メチル－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

【化１７６】



Int-106

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－３－ホルミルピペラジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－３－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３．９６ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７０ｍＬ）中の溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（９．２５ｇ、２１．８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応物を飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（８０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（８０．０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－３－ホルミルピペラジン－１－カルボキシレート－ブチル（３．６ｇ、９．９７ｍｍｏｌ、収率９１．４％）を得た。$C_{14}H_{19}Cl_2N_4O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６１．１；実測値：３６１．１．

【０５００】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－３－（１－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－３－ホルミルピペラジン－１－カルボキシレート（３．６ｇ、９．９７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７０ｍＬ）中の溶液に、CH_3MgBr（Et_2O中１Ｍ、１９．９ｍＬ、１９．９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。この反応物をNH_4Cl飽和水溶液（８０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡで抽出した（８０ｍＬ×３回）。有機層を合わせ、Na_2SO

$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３，６－ジクロロピリダジン－４－イル）－３－（１－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、５．６ｍｍｏｌ、収率５６．９％）を黄色固体として得た。$C_{15}H_{23}Cl_2N_4O_3$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３７７．１；実測値：３７７．０．

【０５０１】

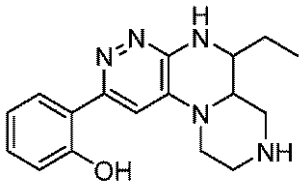
工程３～工程７：２－（６－メチル－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

適切な出発物質を用いて、工程２～工程６のＩｎｔ－１について記載されたものと同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。$C_{16}H_{20}N_5O$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２９８．２；実測値：２９８．２．

【０５０２】

中間体１０７：２－（６－エチル－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

【化１７７】



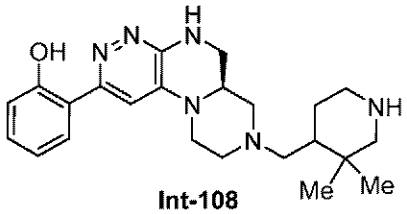
Int-107

適切な出発物質を使用し、中間体１０６に用いた手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。$C_{17}H_{22}N_5O$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝３１２．２；実測値：３１２．１．

【０５０３】

中間体１０８：２－［（１０Ｓ）－１２－［（３，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル］－１，５，６，８，１２－ペンタザ－トリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－４－イル］フェノール

【化１７８】



Int-108

工程１．ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］－３，３－ジメチルピペリジン－１－カルボキシレート

０３］ＤＭＦ（１．３ｍＬ）中の２－［（１０Ｒ－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－４－イル］フェノール二塩酸塩（９７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．２０ｍＬ、１．１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１０分間撹拌した。反応物に３，３－ジメチル－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］ピペリジン－４－カルボン酸（５０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（１０３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、１．４０当量）を加えた。反応物を周囲温度で１８時間撹拌した。反

応物に水（１５ｍＬ）を添加し、ＤＣＭ（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＭｅＯＨ中１００～９５％ＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（１２１ｍｇ）を得た。$C_{28}H_{39}N_6O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝５２３．３；実測値：５２３．２．

【０５０４】

工程２．２－［（１０Ｓ）－１２－［（３，３－ジメチルピペリジン－４－イル）メチル］－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－４－イル］フェノール

ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］－３，３－ジメチルピペリジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．１ｍＬ）中の溶液に、BH_3－ＴＨＦ溶液（１．３８ｍＬ）を周囲温度で加えた。反応物を６６℃で１８時間撹拌した。溶媒を蒸発させた。粗物質（８８ｍｇ）を次の工程に直接使用した。粗物質に０．８ｍＬのＤＣＭ及び０．２ｍＬのＴＦＡを加えた。反応物を周囲温度で２時間撹拌した。揮発性物質を蒸発させ真空中、残留物を分取ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを含む水中１０～１００％ＭｅＣＮ）によって精製して、所望の生成物（８ｍｇ、ＴＦＡ塩）を得た。$C_{23}H_{33}N_6O$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝４０９．３；実測値：４０９．３．

【０５０５】

中間体１０９：ｔｅｒｔ－ブチル６－ホルミル－１－メチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート

工程１．１－ベンジル－３－メチルピロール－２，５－ジオン

３－メチルフラン－２，５－ジオン（２．０ｍＬ；２２．３ｍｍｏｌ）を窒素下、０℃で１００ｍＬフラスコに入れ、ベンジルアミン（２．４３ｍＬ；２２．３ｍｍｏｌ）を滴下添加した。次いで、得られた混合物を１２０℃で１８時間加熱した。次いで、反応混合物を周囲温度に放冷し、ＥｔＯＡｃ及びヘプタン（１：２）の混合物で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を無色油状物（２．４ｇ、収率：５３．６％）として得た。$C_{12}H_{12}NO_2$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝２０２．１；実測値：２０２．１．

【０５０６】

工程２．エチル５－ベンジル－６ａ－メチル－４，６－ジオキソ－１，３ａ－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－３－カルボキシレート

１－ベンジル－３－メチルピロール－２，５－ジオン（２ｇ、９．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液に、ジアゾ酢酸エチル（トルエン中１５％；１８ｍＬ）を周囲温度で加えた。反応物を６５℃に１８時間加熱し、蒸発乾固した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中４０％ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、所望の生成物（１．２ｇ；収率３８．３％）が得られた。$C_{16}H_{18}N_3O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝３１６．１；実測値：３１６．０．

【０５０７】

工程３．エチル３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキシレート

５－ベンジル－６ａ－メチル－４，６－ジオキソ－１，３ａ－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－３－カルボキシレートエチル（１．１ｇ、３．６ｍｍｏｌ）を丸底フラスコに入れた。材料を１７０℃に６時間加熱した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中０～７５％ＥｔＯＡｃ）によって直接精製して、所望の生成物（５５３ｍｇ；収率５３．０％）を得た。$C_{16}H_{18}NO_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝２８８．１；実測値：２８８．１．

【０５０８】

工程４．（３－ベンジル－１－メチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）ｍｅｔｈａｎｏｌ

０℃のＴＨＦ（５５ｍＬ）中のＬｉＡｌＨ$_4$（２９２ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、５．５ｍＬのＴＨＦ中のエチル３－ベンジル－１－メチル－２，４－ジオキソ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルボキシレート（５５３ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の溶液を滴下添加した。反応物を６６℃に１８時間加熱した。反応物を氷水浴中で冷却し、０．６ｍＬの１５％ＮａＯＨ溶液及び２ｍＬの水をゆっくり添加した。反応物に１ｇのＮａ$_2$ＳＯ$_4$を加えた。反応物をセライトパッドで濾過した。溶媒を蒸発させた。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＭｅＯＨ中１００～９５％ＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（２７８ｍｇ；収率６６．５％）を得た。Ｃ$_{14}$Ｈ$_{20}$ＮＯに対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝２１８．２；実測値：２１８．３．

【０５０９】

工程５．ｔｅｒｔ－ブチル６－（ヒドロキシメチル）－１－メチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート

ＭｅＯＨ（７．８ｍＬ）中の（３－ベンジル－１－メチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）メタノール（１４４ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（１９ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）及び（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（２１７ｍｇ、０．９９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で５５ｐｓｉのＨ$_2$下で１８時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾過ケーキを少量のＭｅＯＨで洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、所望の生成物（２５ｍｇ；収率１６．６％）を得た。Ｃ$_8$Ｈ$_{14}$ＮＯ$_3$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ－^{t}Ｂｕ）$^+$：ｍ／ｚ＝１７２．１；実測値：１７２．３．

【０５１０】

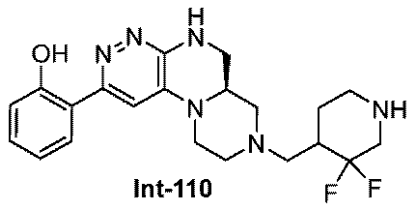
工程６．ｔｅｒｔ－ブチル６－ホルミル－１－メチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル６－（ヒドロキシメチル）－１－メチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（０．５５ｍＬ）中の溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（５６ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ、１．２０当量）を氷浴下で少しずつ加えた。反応物を周囲温度で４時間撹拌した。反応物をセライトパッドで濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液に飽和重炭酸ナトリウムＮａＨＣＯ$_3$溶液（１５ｍＬ）を添加した。有機層を水層から分離し、ＤＣＭ（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を自動フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中５～１００％　ＥｔＯＡｃ）によって精製して、所望の生成物を無色油状物として得た（２０ｍｇ；収率：８０．７％）。Ｃ$_8$Ｈ$_{12}$ＮＯ$_3$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ－^{t}Ｂｕ）$^+$：ｍ／ｚ＝１７０．１；実測値：１７０．１．

【０５１１】

中間体１１０：２－［（１０Ｓ）－１２－［（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル］－１，５，６，８，１２－ペンタザ－トリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－４－イル］フェノール

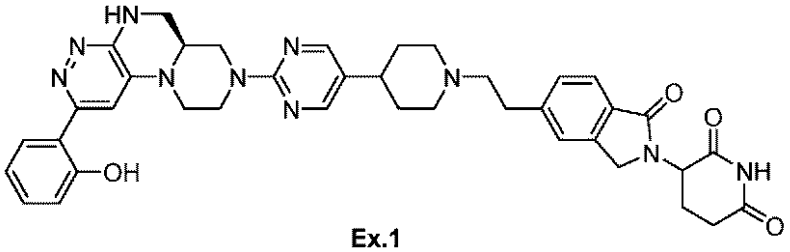
【化１７９】



Int-110

工程１．ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（トリフルオロメチルスルホニル

オキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート
３，３－ジフルオロ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレートｔｅｒｔ－ブチル（２５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．０２４ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液に、Tf_2O（０．０２１ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応物を蒸発乾固した。粗生成物を更に精製することなく次の工程で使用した。
【０５１２】
工程２．ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート
２－［（１０Ｒ－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－５－エン－４－イル］フェノール二塩酸塩（４３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＰＥＡ（９２．２ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１０分間撹拌した。溶液を３，３－ジフルオロ－４－（トリフルオロ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ｔｅｒｔ－ブチル（３８ｍｇ粗生成物）に加えた。反応物を４０℃で１８時間撹拌した。反応物を蒸発乾固させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中３０～１００％ＥｔＯＡｃ）で直接精製して、所望の生成物、ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－［［（１０Ｓ－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ、収率７８．１％）を黄色固体として得た。$C_{26}H_{35}F_2N_6O_3$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝５１７．３；実測値：５１７．４．
【０５１３】
工程３．２－［（１０Ｓ）－１２－［（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル］－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－４－イル］フェノール
ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．８ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＦＡ（０．２ｍＬ）を加えた。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を蒸発乾固させて粗物質（６１ｍｇ、ＴＦＡ塩として）を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。$C_{21}H_{27}F_2N_6O$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：ｍ／ｚ＝４１７．２；実測値：４１７．２．
【０５１４】
実施例１：３－（５－（２－（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソ－インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
【化１８０】



Ex.1

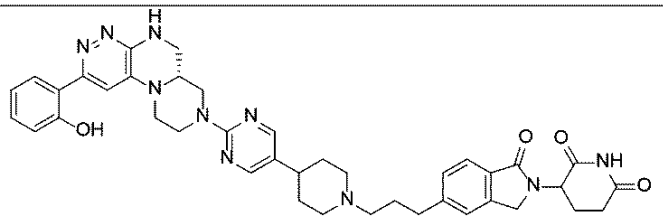
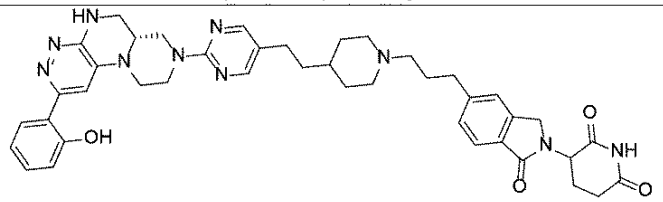
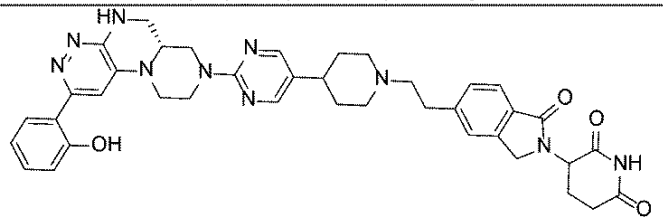
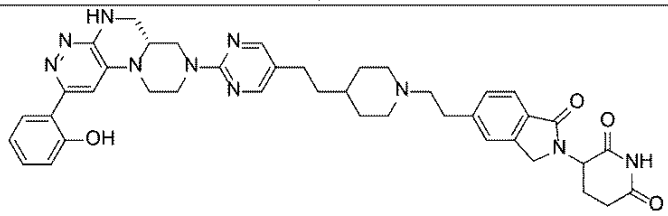
２－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－３Ｈ－イソインドール－５－イル］アセトアルデヒド（４２．５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、（Ｓ）－２－（８－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（２２．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及び酢酸（２８μＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。１時間後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３１．３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。更に２時間後、別のバッチのトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３１．３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応物をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で希釈し、シリンジフィルターを通して濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－（５－（２－（４－（２－（Ｓ－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２８ｍｇ、収率６０％）をそのＴＦＡ塩として得た。$C_{39}H_{43}N_{10}O_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：７１５．３；実測値：７１５．２．

【０５１５】

表９の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例１の合成に記載の手順を使用して調製した。

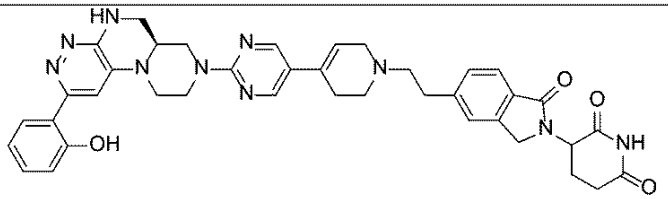
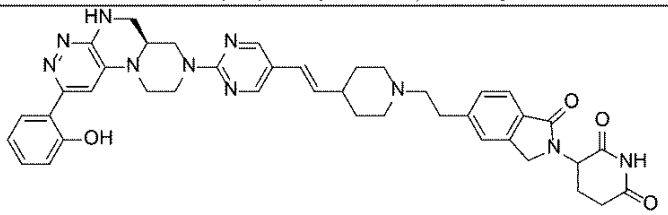
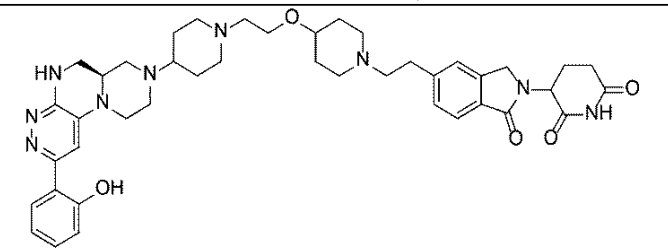
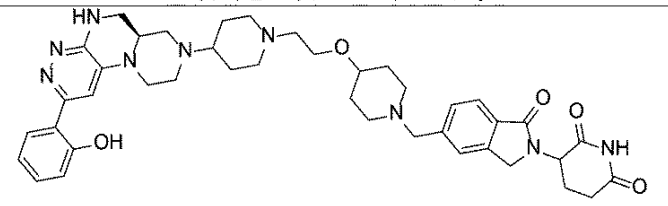
【表９－１】

表９－実施例２～１０及び６２～６５

実施例	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
2	 ３－（５－（３－（４－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７２９．４	７２９．３
3	 ３－（５－（３－（４－（２－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７５７．４	７５７．２
4	 ３－（５－（２－（４－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７１５．３	７１５．２
5	 ３－（５－（２－（４－（２－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７４３．４	７４３．２

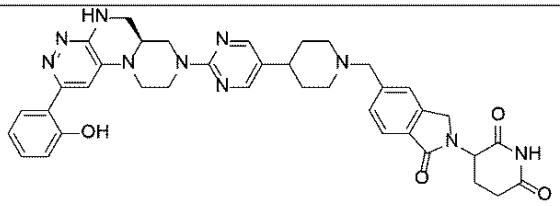
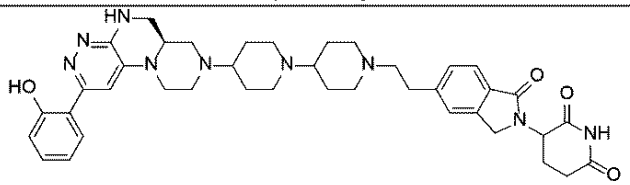
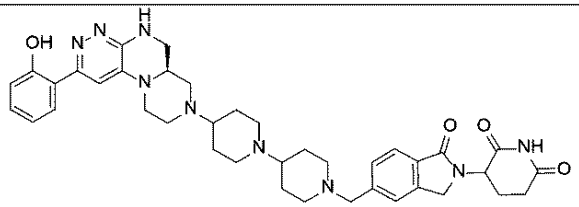
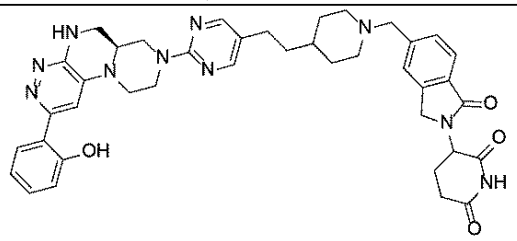
【表９－２】

（表９の続き）

実施例	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
6	 ３－（５－（２－（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１′，２′：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７１３．３	７１３．２
7	 ３－（５－（２－（４－（（Ｅ）－２－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１′，２′：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ビニル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７４１．３	７４１．２
8	 ３－（５－（２－（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１′，２′：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７６４．４	７６４．２
9	 ３－（５－（（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１′，２′：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７５０．４	７５０．２

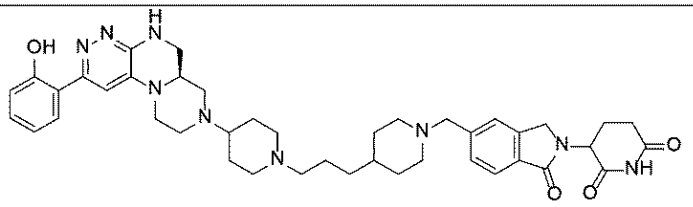
【表９－３】

（表９の続き）

実施例	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
10	 ３－（５－（（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７０１．３	７０１．２
62	 ３－（５－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）エチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７２０．４	７２０．３
63	 ３－（５－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７０６．３	７０６．２
64	 ３－（５－（（４－（２－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７２９．４	７２９．２

【表９－４】

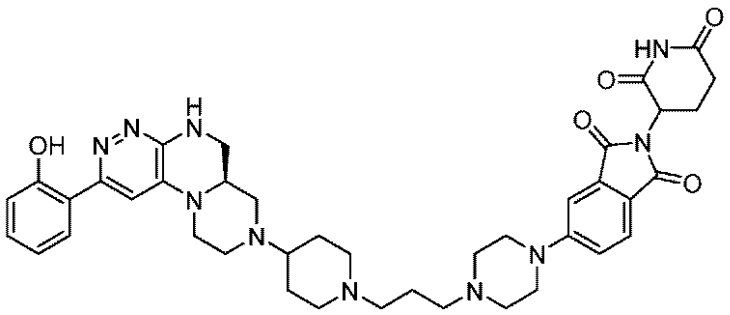
（表９の続き）

実施例	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
65	 ３－（５－（（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７４８．４	７４８．２

【０５１６】

実施例１１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

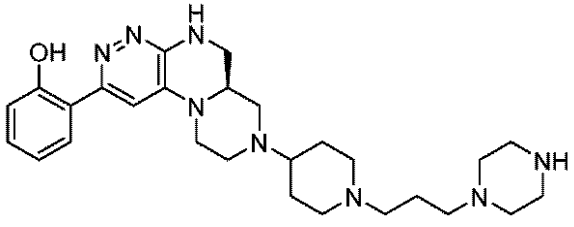
【化１８１】



Ex.11

工程１：（Ｓ）－２－（８－（１－（３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

【化１８２】



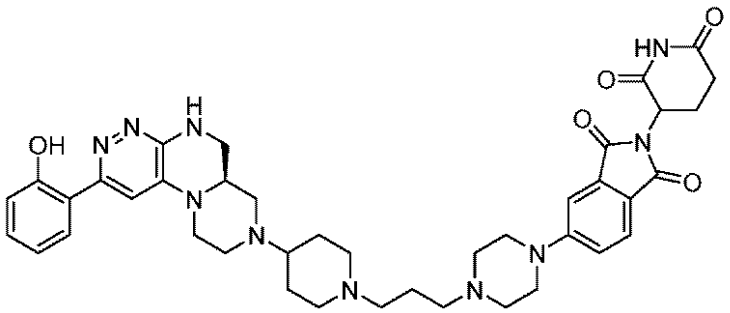
（Ｓ－２－（８－（ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１０．０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５０ｍＬ）中の撹拌溶液に、５０℃で、トリメチルアミン（０．０２ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ブロモプロピル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２５．１ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を順次添加した。１２時間後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した

。得られた濾液を真空下で濃縮した。粗製物を酢酸エチル（１ｍＬ）に溶解し、塩酸（０．２ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）で処理し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、（Ｓ）－２－（８－（１－（３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール　をそのＨＣｌ塩として（６ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、収率４１％）得た。$C_{27}H_{41}N_8O$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９３．３；実測値：４９３．１．

【０５１７】

工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化１８３】

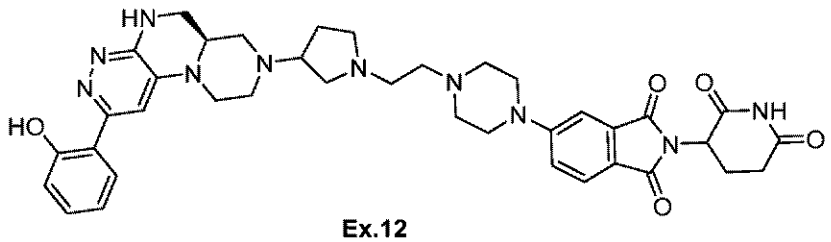


マイクロ波管内のＮＭＰ（１ｍＬ）中の（Ｓ－２－（８－（１－（３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール；塩酸塩（５．５４ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０１ｍＬ、０．０５ｍｍｏｌ）及び２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドール－１，３－ジオン（２．９７ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１５０℃で２時間加熱した。反応混合物を、Ｃ－１８カラムを使用する分取ＬＣ／ＭＳで、後処理せずに直接精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（３－（４－（Ｓ－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオンをそのＴＦＡ塩として（２．１ｍｇ、０．００２１ｍｍｏｌ、収率２０％）得た。$C_{40}H_{49}N_{10}O_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：７４９．３；実測値：７４９．２．

【０５１８】

実施例１２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピロリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化１８４】



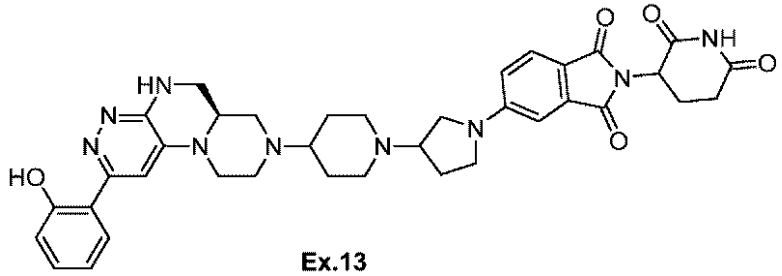
Ex.12

実施例１１に記載したものと類似の手順を使用して、工程１において、（Ｓ）－２－（８－（１－（３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの代わりに２－（（６ａＳ）－８－（１－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル）ピロリジン－３－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール、及び４－（３－ブロモプロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ブロモエチル）ピペラジン－１－カルボキシレートを用いて、を用いて、表題化合物を調製した。$C_{38}H_{45}N_{10}O_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：７２１．３；実測値：７２１．１．

【０５１９】

実施例１３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

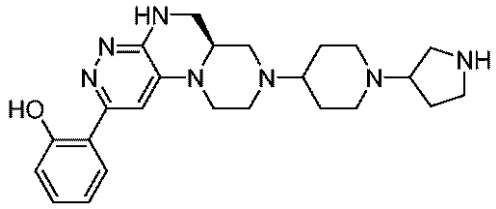
【化１８５】



Ex.13

工程１：２－（（６ａＳ）－８－（１－（ピロリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

【化１８６】



（Ｓ－２－（８－（ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（４０．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のメタノール（３ｍＬ）中の撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル３－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（４４．５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９２．１ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を室温で順次加えた。１２時間後、揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をＤＣＭで希釈した。有機層を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥さ

せ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、０．１％ＮＨ$_4$ＯＨを含むＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。精製した化合物を酢酸エチル（３ｍＬ）に溶解し、６Ｍ塩酸（水溶液）（０．２５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）で処理した。２時間後、反応混合物を真空下で濃縮して、２－（（６ａＳ）－８－（１－（ピロリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールをその塩酸塩として（２５ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ、収率４８．５％）得た。Ｃ$_{24}$Ｈ$_{34}$Ｎ$_7$Ｏに対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値：［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３６．３；実測値：４３６．１．

【０５２０】

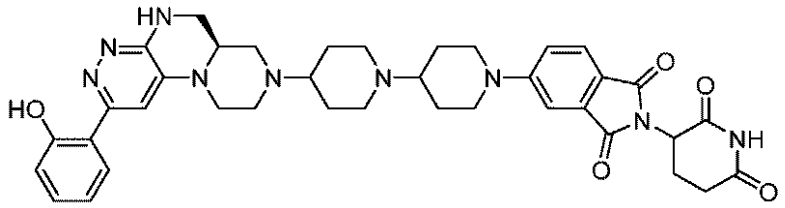
工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

実施例１１、工程２について記載したものと類似の手順を使用して、（Ｓ）－２－（８－（１－（３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの代わりに２－（（６ａＳ）－８－（１－（ピロリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールを用いて、表題化合物を調製した。Ｃ$_{37}$Ｈ$_{42}$Ｎ$_9$Ｏ$_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６９２．３；実測値：６９２．１．

【０５２１】

実施例１４：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化１８７】



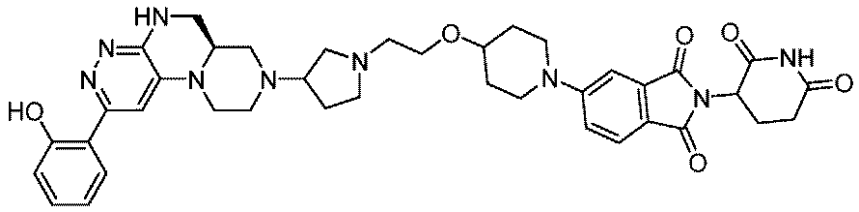
Ex.14

実施例１３について記載したものと同様の手順を用い、工程１においてｔｅｒｔ－ブチル３－オキソ－ピロリジン－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレートを用いて、表題化合物を調製した。Ｃ$_{38}$Ｈ$_{44}$Ｎ$_9$Ｏ$_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：７０６．３；実測値：７０６．２．

【０５２２】

実施例１５：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピロリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

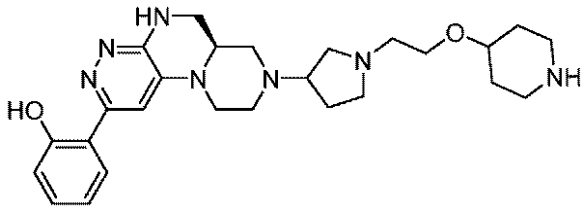
【化１８８】



Ex.15

工程１：２－（（６ａＳ）－８－（１－（２－（ピペリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

【化１８９】



中間体１４について記載してものと類似の手順を使用して、工程１において、（Ｓ）－２－（８－（ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの代わりに２－（（６ａＳ）－８－（ピロリジン－３－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールを用いて、表題化合物を調製した。$C_{26}H_{38}N_7O_2$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４８０．３；実測値：４８０．１．

【０５２３】

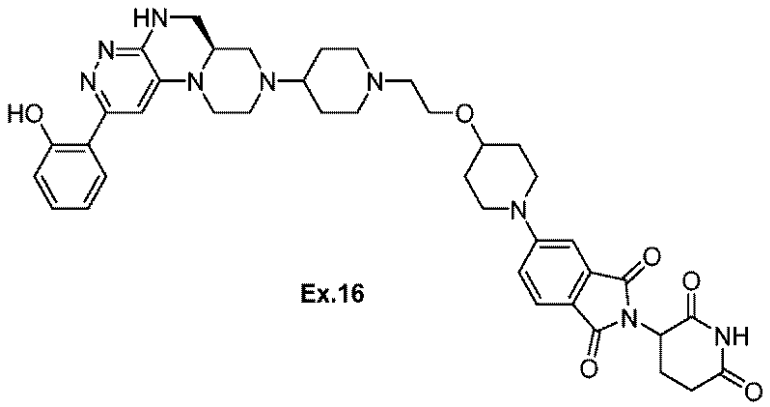
工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピロリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

実施例１１、工程２について記載したもの類似の手順を使用して、（Ｓ）－２－（８－（１－（３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの代わりに２－（（６ａＳ）－８－（１－（２－（ピペリジン－４－イルオキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールを用いて、表題化合物を調製した。$C_{39}H_{46}N_9O_6$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：７３６．３；実測値：７３６．２．

【０５２４】

実施例１６：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化１９０】



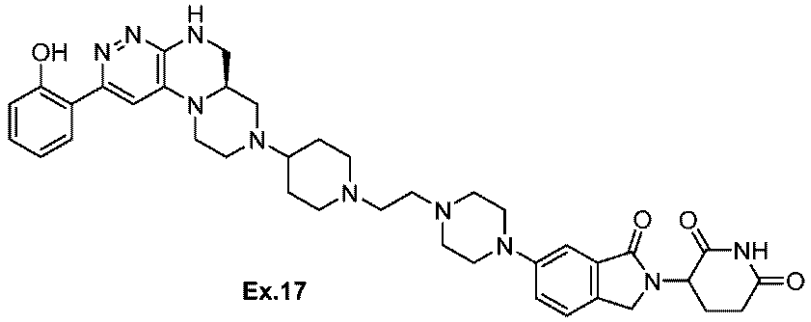
Ex.16

実施例１１、工程２について記載したものと類似の手順を使用して、（Ｓ）－２－（８－（１－（３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール．の代わりに（Ｓ）－２－（８－（１－（２－（ピペリジン－４－イルオキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール　を用いて、表題化合物を調製した。$C_{40}H_{48}N_9O_6$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：７５０．４；実測値：７５０．２．

【０５２５】

実施例１７：３－（６－（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化１９１】



Ex.17

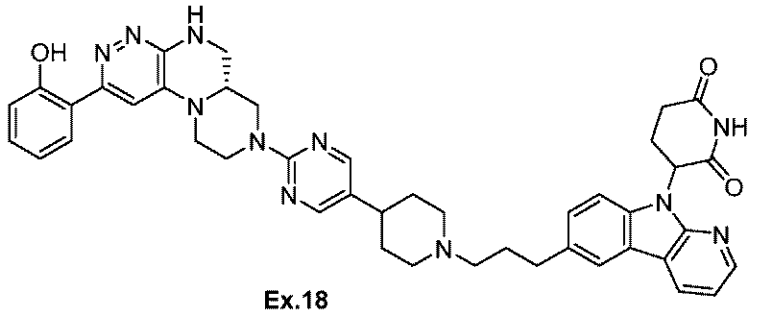
３－（１－オキソ－６－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン；塩酸塩（６．１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）及びＳ－２－（４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）アセトアルデヒド；二塩酸塩（６．５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２００μＬ）及びメタノール（１０μＬ）中の撹拌溶液に酢酸ナトリウム（６．５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。１０分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（４．３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。更に１時間後、反応物を１０ｍＬのＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８、水（０．１％ＴＦＡ）中５．３～２５．３％アセトニトリル、湿式充填）を使用して精製して、３－（６－（４－（２－（４－（Ｓ－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－

イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンをそのＴＦＡ塩（０．９０ｍｇ、０．０００６３ｍｍｏｌ、収率４．６％）として、白色固体として得た。$C_{39}H_{49}N_{10}O_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：７２１．４；実測値７２１．１

【０５２６】

実施例１８：３－（６－（３－（４－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化１９２】



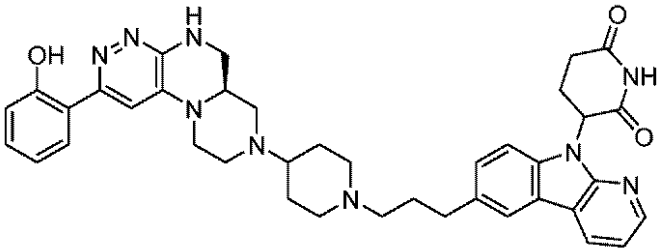
Ex.18

（Ｒ）－２－（８－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５［ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（５０．９ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７．６ｍＬ）中の混合物に、３－（９－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－６－イル）プロパナール（純度約６０％、５５ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６２ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）及び酢酸（１７μＬ、０．２９５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水及びＭｅＣＮで希釈し、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨフルオロ－フェニル、H_2O中１６～３０％ＭｅＣＮ（０．１％ＴＦＡ）により精製して、３－（６－（３－（４－（２－（（Ｒ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを、そのＴＦＡ塩として（３０ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ、収率３１％）得た。$C_{43}H_{46}N_{11}O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７６４．４；実測値：７６４．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１４．１９（ｂｓ，１Ｈ），１１．１３（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｂｓ，１Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，２Ｈ），８．１０（ｓ，２Ｈ），７．６４－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．０７－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．０４（ｂｓ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．４０－３．２１（ｍ，４Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．８７（ｍ，５Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７９－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．１７－１．９５（ｍ，５Ｈ），１．９２－１．７４（ｍ，２Ｈ）。

【０５２７】

実施例１９：３－（６－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピ

リド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
【化１９３】

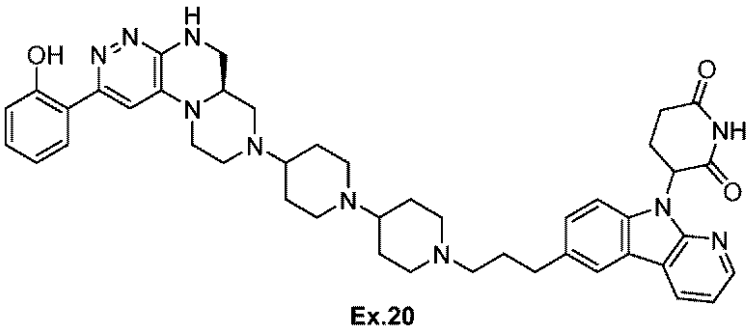


Ex.19

２７］実施例１８に記載のものと類似の手順を使用して、（Ｒ）－２－（８－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの代わりに（Ｓ）－２－（８－（ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールを用いて、表題化合物を調製した。$C_{39}H_{44}N_9O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝６８６．４；実測値：６８６．２．

【０５２８】

実施例２０：３－（６－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
【化１９４】



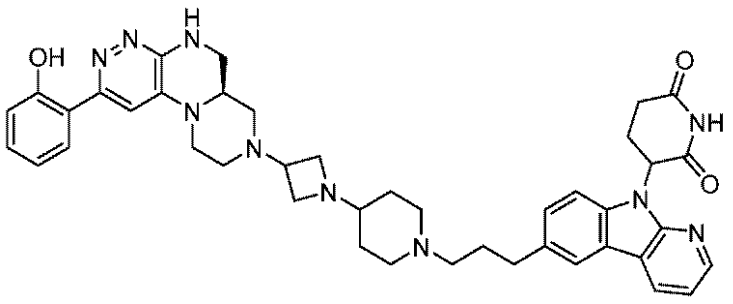
Ex.20

２８］実施例１８に記載のものと類似の手順を使用して、（Ｒ）－２－（８－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの代わりに（Ｓ）－２－（８－（［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールを用いて、表題化合物を調製した。$C_{44}H_{53}N_{10}O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７６９．４；実測値：７６９．２．

【０５２９】

実施例２１：３－（６－（３－（４－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

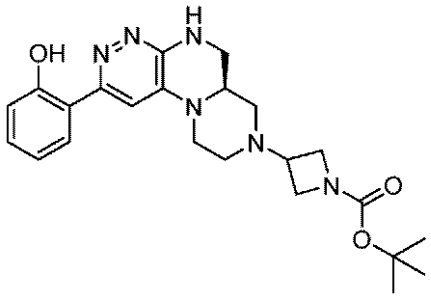
【化１９５】



Ex.21

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

【化１９６】

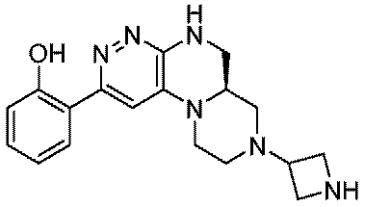


（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（２０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル３－オキソアゼチジン－１－カルボキシレート（１２．１ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液を含むセプタム付きバイアルに、酢酸（４μＬ、０．０７１ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４５ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、次いで追加のｔｅｒｔ－ブチル３－オキソアゼチジン－１－カルボキシレート（２４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）を投入した。反応物を室温で１２～１８時間撹拌した。反応混合物を水及びＭｅＣＮで希釈し、分取－ＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ、移動相：Ａｑ（０．１％ＴＦＡ）／ＡＣＮ@６０ｍＬ／分、勾配：５分かけて１３．９～３３．９％ＡＣＮ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートをそのＴＦＡ塩として得た（２１．５ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ、収率５５％）。$C_{23}H_{31}N_6O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝４３９．２；実測値：４３９．１．

【０５３０】

工程２：（Ｓ）－２－（８－（アゼチジン－３－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

【化１９７】

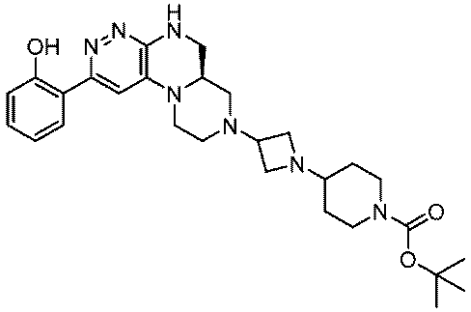


ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（２１．５ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液を含むセプタム付きバイアルに、トリフルオロ酢酸（６０μＬ、０．７７８ｍｍｏｌ）を投入した。反応溶液を一晩撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、（Ｓ）－２－（８－（アゼチジン－３－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールをそのＴＦＡ塩として（推定定量的収率、０．０３９ｍｍｏｌ）得た。$C_{18}H_{23}N_6O$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ：３３９．２；実測値：３３９．０．

【０５３１】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（３－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化１９８】



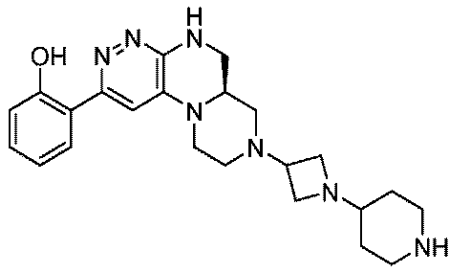
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（２１．５ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（３９ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．３ｍＬ）中の溶液を含むセプタム付きバイアルに、酢酸（２．２μＬ、０．０３９ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４１ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、水及びＭｅＣＮで希釈し、分取ＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ、移動相：Ａｑ（０．１％ＴＦＡ）／ＡＣＮ@６０ｍＬ／分、勾配：１２．９～３２．９％ＡＣＮ　５分間）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（３－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートをそのＴＦＡ塩として得た（６．８ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、収率２３％）。$C_{28}H_{40}N_7O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝５２２．３；実測値：５２２．３．

【０５３２】

工程４：（Ｓ）－２－（８－（１－（ピペリジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）

－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

【化１９９】



ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（６．８ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液を含むセプタム付きバイアルに、トリフルオロ酢酸（１４μＬ、０．１８１ｍｍｏｌ）を入れた。反応溶液を室温で一晩撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、（Ｓ）－２－（８－（１－（ピペリジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールをそのＴＦＡ塩として（推定定量的収率、０．００９ｍｍｏｌ）得た。$C_{23}H_{32}N_7O$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ：４２２．３；実測値：４２２．２．

【０５３３】

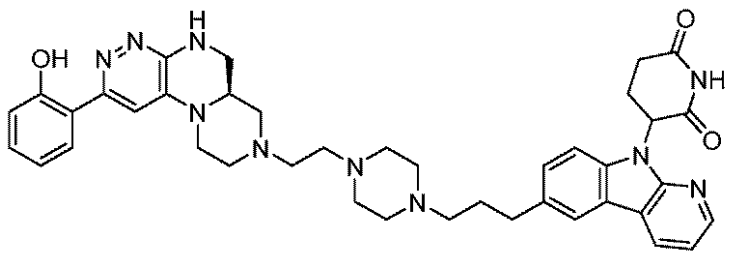
工程４：３－（６－（３－（４－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

実施例１８に記載のもの類似の手順を使用して、（Ｒ）－２－（８－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの代わりに（Ｓ）－２－（８－（１－（ピペリジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールを用いて、表題化合物を調製した。$C_{42}H_{49}N_{10}O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７４１．４；実測値：７４１．２．

【０５３４】

実施例２２：３－（６－（３－（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

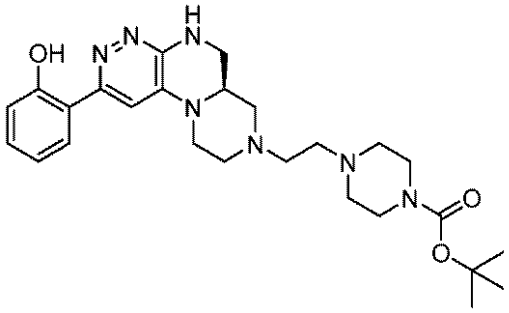
【化２００】



Ex.22

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【化２０１】

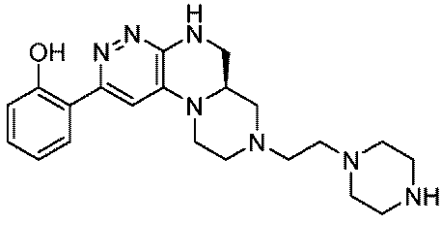


（Ｓ）－２－（８－（１－（ピペリジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールトリス（２，２，２－トリフルオロアセテート）（１５．０ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（２－オキソエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１６．３ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３３．７ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、次いで追加のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－オキソエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１８．０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３５．０ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０分間撹拌し、次いで水及びＭｅＯＨ／ＭｅＣＮで希釈し、分取ＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ、移動相：Ａｑ（０．１％ＴＦＡ）／ＡＣＮ@６０ｍＬ／分、勾配：１２．６～３２．６％ＡＣＮ　５分間）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレートをそのＴＦＡ塩として（１５．６ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ、収率４１％）得た。$C_{26}H_{38}N_7O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ｍ／ｚ＝４９６．３；実測値：４９６．２．

【０５３５】

工程２：（Ｓ）－２－（８－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

【化２０２】



ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１０．９ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液を含むセプタム付きバイアルに、トリフルオロ酢酸（３３μＬ、０．４３１ｍｍｏｌ）を投入した。反応溶液を室温で一晩撹拌し、次に減圧下で濃縮して、（Ｓ）－２－（８－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：

４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールをそのＴＦＡ塩として（推定定量的収率、０．０２２ｍｍｏｌ）得た。Ｃ$_{21}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_{7}$Ｏに対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ：３９６．３；実測値：３９６．２．

【０５３６】

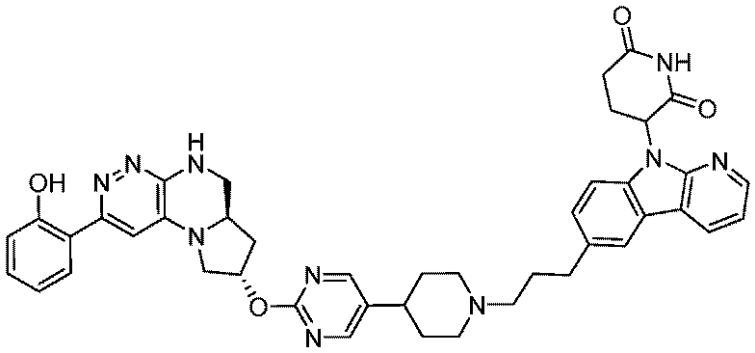
工程３：３－（６－（３－（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

実施例１８に記載のものと類似の手順を使用して、（Ｒ）－２－（８－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの代わりに（Ｓ）－２－（８－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールを用いて、表題化合物を調製した。Ｃ$_{42}$Ｈ$_{49}$Ｎ$_{10}$Ｏ$_{3}$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ｍ／ｚ＝７１５．４；実測値：７１５．２．

【０５３７】

実施例２３：３－（６－（３－（４－（２－（（（６ａＲ，８Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロ－ピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）オキシ）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

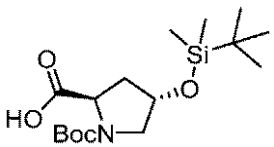
【化２０３】



Ex.23

工程１：（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－２－カルボン酸

【化２０４】



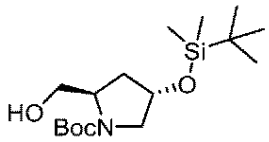
ＤＣＭ（７ｍＬ）及びＤＭＦ（１．４ｍＬ）中の（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸（１．０ｇ、４．３ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１．４７ｇ、２１．６ｍｍｏｌ）の溶液を含む丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（１．４３ｇ、９．５１ｍｍｏｌ）を入れた。反応混合物を室温で１８時間撹拌し、次いで水に注ぎ、ＤＣＭ（２５ｍＬ）で抽出し、減圧下で濃縮した。残留物を２０％ＭＴＢＥ／ヘキサン（ｖ／ｖ）（５０ｍＬ）に溶解し、ブラインで洗浄し、濃縮した。残留物をＭｅＯＨ（７ｍＬ）及びＴＨＦ（７ｍＬ）に

溶解した。水（９ｍＬ）中の水酸化リチウム（１７６ｍｇ）を加え、混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ約２に酸性化し、２０％ＭＴＢＥ／ヘキサン（ｖ／ｖ）（３×５０ｍＬ）で抽出し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機画分を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－２－カルボン酸（推定定量的収率、４．３ｍｍｏｌ）を得た。$C_{11}H_{24}NO_3Si$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋２Ｈ－Ｂｏｃ）$^+$ｍ／ｚ：２４６．２；実測値：２４６．１．

【０５３８】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化２０５】

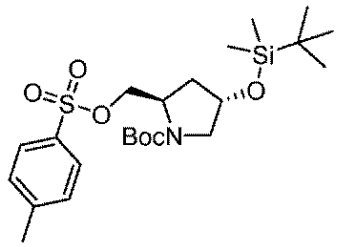


０℃のＴＨＦ（１６ｍＬ）中の（２Ｒ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－２－カルボン酸（１．５ｇ、４．３ｍｍｏｌ）の溶液を含む丸底フラスコに、BH_3・SMe_2（０．８２ｍＬ、８．６ｍｍｏｌ）を滴下して投入した。溶液を室温まで温め、２４時間撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出し、ブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（推定定量的収率、４．３ｍｍｏｌ）を得た。$C_{12}H_{26}NO_4Si$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋２Ｈ－ｔＢｕ）$^+$ｍ／ｚ：２７６．２；実測値：２７６．０．

【０５３９】

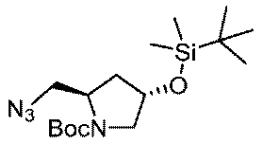
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（（トシルオキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化２０６】

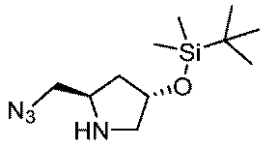


ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、４．３ｍｍｏｌ）及び４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１．０ｇ、５．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８．６ｍＬ）中の溶液に、０℃でピリジン（２．６ｍＬ）を添加した。反応液を昇温させて室温とし、２３時間撹拌した。反応物をＤＣＭで希釈し、水（２×５０ｍＬ）、１０重量％クエン酸（２×５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させた。混合物を濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（（トシルオキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、３．３ｍｍｏｌ、収率７６％）を透明油状物として得た。$C_{18}H_{32}NO_4SSi$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋２Ｈ－Ｂｏｃ）＋ｍ／ｚ：３８６．２；実測値：３８６．１．

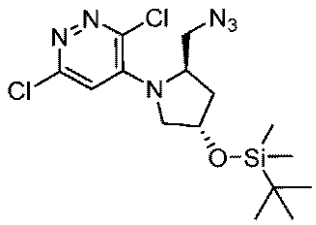
【０５４０】
工程４：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（アジドメチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート
【化２０７】



ＤＭＳＯ（５．１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（（トシルオキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、アジ化ナトリウム（１７０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃で２２時間撹拌した。反応混合物を室温に放冷し、ＭＴＢＥで希釈し、次いで水（４×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮してｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（アジドメチル）－４－（（ｔｅｒｔ（ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（３４３ｍｇ、収率９４％）を透明油状物として得、これを更に精製することなく用いた。$C_{12}H_{25}N_4O_3Si$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋２Ｈ－ｔＢｕ）$^+$ｍ／ｚ：３０１．２；実測値３０１．０
【０５４１】
工程５：（２Ｒ，４Ｓ）－２－（アジドメチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン
【化２０８】



ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（アジドメチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（３４３ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の溶液に、トリフルオロ酢酸（１．５ｍＬ、１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、２Ｎ　$NaOH_{水溶液}$でｐＨ約１２に塩基性化した。反応混合物をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出し、ブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、（２Ｒ，４Ｓ）－２－（アジドメチル）－４－（（ｔｅｒｔ（ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン（１６５ｍｇ、収率６７％）を透明油状物として得、これを更に精製することなく用いた。$C_{11}H_{25}N_4OSi$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ：２５７．２；実測値：２５７．１．
【０５４２】
工程４：４－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－（アジドメチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１－イル）－３，６－ジクロロピリダジン
【化２０９】



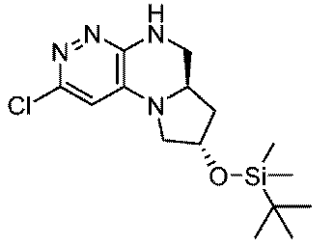
（２Ｒ，４Ｓ）－２－（アジドメチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）

オキシ）ピロリジン（１．４８ｇ、５．８ｍｍｏｌ、１．５当量）及び３，４，６－トリクロロピリダジン（１２４ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２０μＬ、０．７１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８０℃で２０時間撹拌し、次いで水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（４×５０ｍＬ）、次いでブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、４－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－（アジドメチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１－イル）－３，６－ジクロロピリダジン（１４４ｍｇ、収率５６％）を得て、これを更に精製することなく用いた。$C_{15}H_{25}Cl_2N_6OSi$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ：４０３．１／４０５．１；実測値：４０３．０／４０５．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．４１（ｓ，１Ｈ），４．５９（ｔｔ，Ｊ＝７．６，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．５１（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．２８（ｍ，５Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，２Ｈ），０．７７（ｓ，９Ｈ），０．０６（ｓ，３Ｈ）。

【０５４３】

工程５：（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－クロロ－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン

【化２１０】

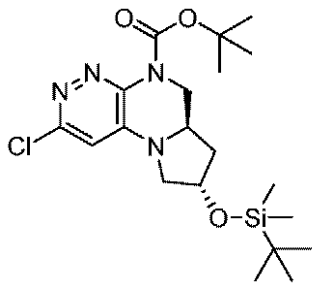


４－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－（アジドメチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１－イル）－３，６－ジクロロピリダジン（１４４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）中の溶液に、トリフェニルホスフィン（１０３ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃で８０分間撹拌した。水（０．４ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１９０μＬ、１．１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を６０℃で２４時間撹拌した。混合物を室温に放冷し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮してｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－クロロ－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン（１２０ｍｇ粗製物、０．３６ｍｍｏｌ、推定定量的収率）を得て、これを更に精製することなく用いた。$C_{15}H_{26}ClN_4OSi$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ：３４１．２／３４３．２；実測値３４１．０／３４２．９．

【０５４４】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－クロロ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ）－カルボキシレート

【化２１１】

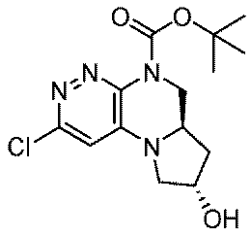


ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－クロロ－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン（１２０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（３．６ｍＬ）中の混合物に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２３４ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）及び４－（ジメチルアミノ）ピリジン（４３．６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、次いで追加の二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１５６ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）及び４－（ジメチルアミノ）ピリジン（２１．８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２０分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル）オキシ）－２－クロロ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ－カルボキシレート（９７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、収率６２％）を白色固体として得た。$C_{20}H_{34}ClN_4O_3Si$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４４１．２／４４３．２；実測値：４４１．１／４４３．０．

【０５４５】

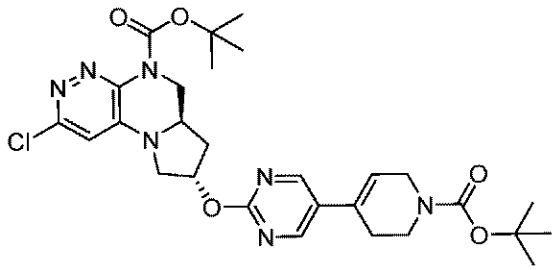
工程７：ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－２－クロロ－８－ヒドロキシ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ）－カルボキシレート

【化２１２】

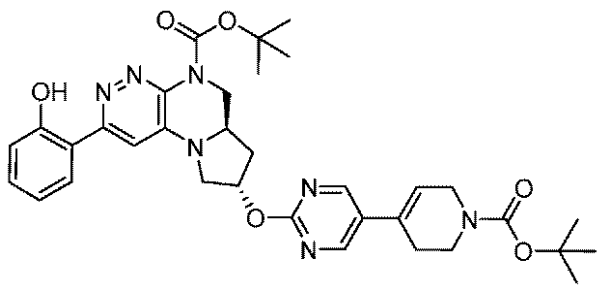


ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－クロロ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ－カルボキシレート（５５０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の０℃のＴＨＦ（２５ｍＬ）中の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＨＦ中１Ｍ、３．１ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で５分間撹拌し、次に室温で１９時間撹拌した。NH_4Cl（飽和水溶液）を反応物に添加し、混合物をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－２－クロロ－８－ヒドロキシ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ－カルボキシレート（２５１ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ、収率６２％）を黄橙色固体として得た。$C_{14}H_{20}ClN_4O_3$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３２７．１／３２９．１；実測値：３２７．０／３２８．９．

【０５４６】
工程８：ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）－２－クロロ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ）－カルボキシレート
【化２１３】



ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－２－クロロ－８－ヒドロキシ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ－カルボキシレート（２２ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロピリミジン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ－カルボキシレートの０℃のＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物に、水素化ナトリウム（５．０ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ、鉱油中６０重量％分散液）を添加した。反応混合物を１０分かけて室温に加温し、次いで３時間撹拌しながら６０℃に加熱した。反応物を室温に放冷し、追加の水素化ナトリウム（５．５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、鉱油中６０重量％分散液）を加えた。混合物を６０℃で更に２時間撹拌し、次いで、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出し、水及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）－２－クロロ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ－カルボキシレート（１３ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ、収率４４％）を黄色油状物として得た。$C_{28}H_{37}ClN_7O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝５８６．３／５８８．３；実測値：５８６．１／５８８．１．
【０５４７】
工程９：ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ）－カルボキシレート
【化２１４】



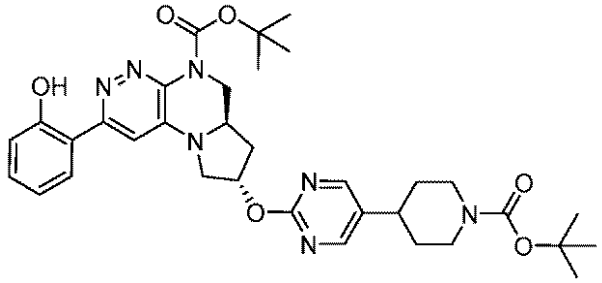
ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロ－ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）

オキシ）－２－クロロ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ）－カルボキシレート（１３ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシフェニルホウ酸（６．１ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（ジクロロメタン付加物）（１．８ｍｇ、０．００２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１２ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の混合物に、N_2を５分間スパージした。反応混合物を１００℃で２時間撹拌し、次いで、追加の２－ヒドロキシフェニルホウ酸（６．０ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（ジクロロメタン付加物）（５ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１２ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）及び水（０．２ｍＬ）を投入した。反応混合物を１００℃で１８時間撹拌し、次いで、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ，７，８，９－テトラヒドロ－ピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ－カルボキシレート（１１ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、収率７７％）を得た。$C_{34}H_{42}N_7O_6$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝６４４．３；実測値：６４４．２．

【０５４８】

工程１０：ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ）－カルボキシレート

【化２１５】



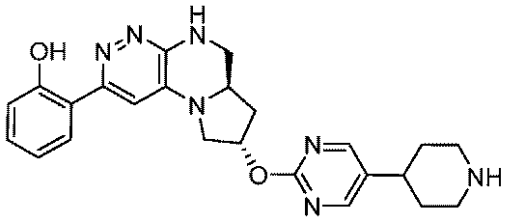
ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ－カルボキシレート（１１ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１０重量％Ｐｄ（湿潤）、８．６ｍｇ）の混合物を含むセプタム付きバイアルを排気し、N_2（×３）で再充填した。バイアルに、ＴＨＦ（２ｍＬ）、ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）及びギ酸（１．３μＬ、０．０３４ｍｍｏｌ）を投入した。バイアルを排気し、迅速にN_2を再充填した（３回）。バイアルを排気し、迅速にH_2（×５、バルーン）で再充填し、混合物を４０℃で一晩撹拌した。混合物を室温に放冷し、N_2でパージした。追加のＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１０重量％Ｐｄ（湿潤）、４．３ｍｇ）を加え、続いてギ酸（２５μＬ、０．６６ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（０．１ｍＬ）を加えた。バイアルを排気し、迅速にN_2を再充填した（３回）。バイアルを排気し、迅速にH_2（×５、バルーン）で再充填し、混合物を４０℃で３日間撹拌した。混合物をN_2でパージし、セライトパッドを通して濾過し、続いてこれをＭｅＯＨで洗浄した。得られた溶液を濃縮乾固し、分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ、移動相：Ａｑ（０．１％ＴＦＡ）／ＡＣＮ@６０ｍＬ／分、勾配：５分かけて３４．０～５４．０％ＡＣＮ

により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ，７，８，９－テトラヒドロ－ピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ－カルボキシレート（２ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）をそのＴＦＡ塩として得た。$C_{34}H_{44}N_7O_6$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：６４６．３；実測値：６４６．３．

【０５４９】

工程１１：２－（（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

【化２１６】



ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（５－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシ－カルボニル）ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ，７，８，９－テトラヒドロ－ピロロ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ－カルボキシレート（２ｍｇ、０．００２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の溶液を含むセプタム付きバイアルに、トリフルオロ酢酸（１２μＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を投入した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで濃縮して、２－（（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（推定定量的収率、０．００２６ｍｍｏｌ）をそのＴＦＡ塩として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。$C_{24}H_{28}N_7O_2$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４４６．２；実測値：４４６．２．

【０５５０】

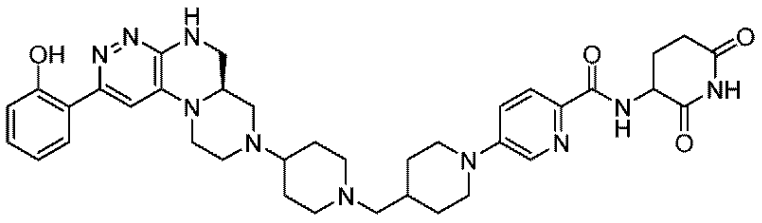
工程１２：３－（６－（３－（４－（２－（（（６ａＲ，８Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）オキシ）ピリミジン－５－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

実施例１８に記載したものと類似の手順を使用して、（Ｒ）－２－（８－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの代わりに２－（（６ａＲ，８Ｓ）－８－（（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロ－ピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールを用いて、表題化合物を調製した。$C_{43}H_{45}N_{10}O_4$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７６５．４；実測値：７６５．１．

【０５５１】

実施例２４：Ｎ－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）ピコリンアミド

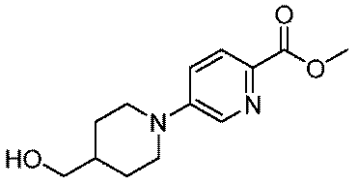
【化２１７】



Ex. 24

工程１：メチル５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピコリネート

【化２１８】

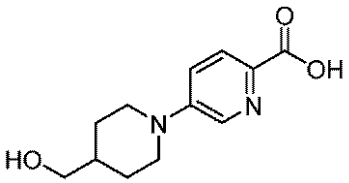


ＤＭＳＯ（１．６ｍＬ）中のメチル５－フルオロピコリネート（５００ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）に、K_2CO_3（５３５ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ）及びピペリジン－４－イルメタノール（４４５ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１１０℃で４５分間撹拌し、次いで水に注ぎ入れ、ＤＣＭ（３×）で抽出した。合わせたＤＣＭ層をブラインで洗浄し（１×）、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮して、メチル５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピコリネート（推定定量的収率８０７ｍｇ）を得、これを更に精製することなく直接使用した。$C_{13}H_{19}N_2O_3^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝２５１．１；実測値：２５１．０．

【０５５２】

工程２：５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピコリン酸

【化２１９】

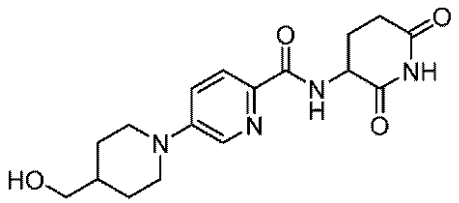


ＴＨＦ（５ｍＬ）中のメチル５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピコリネート（８０７ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）に、水（１０ｍＬ）中のＮａＯＨ（６５３ｍｇ、１６．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で４０分間撹拌した。ＨＣｌ水溶液（６Ｎ、３．３ｍＬ、１９．８ｍｍｏｌ）をゆっくり添加し、反応物を５分間撹拌し、次いで濃縮した。トルエン（約５ｍＬ）を残留物に添加した。混合物を約１分間超音波処理し、次いで濃縮して、粗５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピコリン酸（ＨＣｌ塩として７６２ｍｇの推定定量的収率）を黄色半固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。$C_{12}H_{17}N_2O_3^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝２３７．１；実測値：２３７．０．

【０５５３】

工程３：Ｎ－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピコリンアミド

【化２２０】

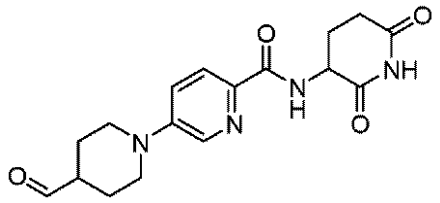


そのＨＣｌ塩としての粗５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピコリン酸（１００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中の懸濁液に、トリエチルアミン（０．３６ｍＬ、２．５７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を約１分間超音波処理し、次いで２分間撹拌した。ＨＡＴＵ（２０９ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を更に２分間撹拌した。３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（１２１ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１時間撹拌した。混合物をＰＴＦＥフリットに通して濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、Ｎ－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピコリンアミド（４５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、３５％）を灰白色固体として得た。$C_{17}H_{23}N_4O_4^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝３４７．２；実測値：３４７．１．

【０５５４】

工程３：Ｎ－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ホルミルピペリジン－１－イル）ピコリンアミド

【化２２１】



０℃のＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のＮ－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピコリンアミド（１０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）に、デス－マーチンペルヨージナン（１８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温に加温し、１時間撹拌した。追加のデス－マーチンペルヨージナン（３７ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加え、続いて室温で２．５時間撹拌し、次いで混合物をＰＴＦＥフリットに通して濾過した。濾過ケーキをＭｅＣＮ／ＤＣＭで洗浄した後、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、次いでＤＣＭ（約５ｍＬ）に溶解し、再び濃縮して、Ｎ－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ホルミルピペリジン－１－イル）ピコリンアミド（７．４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、７４％）を得た。$C_{17}H_{21}N_4O_4^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝３４５．２；実測値：３４５．１．

【０５５５】

工程４：Ｎ－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）ピコリンアミド

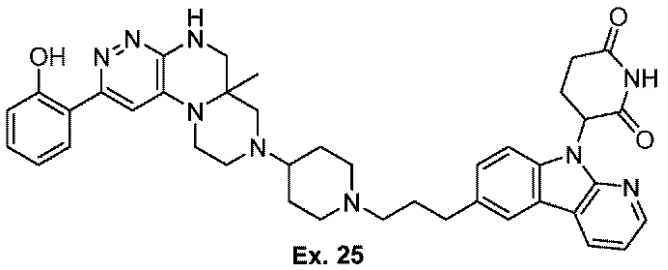
ＤＭＦ（１ｍＬ）中のＮ－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ピコリンアミド（１０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びそのトリス（ＨＣｌ）塩としての（Ｓ）－２－（８－（ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１７ｍｇ、０．３５ｍｍｏ

ｌ）に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、次いでＡｃＯＨ（６．６μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４０分間撹拌し、次いで水及びＭｅＣＮで５ｍＬに希釈し、分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ、移動相：Ａｑ（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分、勾配：６．２～２６．２％ＭｅＣＮ　５分間）により精製した。生成物を追加の分取ＨＰＬＣＭＳラン（Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨ　フルオロ－フェニル、粒径５μｍ、３０×１００ｍｍ、移動相：Ａｑ（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分、勾配：５分かけて５～２５％ＭｅＣＮ）により更に精製して、Ｎ－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）ピコリンアミド（１．０ｍｇ、１．０μｍｏｌ、３％）を、そのトリス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩として、灰白色固体として得た。$C_{37}H_{47}N_{10}O_4^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝６９５．４；実測値：６９５．２．

【０５５６】

実施例２５：３－（６－（３－（４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化２２２】



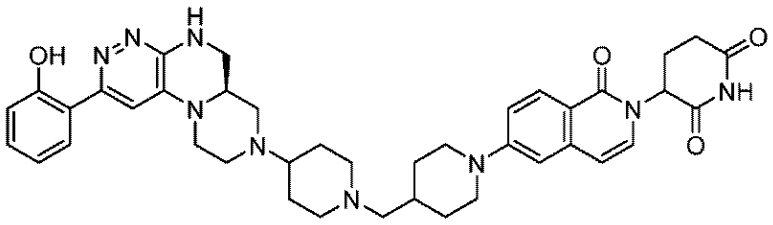
Ex. 25

５６］実施例１８に記載のもの類似の手順を使用して、（Ｒ）－２－（８－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの代わりに２－（６ａ－メチル－８－（ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールを用いて、表題化合物を調製した。$C_{40}H_{46}N_9O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７００．４；実測値：７００．２．

【０５５７】

実施例２６：３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

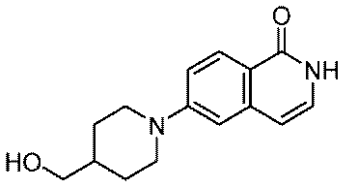
【化２２３】



Ex. 26

工程１：６－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン

【化２２４】

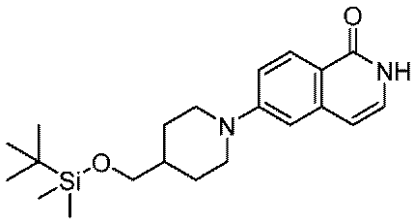


ＤＭＳＯ（４．４ｍＬ）中の６－フルオロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（５００ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、続いてピペリジン－４－イルメタノールを加えた。１２０℃で４８時間撹拌した。室温に冷却し、次いで８ｍＬの水で希釈した。懸濁液を５分間撹拌し、次いでＰＴＦＥフィルターを通して濾過した。固体を水で３回洗浄し、次いで空気乾燥した。６－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（７９０ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ、定量的）を得た。$C_{15}H_{19}N_2O_2^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝２５９．１；実測値：２５９．０．

【０５５８】

工程２：６－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン

【化２２５】

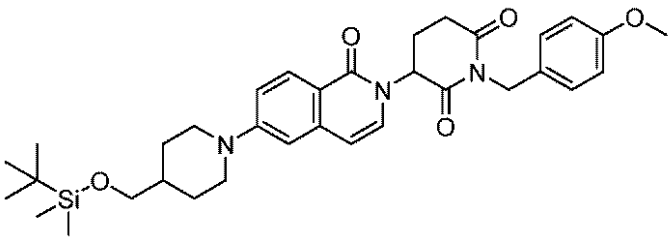


ＤＭＦ（７．６５ｍＬ）中の６－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（７９０ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（４５８ｍｇ、６．７３ｍｍｏｌ）に、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（９２２ｍｇ、６．１２ｍｍｏｌ）を加えた。６０℃で５０分間撹拌し、室温に冷却し、－２０℃の冷凍庫で一晩保存した。室温に温め、次いで２ｍＬの水で希釈した。ＰＴＦＥフィルターを通して濾過し、固体を水で３回洗浄し、風乾した。６－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１１１０ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ、９７％）を得た。$C_{21}H_{33}N_2O_2Si^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝３７３．２；実測値：３７３．２．

【０５５９】

工程３：３－（６－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－１－（４－メトキシベンジル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化２２６】

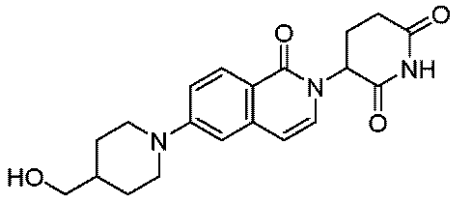


０℃のＴＨＦ（４ｍＬ）中の６－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２９３ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及び１８－クラウン－６（４２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）に、水素化ナトリウム（３８ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ、鉱油中６０重量％分散液）を加えた。０℃で３０分間撹拌した。ＴＨＦ（２ｍＬ）中のトリフルオロメタンスルホン酸１－（４－メトキシベンジル）－２，６－ジオキソピペリジン－３－イル（３００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応物を約２時間撹拌し、次いで飽和NH_4Cl水溶液でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃで抽出し（３回）、合わせた有機層をブラインで１回洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた固体をＰＴＦＥフリットフィルターに移し、ＭｅＯＨ（３×）で洗浄した。３－（６－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－１－（４－メトキシベンジル）ピペリジン－２，６－ジオン（２６５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、５６％）を灰白色固体として得た。$C_{34}H_{46}N_3O_5Si^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝６０４．３；実測値：６０４．２．

【０５６０】

工程４：３－（６－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化２２７】

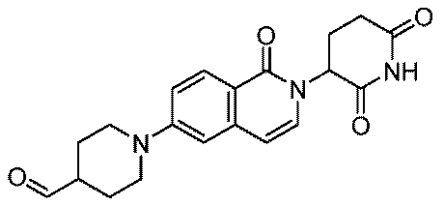


ＤＣＭ（５．５ｍＬ）中の３－（６－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－１－（４－メトキシベンジル）ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）に、ＴｆＯＨ（１．３２ｍＬ、１４．９ｍｍｏｌ）を加えた。５０℃で一晩撹拌した。反応物を０℃に冷却し、次いで飽和$NaHCO_3$水溶液でゆっくりと中和した。水層をＤＣＭ（５×）で抽出し、次いで、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ、移動相：Ａｑ（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分、勾配：５分かけて６．３～２６．３％ＭｅＣＮ）により精製して、３－（６－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオンをそのＴＦＡ塩として得た（７２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、９０％）。$C_{20}H_{24}N_3O_4^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝３７０．２；実測値：３７０．１．

【０５６１】

工程５：１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－６－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド

【化２２８】



０℃のＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の３－（６－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）に、デス－マーチンペルヨージナン（９５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を撹拌し、室温まで温めた。１５分後、更なるＭｅＣＮ（５ｍＬ）を添加し、室温での撹拌を続けた。３時間後、飽和Na_2SO_3水溶液（５ｍＬ）及び飽和Na_2CO_3水溶液（５ｍＬ）で希釈し、約５分間激しく撹拌した。水層を１：１ＴＨＦ／ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１×）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－６－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（５５ｍｇの推定定量的収率）を得て、これを更に精製することなく直接使用した。$C_{20}H_{22}N_3O_4^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝３６８．２；実測値：３６８．１．

【０５６２】

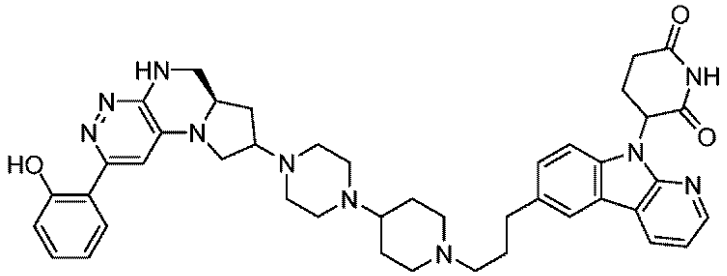
工程６：３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の粗１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－１，２－ジヒドロイソキノリン－６－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（４ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－２－（８－（ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、次いで酢酸（３μＬ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間撹拌し、次いで水及びＭｅＣＮで５ｍＬに希釈し、分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ、移動相：Ａｑ（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分、勾配：５分かけて６．７～２６．７％ＭｅＣＮ）により精製した。３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（０．８ｍｇ、０．７５μｍｏｌ、７％）を、そのトリス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩として、灰白色固体として得た。$C_{40}H_{48}N_9O_4^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７１８．４；実測値：７１８．２．

【０５６３】

実施例２７：３－（６－（３－（４－（４－（（６ａＲ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

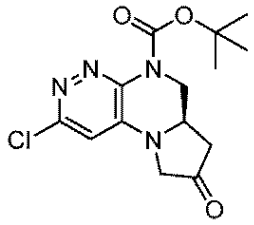
【化２２９】



Ex. 27

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－クロロ－８－オキソ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ）－カルボキシレート

【化２３０】

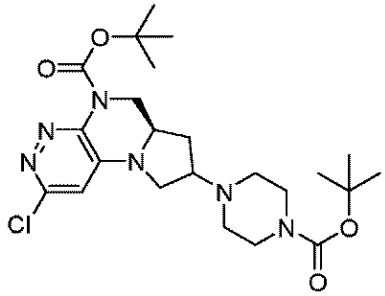


－７８℃のＤＣＭ（２ｍＬ）中の塩化オキサリル（５８μＬ、０．６７ｍｍｏｌ）に、ＤＭＳＯ（９７μＬ、１．３７ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を－７８℃で３０分間撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ，８Ｓ）－２－クロロ－８－ヒドロキシ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ）－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）中の溶液を添加し、反応物を－７８℃で１時間撹拌した。トリエチルアミン（０．２１ｍＬ、１．５３ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温まで加温し、一晩撹拌した。反応物を水で希釈し、ＤＣＭ（３×）で抽出した。合わせたＤＣＭ層をブライン（１×）で洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－クロロ－８－オキソ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ）－カルボキシレート（３５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、収率３５％）を得た。$C_{14}H_{18}ClN_4O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝３２５．１；実測値：３２５．０．

【０５６４】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ）－８－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－クロロ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ）－カルボキシレート

【化２３１】

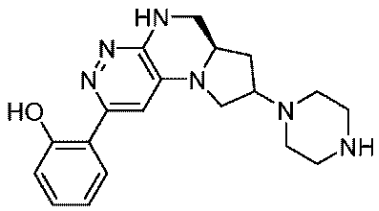


ＤＣＭ（１ｍＬ）中の粗ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－クロロ－８－オキソ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ）－カルボキシレート（純度約４０～５０％、１８ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１６ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）に酢酸（３．２μＬ、０．０５７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２０分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を加え、反応物を４８時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液、続いてブライン（１回）で洗浄した。ＤＣＭ層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ）－８－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－クロロ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ）－カルボキシレート（推定定量的収率、２８ｍｇ）を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。Ｃ$_{23}$Ｈ$_{36}$ＣｌＮ$_6$Ｏ$_4$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝４９５．２；実測値：４９５．１．

【０５６５】

工程３：２－（（６ａＲ）－８－（ピペラジン－１－イル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

【化２３２】

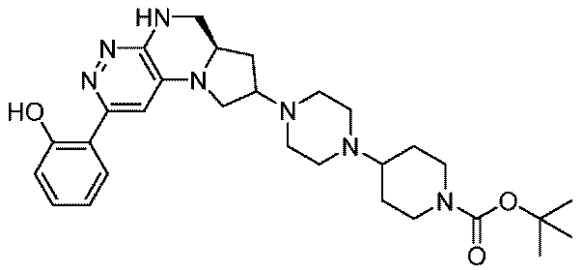


粗ｔｅｒｔ－ブチル（６ａＲ）－８－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－クロロ－６ａ，７，８，９－テトラヒドロピロロ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－５（６Ｈ）－カルボキシレート（約１４ｍｇ、約０．０２８ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（５４ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシフェニルボロン酸（２３．５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、及びＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１４ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．２５ｍＬ）中の混合物に、Ｎ$_2$を５分間スパージした。混合物を１００℃で１時間撹拌し、次いで室温に放冷した。反応物を濃縮した。ＤＣＭ（１ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）を残留物に添加し、ＬＣ－ＭＳによって完全な脱保護が観察されるまで、反応物を室温で撹拌した。反応物を濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ ＳｕｎＦｉｒｅ Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ、移動相：Ａｑ（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分、勾配：５分かけて５～２５％ＭｅＣＮ）により精製して、２－（（６ａＲ）－８－（ピペラジン－１－イル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールを、そのトリス（２，２，２－トリフルオロアセテート）塩として（推定定量的収率約２０ｍｇ）得た。Ｃ$_{19}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_6$Ｏ$^+$［Ｍ＋Ｈ］$^+$に対するＬＣＭＳ計算値：ｍ／ｚ＝３５３．２、実測値：３５３．１．

【０５６６】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（６ａＲ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２３３】

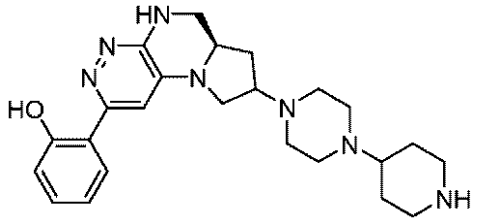


ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（（６ａＲ）－８－（ピペラジン－１－イル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（６ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（６．９ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）に、酢酸（２μＬ、０．０３５ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９．２ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を６０℃で１時間撹拌した。追加のｔｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（３．４ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）、酢酸（２μＬ、０．０３５ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９．２ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を６０℃で２時間撹拌した。反応物をＭｅＯＨ及び水でクエンチし、短時間に撹拌し、ＭｅＣＮで希釈し、分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ、移動相：Ａｑ（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分、勾配：１２．６～３２．６％ＭｅＣＮ　５分間）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（６ａＲ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートをそのトリス（２，２，２－トリフルオロアセテート）塩として得た（推定定量的収率７．６ｍｇ）。$C_{29}H_{42}N_7O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝５３６．３；実測値：５３６．３．

【０５６７】

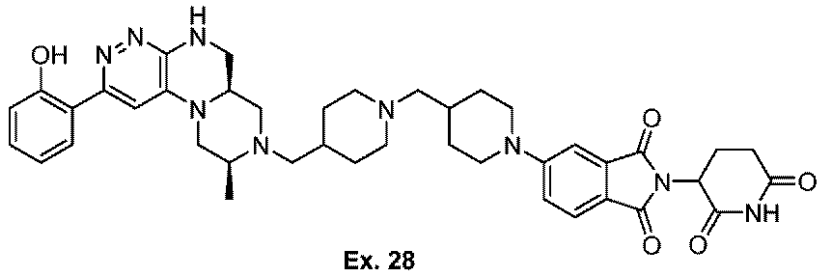
工程５：２－（（６ａＲ）－８－（４－（ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

【化２３４】



ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（６ａＲ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートのトリス（２，２，２－トリフルオロアセテート）塩（７．６ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）に、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｎ、０．４３ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ）を加えた。ＬＣ－ＭＳによって完全な脱保護が観察されるまで、反応物を室温で撹拌した。反応物を濃縮して、２－（（６ａＲ）－８－（４－（ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールをそのテトラヒドロクロリド塩（推定定量的収率５ｍｇ）として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。$C_{24}H_{34}N_7O$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝４３６．３；実

測値：４３６．２．
【０５６８】
工程６：３－（６－（３－（４－（４－（（６ａＲ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（（６ａＲ）－８－（４－（ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（その四塩酸塩として）（４ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）及び３－［９－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）ピリド［２，３－ｂ］インドール－６－イル］プロパナール（純度約６０％、５ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４．８ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、次いで酢酸（２μＬ、０．０３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで、水でクエンチし、ＭｅＣＮで希釈した。反応物を分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨフルオロ－フェニル、粒径５μｍ、３０×１００ｍｍ、移動相：水溶液（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分、勾配：５分かけて７．７～２７．７％ＭｅＣＮ）により精製して、３－（６－（３－（４－（４－（（６ａＲ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）－９Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］インドール－９－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを、そのテトラ（２，２，２－トリフルオロアセテート）塩（０．８ｍｇ、０．６６μｍｏｌ、収率１０％）として、灰白色固体として得た。$C_{43}H_{51}N_{10}O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７５５．４；実測値：７５５．２．
【０５６９】
実施例２８：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（６ａＳ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
【化２３５】



Ex. 28

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（７．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）に、２－（（６ａＳ，９Ｓ）－９－メチル－８－（ピペリジン－４－イルメチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（６．１ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、続いて酢酸（２　ｕＬ、０．０３ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８．８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いでＭｅＯＨ、水、及びＭｅＣＮで希釈し、短時間撹拌し、次いでＰＴＦＥフィルターを通して濾過し、分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨ　フルオロ－フェニル、粒径５μｍ、３０×１００ｍｍ；移動相：水溶液（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ

＠６０ｍＬ／分；勾配：５分かけて６．６～２６．６％ＭｅＣＮ）により精製した。得られた２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（６ａＳ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３．９ｍｇ、３．２μｍｏｌ、３９％）をそのトリス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩として、黄色固体として得た。$C_{41}H_{50}N_9O_5^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７４８．４；実測値：７４８．２．

【０５７０】

実施例２９：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（６ａＲ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，８，９－ヘキサヒドロピロロ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

適切な出発物質を使用し、実施例２７について記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。$C_{40}H_{48}N_9O_5$＋に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］＋ｍ／ｚ＝７３４．４；実測値：７３４．２．

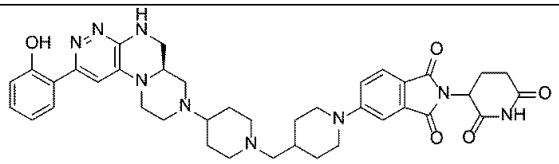
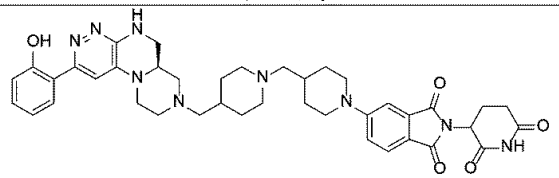
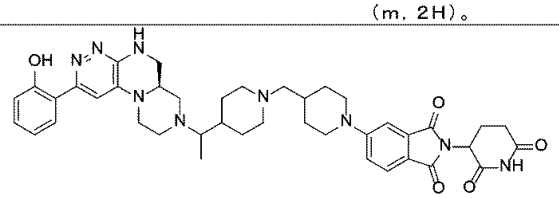
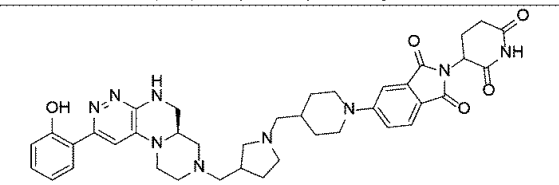
【０５７１】

実施例３０～３３、３５－４６、４９、５１－５３、５５、５６、５９、９２、９３及び２５７～２６０：

表１０の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２８の合成に記載の手順を使用して調製した。

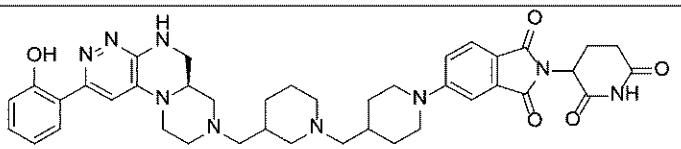
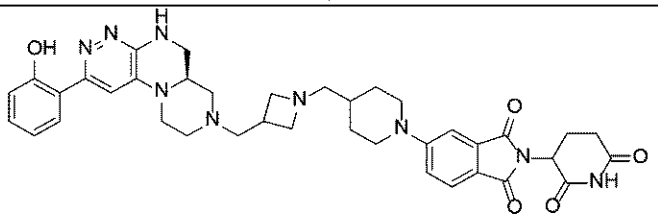
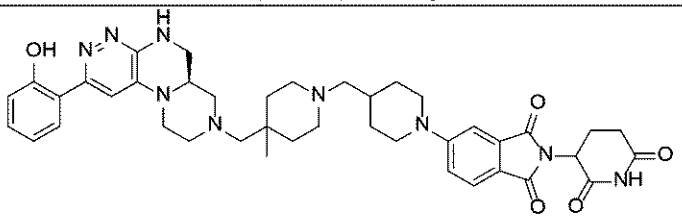
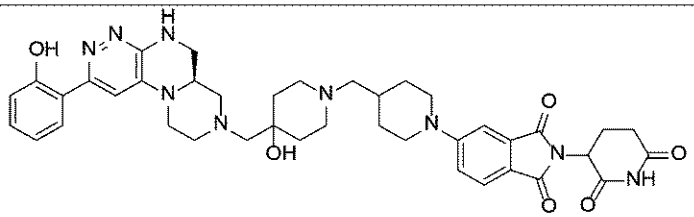
【表１０－１】

表１０－実施例３０～３３、３５～４６、４９、５１～５３、５５、５６、５９、９２、９３及び２５７～２６０

Ex.	構造／名称	計算値(M＋H)$^+$m／z	実測値(M＋H)$^+$m／z
30	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン	720．4	720．2
31	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン	734．4	734．3
	^{1}H NMR(400MHz，DMSO)δ11．07(s，1H)，8．90(s，1H)，8．13(s，1H)，7．68(d，J＝8．6Hz，1H)，7．55－7．45(m，1H)，7．41(t，J＝7．7Hz，1H)，7．38－7．33(m，1H)，7．27(dd，J＝8．5，2．3Hz，1H)，7．23－7．12(m，1H)，7．04(d，J＝8．3Hz，1H)，6．99(t，J＝7．5Hz，1H)，5．07(dd，J＝12．9，5．4Hz，1H)，4．10(d，J＝12．9Hz，2H)，3．77－3．36(m，9H)，3．32－3．13(m，3H)，3．13－2．95(m，5H)，2．95－2．79(m，3H)，2．65－2．52(m，2H)，2．20－2．08(m，1H)，2．06－1．98(m，1H)，1．97－1．89(m，2H)，1．88－1．75(m，3H)，1．54－1．34(m，2H)，1．34－1．20(m，2H)。		
32	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((4－(1－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)エチル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン	748．4	748．2
33	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((3－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピロリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン	720．4	720．1

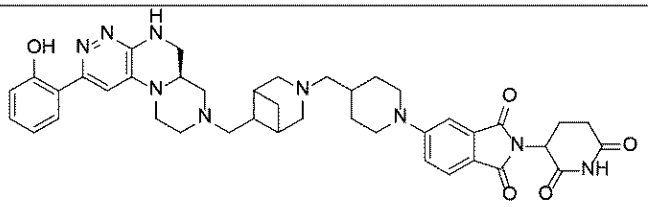
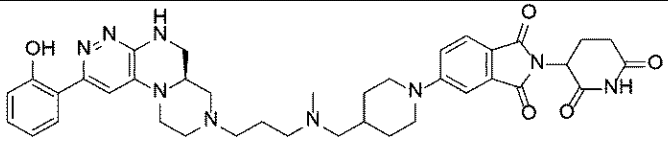
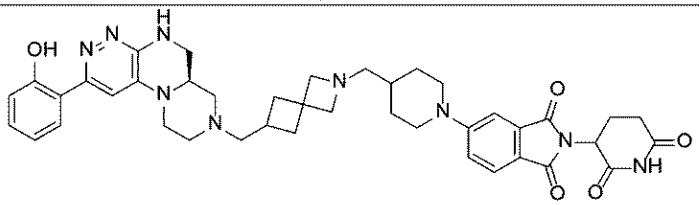
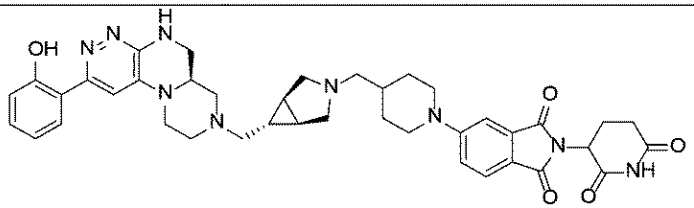
【表１０－２】

（表１０の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
35	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７３４．４	７３４．２
36	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（３－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７０６．３	７０６．３
37	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７４８．４	７４８．３
38	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－ヒドロキシ－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７５０．４	７５０．２

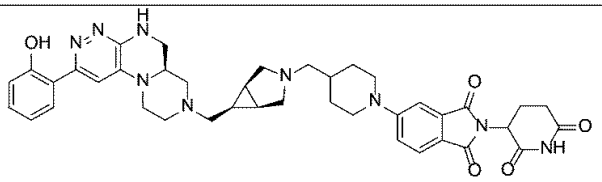
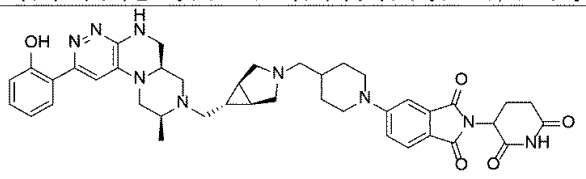
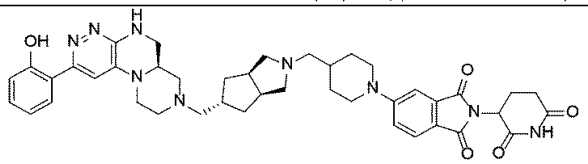
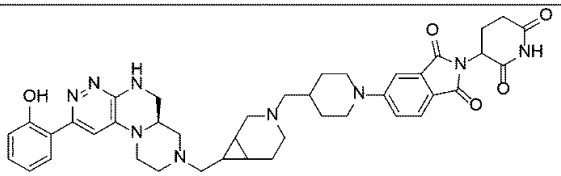
【表１０－３】

（表１０の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
39	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７４６．４	７４６．２
40	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７０８．４	７０８．２
41	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７４６．４	７４６．２
42	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７３２．４	７３２．２

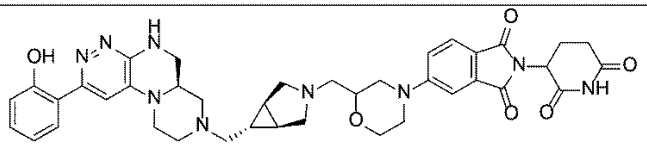
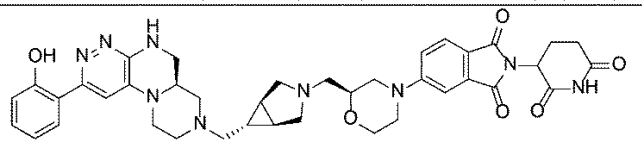
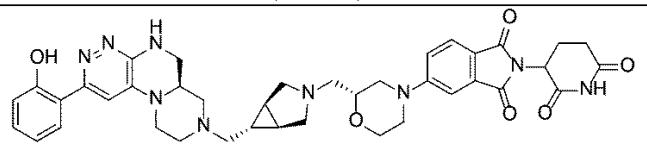
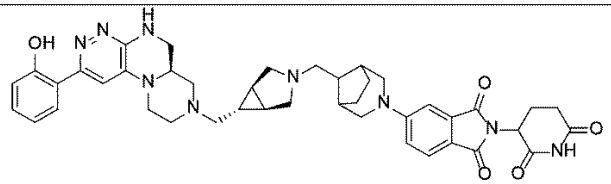
【表１０－４】

（表１０の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
43	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（（1R，5S，6s）－6－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	732．4	732．3
44	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（（1R，5S，6r）－6－（（（6aS，9S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－9－メチル－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	746．4	746．3
	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ7．68（d，J＝8．5Hz，1H），7．54（dd，J＝7．7，1．7Hz，1H），7．44（td，J＝7．8，1．7Hz，1H），7．37－7．30（m，2H），7．23（dd，J＝8．7，2．3Hz，1H），7．08－7．00（m，2H），5．07（dd，J＝12．5，5．4Hz，1H），4．33（d，J＝14．3Hz，1H），4．17－3．87（m，6H），3．82－3．67（m，2H），3．59－3．49（m，2H），3．44（dd，J＝12．4，7．5Hz，1H），3．27－3．14（m，4H），3．10－2．93（m，4H），2．92－2．80（m，1H），2．79－2．65（m，2H），2．17－1．98（m，4H），1．98－1．86（m，2H），1．72－1．59（m，1H），1．49－1．30（m，5H）。		
45	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（（3aR，5s，6aS）－5－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール－2（1H）－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	760．4	760．2
46	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（7－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）－3－アザビシクロ[4．1．0]ヘプタン－3－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	746．4	746．2

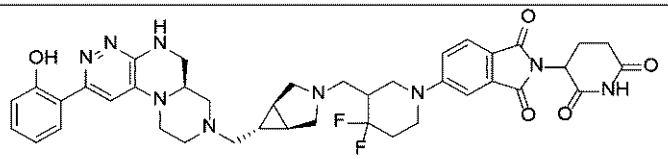
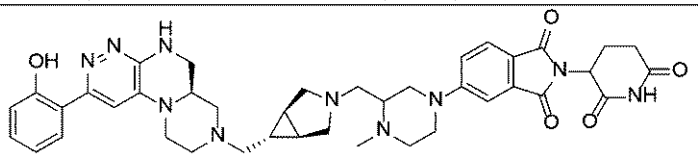
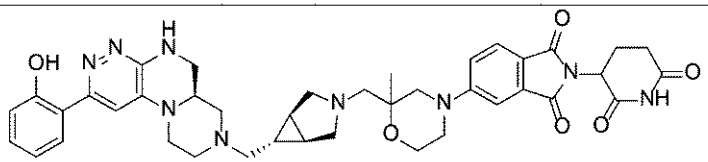
【表１０－５】

（表１０の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
49	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(2－(((1R，5S，6s)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)モルホリノ)イソインドリン－1，3－ジオン	734．3	734．2
	^{1}H NMR(400MHz，MeOD)δ7．73(d，J＝8．5Hz，1H)，7．53(dd，J＝7．7，1．7Hz，1H)，7．46－7．39(m，2H)，7．28(dd，J＝8．5，2．3Hz，1H)，7．23(s，1H)，7．08－7．00(m，2H)，5．08(dd，J＝12．5，5．4Hz，1H)，4．33－4．22(m，1H)，4．18－4．09(m，1H)，4．05－3．94(m，1H)，3．95－3．76(m，5H)，3．72(dd，J＝12．2，4．0Hz，1H)，3．60－3．50(m，1H)，3．51－3．35(m，6H)，3．33(s，1H)，3．34－3．32(m，1H)，3．11－2．99(m，1H)，2．94－2．62(m，7H)，2．56－2．42(m，1H)，2．11(ddd，J＝13．0，5．4，2．8Hz，1H)，2．04－1．89(m，2H)，1．56－1．39(m，1H)。		
51	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－((S)－2－(((1R，5S，6R)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)モルホリノ)イソインドリン－1，3－ジオン	734．3	734．2
52	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－((R)－2－(((1R，5S，6S)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)モルホリノ)イソインドリン－1，3－ジオン	734．3	734．2
53	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(8－(((1R，5S，6r)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2'：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．2．1]オクタン－3－イル)イソインドリン－1，3－ジオン	758．4	758．3

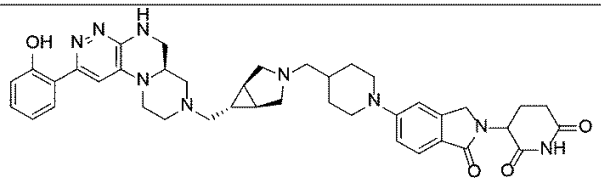
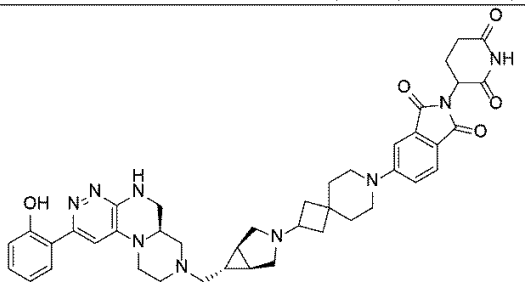
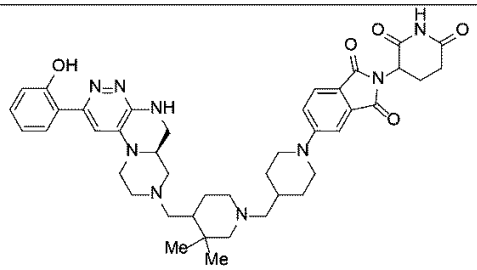
【表１０－６】

（表１０の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
55	 5－（4，4－ジフルオロ－3－（（（1R，5S，6r）－6－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）－2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	768．3	768．3
	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ7．75－7．68（m，1H），7．54（dd，J＝7．8，1．8Hz，1H），7．51－7．46（m，1H），7．46－7．39（m，1H），7．39－7．32（m，1H），7．28（s，1H），7．09－7．00（m，2H），5．07（dd，J＝12．5，5．4Hz，1H），4．37（d，J＝14．0Hz，1H），4．28－4．08（m，1H），4．06－3．86（m，3H），3．84－3．71（m，2H），3．71－3．57（m，3H），3．57－3．45（m，3H），3．41（dd，J＝12．4，7．5Hz，2H），3．36－3．33（m，1H），3．28－3．15（m，1H），2．98（d，J＝7．1Hz，3H），2．92－2．66（m，4H），2．67－2．50（m，1H），2．30－2．06（m，3H），2．04－1．90（m，2H），1．72－1．58（m，1H）。		
56	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（3－（（（1R，5S，6r）－6－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル）メチル）－4－メチルピペラジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	747．4	747．2
	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ7．77（d，J＝8．4Hz，1H），7．55（d，J＝7．7Hz，1H），7．48－7．41（m，2H），7．35－7．29（m，2H），7．08－7．01（m，2H），5．08（dd，J＝12．5，5．4Hz，1H），4．47（d，J＝14．4Hz，1H），4．13－4．00（m，1H），4．00－3．73（m，5H），3．72－3．50（m，5H），3．47－3．33（m，2H），3．29－3．16（m，3H），3．16－3．03（m，3H），3．01（s，3H），2．99－2．86（m，2H），2．86－2．77（m，1H），2．78－2．57（m，4H），2．15－2．06（m，1H），1．75－1．60（m，3H）。		
59	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（2－（（（1R，5S，6s）－6－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル）メチル）－2－メチルモルホリノ）イソインドリン－1，3－ジオン	748．4	748．3

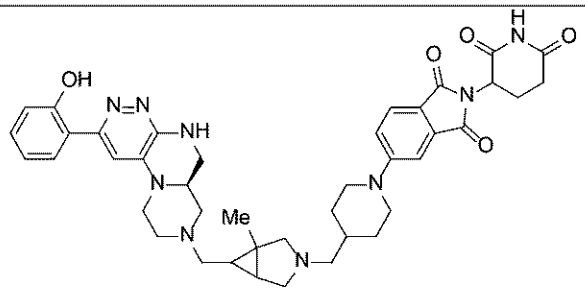
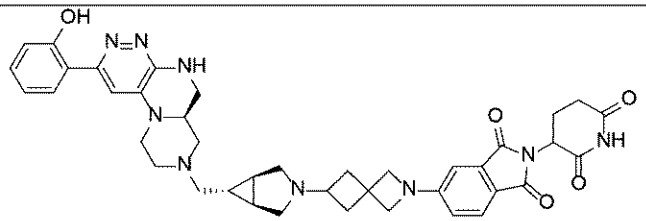
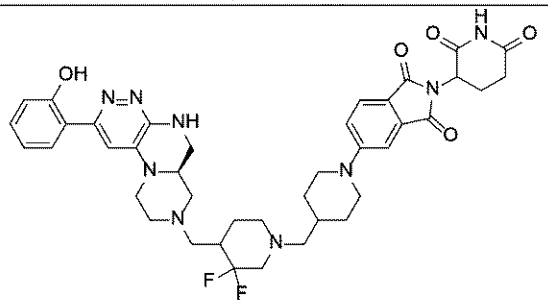
【表１０－７】

（表１０の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
92	 3－(5－(4－(((1R, 5S, 6r)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5, 6, 6a, 7, 9, 10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン－3－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2, 6－ジオン	718. 4	718. 3
	^{1}H NMR(400MHz, DMSO) δ11. 08(s, 1H), 8. 27(s, 1H), 7. 91(d, J＝7. 0Hz, 1H), 7. 71(d, J＝8. 5Hz, 1H), 7. 38－7. 07(m, 5H), 6. 85－6. 82(m, 2H), 5. 07－5. 06(m, 1H), 4. 06－3. 82(m, 4H), 3. 61－3. 58(m, 2H), 3. 09－3. 05(m, 6H), 2. 95－2. 85(m, 3H), 2. 72－2. 52(m, 5H), 2. 20－2. 17(m, 7H), 1. 76－1. 73(m, 1H), 1. 22(m, 3H)。		
93	 2－(2, 6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(2－((1R, 5S, 6s)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5, 6, 6a, 7, 9, 10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン－3－イル)－7－アザスピロ[3. 5]ノナン－7－イル)イソインドリン－1, 3－ジオン	758. 4	758. 5
	^{1}H NMR(400MHz, DMSO) δ11. 08(s, 1H), 8. 27(s, 1H), 7. 91(d, J＝7. 0Hz, 1H), 7. 71(d, J＝8. 5Hz, 1H), 7. 38－7. 07(m, 5H), 6. 85－6. 82(m, 2H), 5. 07－5. 06(m, 1H), 4. 06－3. 82(m, 4H), 3. 61－3. 58(m, 2H), 3. 09－3. 05(m, 6H), 2. 95－2. 85(m, 3H), 2. 72－2. 52(m, 5H), 2. 20－2. 17(m, 7H), 1. 76－1. 73(m, 1H), 1. 22(m, 3H)。		
257	 2－(2, 6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5, 6, 6a, 7, 9, 10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3, 3－ジメチルピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1, 3－ジオン	762. 4	762. 5

【表１０－８】

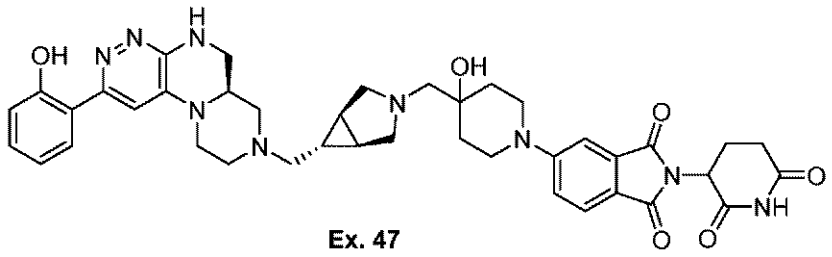
（表１０の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
258	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－１－メチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７４６．４	７４６．４
259	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（６－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７３０．４	７３０．３
260	 ５－（４－（（３，３－ジフルオロ－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７７０．４	７７０．５

【０５７２】

実施例４７：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ヒドロキシ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

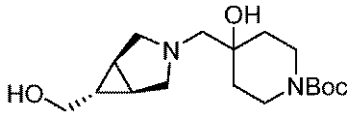
【化２３６】



Ex. 47

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２３７】

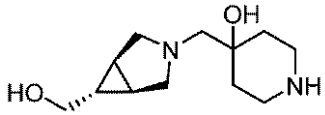


ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）メタノール（１５０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル１－オキサ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボキシレート（９６ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１７ｍＬ、０．９９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１２０℃で約２０時間撹拌し、次いで、室温に放冷した。反応物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ；移動相：水溶液（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分；勾配：５分かけて１０～３０％ＭｅＣＮ）により精製した。合わせた画分を飽和Na_2CO_3水溶液でｐＨ＞１０に塩基性化し、次いで、ＤＣＭ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせたＤＣＭ層をブライン（１×３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１５９ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、６９％）を得た。$C_{17}H_{31}N_2O_4^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝３２７．２；実測値：３２７．１．

【０５７３】

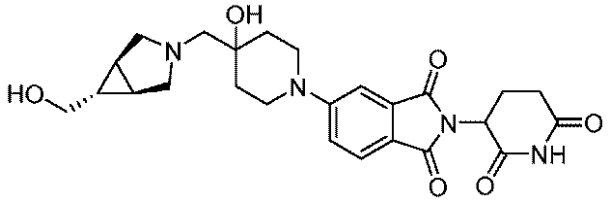
工程２：４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－ｏｌ

【化２３８】

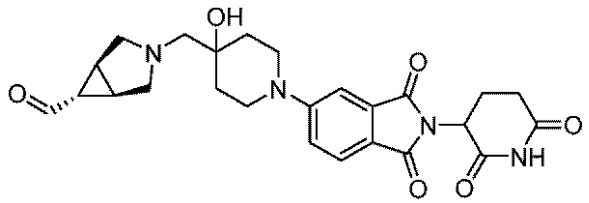


ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１５９ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）に、ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ（６．１ｍＬ、２４．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で５分間撹拌した後、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）を添加した。室温で更に５０分間撹拌した後、反応物を濃縮して、４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－オール（推定定量的収率１４６ｍｇ）をそのビス（ＨＣｌ）塩として得て、これを更に精製することなく直接使用した。$C_{12}H_{23}N_2O_2^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝２２７．２；実測値：２２７．０．

【０５７４】
工程３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ヒドロキシ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
【化２３９】



ＮＭＰ（２ｍＬ）中のビス（ＨＣｌ）塩としての４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－オール（１４６ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、及び２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（９０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２８ｍＬ、１．６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１１０℃で２時間撹拌し、次いで室温に放冷した。反応物を分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨ－Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ；移動相：水溶液（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分；勾配：５分かけて７．２～２７．２％ＭｅＣＮ）により精製した。合わせた画分を飽和Na_2CO_3水溶液で塩基性化し、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した（２～３×）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ヒドロキシ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、２２％）を得た。$C_{25}H_{31}N_4O_6^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝４８３．２；実測値：４８３．１．
【０５７５】
工程４：（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルバルデヒド
【化２４０】



ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ヒドロキシ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）に、デス－マーチンペルヨージナン（７５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で５０分間撹拌し、この時点で追加のデス－マーチンペルヨージナン（７５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（２ｍＬ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、次いで飽和Na_2CO_3水溶液（５ｍＬ）でクエンチし、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０

]ヘキサン－６－カルバルデヒド（１６．９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、５０％）を得て、これを更に精製することなく直接使用した。$C_{25}H_{29}N_4O_6^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝４８１．２；実測値：４８１．１．

【０５７６】

工程５：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ヒドロキシ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のそのビス（塩酸）塩としての（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５μＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を、（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－カルバルデヒド（１６．９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）に添加した。ＡｃＯＨ（１０μＬ、０．１８ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いで、分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ；移動相：水溶液（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分；勾配：１２分かけて５～２３％ＭｅＣＮ）により精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ヒドロキシ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１３ｍｇ、１２μｍｏｌ、３４％）を黄色固体として得た。$C_{40}H_{46}N_9O_6^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７４８．４；実測値：７４８．３．

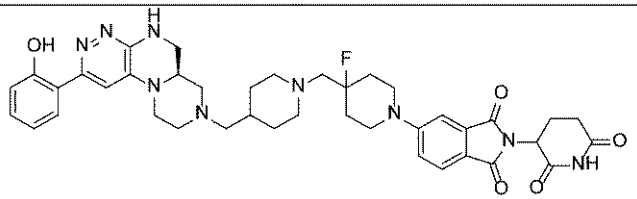
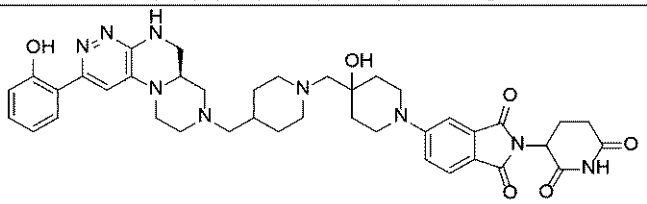
【０５７７】

実施例４８及び５０：

表１１の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例４７の合成に記載の手順を使用して調製した。

【表１１】

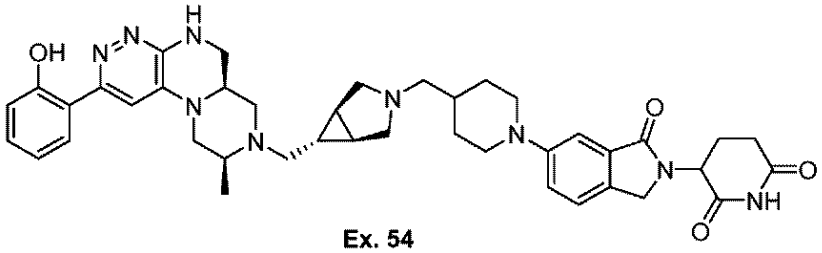
表１１－実施例４８及び５０

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
48	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－フルオロ－４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７５２．４	７５２．３
50	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ヒドロキシ－４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７５０．４	７５０．３

【０５７８】

実施例５４：３－（６－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（６ａＳ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化２４１】



Ex. 54

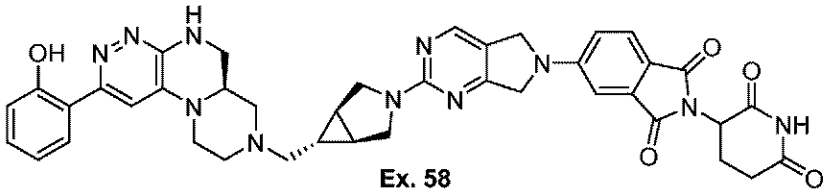
ＤＭＦ（２ｍＬ）のトリス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩としての２－（（６ａＳ，９Ｓ）－８－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）メチル）－９－メチル－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ塩としての１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（２９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加した。ＡｃＯＨ（８μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌し、次いでＭｅＣＮ／ＴＦＡ及び数滴の水で希釈した。分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ；移動相：水溶液（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分；勾配：５分かけて６～２６％ＭｅＣＮ）により精製して、３－（６－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）

－６－（（（６ａＳ，９Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－９－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５ｍｇ、４．７μｍｏｌ、１７％）を得た。$C_{41}H_{50}N_9O_4$＋に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７３２．４；実測値：７３２．２．

【０５７９】

実施例５８：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

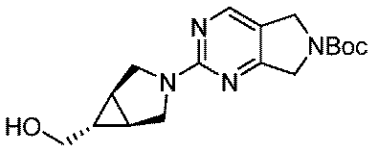
【化２４２】



Ex. 58

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレート

【化２４３】

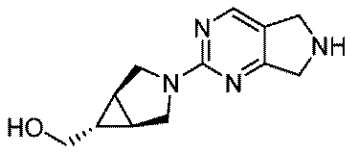


ＮＭＰ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及び（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）メタノール（３３ｍｇ、０．２９ｍＭｏｌ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５５μＬ、０．３１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１００℃で３．５時間撹拌し、次いで室温に放冷した。反応物をＭｅＣＮで希釈し、分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ；移動相：水溶液（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ＠６０ｍＬ／分；勾配：５分かけて１９～３９％ＭｅＣＮ）により精製した。生成物を含有する合わせた画分を飽和Na_2CO_3水溶液でｐＨ＞１０に塩基性化し、次いで、ＤＣＭ（２×）で抽出した。合わせたＤＣＭ層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレート（４６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、７１％）を白色固体として得た。$C_{17}H_{25}N_4O_3^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝３３３．２；実測値：３３３．１．

【０５８０】

工程２：（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）ｍｅｔｈａｎｏｌ

【化２４４】

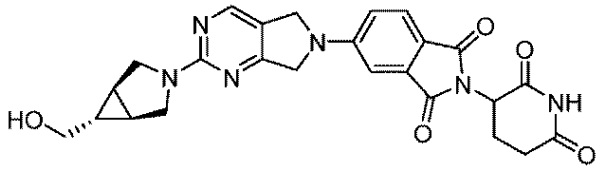


ＤＣＭ（１ｍＬ）中の２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレートｔｅｒｔ－ブチル（４６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（１．０５ｍＬ、１３．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で約１．５時間撹拌し、次いで、濃縮した。残留物をＭｅＯＨ（１ｍＬ）、ＴＨＦ（１ｍＬ）及び水（１ｍＬ）の混合物に溶解した。固体ＮａＯＨ（３７ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を６０℃で約１時間撹拌し、次いで室温に放冷した。最少量の２Ｎ　ＨＣｌ水溶液を添加し、続いて飽和$NaHCO_3$水溶液で中和した。反応物を濃縮して、粗（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）メタノール（推定定量的収率３２ｍｇ）を得て、これを更に精製することなく直接使用した。$C_{12}H_{17}N_4O^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝２３３．１；実測値：２３３．１．

【０５８１】

工程３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化２４５】



ＮＭＰ（１ｍＬ）中の粗（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）メタノール（３２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（７６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７２μＬ、０．４１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１１０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に放冷した。追加のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２０μＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を１３０℃で一晩撹拌した。反応物を室温に放冷し、次いで、分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨフルオロ－フェニル、粒径５μｍ、３０×１００ｍｍ；移動相：水溶液（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分；勾配：５分かけて１３．７～３３．７％ＭｅＣＮ）により精製した。生成物を含有する合わせた画分をトリエチルアミンでｐＨ約１０～１１に塩基性化し、次いで濃縮して、粗２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（推定定量的収率６７ｍｇ）を得て、これを更に精製することなく直接使用した。$C_{25}H_{25}N_6O_5^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝４８９．２；実測値：４８９．１．

【０５８２】

工程３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（１Ｒ，５Ｓ

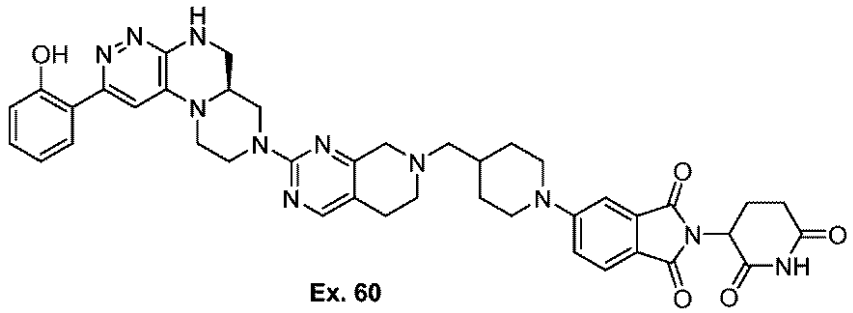
，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中の粗２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１５４μＬ、１．１ｍｍｏｌ）に、ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中の三酸化硫黄ピリジン（６６ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応物を室温で約２．５時間撹拌した。（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（２５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）をそのビス（ＨＣｌ）塩として、及びＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のトリメチルアミン（１９μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＡｃＯＨ（０．１２ｍＬ、２．０７ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１２３ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で約１時間撹拌し、次いで、－８０℃の冷凍庫に一晩保存した。反応物を室温に加温した後、１．５ｍＬアリコートをＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ／水で希釈し、０．４５μｍ　ＰＴＦＥシリンジフィルターを通して濾過し、次いで分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨフルオロ－フェニル、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ；移動相：水溶液（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分；勾配：５分かけて１０～３０％ＭｅＣＮ）により精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１０ｍｇ、９．４μｍｏｌ、１４％）をそのトリス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩として得た。$C_{40}H_{40}N_{11}O_5^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７５４．３；実測値：７５４．２
.

【０５８３】

実施例６０：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

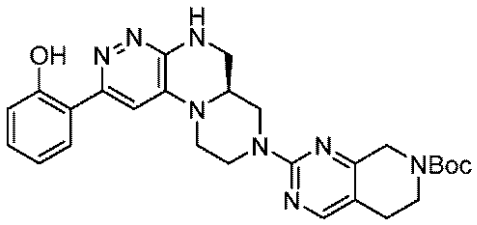
【化２４６】



Ex. 60

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート

【化２４７】

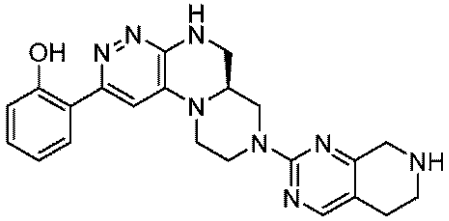


ＮＭＰ（１ｍＬ）中のそのビス（ＨＣｌ）塩としての（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（４０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６５μＬ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加した。ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート（２５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１１０℃で４時間撹拌した。反応物を室温に放冷し、次いで－８０℃の冷凍庫で一晩保存した。反応物を室温に温めた後、それを分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨフルオロ－フェニル、粒径５μｍ、３０×１００ｍｍ；移動相：水溶液（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分；勾配：５分かけて２２．１～４２．１％ＭｅＣＮ）により精製した。生成物を含有する合わせた画分を凍結乾燥して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、３０％）を、そのビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩としてベージュ色の凍結乾燥物として得た。$C_{27}H_{33}N_8O_3^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝５１７．３；実測値：５１７．１．

【０５８４】

工程２：（Ｓ）－２－（８－（５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

【化２４８】



ＤＣＭ（１ｍＬ）中のそのビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）としてのｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－カルボキシレート（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（０．２２ｍＬ、２．８２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で３５分間撹拌し、次いで－８０℃で一晩保存した。反応液を室温まで加温し、濃縮して、（Ｓ）－２－（８－（５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（推定定量的収率２１ｍｇ）をそのトリス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩として得た。$C_{22}H_{25}N_8O^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝４１７．２；実測値：４１７．２．

【０５８５】

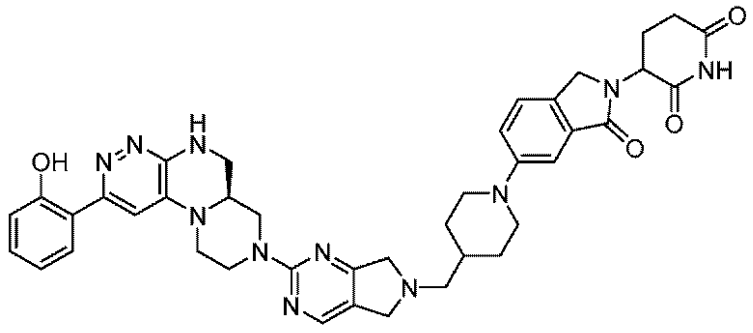
工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

ＤＭＦ（１ｍＬ）中のそのトリス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩としての（Ｓ）－２－（８－（５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１１ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）に、１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（７．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、続いてＡｃＯＨ（５．４μＬ、０．０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を短時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で４０分間撹拌し、次いでＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨ－Ｃ１８、５μｍ粒径、３０×１００ｍｍ；移動相：水溶液（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分；勾配：５分かけて１３．８～３３．８％ＭｅＣＮ）により精製して、工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’、２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（６Ｈ）－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６ｍｇ、５．５μｍｏｌ、２９％）をそのトリス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩として、黄色固体として得た。$C_{41}H_{44}N_{11}O_5^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７７０．４；実測値：７７０．３．

【０５８６】

実施例６１：３－（６－（４－（（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

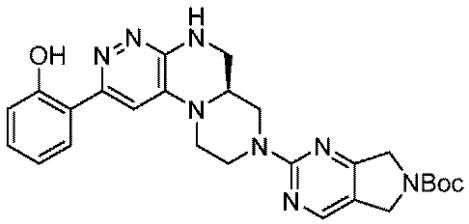
【化２４９】



Ex. 61

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレート

【化２５０】

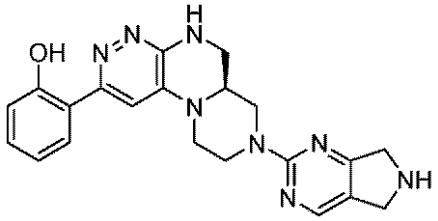


ＮＭＰ（１ｍＬ）中のそのビス（ＨＣｌ）塩としての（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（４１ｍｇ、０．０．１２ｍｍｏｌ）に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６５μＬ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を短時間（均質になるまで）超音波処理した。ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレート（２４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１１０℃で４時間撹拌した。反応物を室温に放冷し、次いで－８０℃の冷凍庫で一晩保存した。反応物を室温に温めた後、それを分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨフルオロ－フェニル、粒径５μｍ、３０×１００ｍｍ；移動相：水溶液（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ@６０ｍＬ／分；勾配：５分かけて２０．３～４０．３％ＭｅＣＮ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレート（４５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、６７％）をそのビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩として、ベージュ色の固体として得た。$C_{26}H_{31}N_8O_3^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝５０３．３；実測値：５０３．１．

【０５８７】

工程２：（Ｓ）－２－（８－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

【化２５１】



ＤＣＭ（２ｍＬ）中のそのビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩としてのｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－カルボキシレート（４５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（０．４７ｍＬ、６．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で２時間撹拌し、－８０℃で一晩保存し、次いで濃縮して、（Ｓ）－２－（８－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（４６ｍｇの推定定量的収率）をそのトリス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩として得て、これを更に精製することなく直接使用した。$C_{21}H_{23}N_8O^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝４０３．２；実測値：４０３．１．

【０５８８】

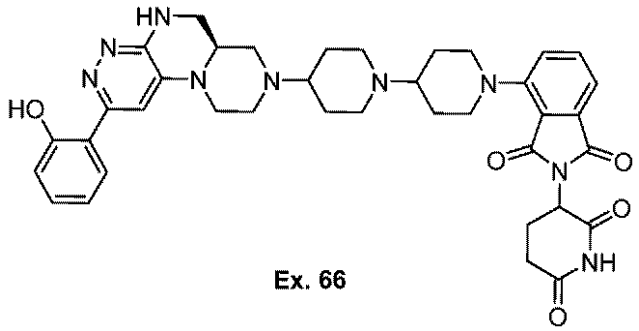
工程３：３－（６－（４－（（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

ＤＭＳＯ（０．２５ｍＬ）中の３－（６－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２３μＬ、０．１７ｍｍｏｌ）に、ＤＭＳＯ（０．２５ｍＬ）中の三酸化硫黄ピリジン（１３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液を室温で加えた。反応物を室温で４０分間撹拌した。ＤＭＦ（１ｍＬ）中のそのトリス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩としての（Ｓ）－２－（８－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＡｃＯＨ（１９μＬ、０．３４ｍｍｏｌ）、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で４０分間撹拌し、次いでＭｅＣＮ（約１ｍＬ）で希釈し、更に１５分間撹拌した。混合物を０．４５μｍ　ＰＰシリンジフィルターに通して濾過し、分取ＨＰＬＣＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨフルオロ－フェニル、粒径５μｍ、３０×１００ｍｍ；移動相：水溶液（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ＠６０ｍＬ／分；勾配：５分かけて６．１～２６．１％ＭｅＣＮ）により精製して、３－（６－（４－（（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピロロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９．２ｍｇ、８．５μｍｏｌ、３０％）をそのトリス（２，２，２－トリフルオロ酢酸）塩として白色固体として得た。$C_{40}H_{44}N_{11}O_4^+$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７４２．４；実測値：７４２．３．

【０５８９】

実施例６６：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化２５２】



Ex. 66

（Ｓ）－２－（８－（［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１０．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１２．２９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１１．６２ｕＬ、０．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（０．５０ｍＬ）中の混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨ　４ｍＬで希釈し、シリンジフィルターを通して濾

過した。得られた溶液を分取ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（８ｍｇ、収率５１％）を黄色固体として得た。$C_{38}H_{44}N_9O_5$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］＋ｍ／ｚ＝７０６．３；実測値：７０６．２．

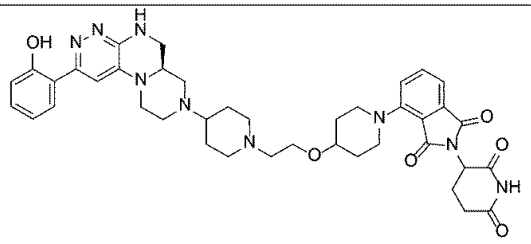
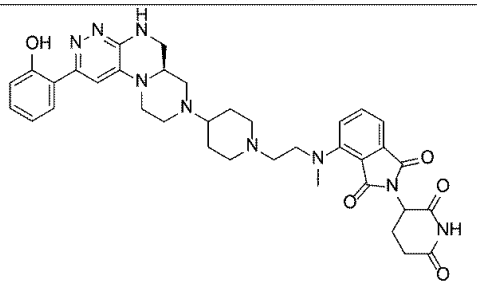
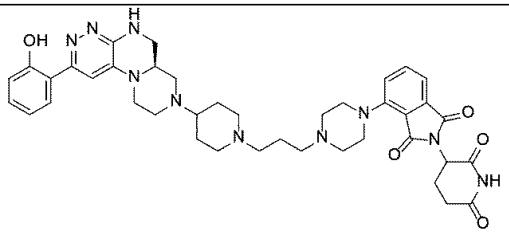
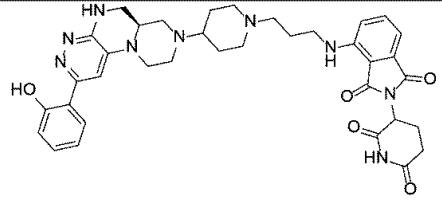
【０５９０】

実施例６７～７３：

表１２の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例６６の合成に記載の手順を使用して調製した。

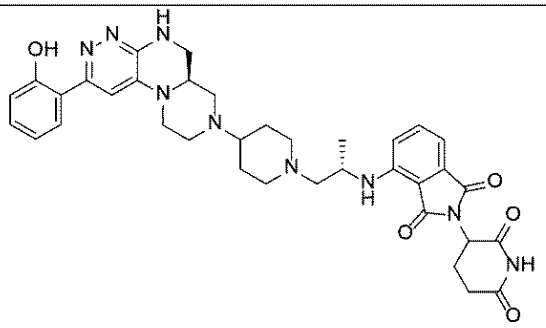
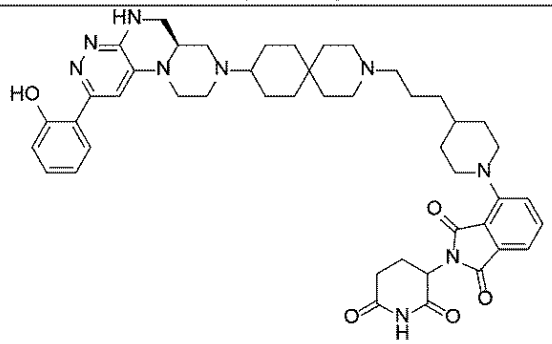
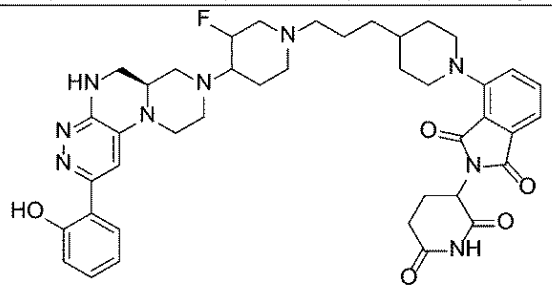
【表１２－１】

表１２－実施例６７～７３

Ex.	構造名	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ
67	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７５０．４	７５０．２
68	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン		
69	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７４９．４	７４９．２
70	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン	６８０．４	６８０．２

【表１２－２】

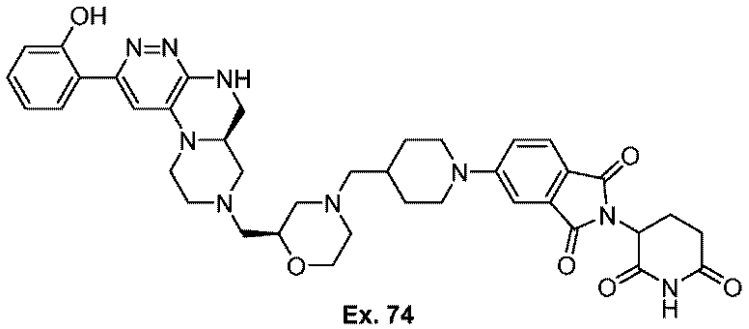
（表１２の続き）

Ex.	構造名	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
71	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（（Ｓ）－１－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン	６８０．４	６８０．２
72	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（９－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－３－アザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	８１６．４	８１６．３
73	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（３－フルオロ－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７６６．４	７６６．２

【０５９１】

実施例７４：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（Ｓ）－２－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）モルホリノ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化２５３】



Ex. 74

２－（（Ｓ）－８－（（（Ｒ）－モルホリン－２－イル）メチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１５．７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、酢酸ナトリウム（６．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（１６．９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及びエタノール（０．２ｍＬ）を含む４ｍＬバイアルに、ＤＣＭ（０．６ｍＬ）を加えた。反応混合物を３５℃に加熱し、１０分間撹拌し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１９．０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１．５時間撹拌した。次いで、反応混合物を水（０．５ｍＬ）でクエンチし、１０ｍＬのＭｅＯＨで希釈し、シリンジフィルターを通して濾過し、ＣＳＨ－Ｃ１８カラムを用い、０．１％ＴＦＡを含む７．８～２７．８％ＡＣＮ／水の勾配で５分間かけて分取ＬＣＭＳで精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（Ｓ）－２－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）モルホリノ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオンを黄色粉末として得た。$C_{39}H_{46}N_9O_6$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７３６．３；実測値：７３６．２．

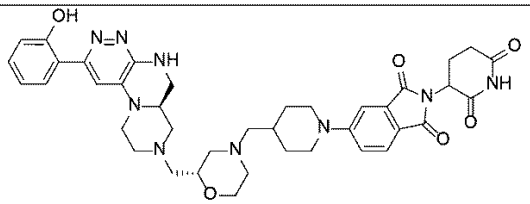
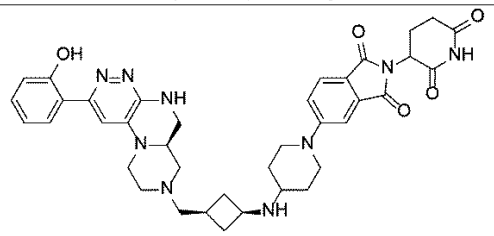
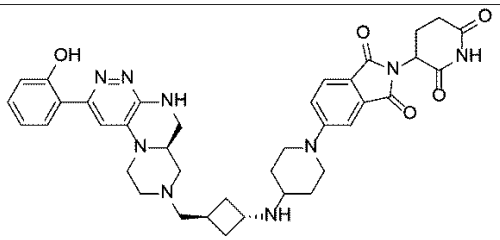
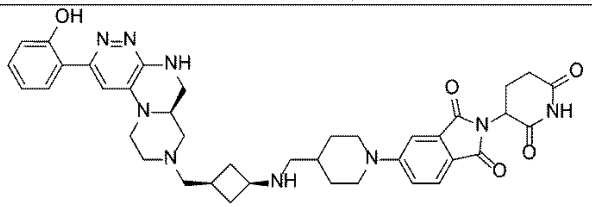
【０５９２】

実施例７５～８１：

表１３の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例７４の合成に記載の手順を使用して調製した。

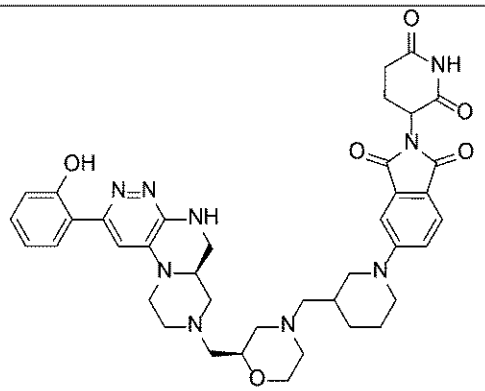
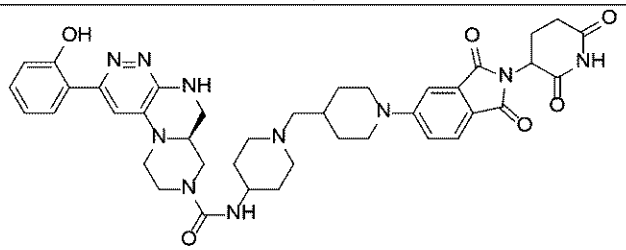
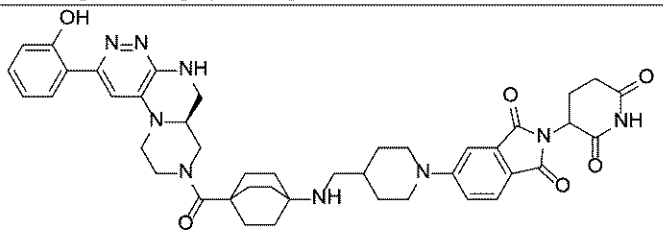
【表１３－１】

表１３－実施例７５～８１

実施例	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
75	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（（R）－2－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）モルホリノ）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	736．4	736．2
76	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（（1R，3s）－3－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）シクロブチル）アミノ）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	706．3	706．2
77	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（（1S，3r）－3－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）シクロブチル）アミノ）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	706．3	706．1
78	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（（（1R，3s）－3－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）シクロブチル）アミノ）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	720．4	720．2

【表１３－２】

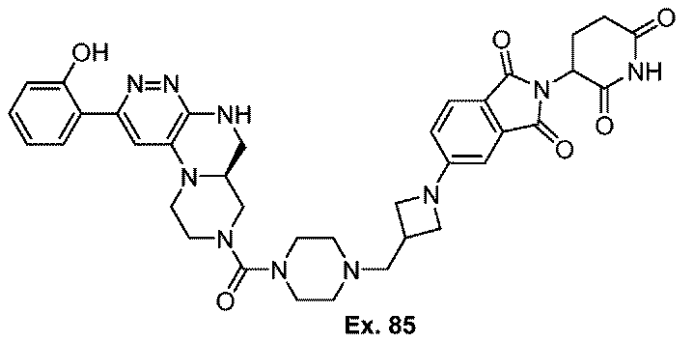
（表１３の続き）

実施例	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
79	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（3－（（（S）－2－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）モルホリノ）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	736．4	736．2
80	 （6aS）－N－（1－（（1－（2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－1，3－ジオキソイソインドリン－5－イル）ピペリジン－4－イル）メチル）ピペリジン－4－イル）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボキサミド	763．3	763．2
81	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（（4－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル）ビシクロ[2．2．2]オクタン－1－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	788．4	788．3

【０５９３】

実施例８２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化２５４】



Ex. 85

ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２８．７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を含む４ｍＬバイアルに、トリエチルアミン；ＴＥＡ（０．０７ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃に冷却した。ＤＭＳＯ（０．５０ｍＬ）中の三酸化硫黄ピリジン（４０．１ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液を滴下添加し、次いで、混合物を室温まで温めた。反応混合物を室温で撹拌し、ＬＣＭＳによって監視した。２．５時間後、反応混合物を０℃に戻し、（Ｓ）－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）（ピペラジン－１－イル）メタノン（２２．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（０．５０ｍＬ）溶液、続いて酢酸（０．１ｍＬ、１．６７ｍｍｏｌ）、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８８．５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、続いてＡＣＮ（０．２ｍＬ）を加えた。室温で２０分間撹拌し、次いで水（２ｍＬ）でクエンチし、ＡＣＮ（１ｍＬ）で希釈し、シリンジフィルターを通して濾過し、ＣＳＨ－Ｃ１８カラムを用いて、０．１％ＴＦＡを含む９～２９％ＡＣＮ／水の勾配で５分間かけて分取ＬＣＭＳで精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１１．８ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）のＴＦＡ塩を黄色粉末として得た。$C_{37}H_{41}N_{10}O_6$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７２１．３；実測値：７２１．１．

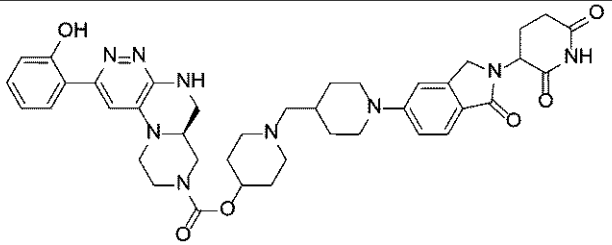
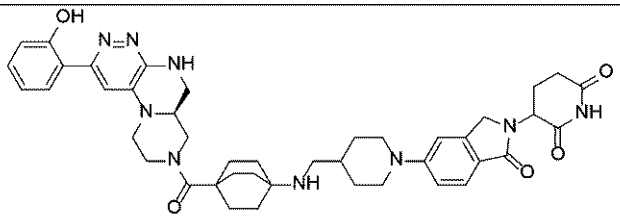
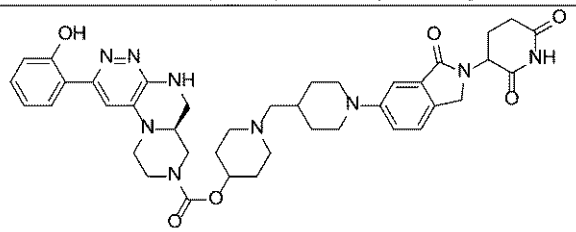
【０５９４】

実施例８３～８７：

表１４の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例８２の合成に記載の手順を使用して調製した。

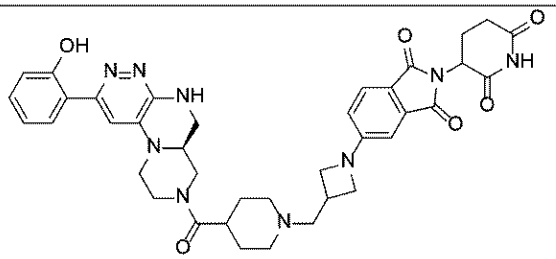
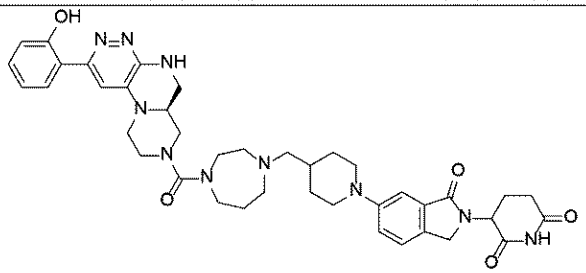
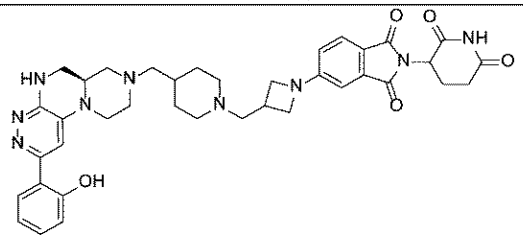
【表１４－１】

表１４－実施例８３～８７、及び２４７

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
83	 １－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル（６ａＳ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート	７５０．４	７５０．２
84	 ３－（５－（４－（（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７７４．４	７７４．３
85	 １－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル（６ａＳ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキシレート	７５０．４	７５０．３

【表１４－２】

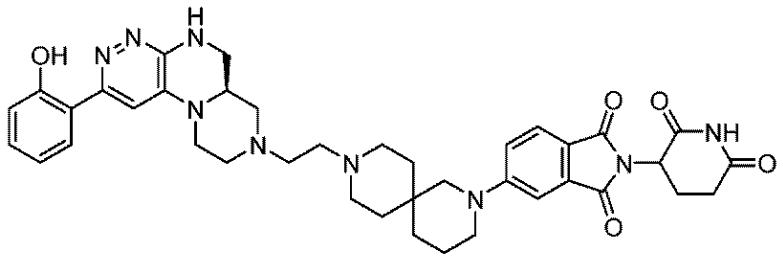
（表１４の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
86	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７２０．３	７２０．２
	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１４．２４（ｓ，１Ｈ），１１．０７（ｓ，１Ｈ），９．３８（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄｔ，Ｊ＝１５．１，７．９Ｈｚ，２Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．７２－６．６５（ｍ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝４０．６，１２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．０８（ｍ，４Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｓ，６Ｈ），３．３１－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．８１（ｍ，４Ｈ），２．７１－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．７７（ｍ，７Ｈ）。		
87	 ３－（５－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７４９．４	７４９．２
247	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７０６．３	７０６．２

【０５９５】

実施例９４：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（９－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

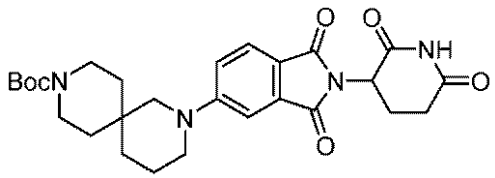
【化２５５】



Ex. 94

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボキシレートの合成

【化２５６】

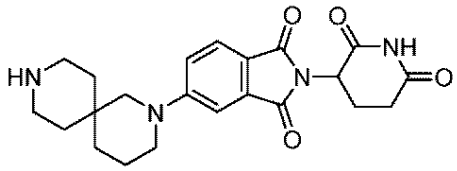


２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドール－１，３－ジオン（５０ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボキシレート（６９．１ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（１．８ｍＬ）中の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２６μＬ、０．７２４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１１０℃に加熱し、６時間撹拌した。生成物混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を、０～１００％酢酸エチル－ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボキシレート（７４ｍｇ、８０％）を黄色油状物として得た。$C_{28}H_{38}N_4O_6$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１１．３；実測値：５１１．２．

【０５９６】

工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成

【化２５７】



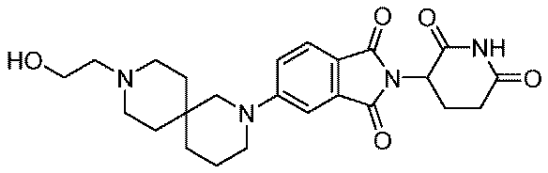
ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボキシレート（７４ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．６ｍＬ）中の撹拌溶液に、ジオキサン中の４　Ｎ塩酸（０．１７６ｍＬ、０．７０３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１２時間撹拌した。生成混合物を減圧下で濃縮して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの塩酸塩（５７ｍｇ、９９％）を黄色固体と

して得た。$C_{22}H_{26}N_4O_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１１．２；実測値：４１１．２．

【０５９７】

工程３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（９－（２－ヒドロキシエチル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成

【化２５８】

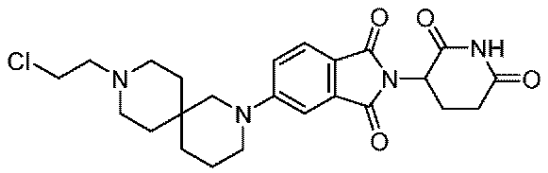


２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの塩酸塩（３４．８ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１０９μＬ、０．７８０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、２－ブロモエタノール（８．３５μＬ、０．１１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃に加熱し、３時間撹拌した。生成物混合物をメタノール（７ｍＬ）で希釈し、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨ－フルオロ－フェニル、水中８．５～２８．５％アセトニトリル（０．１％ＴＦＡ）、湿式充填）を使用して直接精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（９－（２－ヒドロキシエチル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオンのトリフルオロ酢酸塩（２８ｍｇ、６７％）を黄色固体として得た。$C_{24}H_{30}N_4O_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５５．２；実測値４５５．１．

【０５９８】

工程４：５－（９－（２－クロロエチル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成

【化２５９】



２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（９－（２－ヒドロキシエチル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオンのトリフルオロ酢酸塩（１８ｍｇ、０．０３９６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４４．２μＬ、０．３１７ｍｍｏｌ）の０℃のジクロロメタン（１ｍＬ）中の撹拌溶液に、塩化メタンスルホニル（６．１μＬ、０．０７９２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２３℃に温め、１時間撹拌した。生成物混合物をアセトニトリル（３．５ｍＬ）で希釈し、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨ－フルオロ－フェニル、水中８．５～２８．５％アセトニトリル（０．１％ＴＦＡ）、湿式充填）を使用して直接精製して、５－（９－（２－クロロエチル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンのトリフルオロ酢酸塩（１０ｍｇ、５３％）を黄色固体として得た。$C_{24}H_{29}ClN_4O_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７３．２；実測値４７３．２．

【０５９９】

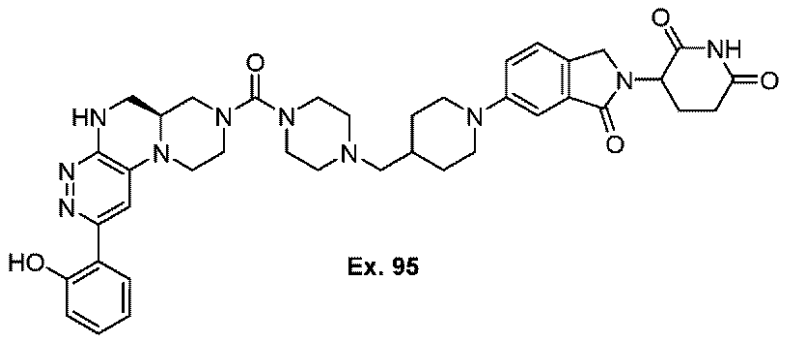
工程５：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（９－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成

２－［（１０Ｒ）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－４－イル］フェノール；二塩酸塩（１１．３ｍｇ、０．０３１７ｍｍｏｌ）及び５－［２－（２－クロロエチル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオンのトリフルオロ酢酸塩（１２．４ｍｇ、０．０２１１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１ｍＬ）中の撹拌溶液に、ヨウ化ナトリウム（３．２ｍｇ、０．０２１１ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１４．６ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。生成物混合物をアセトニトリル（３．５ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨ－フルオロ－フェニル、水中６．９～２６．９％アセトニトリル（０．１％ＴＦＡ）、湿式充填）を用いて直接精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（９－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４．２ｍｇ、１９％）を黄色の固体として得た。$C_{39}H_{45}N_9O_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：７２０．３；実測値７２０．２．

【０６００】

実施例９５：３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化２６０】



Ex. 95

３－［５－［４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］－３－オキソ－１　Ｈ－イソインドール－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（４２１ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（９８５μＬ、７．０７ｍｍｏｌ、１２当量）のジメチルスルホキシド（１．５ｍＬ）中の撹拌溶液に、ジメチルスルホキシド（５．９ｍＬ）中の三酸化ピリジン（５６２ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、１時間撹拌した。１時間後、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６．０ｍＬ）中の（［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］－ピペラジン－１－イルメタノンのトリフルオロ酢酸塩（３００ｍｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。反応混合物を０℃に冷却した。冷却した反応混合物に、酢酸（８４２μＬ、１４．７ｍｍｏｌ）、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（７４９ｍｇ、３．５３ｍｍ

ｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、室温に加温した。生成物混合物を水（１．５ｍＬ）で希釈し、次いで、３０分間撹拌した。希釈した生成物混合物をセライトで濾過し、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨ－フルオロ－フェニル、水中８．８～２８．７％アセトニトリル（０．１％ＴＦＡ）、湿式充填）を使用して直接精製して、３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５４ｍｇ、４８％）を白色固体として得た。$C_{39}H_{46}N_{10}O_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：７３５．４；実測値：７３５．３．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），９．４１（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｔｄ，Ｊ＝７．５，１．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．６２（ｍ，８Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３１－３．１７（ｍ，４Ｈ），３．１６－３．００（ｍ，５Ｈ），２．９８－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１２－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｑ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ）．

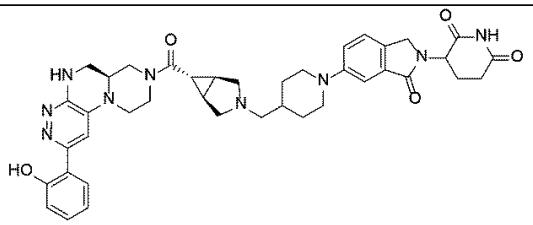
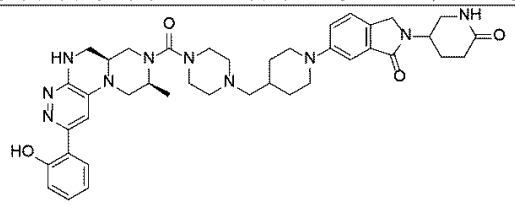
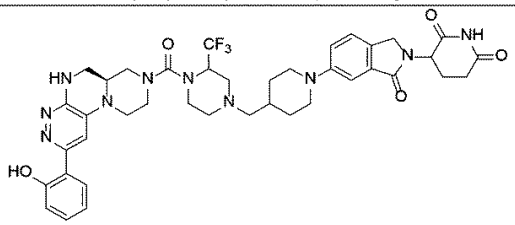
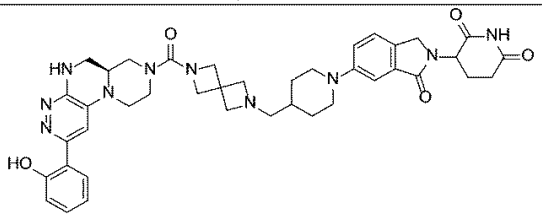
【０６０１】

実施例９６、９９～１１７、１３８～１４１、２０３～２０５、２６１、２６２、２６４～２６６、２６９～２７５及び２８２：

表１５の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例９５の合成に記載の手順を使用して調製した。

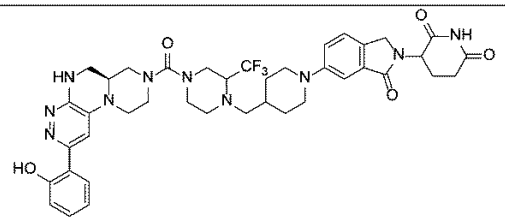
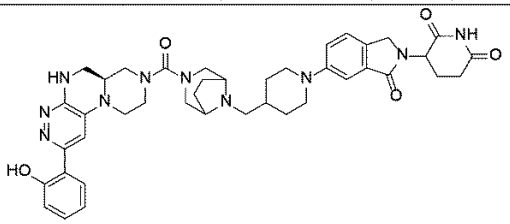
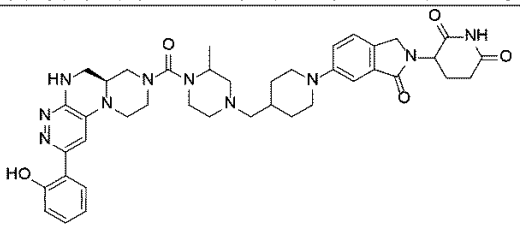
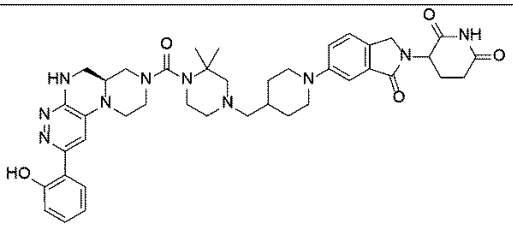
【表１５－１】

表１５－実施例９６、９９～１１７、１３８～１４１、２０３～２０５、２６１、２６２、２６４～２６６、２６９～２７５及び２８２

Ex.	構造／名称	計算値(M＋H)$^+$m／z	実測値(M＋H)$^+$m／z
96	 3－(6－(4－(((1R, 5S, 6r)－6－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6, 6a, 7, 8, 9, 10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン－3－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2, 6－ジオン	732. 3	732. 2
99	 3－(6－(4－((4－((6aS, 9S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－9－メチル－6, 6a, 7, 8, 9, 10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2, 6－ジオン	749. 4	749. 4
100	 3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6, 6a, 7, 8, 9, 10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3－(トリフルオロメチル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2, 6－ジオン	803. 4	803. 3
101	 3－(6－(4－((6－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6, 6a, 7, 8, 9, 10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－2, 6－ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン－2－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2, 6－ジオン	747. 4	747. 4

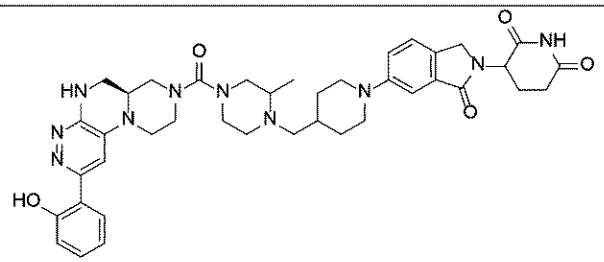
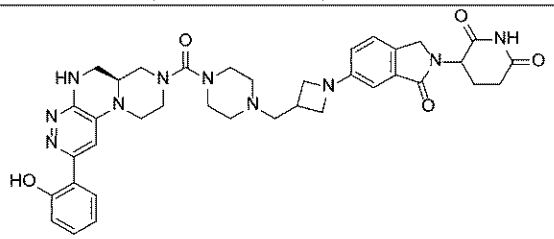
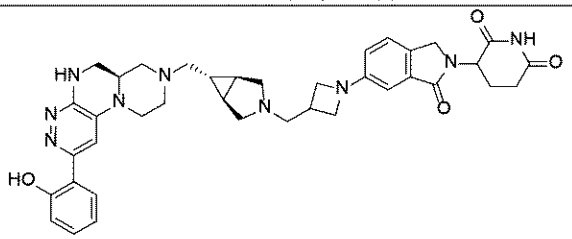
【表１５－２】

（表１５の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
102	 3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－2－(トリフルオロメチル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	803．4	803．3
103	 3－(6－(4－((3－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3，8－ジアザビシクロ[3．2．1]オクタン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	761．4	761．3
104	 3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3－メチルピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	749．4	749．3
105	 3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3，3－ジメチルピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	763．4	763．4

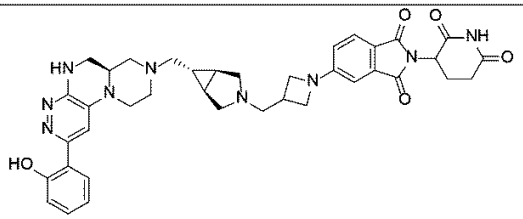
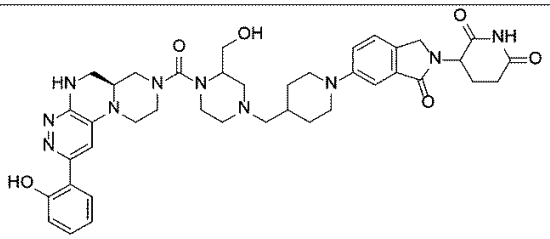
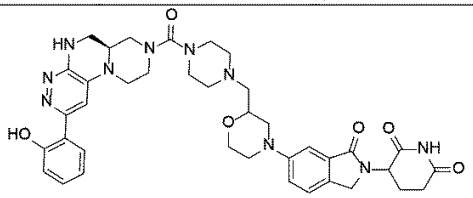
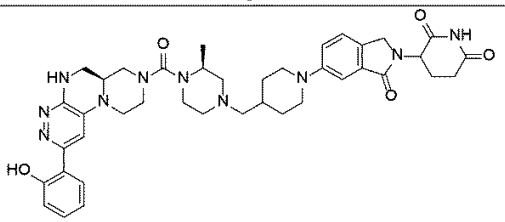
【表１５－３】

（表１５の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
106	 3－（6－（4－（（4－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル）－2－メチルピペラジン－1－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	749．4	749．3
107	 3－（6－（3－（（4－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル）ピペラジン－1－イル）メチル）アゼチジン－1－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	707．3	707．2
	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ10．89（s，1H），8．06（s，1H），7．42（d，J＝7．8Hz，1H），7．38－7．31（m，2H），7．10（s，1H），6．98（d，J＝8．2Hz，1H），6．93（t，J＝7．5Hz，1H），6．70－6．61（m，2H），5．00（dd，J＝13．2，5．2Hz，1H），4．26（d，J＝16．7Hz，1H），4．14（d，J＝16．7Hz，1H），4．08－3．98（m，3H），3．75－3．63（m，4H），3．63－3．54（m，5H），3．46－3．40（m，4H），3．19－3．10（m，4H），3．01（t，J＝11．2Hz，2H），2．88－2．73（m，2H），2．63－2．50（m，1H），2．35－2．23（m，1H），1．96－1．88（m，1H），1．25－1．12（m，1H）。		
108	 3－（6－（3－（（（1R，5S，6r）－6－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル）メチル）アゼチジン－1－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	690．3	690．2

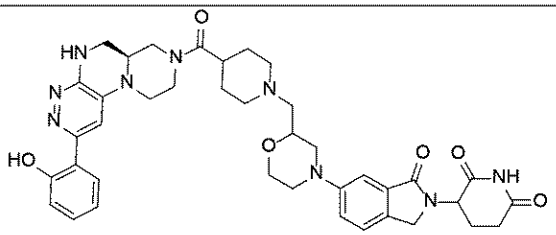
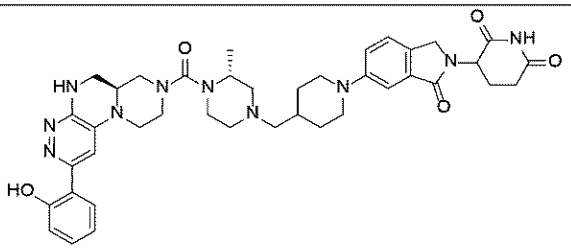
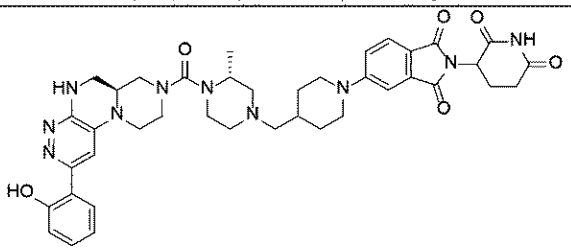
【表１５－４】

（表１５の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
109	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(3－(((1R，5S，6r)－6－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル)メチル)アゼチジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン	704．3	704．2
110	 3－(6－(4－((3－(ヒドロキシメチル)－4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	765．4	765．3
111	 3－(6－(2－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペラジン－1－イル)メチル)モルホリノ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	737．3	737．2
112	 3－(6－(4－(((S)－4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3－メチルピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	749．4	749．3

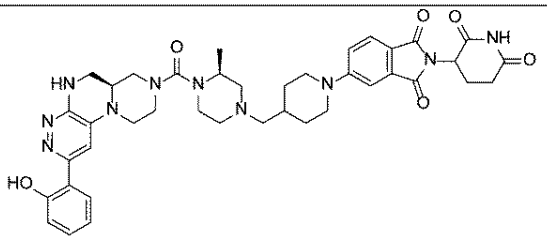
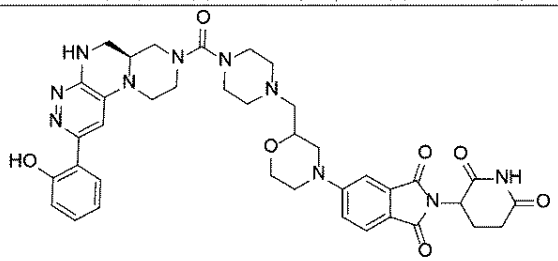
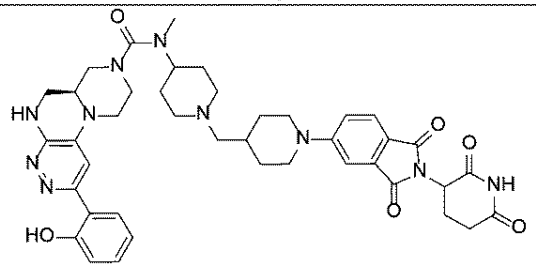
【表１５－５】

（表１５の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
113	 3－（6－（2－（（4－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル）ピペリジン－1－イル）メチル）モルホリノ）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	736．3	736．2
114	 3－（6－（4－（（（R）－4－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル）－3－メチルピペラジン－1－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	749．4	749．4
115	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（（R）－4－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル）－3－メチル－ピペラジン－1－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	763．4	763．3
	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ11．07（s，1H），9．37（s，1H），8．18（s，1H），7．68（d，J＝8．5Hz，1H），7．48（dd，J＝7．7，1．7Hz，1H），7．41（ddd，J＝8．9，7．3，1．7Hz，1H），7．36（d，J＝2．2Hz，1H），7．27（dd，J＝8．8，2．3Hz，1H），7．16（s，1H），7．06（dd，J＝8．3，1．1Hz，1H），6．99（td，J＝7．5，1．1Hz，1H），5．07（dd，J＝12．9，5．4Hz，1H），4．12（d，J＝12．9Hz，3H），3．78－3．63（m，5H），3．61－3．45（m，5H），3．37－3．17（m，4H），3．15－2．80（m，8H），2．66－2．52（m，2H），2．09（br，1H），2．06－1．95（m，1H），1．92（br，1H），1．72（d，J＝12．5Hz，1H），1．31（m，5H）。		

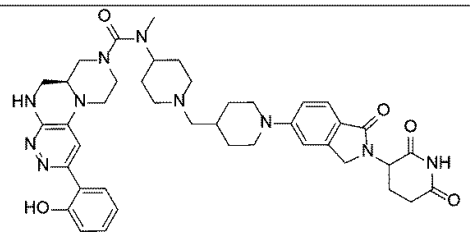
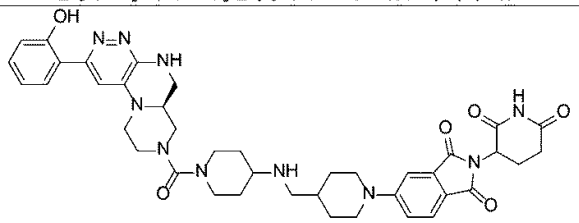
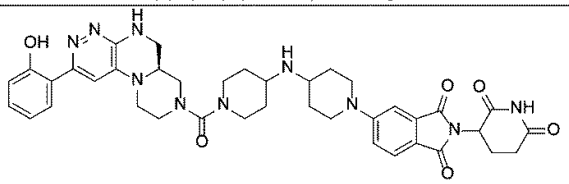
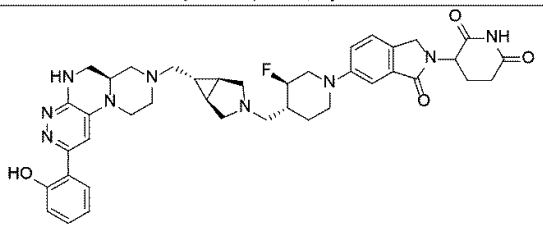
【表１５－６】

（表１５の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
116	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（Ｓ）－４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３－メチル－ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	763．4	763．3
	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ11．07（s，1H），9．37（s，1H），8．18（s，1H），7．68（d，J＝8．5Hz，1H），7．48（dd，J＝7．7，1．7Hz，1H），7．41（ddd，J＝8．9，7．3，1．7Hz，1H），7．36（d，J＝2．2Hz，1H），7．27（dd，J＝8．8，2．3Hz，1H），7．16（s，1H），7．06（dd，J＝8．3，1．1Hz，1H），6．99（td，J＝7．5，1．1Hz，1H），5．07（dd，J＝12．9，5．4Hz，1H），4．12（d，J＝12．9Hz，3H），3．78－3．63（m，5H），3．61－3．45（m，5H），3．37－3．17（m，4H），3．15－2．80（m，8H），2．66－2．52（m，2H），2．09（br，1H），2．06－1．95（m，1H），1．92（br，1H），1．72（d，J＝12．5Hz，1H），1．31（m，5H）。		
117	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）モルホリノ）イソインドリン－１，３－ジオン	751．3	751．2
138	 （６ａＳ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチル－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボキサミド	777．4	777．3

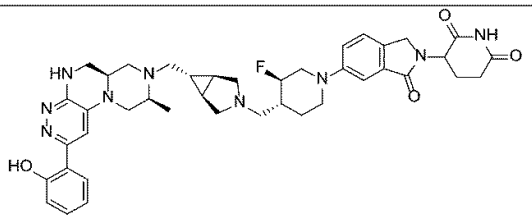
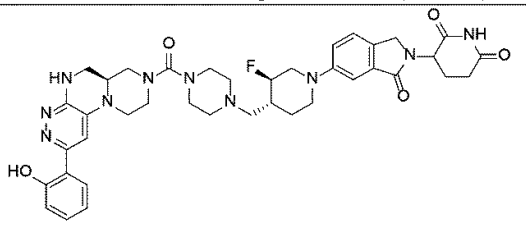
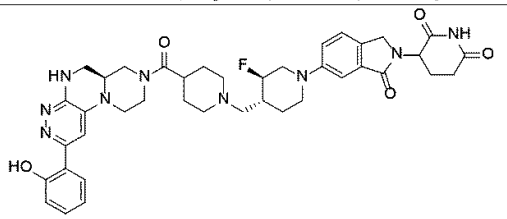
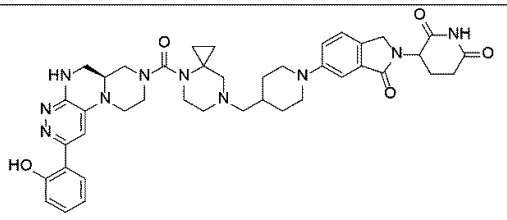
【表１５－７】

（表１５の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
139	 （6aS）－N－（1－（（1－（2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－1－オキソイソインドリン－5－イル）ピペリジン－4－イル）メチル）ピペリジン－4－イル）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－N－メチル－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ［1’，2’：4，5］ピラジノ［2，3－c］ピリダジン－8－カルボキサミド	763．4	763．3
140	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（（1－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ［1’，2’：4，5］ピラジノ［2，3－c］ピリダジン－8－カルボニル）ピペリジン－4－イル）アミノ）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	763．4	763．2
141	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（1－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ［1’，2’：4，5］ピラジノ［2，3－c］ピリダジン－8－カルボニル）ピペリジン－4－イル）アミノ）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	749．3	749．2
203	 3－（6－（（3R，4R）－3－フルオロ－4－（（（1R，5S，6R）－6－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ［1’，2’：4，5］ピラジノ［2，3－c］ピリダジン－8－イル）メチル）－3－アザビシクロ［3，1，0］ヘキサン－3－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	736．4	736．3

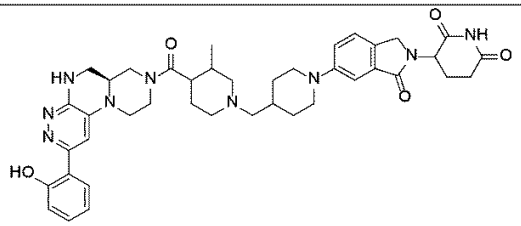
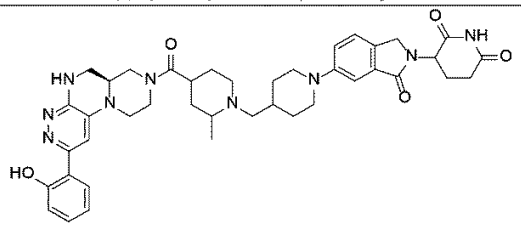
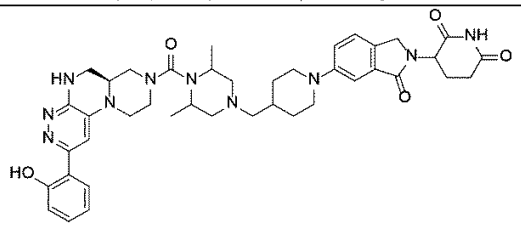
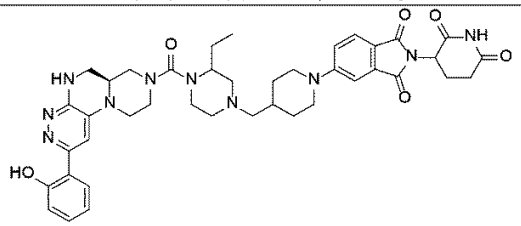
【表１５－８】

（表１５の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
204	 3－[5－[(3R，4R)－3－フルオロ－4－[[(1S，5R)－6－[[(10S，13S)－4－(2－ヒドロキシフェニル)－13－メチル－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ[8．4．0．02，7]テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル]メチル]－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル]メチル]ピペリジン－1－イル]－3－オキソ－1H－イソインドール－2－イル]ピペリジン－2，6－ジオン	750．4	750．4
205	 3－[5－[(3R，4R)－3－フルオロ－4－[[4－[(10S)－4－(2－ヒドロキシフェニル)－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ[8．4．0．02，7]テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－カルボニル]ピペラジン－1－イル]メチル]ピペリジン－1－イル]－3－オキソ－1H－イソインドール－2－イル]ピペリジン－2，6－ジオン	753．4	753．3
261	 3－(6－((3R，4R)－3－フルオロ－4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	752．4	752．4
262	 3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－4，7－ジアザスピロ[2．5]オクタン－7－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	761．4	761．2

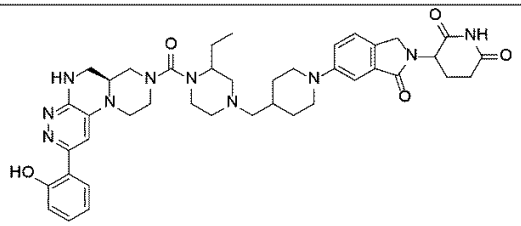
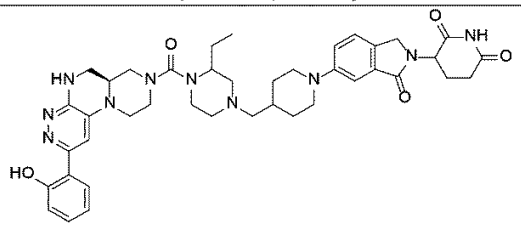
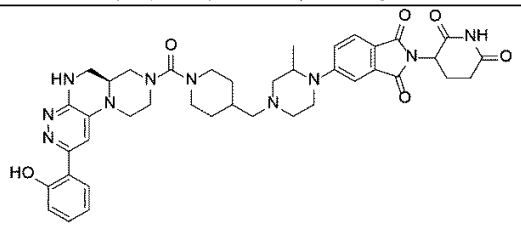
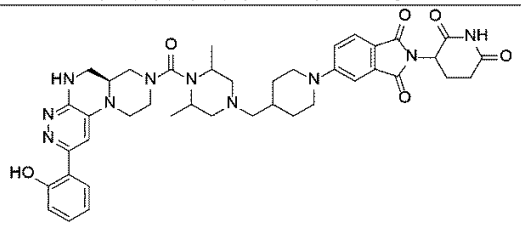
【表１５－９】

（表１５の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
264	 3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3－メチルピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	748．4	748．3
265	 3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－2－メチルピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	748．4	748．2
266	 3－(6－(4－((4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)－3，5－ジメチルピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	763．4	763．4
269	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((3－エチル－4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル)ピペラジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン	777．4	777．2

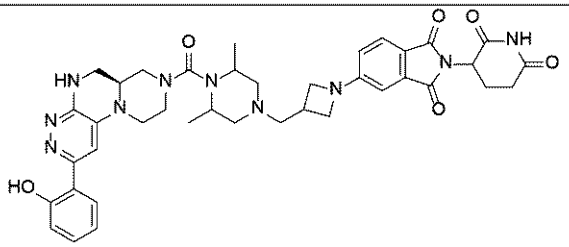
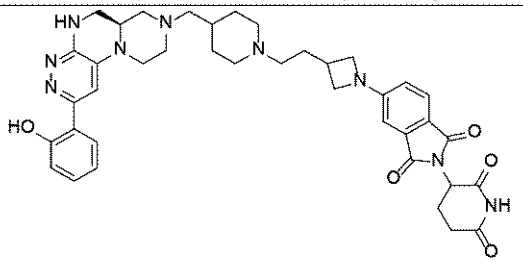
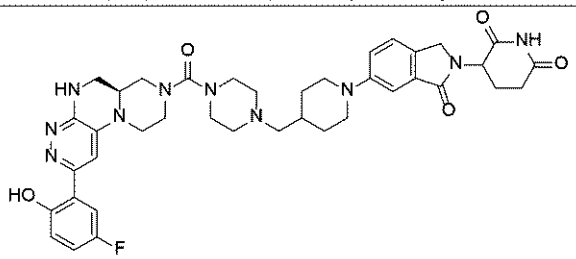
【表１５－１０】

（表１５の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
270	 3－（6－（4－（（3－エチル－4－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル）ピペラジン－1－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	763．4	763．4
271	 3－（6－（4－（（3－エチル－4－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル）ピペラジン－1－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	763．4	763．3
272	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（1－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル）ピペリジン－4－イル）メチル）－2－メチルピペラジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	763．4	763．2
273	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（4－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル）－3，5－ジメチルピペラジン－1－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	777．4	777．2

【表１５－１１】

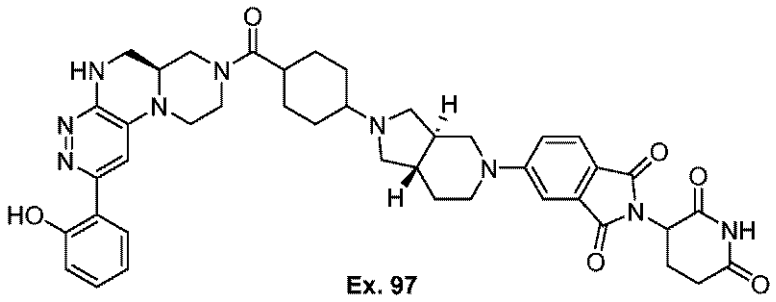
（表１５の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
274	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７４９．３	７４９．３
275	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エチル）アゼチジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７２０．４	７２０．２
282	 ３－（６－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７５３．４	７５３．４

【０６０２】

実施例９７：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３ａＳ，７ａＳ）－２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）シクロヘキシル）オクタヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

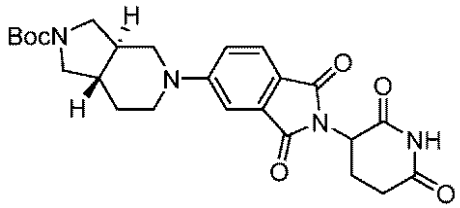
【化２６１】



Ex. 97

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，７ａＳ）－５－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オクタヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－２－カルボキシレートの合成

【化２６２】

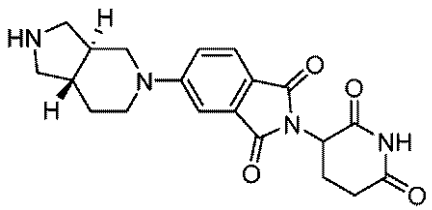


Ｎ－メチル－２－ピロリジノン（２．５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジニル）－５－フルオロ－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン（６０ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ）及び２－メチル－２－プロパニル（３ａＲ，７ａＳ）－オクタヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－２－カルボキシレート（９５．２ｍｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２３μＬ、０．７０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１２０℃に加熱し、５時間撹拌した。生成物混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残留物を、０～１００％酢酸エチル－ヘキサン、続いて２０％メタノールヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，７ａＳ）－５－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３ジオキソイソインドリン－５－イル）オクタヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－２－カルボキシレート（９０ｍｇ、７０％）を黄色油状物として得た。$C_{25}H_{30}N_4O_6$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８３．２；実測値４８３．２

【０６０３】

工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３ａＳ，７ａＳ）－オクタヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成

【化２６３】



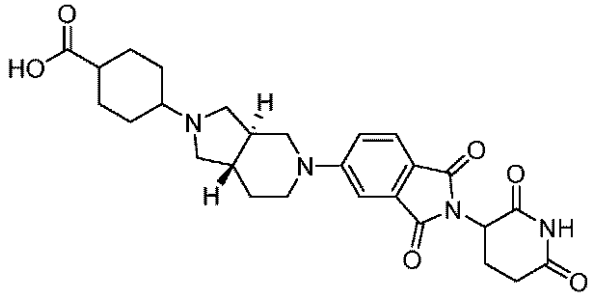
ジクロロメタン（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，７ａＳ）－５－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オクタヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－２－カルボキシレート（９０．０

ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（８００μＬ、１０．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１．５時間撹拌した。生成物混合物を減圧下で濃縮して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３ａＳ，７ａＳ）－オクタヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－イル）イソインドリン－１，３－ジオンのトリフルオロ酢酸塩（９１ｍｇ、９９％）を黄色油状物として得た。$C_{20}H_{22}N_4O_4$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８３．２；実測値３８３．１

【０６０４】

工程３：４－（（３ａＳ，７ａＳ）－５－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オクタヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸の合成

【化２６４】



２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３ａＳ，７ａＳ）－オクタヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２２．５ｍｇ、０．０５８９ｍｍｏｌ）のトリフルオロ酢酸塩及び４－オキソシクロヘキサン－１－カルボン酸（８３．７ｍｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５００μＬ）及びアセトニトリル（５００μＬ）中の撹拌溶液に、酢酸（１６．８μＬ、０．２９５ｍｍｏｌ）、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２５ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃に加熱し、３時間撹拌した。生成物混合物をアセトニトリルで希釈した。希釈した生成物混合物を濾過し、濾液を分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨ－Ｃ１８、水（０．１％ＴＦＡ）中２１．１～４１．１％アセトニトリル、湿式充填）を用いて直接精製して、４－（（３ａＳ，７ａＳ）－５－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オクタヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸のトリフルオロ酢酸塩（１５ｍｇ、４５％）を黄色固体として得た。$C_{27}H_{32}N_4O_6$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０９．２；実測値５０９．２

【０６０５】

工程４：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３ａＳ，７ａＳ）－２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）シクロヘキシル）オクタヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成

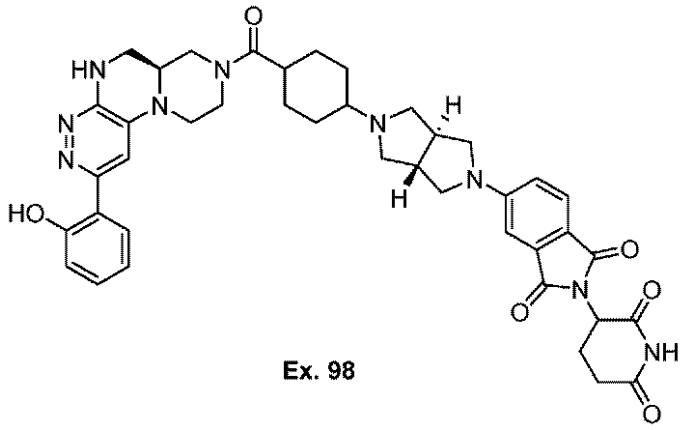
４－（（３ａＳ，７ａＳ）－５－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オクタヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－２－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸のトリフルオロ酢酸塩（１５．０ｍｇ、０．０２４１ｍｍｏｌ）の０℃のＮ、Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の撹拌溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）－メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（１４．３ｍｇ、０．０３７６）、続いてトリエチルアミン（２０．１μＬ、０．１４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１５分間撹拌した。次いで、０℃の撹拌反応混合物に、２－［（１０Ｒ）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テ

トラデカ－２，４，６－トリエン－４－イル］フェノール；二塩酸塩（１０．３ｍｇ、０．０２８９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２３℃に加温し、更に１時間撹拌した。生成物混合物をアセトニトリル（３．５ｍＬ）で希釈し、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣＳＨ－Ｃ１８、水中１２．５～３２．５％アセトニトリル（０．１％ＴＦＡ）、湿式充填）を使用して直接精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３ａＳ，７ａＳ）－２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）シクロヘキシル）オクタヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６．１ｍｇ、２５．３％）を黄色固体として得た。$C_{42}H_{47}N_9O_6$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：７７４．４；実測値７７４．３

【０６０６】

実施例９８：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３ａＳ，６ａＳ）－５－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）シクロヘキシル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化２６５】



Ex. 98

適切な出発物質を使用し、実施例９７について記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。$C_{40}H_{46}N_9O_3$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$ｍ／ｚ＝７００．４；実測値：７００．２．

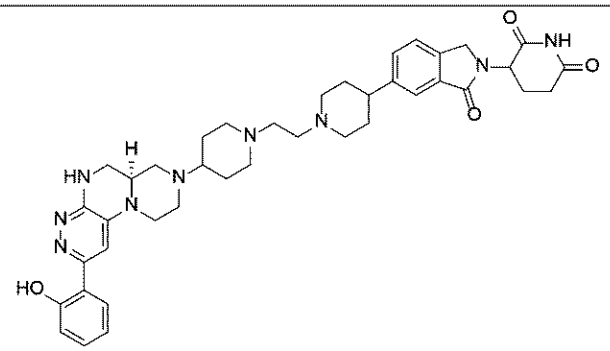
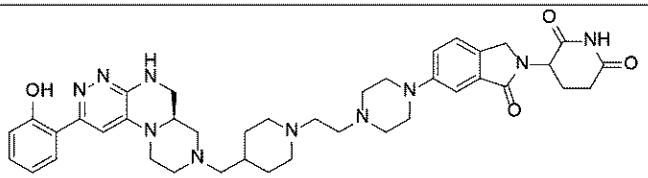
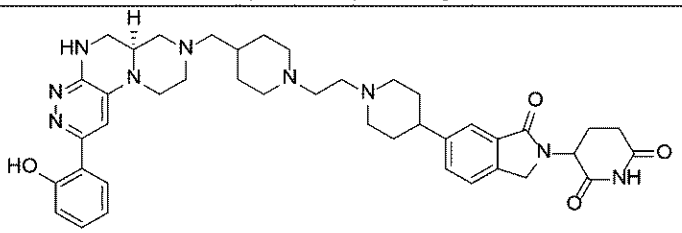
【０６０７】

実施例１１８～１２２：

表１６の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例１７の合成に記載の手順を使用して調製した。

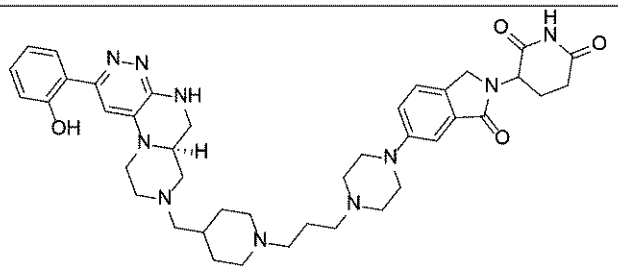
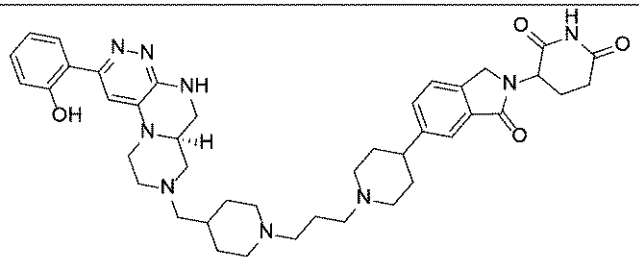
【表１６－１】

表１６－実施例１１８～１２２

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
118	 3－（6－（1－（2－（4－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）ピペリジン－1－イル）エチル）ピペリジン－4－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	720．40	720．3
119	 3－（6－（4－（2－（4－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）エチル）ピペラジン－1－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	735．4	735．3
120	 3－（6－（1－（2－（4－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）エチル）ピペリジン－4－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	734．4	734．2

【表１６－２】

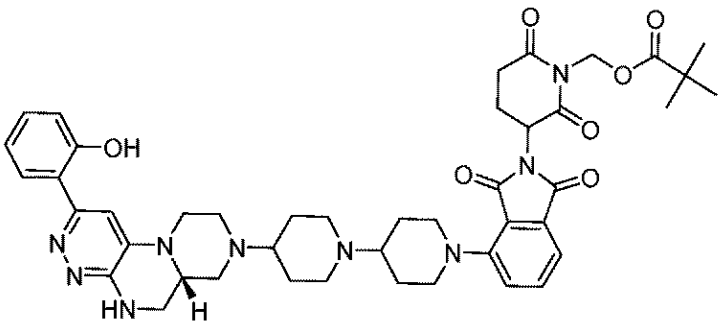
（表１６の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
121	 3－（6－（4－（3－（4－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）プロピル）ピペラジン－1－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	749．4	749．4
122	 3－（6－（1－（3－（4－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）プロピル）ピペリジン－4－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	748．43	748．2

【０６０８】

実施例１２３：（３－（４－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピバレート

【化２６６】



Ex. 123

（Ｓ）－２－（８－（［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール；２，２，２－トリフルオロ酢酸（１０２．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、［３－（４－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドール－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル］メチル２，２－ジメチルプロパノエート（５０．３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、及びＮＭＰ（１．３ｍＬ）を含むバイアルに、Ｎ

，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５０．０μＬ、０．８６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１１０℃に６．５時間加熱した。反応物を４Ｎ　ＨＣｌジオキサン（０．２３ｍＬ、０．９０ｍｍｏｌ）でクエンチした。粗製物を２５ｍＬのメタノールに希釈し、濾過し、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　ＣＳＨ－Ｆｌ－Ｐｈカラム、水（０．１％ＴＦＡ）中１４．４～３４．３％アセトニトリル、湿式充填、５分間にわたる）を用いて精製して、（３－（４－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピバレート；２，２，２－トリフルオロ酢酸（２４．８ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、収率１８．１％）を黄色粉末として得た。$C_{44}H_{54}N_9O_7$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：８２０．４１；実測値８２０．３

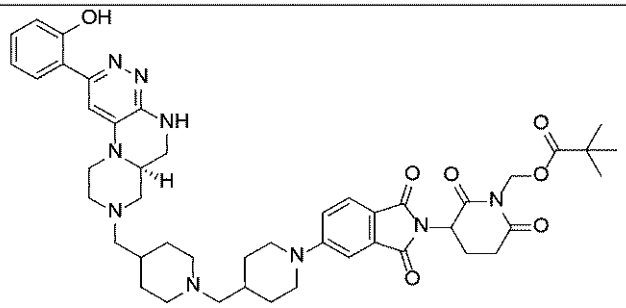
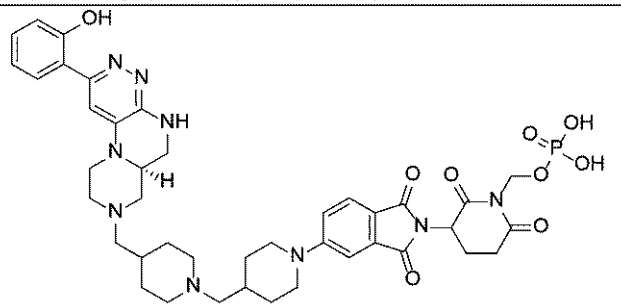
【０６０９】

実施例３４及び１２９～１３１：

表１７の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例１２３の合成に記載の手順を使用して調製した。

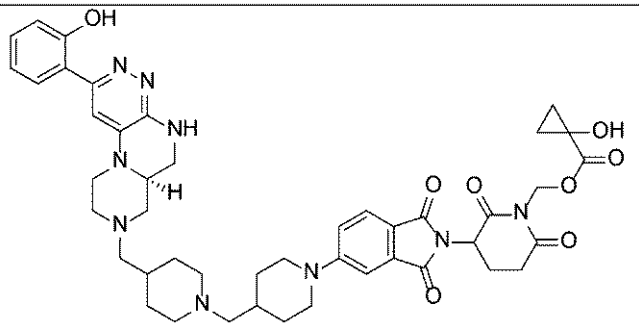
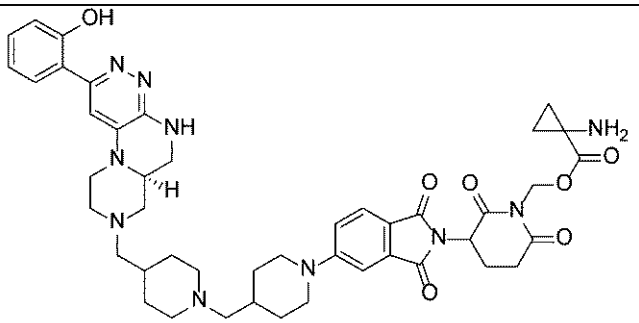
【表１７－１】

表１７－実施例３４及び１２９～１３１

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ
34	 （３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピバレート	848．4	848．3
129	 （３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチル二水素ホスフェート	844．3	844．3

【表１７－２】

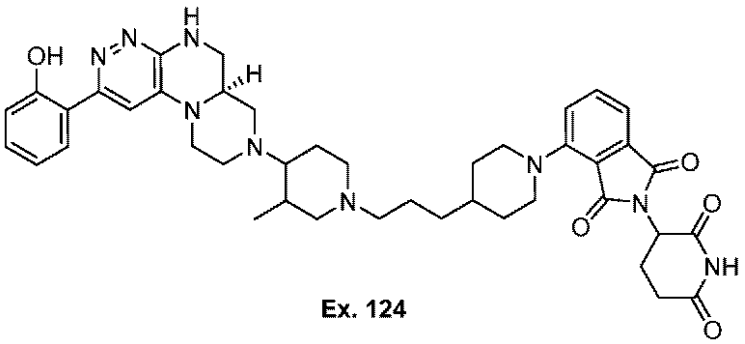
（表１７の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
130	 （３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチル１－ヒドロキシシクロプロパン－１－カルボキシレート	８４８．４	８４８．４
131	 （３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチル１－アミノシクロプロパン－１－カルボキシレート	８４７．４	８４７．３

【０６１０】

実施例１２４：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－３－メチルピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化２６７】

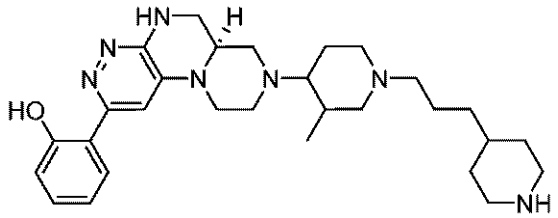


Ex. 124

工程１：２－（（６ａＳ）－８－（３－メチル－１－（３－（ピペリジン－４－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ

－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

【化２６８】



２－（（６ａＳ）－８－（３－メチルピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール；二塩酸塩（２０．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１３．３３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、ＤＣＭ（１ｍＬ）及びエタノール（０．２０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を５分間撹拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２６．５８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。更に１６時間後、反応物を１０ｍＬのＭｅＯＨに溶解し、濾過し、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム、水（０．１％ＴＦＡ）中１４．１～３４．１％アセトニトリル、湿式充填、５分間にわたる）を用いて精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－３－メチルピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－カルボキシレートを得た。Ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－３－メチルピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－カルボキシレートをＤＣＭ（１ｍＬ）及び２，２，２－トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ、３．９２ｍｍｏｌ）に溶解した。１５分後、揮発性物質を除去して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－３－メチルピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオンをそのＴＦＡ塩として（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、収率９２．７％）得た。$C_{29}H_{44}N_7O$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５０６．４；実測値５０６．２

【０６１１】

工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）－３－メチルピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６０．０ｕＬ、０．３４ｍｍｏｌ）、２－（（６ａＳ）－８－（３－メチルピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール；二塩酸塩；２，２，２－トリフルオロ酢酸（３０．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びＤＭＳＯ（７００ｕＬ）を含むバイアルに、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１５．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。１００℃で３時間後、反応物を５ｍＬのＭｅＯＨで希釈し、濾過し、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム、水（０．１％ＴＦＡ）中１３～３３％アセトニトリル、湿式充填、５分にわたる）を用い

て精製した。生成物を凍結乾燥して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－［４－［３－［４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］－３－メチルピペリジン－１－イル］プロピル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオンをそのＴＦＡ塩として得た（３ｍｇ、０．００２６４ｍｍｏｌ、収率６．４４５３％）。$C_{42}H_{52}N_9O_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：７６２．４；実測値７６２．２

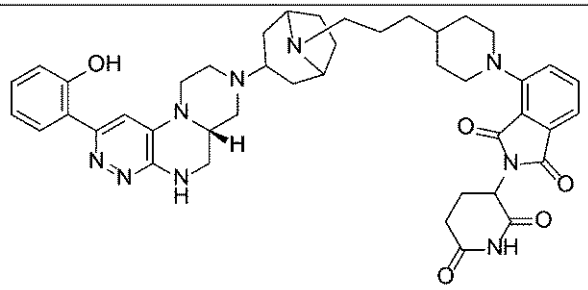
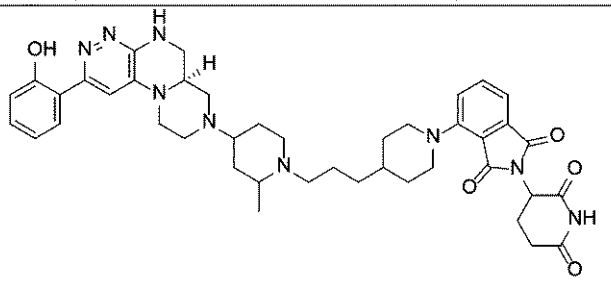
【０６１２】

実施例１２５及び１２６：

表１８の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例１２４の合成に記載の手順を使用して調製した。

【表１８】

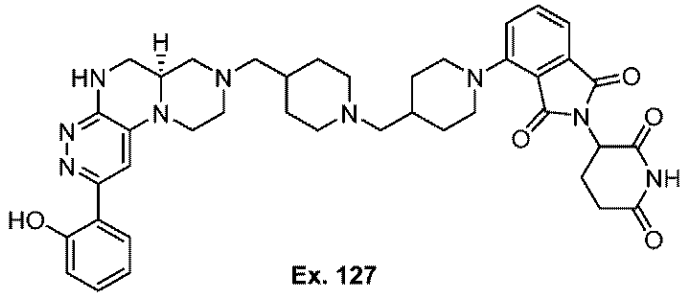
表１８－実施例１２５及び１２６

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ
125	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）－８－アザビシクロ[３．２．１]オクタン－８－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	774．4	774．2
126	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）－２－メチルピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	762．4	762．2

【０６１３】

実施例１２７：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化２６９】



Ex. 127

１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－４－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（３０．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）に、ＤＣＭ（７００ｕＬ）及びエタノール（１５０μＬ）の（Ｓ）－２－（８－（ピペリジン－４－イルメチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール；二塩酸塩（３０．０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、続いて酢酸ナトリウム（２０．０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及び硫酸マグネシウム（２．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を３５℃で３０分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３０．０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加えた。更に１時間後、反応混合物を１０ｍＬのＭｅＯＨに希釈し、濾過し、分取ＬＣＭＳ（５μｍ　１０×３ｃｍ　ＣＳＨ－ＦＰカラム、水（０．１％ＴＦＡ）中５～２６％アセトニトリル、湿式充填、５分間にわたる）を用いて精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオンをそのＴＦＡ塩として（１５ｍｇ、０．０１３６９ｍｍｏｌ、収率２６．７６１％）黄色固体として得た。$C_{40}H_{48}N_9O_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$：７３４．４；実測値７３４．２．

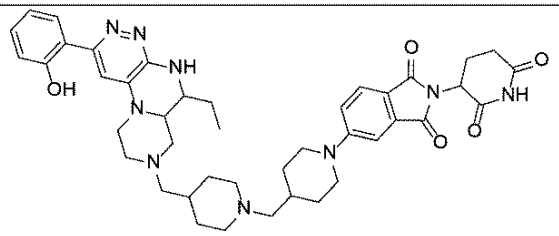
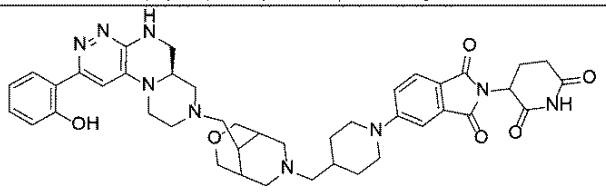
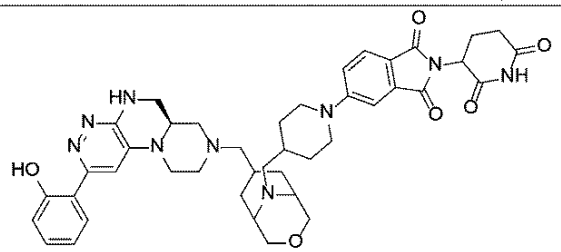
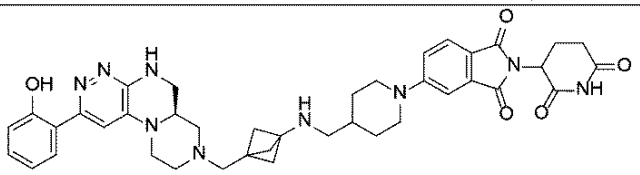
【０６１４】

実施例１２８、１３２～１３７及び１４２～１４６：

表１９の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例１２７の合成に記載の手順を使用して調製した。

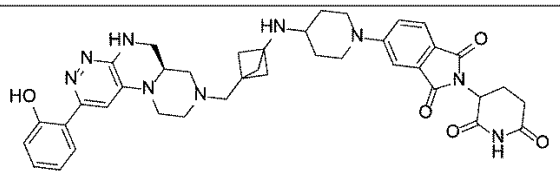
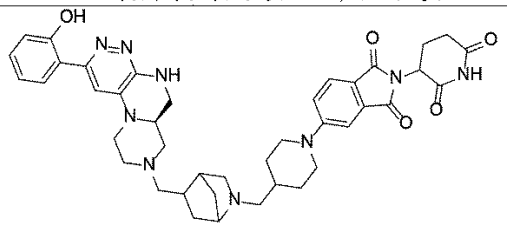
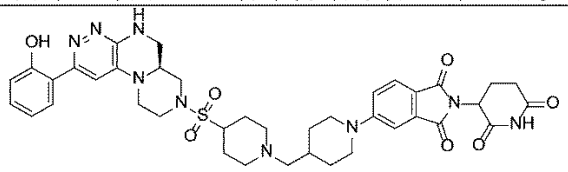
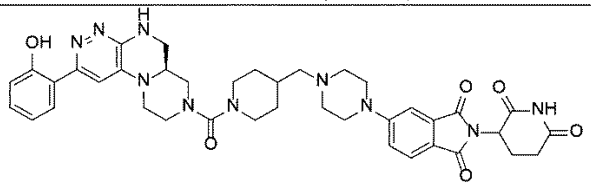
【表１９－１】

表１９－実施例１２８、１３２～１３７及び１４２～１４６

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
128	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((4－((6－エチル－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン	762．4	762．3
132	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((9－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－オキサ－7－アザビシクロ[3．3．1]ノナン－7－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン	776．4	776．2
133	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－((7－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－オキサ－9－アザビシクロ[3．3．1]ノナン－9－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン	776．4	776．3
134	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(4－(((3－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ビシクロ[1．1．1]ペンタン－1－イル)アミノ)メチル)ピペリジン－1－イル)イソインドリン－1，3－ジオン	732．4	732．2

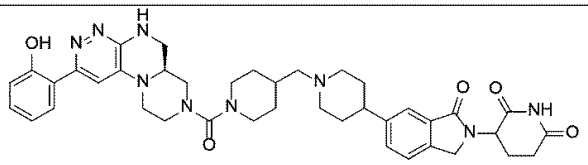
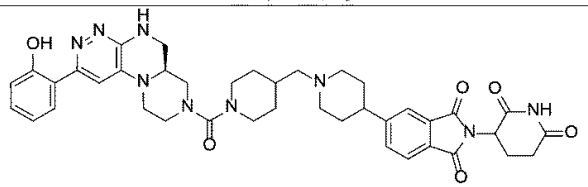
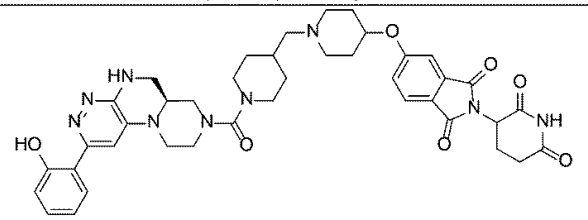
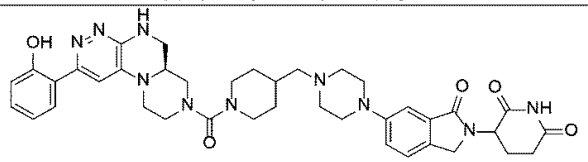
【表１９－２】

（表１９の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
135	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（3－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）ビシクロ[1．1．1]ペンタン－1－イル）アミノ）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	718．3	718．2
136	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（5－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）－2－アザビシクロ[2．2．1]ヘプタン－2－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	746．4	746．2
137	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（4－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）スルホニル）ピペリジン－1－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	784．3	784．2
142	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（1－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－6，6a，7，8，9，10－ヘキサヒドロ－5H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－カルボニル）ピペリジン－4－イル）メチル）ピペラジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	749．3	749．2
	^{1}H NMR（400MHz，DMSO）δ11．09（s，1H），8．14（s，1H），7．77（d，J＝8．4Hz，1H），7．51－7．45（m，2H），7．44－7．34（m，2H），7．15（s，1H），7．05（d，J＝8．2Hz，1H），6．99（td，J＝7．5，1．1Hz，1H），5．09（dd，J＝12．9，5．4Hz，1H），4．29－4．04（m，3H），3．72－3．60（m，9H），3．28－2．98（m，9H），2．95－2．73（m，5H），2．69－2．54（m，2H），2．03（d，J＝13．2Hz，2H），1．76（d，J＝12．4Hz，2H），1．19（s，2H）。		

【表１９－３】

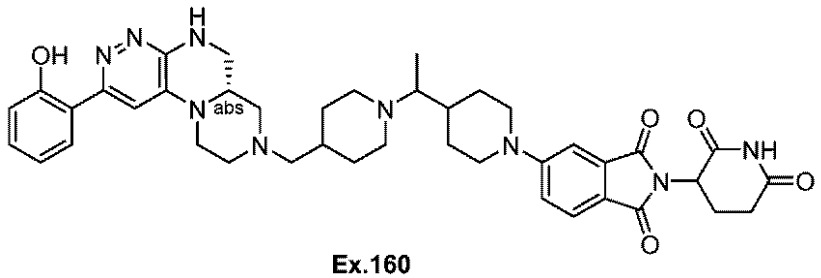
（表１９の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
143	 ３－（６－（１－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７３４．４	７３４．２
144	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（１－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７４８．４	７４８．２
145	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）イソインドリン－１，３－ジオン	７６４．３	７６４．２
146	 ３－（６－（４－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７３５．４	７３５．２
	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．９７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，７．３，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．０８－６．９５（ｍ，２Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），３．７４－３．５５（ｍ，８Ｈ），３．２９－２．９８（ｍ，９Ｈ），２．９８－２．７４（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｓ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．２７－１．１０（ｍ，２Ｈ）。		

【０６１５】

実施例１６０：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［１－［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］エチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン

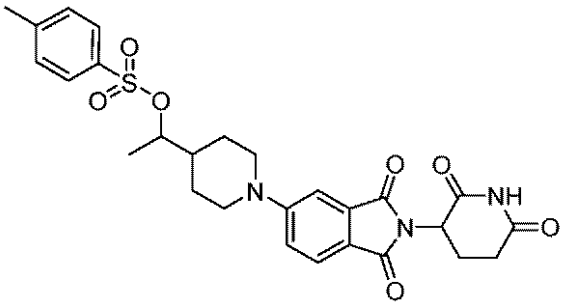
【化２７０】



Ex.160

工程１：１－［１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］ピペリジン－４－イル］エチル　４－メチルベンゼンスルホネート

【化２７１】



ピリジン（２．０ｍＬ、２４．７３ｍｍｏｌ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－（１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン（２１０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の混合物に、塩化トシル（１５６ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。出発物質がほとんど消費されるまで、追加のＴｓＣｌを２時間毎に加えた。混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、濃縮し、シリカゲルカラム（０～１００％ＥＡ／ＤＣＭ）で精製して、１－［１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］ピペリジン－４－イル］エチル４－メチルベンゼンスルホネート（１６５ｍｇ、０．３０５７８ｍｍｏｌ、収率５６．１２％）を得た。$C_{27}H_{30}N_3O_7S$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５４０．２；実測値：５４０．２．

【０６１６】

工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［１－［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］エチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の１－［１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］ピペリジン－４－イル］エチル４－メチルベンゼンスルホネート（１４３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、２－［（１０Ｓ）－１２－（ピペリジン－４－イルメチル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－４－イル］フェノール；三塩酸塩（６５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（１９９ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１４ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ）を１３０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２、ＣＳＨＣ１８）で精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［１－［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］エチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオ

ン（１０ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、収率１０．１％）を得た。$C_{41}H_{50}N_9O_5$に対するＬＣＭＳ　ｍ／ｚ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：７４８．４；実測値：７４８．２．

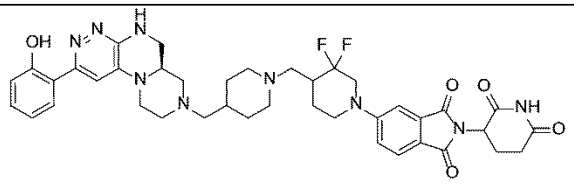
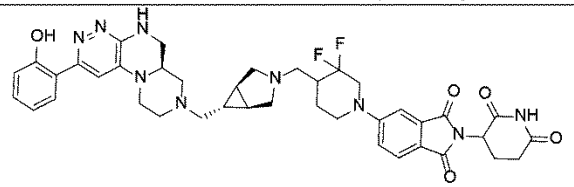
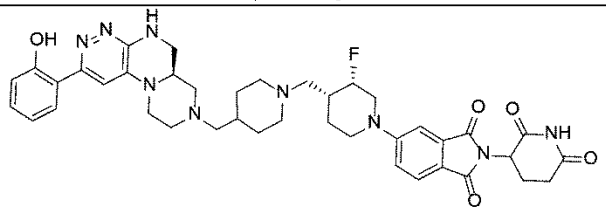
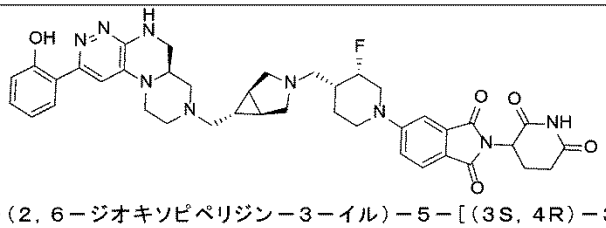
【０６１７】

実施例１８１、１８２、１８５、１８６、１８８、１９１～１９６、１９９～２０２、２０６及び２７６～２８１：

表２０の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例１６０の合成に記載の手順を使用して調製した。

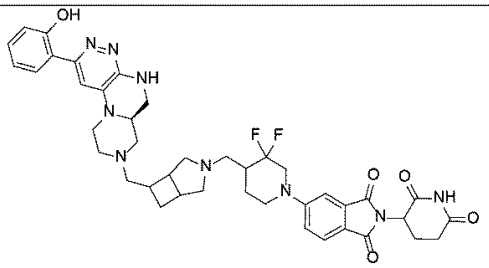
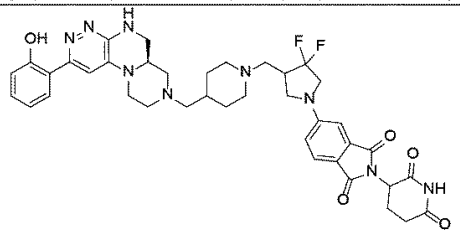
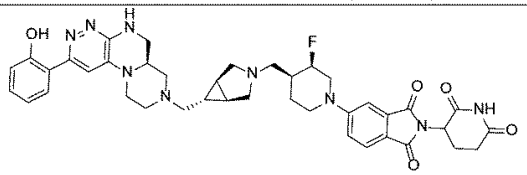
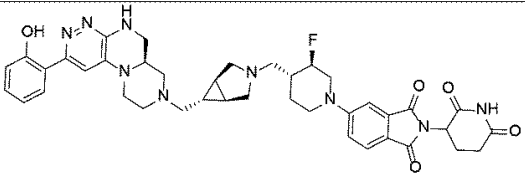
【表２０－１】

表２０－実施例１８１，１８２、１８５、１８６、１８８、１９１～１９６、１９９～２０２、２０６及び２７６～２８１

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ
181	 ５－[３，３－ジフルオロ－４－[[４－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン	７７０．４	７７０．３
182	 ５－[３，３－ジフルオロ－４－[[（１Ｓ，５Ｒ）－６－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル]メチル]－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－３－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン	７６８．４	７６８．２
185	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－[（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－[[４－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]イソインドール－１，３－ジオン	７５２．４	７５２．２
186	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－[（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－[[（１Ｓ，５Ｒ）－６－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル]メチル]－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－３－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]イソインドール－１，３－ジオン	７５０．３	７５０．２

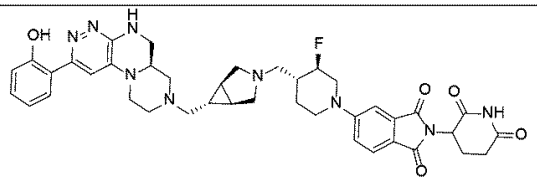
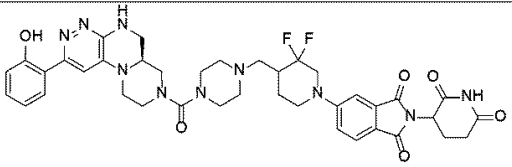
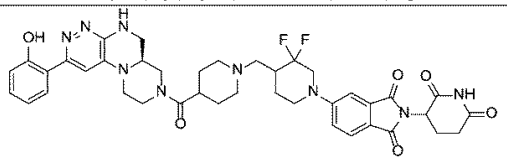
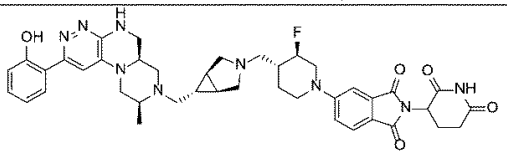
【表２０－２】

（表２０の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
188	 ５－[３，３－ジフルオロ－４－[[６－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル]メチル]－３－アザビシクロ[３．２．０]ヘプタン－３－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン	７８２．４	７８２．２
191	 ５－[３，３－ジフルオロ－４－[[４－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]メチル]ピロリジン－１－イル]－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン	７５６．３	７５６．２
192	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－[（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－[[（１Ｓ，５Ｒ）－６－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル]メチル]－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－３－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]イソインドール－１，３－ジオン	７５０．３	７５０．２
193	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－[（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－[[（１Ｓ，５Ｒ）－６－[[（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ[８．４．０．０２，７]テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル]メチル]－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－３－イル]メチル]ピペリジン－１－イル]イソインドール－１，３－ジオン	７５０．３	７５０．２

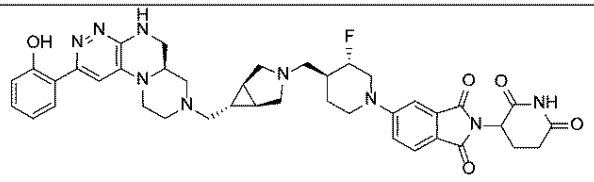
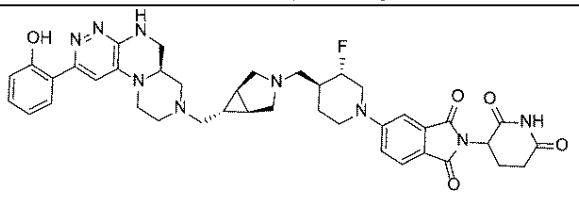
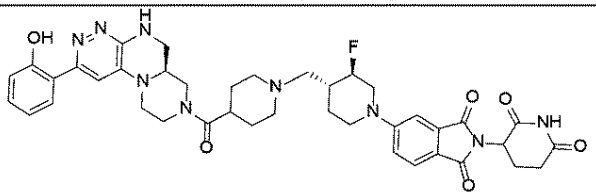
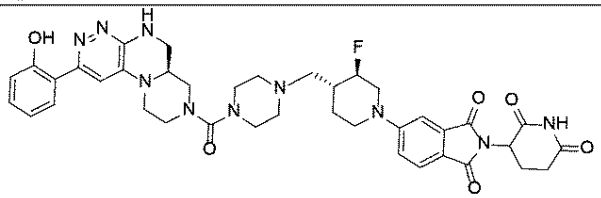
【表２０－３】

（表２０の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
194	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン	750．３	750．２
	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１１．０７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝５３．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｂｒ，１Ｈ），３．８５－３．７３（ｍ，５Ｈ），３．７１－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．５２－３．３８（ｍ，５Ｈ）３．３８－３．２１（ｍ，５Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９９－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，２Ｈ），１．３４（ｓ，１Ｈ），３．５２－３．３８（ｍ，５Ｈ）。		
195	 ５－［３，３－ジフルオロ－４－［［４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］ピペラジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン	785．３	785．２
196	 ５－［３，３－ジフルオロ－４－［［４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン	784．３	784．２
199	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ，１３Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１３－メチル－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン	764．４	764．２

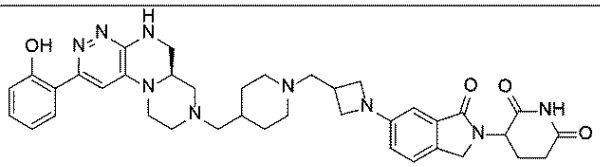
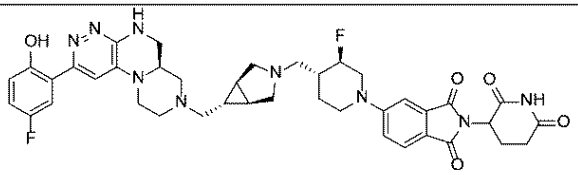
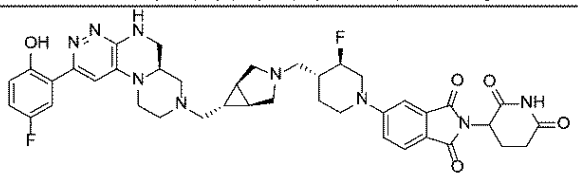
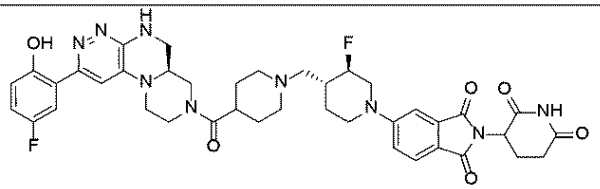
【表２０－４】

（表２０の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
200	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン	７５０．３	７５０．２
201	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－［［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン	７５０．３	７５０．３
202	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン	７６６．３	７６６．２
206	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－［［４－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－カルボニル］ピペラジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン	７６７．３	７６７．２

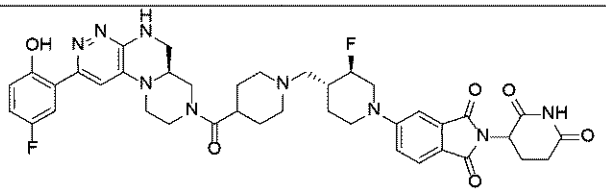
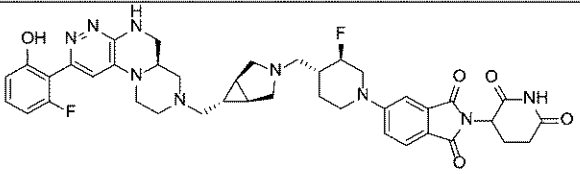
【表２０－５】

（表２０の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
276	 ３－（６－（３－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	６９２．４	６９２．２
277	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７６８．３	７６８．３
278	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７６８．３	７６８．２
279	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（４－（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７８４．３	７８４．２

【表２０－６】

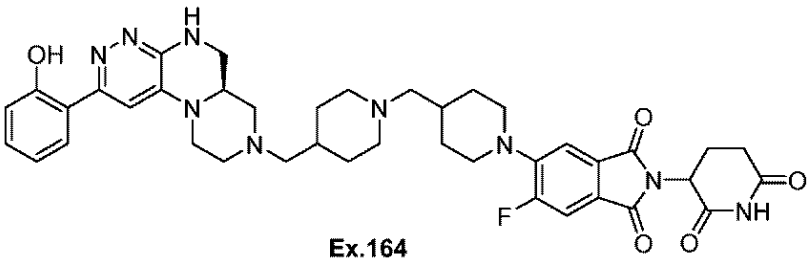
（表２０の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
280	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（４－（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７８４．３	７８４．４
281	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７６８．３	７６８．２

【０６１８】

実施例１６４：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン

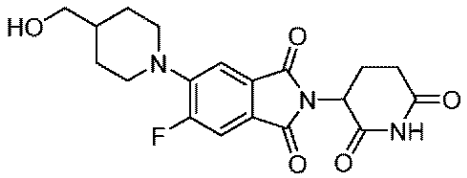
【化２７２】



Ex.164

工程１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン

【化２７３】



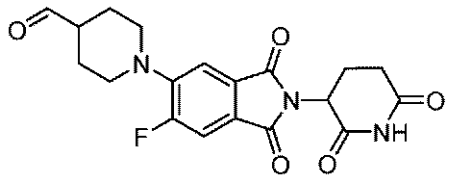
４－ピペリジンメタノール（７０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５、６－ジフルオロイソインドール－１，３－ジオン（２１４ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２１ｍＬ、１

．２２ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（１ｍＬ）中の混合物を１１０℃で１時間加熱した。混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、濃縮し、シリカゲルカラム（０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン（１５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ、収率６３．４％）を得た。$C_{19}H_{21}FN_3O_5$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９０．１；実測値：３９０．２．

【０６１９】

工程２：１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド

【化２７４】



２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン（１５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を、室温で２時間、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のデス－マーチンペルヨージナン（３２７ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を水で洗浄し、シリカゲルカラム（０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）上で精製して、１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（１１０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、収率７３．７％）を得た。$C_{19}H_{19}FN_3O_5$［に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］＋：３８８．１；実測値：３８８．２．

【０６２０】

工程３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン

１－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］ピペリジン－４－カルバアルデヒド（２８．０９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、２－［（１０Ｓ）－１２－［（３－メチルピペリジン－４－イル）メチル］－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－４－イル］フェノール（１５．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２ｍＬ、０．１１ｍｍｏｌ）及び酢酸（０．０１ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物を５分間撹拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４０．３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を室温で１時間撹拌し、分取ＬＣ－ＭＳ（ｐＨ２）により精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－メチルピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン（５．０ｍｇ、０．００６６ｍｍｏｌ、収率８．３％）を得た。$C_{40}H_{47}FN_9O_5$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］＋：７５２．４；実測値：７５２．２．

【０６２１】

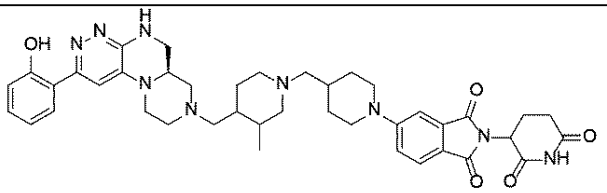
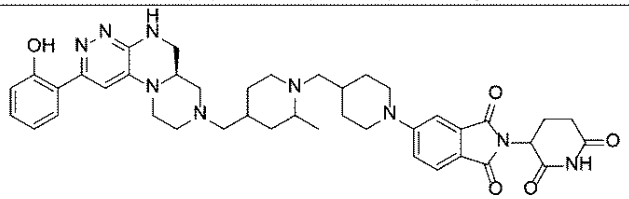
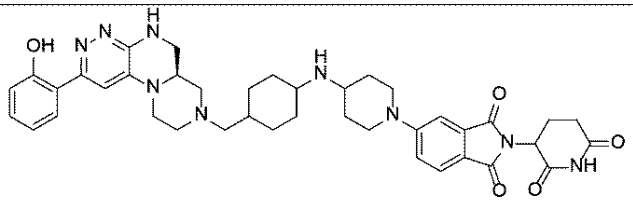
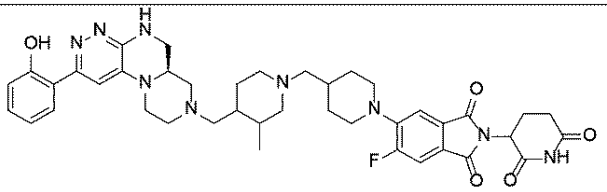
実施例１６１～１６３、１６５～１６７、１６９～１８０、１８３、１８４及び２６３：

表２１の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例１６４の合成に記載の手順を使用し

て調製した。

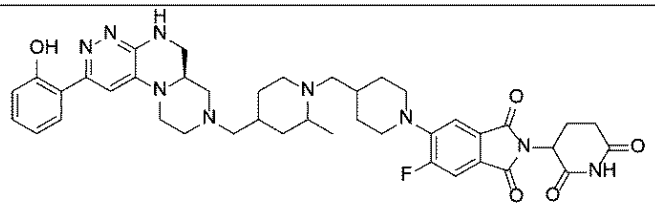
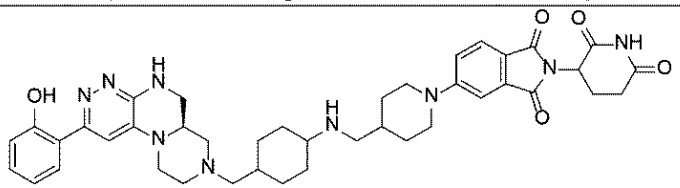
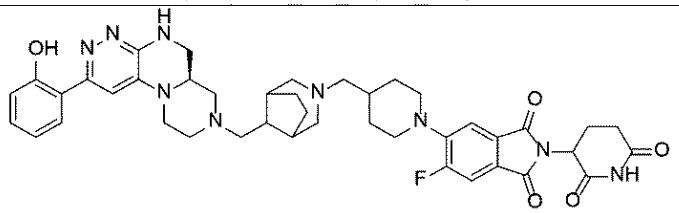
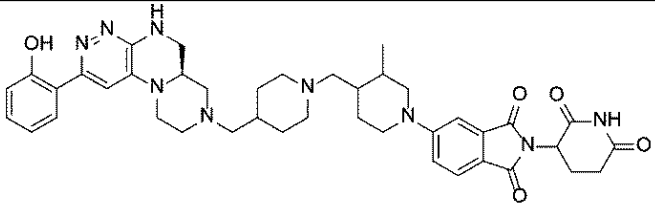
【表２１－１】

表２１－実施例１６１～１６３、１６５～１６７、１６９～１８０、１８３、１８４及び２６３

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
161	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（4－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）－3－メチルピペリジン－1－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	748．4	748．4
162	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－［4－［［4－［［（10S）－4－（2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ［8．4．0．02，7］テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル］メチル］－2－メチルピペリジン－1－イル］メチル］ピペリジン－1－イル］イソインドール－1，3－ジオン	748．4	748．4
163	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－［4－［［4－［［（10S）－4－（2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ［8．4．0．02，7］テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル］メチル］シクロヘキシル］アミノ］ピペリジン－1－イル］イソインドール－1，3－ジオン	734．4	734．3
165	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－フルオロ－6－［4－［［4－［［（10S）－4－（2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ［8．4．0．02，7］テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル］メチル］－3－メチルピペリジン－1－イル］メチル］ピペリジン－1－イル］イソインドール－1，3－ジオン	766．4	766．4

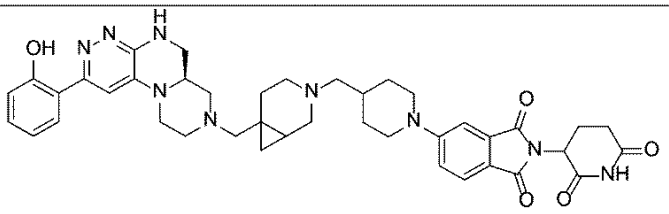
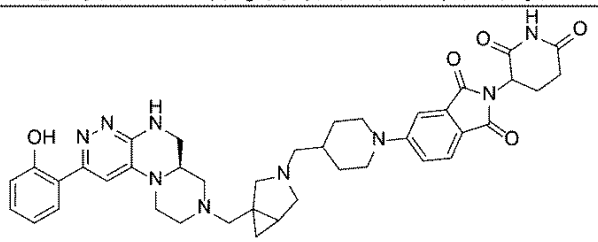
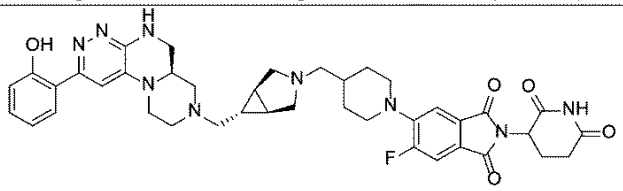
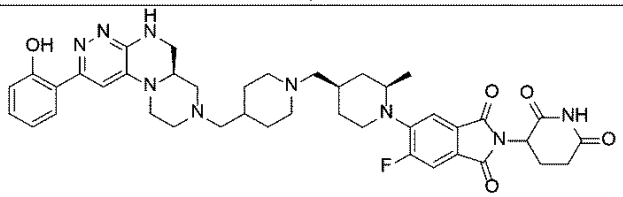
【表２１－２】

（表２１の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
166	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－２－メチルピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン	７６６．４	７６６．３
167	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］シクロヘキシル］アミノ］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン	７４８．４	７４８．４
169	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－［４－［［８－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン	７７８．４	７７８．２
170	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］－３－メチルピペリジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン	７４８．４	７４８．３

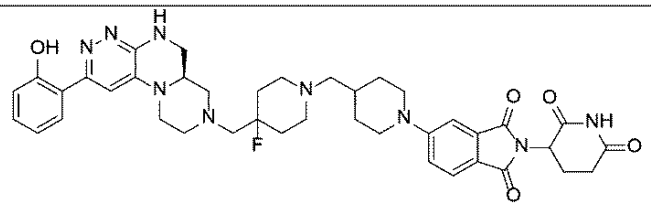
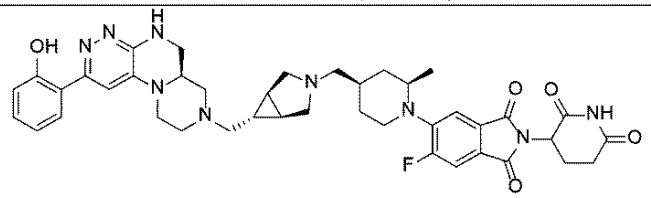
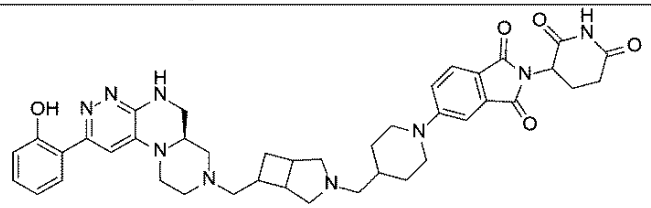
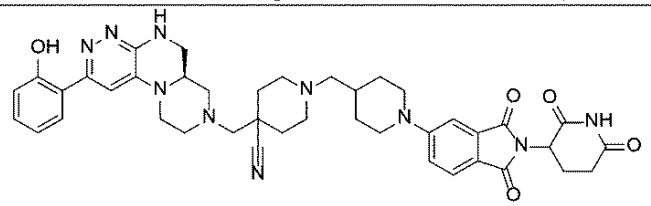
【表２１－３】

（表２１の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
171	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－［4－［［6－［［（10S）－4－（2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ［8．4．0．02，7］テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル］メチル］－3－アザビシクロ［4．1．0］ヘプタン－3－イル］メチル］ピペリジン－1－イル］イソインドール－1，3－ジオン	746．4	746．2
172	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－［4－［［1－［［（10S）－4－（2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ［8．4．0．02，7］テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル］メチル］－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－3－イル］メチル］ピペリジン－1－イル］イソインドール－1，3－ジオン	732．4	732．2
173	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－フルオロ－6－［4－［［（1S，5R）－6－［［（10S）－4－（2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ［8．4．0．02，7］テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル］メチル］－3－アザビシクロ［3．1．0］ヘキサン－3－イル］メチル］ピペリジン－1－イル］イソインドール－1，3－ジオン	750．3	750．2
174	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－フルオロ－6－［（2R，4R）－4－［［4－［［（10S）－4－（2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ［8．4．0．02，7］テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル］メチル］ピペリジン－1－イル］メチル］－2－メチルピペリジン－1－イル］イソインドール－1，3－ジオン	766．4	766．2

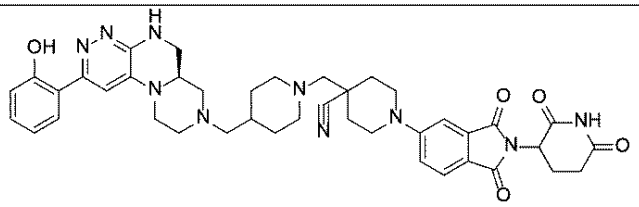
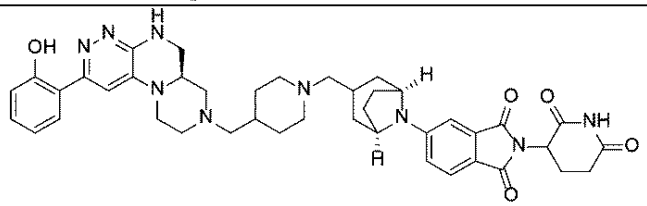
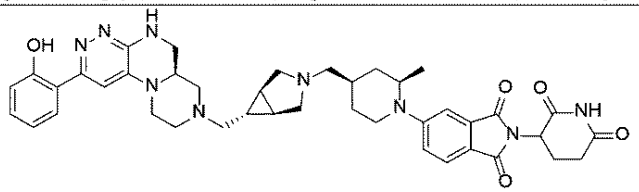
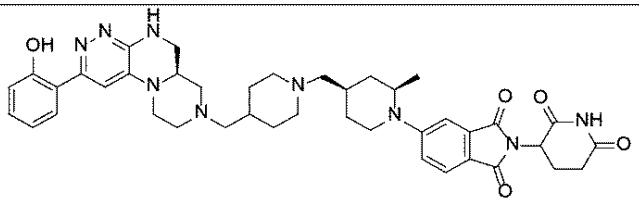
【表２１－４】

（表２１の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
175	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－[4－[[4－フルオロ－4－[[（10S）－4－（2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ[8．4．0．02，7]テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル]メチル]ピペリジン－1－イル]メチル]ピペリジン－1－イル]イソインドール－1，3－ジオン	752．4	752．2
176	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－フルオロ－6－[（2R，4R）－4－[[（1S，5R）－6－[[（10S）－4－（2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ[8．4．0．02，7]テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル]メチル]－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル]メチル]－2－メチルピペリジン－1－イル]イソインドール－1，3－ジオン	764．4	764．2
177	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－[4－[[6－[[（10S）－4－（2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ[8．4．0．02，7]テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル]メチル]－3－アザビシクロ[3．2．0]ヘプタン－3－イル]メチル]ピペリジン－1－イル]イソインドール－1，3－ジオン	746．4	746．2
178	 1－[[1－[2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－1，3－ジオキソイソインドール－5－イル]ピペリジン－4－イル]メチル]－4－[[（10S）－4－（2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ[8．4．0．02，7]テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル]メチル]ピペリジン－4－カルボニトリル	759．4	759．2

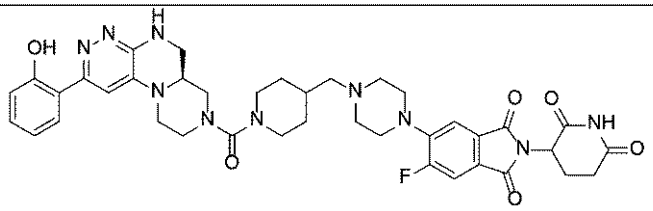
【表２１－５】

（表２１の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
179	 1－[2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－1，3－ジオキソイソインドール－5－イル]－4－[[4－[[(10S)－4－(2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ[8．4．0．02，7]テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル]メチル]ピペリジン－1－イル]メチル]ピペリジン－4－カルボニトリル	759．4	759．4
180	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－[(1S，5R)－3－[[4－[[(10S)－4－(2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ[8．4．0．02，7]テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル]メチル]ピペリジン－1－イル]メチル]－8－アザビシクロ[3．2．1]オクタン－8－イル]イソインドール－1，3－ジオン	760．4	760．2
183	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－[(2R，4R)－4－[[(1S，5R)－6－[[(10S)－4－(2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ[8．4．0．02，7]テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル]メチル]－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル]メチル]－2－メチルピペリジン－1－イル]イソインドール－1，3－ジオン	746．4	746．2
184	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－[(2R，4R)－4－[[4－[[(10S)－4－(2－ヒドロキシフェニル）－1，5，6，8，12－ペンタザトリシクロ[8．4．0．02，7]テトラデカ－2，4，6－トリエン－12－イル]メチル]ピペリジン－1－イル]メチル]－2－メチルピペリジン－1－イル]イソインドール－1，3－ジオン	748．4	748．2

【表２１－６】

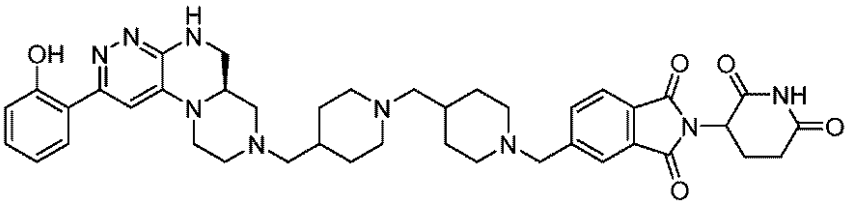
（表２１の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
263	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－（４－（（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７６７．３	７６７．３

【０６２２】

実施例１８７：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］イソインドール－１，３－ジオン

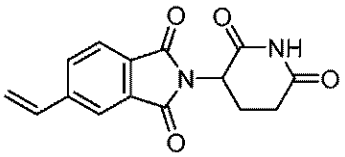
【化２７５】



Ex. 187

工程１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－エテニルイソインドール－１，３－ジオン

【化２７６】

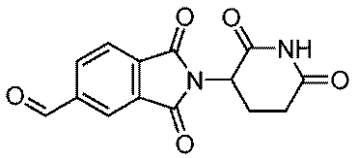


５－ブロモ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン（３００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．３ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（５８０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、及びジクロロメタン（１４５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）との錯体である［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ］の１，４－ジオキサン（２．４ｍＬ）及び水（６００μＬ）中の混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、ＦＣＣ（ＤＣＭ中０～８％ＭｅＯＨ）により精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－エテニルイソインドール－１，３－ジオン（１０３ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、収率４０．７％）を得た。

【０６２３】

工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－カルバルデヒド

【化２７７】

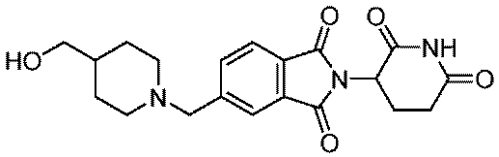


２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－エテニルイソインドール－１，３－ジオン（２０３ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及び水（２．５ｍＬ）の溶液に、０℃で過ヨウ素酸ナトリウム（６１１ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）、２，６－ルチジン（０．１７ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）、及びオスミウム酸カリウム（２３．７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出し、濃縮し、ＦＣＣ（０～１０％ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ）により精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－カルバルデヒド（１３１ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、収率６４．１％）を得た。$C_{14}H_{11}N_2O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）＋ｍ／ｚ：２８７．１；実測値：２８７．２．

【０６２４】

工程３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［［４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］メチル］イソインドール－１，３－ジオン

【化２７８】

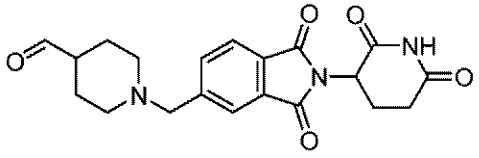


２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－カルバルデヒド（１１０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及び４－ピペリジンメタノール（５３ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物を室温で１０分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１６３ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、次いでシリカゲルカラム（０～１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［［４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］メチル］イソインドール－１，３－ジオン（８２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、収率５５．４％）を得た。$C_{20}H_{24}N_3O_5$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］＋ｍ／ｚ＝３８６．２；実測値：３８６．１．

【０６２５】

工程４：１－［［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］メチル］ピペリジン－４－カルバルデヒド

【化２７９】



２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［［４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］メチル］イソインドール－１，３－ジオン（８２．０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を、室温で１時間、ＤＭＦ（１ｍＬ）中のデス－マーチンペルヨージナン（１８０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を水でクエンチし、シリカゲルカラム（０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製して、１－［［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］メチル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（６０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、収率７３．６％）を得た。C_{20}

$H_{22}N_3O_5$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］＋ｍ／ｚ＝３８４．２；実測値：３８４．１．

【０６２６】

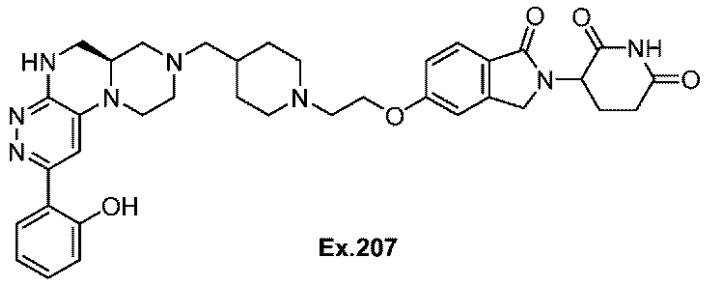
工程５：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］イソインドール－１，３－ジオン

１－［［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドール－５－イル］メチル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（１３．１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、２－［（１０Ｓ）－１２－（ピペリジン－４－イルメチル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－４－イル］フェノール（１３．０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０２ｍＬ、０．１４ｍｍｏｌ）、酢酸（０．０１ｍＬ、０．２０ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１４．４８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（ｐＨ２）で精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［［４－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］イソインドール－１，３－ジオン（４．４ｍｇ、０．００５９ｍｍｏｌ、収率１７．２％）を得た。$C_{41}H_{50}N_9O_5$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］＋ｍ／ｚ＝７４８．４；実測値：７４８．４．

【０６２７】

実施例２０７：３－（５－（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化２８０】



Ex.207

（Ｓ）－２－（８－（ピペリジン－４－イルメチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５［ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１３．３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及び２－［［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－３Ｈ－イソインドール－５－イル］オキシ］アセトアルデヒド（７．９４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．２０ｍＬ）中の溶液に、ＡｃＯＨ（０．０１ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で一晩撹拌した。$NaBH(OAc)_3$（１１．１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製し、次いで、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、３－（５－（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－

ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（０．８０ｍｇ、０．００１１ｍｍｏｌ、収率４．４％）を得た。$C_{36}H_{43}N_8O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝６６７．３；実測値：６６７．２．

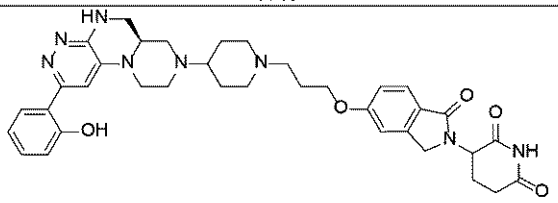
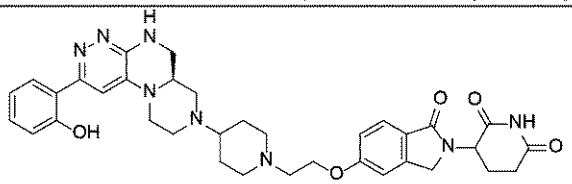
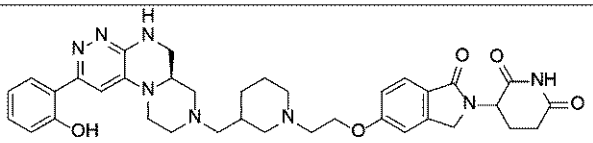
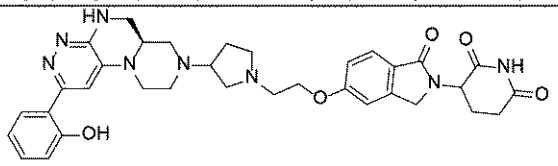
【０６２８】

実施例２３７、２３８、２５５及び２５６：

表２２の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２０７の合成に記載の手順を使用して調製した。

【表２２】

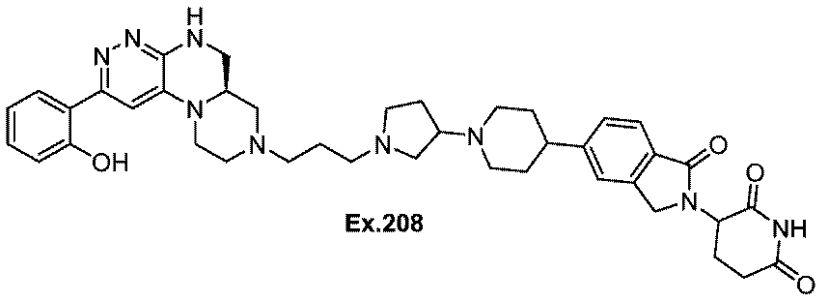
表２２－実施例２３７、２３８、２５５及び２５６

Ex.	構造 名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ
237	 3－(5－(3－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)プロポキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	667．3	667．4
238	 3－(5－(2－(4－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピペリジン－1－イル)エトキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	653．3	653．4
255	 3－(5－(2－(3－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)エトキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	667．3	667．2
256	 3－(5－(2－(3－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)ピロリジン－1－イル)エトキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2，6－ジオン	639．3	639．2

【０６２９】

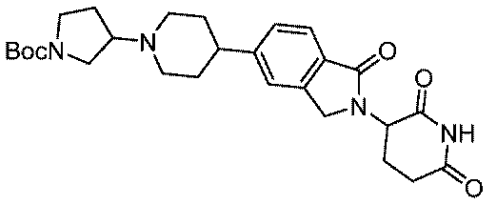
実施例２０８：３－（５－（１－（１－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）ピロリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化２８１】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化２８２】

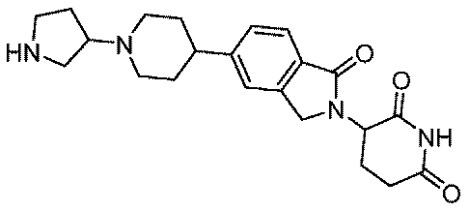


３－（３－オキソ－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（国際公開第２０１９０３８７１７号に記載の手順を使用して調製、１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、Ｂｏｃ－３－ピロリジノン（１１３ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（０．０９ｍＬ、１．５３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の混合物を２５℃で一晩撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（３２３ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１１０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、７２．５％収率）を白色固体として得た。$C_{27}H_{37}N_4O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４９７．３；実測値：４９７．２．

【０６３０】

工程２：３－（１－オキソ－５－（１－（ピロリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル）インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化２８３】



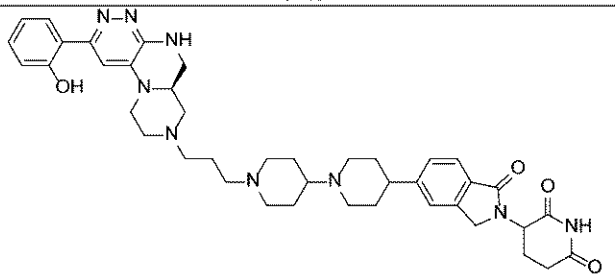
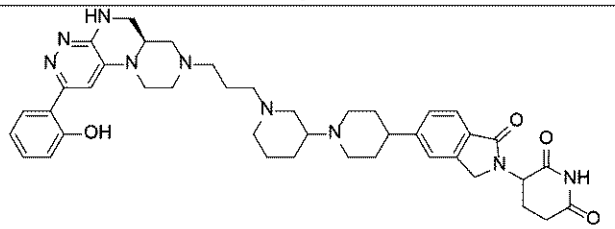
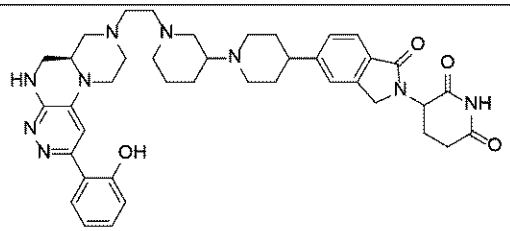
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の１，４－ジオキサン中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びＨＣｌ（４　Ｍ、０．３５ｍＬ、１．４１ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで洗浄して、３－（１－オキソ－５－（１－（ピロリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、収率９８．９％）を得た。$C_{22}H_{29}N_4O_3$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３９７．２；実測値：３９７．２．

【０６３１】
工程３：３－（５－（１－（１－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）ピロリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
（Ｓ）－２－（８－（３－ブロモプロピル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５［ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１８．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及び３－［３－オキソ－６－（１－ピロリジン－３－イルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－イソインドール－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１７．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物に、ＤＩＥＡ（０．０１ｍＬ、０．０９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（０．９０ｍｇ、０．００１０ｍｍｏｌ、２．３％収率）を白色固体として得た。$C_{40}H_{50}N_9O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝７２０．４；実測値：７２０．３．

【０６３２】
実施例２０９～２１３：
表２３の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２０８の合成に記載の手順を使用して調製した。

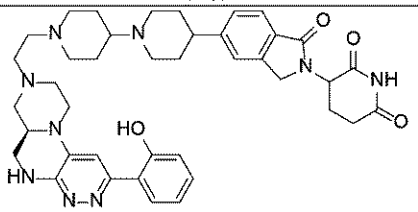
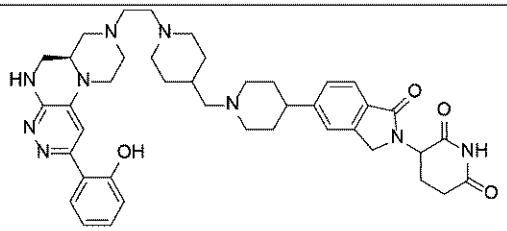
【表２３－１】

表２３－実施例２０９～２１３

Ex.	構造 名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
209	 ３－（５－（１’－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７３４．４	７３４．３
210	 ３－（５－（１’－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）－［１，３’－ビピペリジン］－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７３４．４	７３４．４
211	 ３－（５－（１’－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）－［１，３’－ビピペリジン］－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７２０．４	７２０．４

【表２３－２】

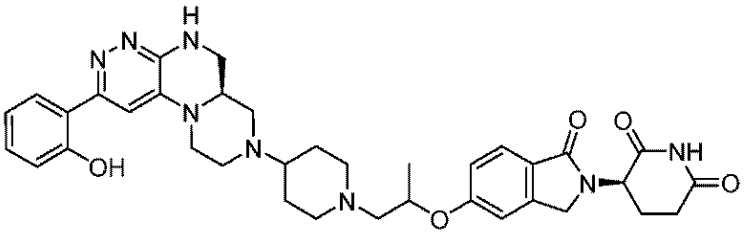
（表２３の続き）

Ex.	構造 名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
212	 3－（5－（1’－（2－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）エチル）－[1，4’－ビピペリジン]－4－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	720．4	720．3
213	 3－（5－（1－（（1－（2－（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）エチル）ピペリジン－4－イル）メチル）ピペリジン－4－イル）－1－オキソイソインドリン－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオン	734．4	734．4

【０６３３】

実施例２１４：（３Ｒ）－３－（５－（（１－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

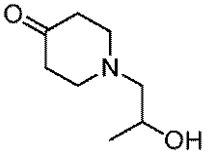
【化２８４】



Ex.214

工程１：１－（２－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－オン

【化２８５】



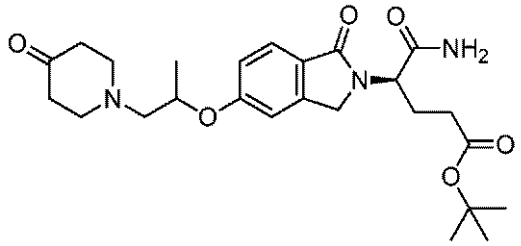
ピペリジン－４－オン塩酸塩（３．００ｇ、２２．１ｍｍｏｌ）及びEt_3N（６２５ｍｇ、７．４４ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）中の溶液に、２－メチルオキシラン（２．５７ｇ、４４．３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１８時間撹拌した。得られ

た混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５／１～１／１）によって精製して、１－（２－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－オン（１．６０ｇ、１０．２ｍｍｏｌ、収率４６．０％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．８０－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．３３（ｓ，１Ｈ），２．９３－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．５５（ｍ，６Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６３４】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－５－アミノ－５－オキソ－４－（１－オキソ－５－（（１－（４－オキソピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）オキシ）インドリン－２－イル）ペンタノエート

【化２８６】



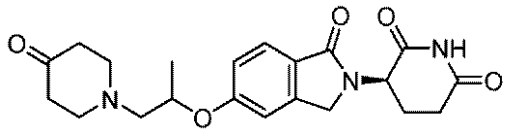
【０６３５】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１－（２－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－オン（２５４ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）及びＰＰｈ$_{3}$（５９．０ｍｇ、０．２３０ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－５－アミノ－４－（６－ヒドロキシ－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）－５－オキソペンタノエート（４５０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）及びＤＩＡＤ（５１．０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１８時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５／１～１／１）により精製して、所望の生成物（４５０ｍｇ、０．９５０ｍｍｏｌ、収率７０．６％）を黄色油状物として得た。

【０６３６】

工程３：（３Ｒ）－３－（１－オキソ－５－（（１－（４－オキソピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）オキシ）インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化２８７】



ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－５－アミノ－５－オキソ－４－（１－オキソ－５－（（１－（４－オキソピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ペンタノエート（１００ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ（２０１ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃で一晩撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、Ｃ１８カラム（２０～３５ｕＭ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：Ｈ$_{2}$Ｏ（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（３０．０ｍｇ、０．０５５０ｍｍｏｌ、収率２６．２％）を褐色固体として得た。Ｃ$_{21}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{5}$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ＝４００．３；実測値：４００．２．

【０６３７】

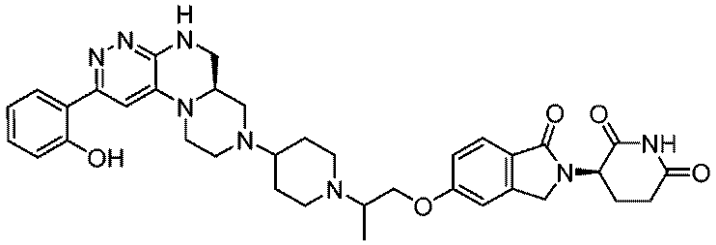
工程４：（３Ｒ）－３－（５－（（１－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロパン－２

－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
（３Ｒ）－３－（１－オキソ－５－（（１－（４－オキソピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２１．２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、酢酸（０．０１ｍＬ、０．１８ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１０．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液を室温で０．５時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２２．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で更に１８時間撹拌した。得られた混合物を、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）用いる分取ＨＰＬＣによりにより精製し、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、（３Ｒ）－３－（５－（（１－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１．９０ｍｇ、０．００２７ｍｍｏｌ、収率７．７％）を白色固体として得た。$C_{36}H_{43}N_8O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ ｍ／ｚ＝６６７．３；実測値：６６７．４．

【０６３８】

実施例２１５：（３Ｒ）－３－（５－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

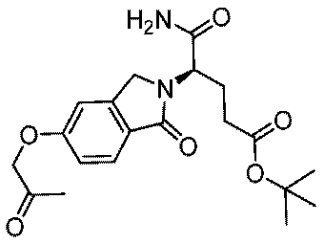
【化２８８】



Ex.215

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－５－アミノ－５－オキソ－４－（１－オキソ－５－（２－オキソプロポキシ）インドリン－２－イル）ペンタノエート

【化２８９】



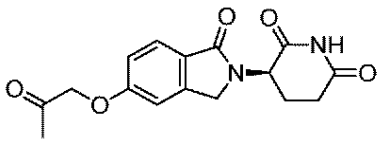
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－５－アミノ－４－（５－ヒドロキシ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－５－オキソペンタノエート（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及び１－ブロモプロパン－２－オン（４９．０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物に、K_2CO_3（１２４ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で一晩撹拌した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ－５－アミノ－５－オキソ－４－（１

－オキソ－５－（２－オキソプロポキシ）イソインドリン－２－イル）ペンタノエート（５８．０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ、収率４９．７％）を得た。$C_{20}H_{27}N_2O_6$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３９１．２；実測値：３９１．２．

【０６３９】

工程２：（Ｒ）－３－（１－オキソ－５－（２－オキソプロポキシ）インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化２９０】



ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－５－アミノ－５－オキソ－４－（１－オキソ－５－（２－オキソプロポキシ）イソインドリン－２－イル）ペンタノエート（５８．０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ（２５６ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１８時間撹拌した。混合物を濃縮し、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＯＨ（流速：５０ｍＬ／分）で用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｒ）－３－（１－オキソ－５－（２－オキソプロポキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４８．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、７４．５％収率）を褐色固体として得た。

【０６４０】

工程３：（３Ｒ）－３－（５－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

（Ｒ）－３－（１－オキソ－５－（２－オキソプロポキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４０．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、Ｓ－２－（８－（ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール塩酸塩（５１．０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及び酢酸（０．０４ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液を室温で０．５時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１３４ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１．５ｍｇ、０．００２３ｍｍｏｌ、１．８％収率）を白色固体として得た。$C_{36}H_{43}N_8O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝６６７．３；実測値：６６７．４．

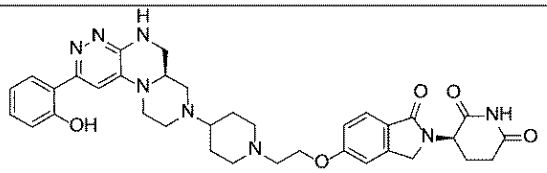
【０６４１】

実施例２３９：

表２４の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２１５の合成に記載の手順を使用して調製した。

【表２４】

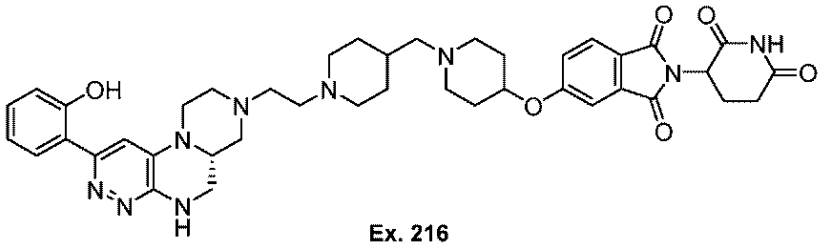
表２４－実施例２３９

実施例	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
239	 （Ｒ）－３－（５－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	６５３．３	６５３．３

【０６４２】

実施例２１６：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１－（（１－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）イソインドリン－１，３－ジオン

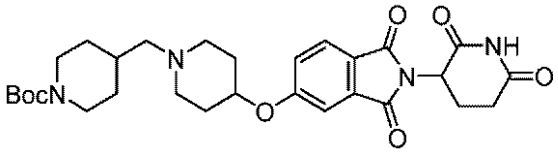
【化２９１】



Ex. 216

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２９２】

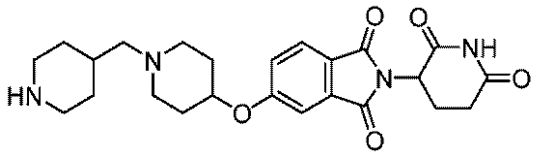


ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ピペリジン－４－イルオキシイソインドール－１，３－ジオン（７１．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及び１－Ｂｏｃ－ピペリジン－４－カルボキシアルデヒド（８４．７ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の混合物に、ＡｃＯＨ（０．０６ｍＬ、０．９９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（８４．２ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で一晩撹拌した。得られた混合物を、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：Ｈ$_{2}$Ｏ（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１１０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、収率９９．９％）を得た。Ｃ$_{29}$Ｈ$_{39}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{7}$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ＝５５５．２；実測値：５５５．２．

【０６４３】

工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）イソインドリン－１，３－ジオン

【化２９３】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。１２時間後、得られた混合物を濃縮すると、所望の生成物（５２．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、収率６３．４％）が得られた。$C_{24}H_{31}N_4O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４５５．２；実測値：４５５．２．

【０６４４】

工程３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１－（（１－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）イソインドリン－１，３－ジオン

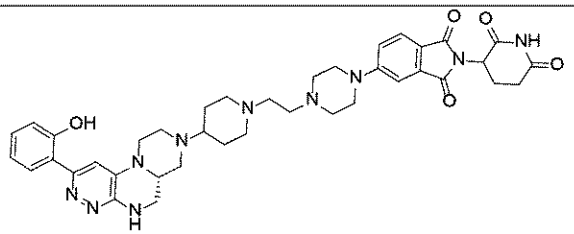
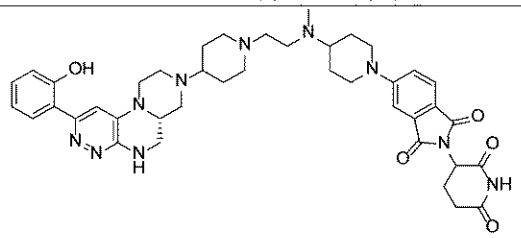
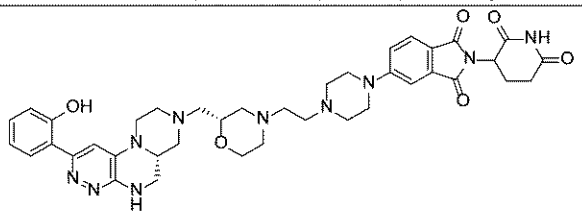
（Ｓ）－２－（８－（２－ブロモエチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（５５．４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、及び２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（６４．２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０７ｍＬ、０．４３ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。１６時間後、得られた混合物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（４．５ｍｇ、０．００４６ｍｍｏｌ、収率３．２％）を得た。$C_{41}H_{50}N_9O_6$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝７６４．４；実測値：７６４．４．

実施例１５５、１５８及び１５９：

表２５の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２１６の合成に記載の手順を使用して調製した。

【表２５】

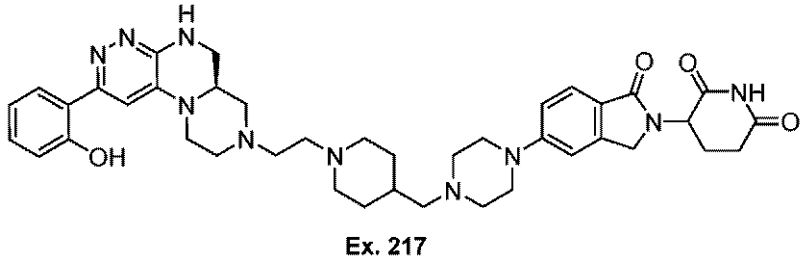
表２５－実施例１５５、１５８及び１５９

実施例	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
155	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７３５．４	７３５．３
	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．１１（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１１－６．９４（ｍ，２Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｔｄ，Ｊ＝１３．１，１２．２，５．９Ｈｚ，３Ｈ），３．１３－２．８０（ｍ，６Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ）。		
158	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７６３．４	７６３．４
159	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（（Ｒ）－２－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）モルホリノ）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７５１．４	７５１．２

【０６４５】

実施例２１７：３－（５－（４－（（１－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

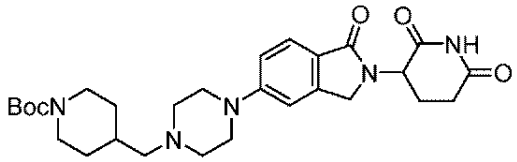
【化２９４】



Ex. 217

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

【化２９５】

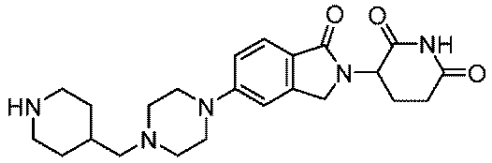


３－（３－オキソ－６－ピペラジン－１－イル－１　Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（米国特許出願公開第２０１８０１２５８２１号に記載の手順を用いて調製、６５．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及び１－Ｂｏｃ－ピペリジン－４－カルボキシアルデヒド（８４．４ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＡｃＯＨ（０．０６ｍＬ、０．９９ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。１時間後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（８３．９ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。更に１６時間後、得られた混合物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７２．０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、収率６９．２％）を得た。$C_{28}H_{40}N_5O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝５２６．３；実測値：４２６．２（Ｍ＋Ｈ－１００），４７０．２（Ｍ＋Ｈ－５６）．

【０６４６】

工程２：３－（１－オキソ－５－（４－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル）インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化２９６】



ｔｅｒｔ－ブチル４－［［４－［２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ－３Ｈ－イソインドール－５－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４０．１ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｍＬ、２０．６ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。５時間後、揮発性物質を減圧下で除去して、３－（１－オキソ－５－（４－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３０．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、収率９２．５％）を得て、これを次の工程で直接使用した。

【０６４７】

工程３：３－（５－（４－（（１－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）

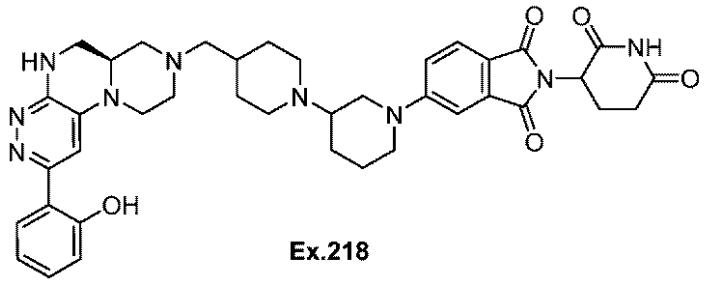
－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

（Ｓ）－２－（８－（２－ブロモエチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５［ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（５０．０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に、３－［３－オキソ－６－［４－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－イソインドール－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（３０．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０３ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。２４時間後、得られた混合物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１．６０ｍｇ、０．００２１ｍｍｏｌ、３．７％収率）を白色固体として得た。$C_{40}H_{51}N_{10}O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝７３５．４；実測値：７３５．４．

【０６４８】

実施例２１８：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－［１，３’－ビピペリジン］－１’－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

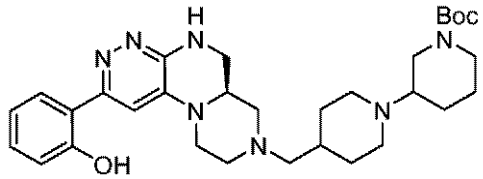
【化２９７】



Ex.218

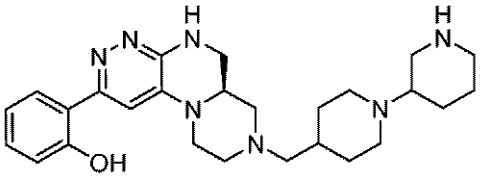
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－［１，３’－ビピペリジン］－１’－カルボキシレート

【化２９８】



（Ｓ）－２－（８－（ピペリジン－４－イルメチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１１０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び１－Ｂｏｃ－３－ピペリドン（１１５ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶中の撹拌液に、ＡｃＯＨ（０．０８ｍＬ、１．４５ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。２時間後、$NaBH(OAc)_3$（１２２ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。更に１６時間後、得られた混合物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）で用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１７６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、８６．４％収率）を白色固体として得た。$C_{31}H_{46}$

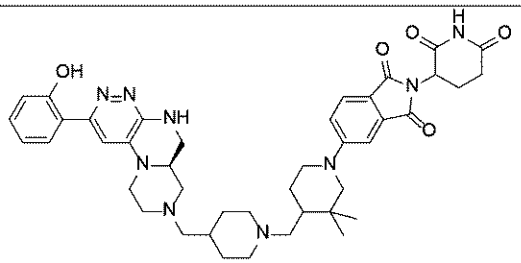
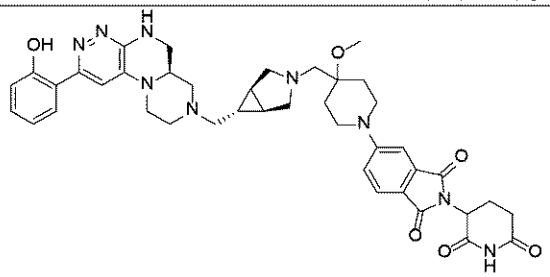
Ｎ$_7$Ｏ$_3$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝５６４．４；実測値：５６４．４
．
【０６４９】
工程２：２－（（６ａＳ）－８－（［１，３’－ビピペリジン］－４－イルメチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール
【化２９９】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：［４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－［１，３’－ビピペリジン］－１’－カルボキシレート（１７６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＭｅＯＨ中のＨＣｌ（４　Ｍ、０．６２ｍＬ、２．５０ｍｍｏｌ）を１０℃で添加した。２０時間後、揮発性物質を除去し、残留物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（２２ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ、収率１３．３％）を白色固体として得た。Ｃ$_{26}$Ｈ$_{38}$Ｎ$_7$Ｏに対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４６４．３；実測値：４６４．４．
【０６５０】
工程３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－［１，３’－ビピペリジン］－１’－イル）イソインドリン－１，３－ジオン
２－（（６ａＳ）－８－（［１，３’－ビピペリジン］－４－イルメチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（２２．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、及び２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドール－１，３－ジオン（１５．９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（０．２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．０５ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（１３．１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物をマイクロ波反応器中、１３０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１．１ｍｇ、０．００１３ｍｍｏｌ、２．８％収率）を白色固体として得た。Ｃ$_{39}$Ｈ$_{46}$Ｎ$_9$Ｏ$_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝７２０．４；実測値：７２０．２．
【０６５１】
実施例８８～９１、１４７－１５２、１５６、１５７、１８９、１９０、１９７及び１９８：
表２６の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２１８の合成に記載の手順を使用して調製した。

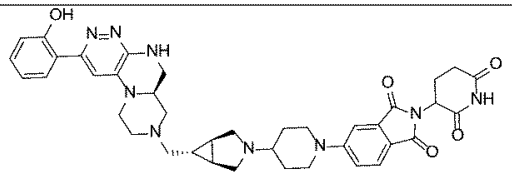
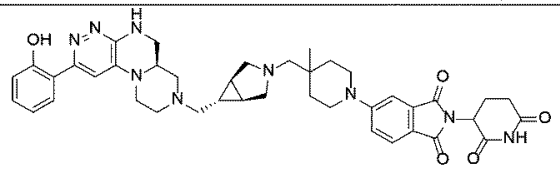
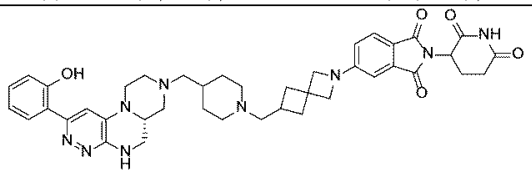
【表２６－１】

表２６－実施例８８～９１、１４７－１５２、１５６、１５７、１８９、１９０、１９７及び１９８

実施例	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
88	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（4－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）メチル）－3，3－ジメチルピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	761．4	761．3
	^{1}H NMR（DMSO－d_6，400MHz）：δ7．66－7．64（m，1H），7．58－7．56（m，1H），7．46－7．44（m，1H），7．35－7．34（m，2H），7．23－7．21（m，1H），7．07－7．03（m，2H），5．08－5．04（m，1H），4．85－4．70（m，1H），4．25－4．23（m，1H），4．11－4．08（m，1H），3．85－3．71（m，6H），3．68－3．66（m，1H），3．49－3．47（m，2H），3．04－2．66（m，9H），2．48－1．62（m，11H），1．15－1．12（m，3H），0．95－0．92（m，3H）。		
89	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（（1R，5S，6s）－6－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル）メチル）－4－メトキシピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	762．4	762．3
	^{1}H NMR（DMSO－d_6，400MHz）：δ11．06（s，1H），8．15（s，1H），7．92－7．89（m，1H），7．71－7．69（m，1H），7．33（s，1H），7．22－7．18（m，2H），7．09－7．08（m，1H），7．01（m，1H），6．88－6．83（m，2H），5．08－5．04（m，1H），4．05－4．02（m，1H），3．70－3．59（m，3H），3．07－2．82（m，9H），2．61－2．58（m，1H），2．43－2．42（m，1H），2．24－1．92（m，3H），1．74－1．36（m，2H），1．23－1．14（m，5H），0．97－0．89（m，1H）。		

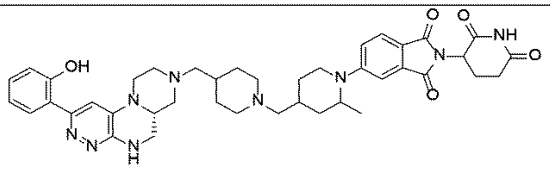
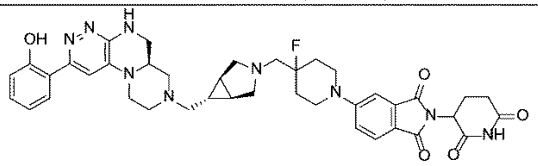
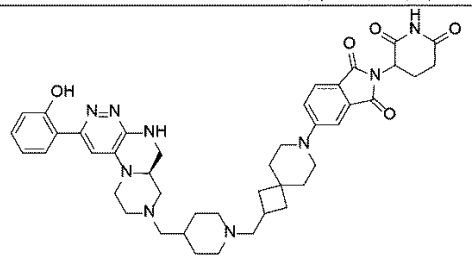
【表２６－２】

（表２６の続き）

実施例	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
90	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（1R，5S，6s）－6－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	718．3	718．3
	^{1}H NMR（400MHz，MeOD）δ7．75（d，J＝6．9Hz，1H），7．68（d，J＝8．5Hz，1H），7．36（d，J＝2．2Hz，1H），7．23（d，J＝6．7Hz，2H），7．17（s，1H），6．89（d，J＝8．2Hz，2H），5．06（dd，J＝12．4，5．4Hz，1H），4．06－3．95（m，3H），3．58（dd，J＝11．5，3．3Hz，1H），3．36（d，J＝9．9Hz，2H），3．04（s，5H），2．74（d，J＝16．1Hz，6H），2．39（d，J＝6．7Hz，3H），2．12－1．91（m，4H），1．55（s，4H），1．28（s，3H）。		
91	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（（（1R，5S，6r）－6－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル）メチル）－4－メチルピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	745．4	745．4
	^{1}H NMR（400MHz，DMSO－d_6）δ11．06（s，1H），8．45（s，3H），7．91（d，J＝8．3Hz，1H），7．65（d，J＝8．6Hz，1H），7．36－7．14（m，5H），6．84（d，J＝8．1Hz，2H），5．05（dd，J＝12．9，5．4Hz，1H），4．03（d，J＝12．0Hz，1H），3．63（s，2H），3．02（dd，J＝18．9，11．0Hz，6H），2．88（d，J＝12．4Hz，4H），2．27（dd，J＝38．2，8．3Hz，4H），2．14－1．93（m，3H），1．75（t，J＝10．6Hz，1H），1．48（s，3H），1．36－1．13（m，8H），1．08（s，1H），0．94（s，3H）。		
147	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（6－（（4－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）メチル）－2－アザスピロ[3．3]ヘプタン－2－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	745．4	745．3
	^{1}H NMR（CD_3OD－d_4，400MHz）：δ7．63－7．64（m，1H），7．55－7．57（m，1H），7．43－7．47（m，1H），7．27（m，1H），7．05－7．06（m，2H），6．80（s，1H），6．63－6．65（m，1H），5．05－5．08（m，2H），4．32－4．35（m，1H），4．15（s，2H），3．96（s，3H），3．73－3．76（m，1H），3．57（s，5H），3．39－3．41（m，2H），3．23－3．27（m，2H），3．02（s，3H），2．78－2．90（m，2H），2．68－2．74（m，4H），2．54（s，2H），2．15－2．18（m，5H）。		

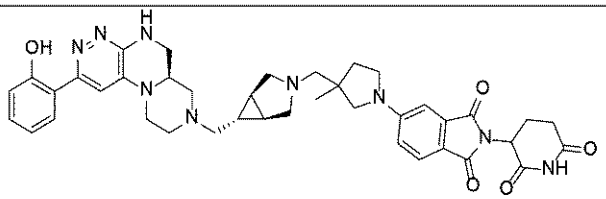
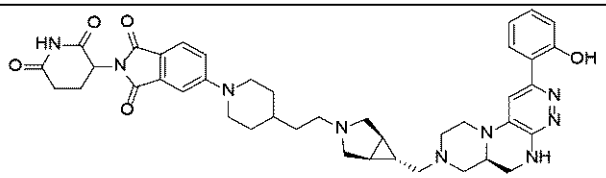
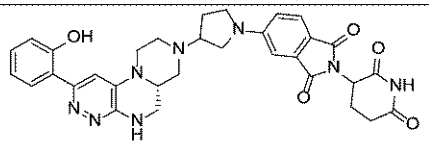
【表２６－３】

（表２６の続き）

実施例	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
148	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－２－メチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７４７．４	７４７．３
	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ３ＯＤ－d_4，４００ＭＨｚ）：δ７．６８－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．４６（ｍ，４Ｈ），７．０３－７．０７（ｍ，２Ｈ），５．０５－５．０９（ｍ，２Ｈ），３．６７－４．５３（ｍ，７Ｈ），３．４０－３．４８（ｍ，３Ｈ），３．０７－３．２４（ｍ，８Ｈ），２．７０－２．８７（ｍ，３Ｈ），１．６５－２．６０（ｍ，１１Ｈ），１．１９－１．４３（ｍ，７Ｈ）。		
149	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－フルオロ－４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７５０．３	７５０．３
	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）：δ７．６８－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．０２－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．９３（ｍ，２Ｈ），４．９１－４．９５（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．５３－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．１５（ｍ，３Ｈ），２．８４－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．６４（ｓ，１Ｈ），２．５８（ｓ，１Ｈ），２．４９－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，２Ｈ），２．１１－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．７５（ｍ，６Ｈ），１．２６（ｓ，３Ｈ）。		
150	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７７４．０	７７４．０
	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．６５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｓ，１Ｈ），３．８７－３．３６（ｍ，１２Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．００－２．５９（ｍ，８Ｈ），２．２６－１．９７（ｍ，７Ｈ），１．８７－１．６０（ｍ，７Ｈ），１．４９（ｓ，２Ｈ）。		

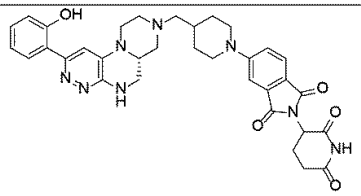
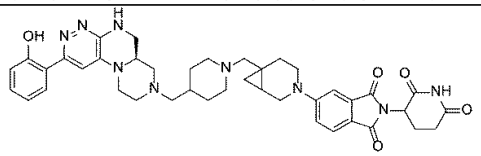
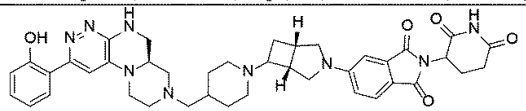
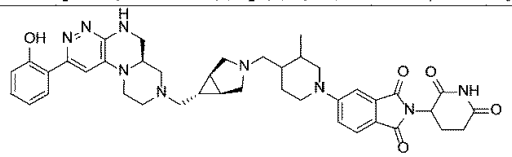
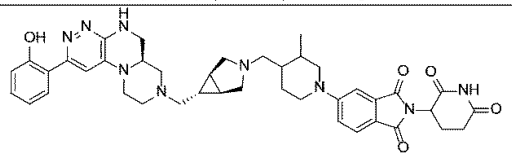
【表２６－４】

（表２６の続き）

実施例	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
151	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－３－メチルピロリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７３２．４	７３２．４
	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００ＭＨｚ）：δ１４．８１（ｓ，１Ｈ），１１．０５（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．２０（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．８３（ｍ，４Ｈ），５．０６－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．４４（ｍ，３Ｈ），３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２２（ｍ，２Ｈ）。２．１－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，５Ｈ），１．１４－１．１２（ｍ，１Ｈ），１．０５（ｍ，３Ｈ）。		
152	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７４６．４	７４６．４
	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１４．７５（ｓ，１Ｈ），１１．０７（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，３Ｈ），６．８７－６．８３（ｍ，２Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，３Ｈ），３．５２－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．２４－２．８７（ｍ，１０Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），２．４０（ｓ，２Ｈ），２．２３－２．０２（ｍ，５Ｈ），１．７５（ｔ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，３Ｈ），１．５７（ｓ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．１７（ｄｄ，Ｊ＝２４．４，１３．０Ｈｚ，６Ｈ）。		
156	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピロリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	６０９．３	６０９．３

【表２６－５】

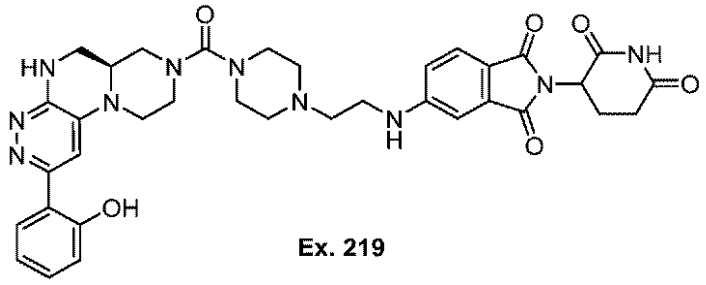
（表２６の続き）

実施例	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
157	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	６３７．３	６３７．４
189	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［６－［［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－イル］イソインドール－１，３－ジオン	７４６．４	７４６．４
190	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［（１Ｓ，５Ｒ）－６－［４－［［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン－１２－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］－３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル］イソインドール－１，３－ジオン	７３２．４	７３２．３
197	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－３－メチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７４６．４	７４６．４
198	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－３－メチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７４６．４	７４６．３

【０６５２】

実施例２１９：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－イル）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン

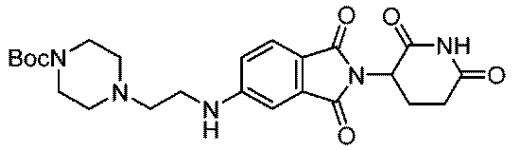
【化３００】



Ex. 219

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

【化３０１】

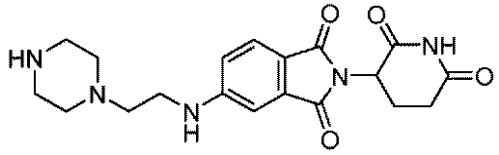


２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドール－１，３－ジオン（２２０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（４ｍＬ）中の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノエチル）テトラヒドロ－１－（２Ｈ）－ピラジンカルボキシレート（２１９ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３９ｍＬ、２．３９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中、１４０℃で１時間撹拌した。得られた溶液を、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）で用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（５００ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ、収率９９．６％）を得た。$C_{24}H_{32}N_5O_6$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４８６．２；実測値：４８６．２．

【０６５３】

工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－ピペラジン－１－イルエチルアミノ）イソインドール－１，３－ジオン

【化３０２】



５３］１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ）（２．５７ｍＬ、１０．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１０℃で２０時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－ピペラジン－１－イルエチルアミノ）イソインドール－１，３－ジオンをそのＨＣｌ塩として得た（４１９ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、収率７３．９％）。$C_{19}H_{24}N_5O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３８６．０；実測値：３８６．０．

【０６５４】

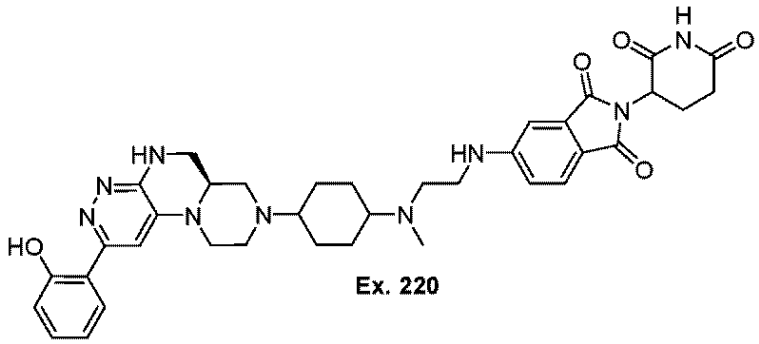
工程３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル

）ピペラジン－１－イル）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン
（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（５０．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０６ｍＬ、０．３５ｍｍｏｌ）及びトリホスゲン（２６．２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。２時間後、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－ピペラジン－１－イルエチルアミノ）イソインドール－１，３－ジオン（６８．０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温まで温め、一晩撹拌した。反応混合物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）と移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）での分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（３．９ｍｇ、０．００４４ｍｍｏｌ、２．５％収率）を白色固体として得た。$C_{35}H_{39}N_{10}O_6$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝６９５．２；実測値：６９５．０．

【０６５５】

実施例２２０：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン

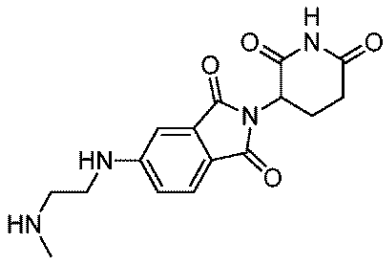
【化３０３】



Ex. 220

工程１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（メチルアミノ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン

【化３０４】



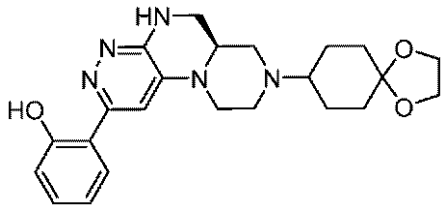
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドール－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４５ｍＬ、３．６２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－アミノエチル）－Ｎ－メチルカルバメート（３４７ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（５ｍＬ）中の混合物を、マイクロ波照射下、１２０℃で１時間撹拌した。混合物をＣ１８カラム（２０～３５μＭ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［２－（メチルアミノ）エチルアミノ］イソインドール－１，３－ジオン（２６０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ、収率４３．５％）を黄色固体として得た。$C_{16}H_{19}N_4O_4$に

対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ＝３３１．１；実測値：３３１．２．

【０６５６】

工程２：（Ｓ）－２－（８－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］ｄｅｃａｎ－８－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノールの合成

【化３０５】

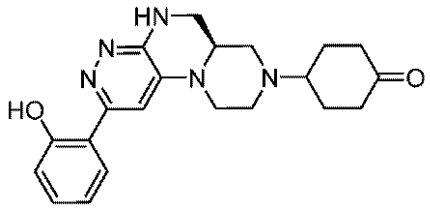


（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール塩酸塩（３５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサスピロ［４，５］デカン－８－オン（３４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、酢酸（０．０２ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。２時間後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１１６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、４０ｇ）と移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）での分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（４０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ、８６．３％収率）を白色固体として得た。$C_{23}H_{30}N_5O_3$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ＝４２４．２；実測値：４２４．０．

【０６５７】

工程３：（Ｓ）－４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）シクロヘキサン－１－オン

【化３０６】



５７］（Ｓ）－２－（８－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］ｄｅｃａｎ－８－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（４０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の水（５ｍＬ）中の混合物に、ギ酸（１．７４ｇ、３７．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で１８時間撹拌した。揮発性物質を除去して、粗生成物（３５．０ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ、収率９７．７％）を褐色油状物として得た。$C_{21}H_{26}N_5O_2$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ＝３８０．２；実測値：３８０．２．

【０６５８】

工程４：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン

（Ｓ）－４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８

－イル）シクロヘキサン－１－オン（２０．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及び２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（メチルアミノ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（１７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の撹拌溶液に、酢酸（０．０２ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。２時間後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３４ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。更に１６時間後、混合物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、４０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（０．８ｍｇ、０．００１ｍｍｏｌ、２．０％収率）を白色固体として得た。$C_{37}H_{44}N_9O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝６９４．３；実測値：６９４．２．

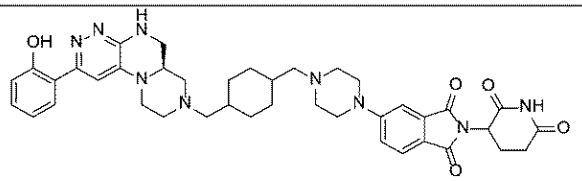
【０６５９】

実施例６８

表２７の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２２０の合成に記載の手順を使用して調製した。

【表２７】

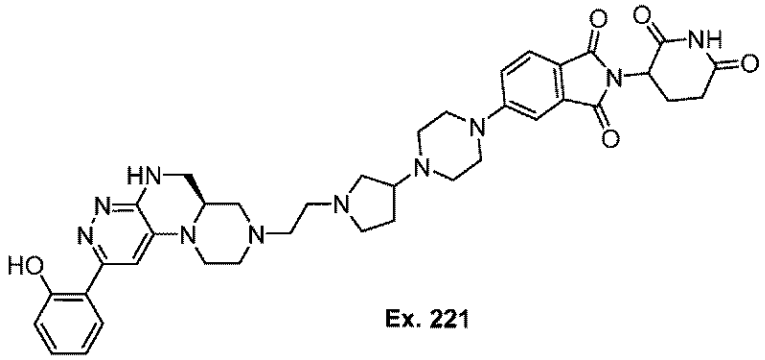
表２７－実施例６８

実施例	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ
168	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）シクロヘキシル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７３４．４	７３４．３

【０６６０】

実施例２２１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（１－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

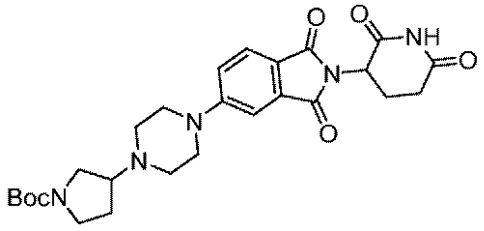
【化３０７】



Ex. 221

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

【化３０８】

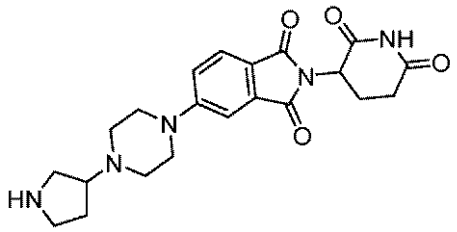


２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ピペラジン－１－イルイソインドール－１，３－ジオン（８０．０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ－３－ピロリジノン（４３．３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）の混合物に、ＡｃＯＨ（０．０７ｍＬ、１．１７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１５℃で２時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（９９．０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を添加した。１６時間後、反応混合物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１２２ｍｇ、収率９７．０％）を白色固体として得た。$C_{26}H_{34}N_5O_6$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝５１２．２；実測値：４１２．１（Ｍ＋Ｈ－１００）．

【０６６１】

工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ピロリジン－３－イルピペラジン－１－イル）イソインドール－１，３－ジオン

【化３０９】



ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１２２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１．００ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。１８時間後、揮発性物質を除去し、残留物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ピロリジン－３－イルピペラジン－１－イル）イソインドール－１，３－ジオン（９４．０ｍｇ、収率９６％）を白色固体として得た。$C_{21}H_{26}N_5O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４１２．２；実測値：４１２．２．

【０６６２】

工程３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（１－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

ＤＩＰＥＡ（０．０２ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）中の１，２－ジブロモエタン（３６．５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－ピロリジン－３－イルピペラジン－１－イル）イソインドール－１，３－ジオン（２０．０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及びＲ－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジ

ン－２－イル）フェノール（２７．５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．４０ｍＬ）中の溶液を加えた。得られた混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＣ１８カラム（２０－３５μｍ、１００Ａ、４０ｇ）上でＨ$_2$Ｏ０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－［１－［２－［（１０Ｓ）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，５，６，８，１２－ペンタザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２，４，６－トリエン－１２－イル］エチル］ピロリジン－３－イル］ピペラジン－１－イル］イソインドール－１，３－ジオン（２．００ｍｇ、５．６％収率）を得た。Ｃ$_{38}$Ｈ$_{45}$Ｎ$_{10}$Ｏ$_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝７２１．４；実測値：７２１．２．

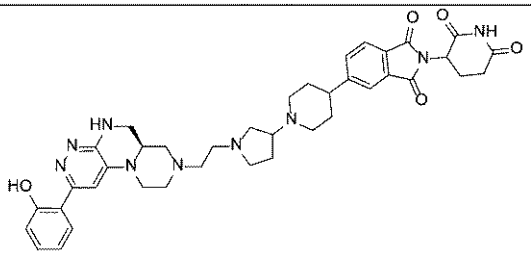
【０６６３】

実施例２４３

表２８の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２１８の合成に記載の手順を使用して調製した。

【表２８】

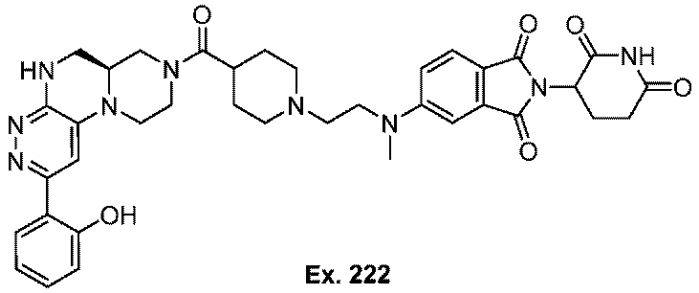
表２８－実施例２４３

実施例	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ
243	 2－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－5－(1－(1－(2－((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1'，2':4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル)エチル)ピロリジン－3－イル)ピペリジン－4－イル)イソインドリン－1，3－ジオン	720．4	720．2

【０６６４】

実施例２２２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン

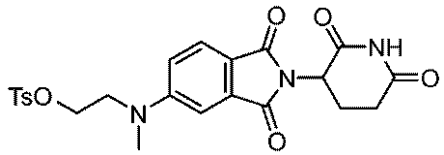
【化３１０】



Ex. 222

工程１：２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）（メチル）アミノ）エチル ４－メチルベンゼンスルホネート

【化３１１】



ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［２－ヒドロキシエチル（メチル）アミノ］イソインドール－１，３－ジオン（１００．０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、塩化トシル（６３．３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．１３ｍＬ、０．９１ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で一晩撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＯＨ（流速：３０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（６２．０ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ、４２．３％収率）を黄色固体として得た。$C_{23}H_{24}N_3O_7S$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４８６．１；実測値：４８６．２．

【０６６５】

工程２：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－カルボニル）ピペリジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン

２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）（メチル）アミノ）エチル４－メチルベンゼンスルホネート（８０．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０８ｍＬ、０．４９ｍｍｏｌ）及びＫＩ（８２．１ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の混合物を６０℃一晩で撹拌した。冷却後、（Ｓ）－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）（ピペリジン－４－イル）メタノン（３９．５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（０．０４ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、得られた混合物を１１０℃で一晩撹拌した。反応混合物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１．８６ｍｇ、０．００２６３ｍｍｏｌ、２．４％収率）を黄色固体として得た。$C_{37}H_{42}N_9O_6$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝７０８．３；実測値：７０８．１．

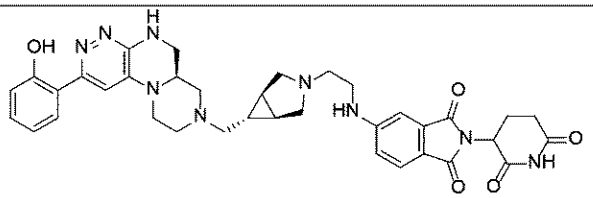
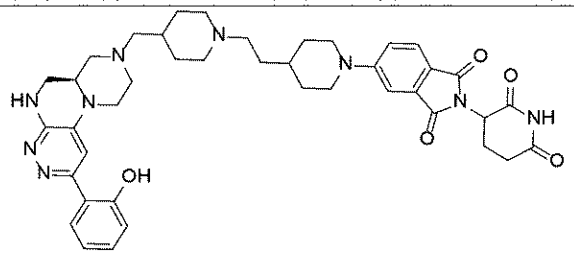
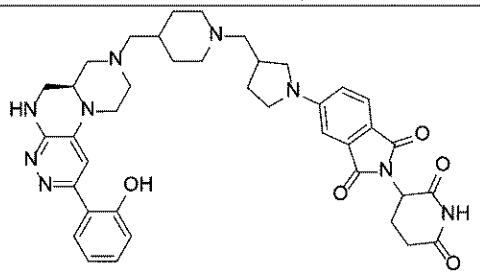
【０６６６】

実施例１５３、２２４～２２９及び２４５～２４７

表２９の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２２２の合成に記載の手順を使用して調製した。

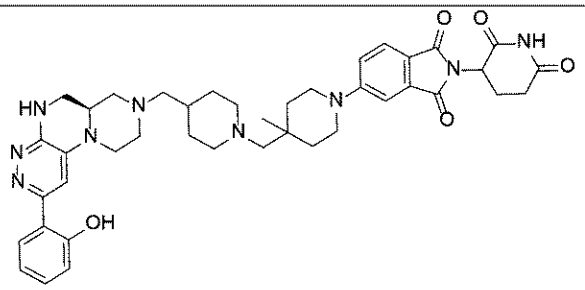
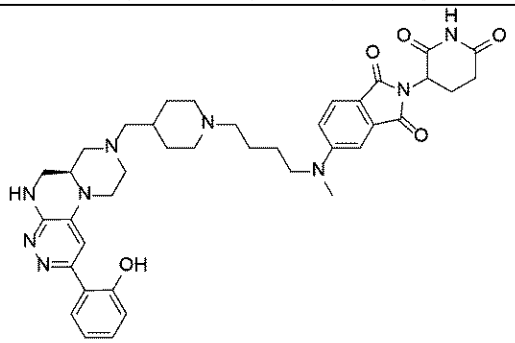
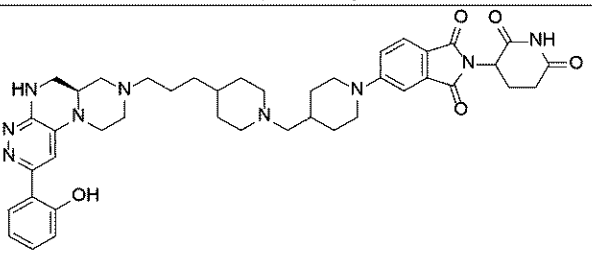
【表２９－１】

表２９－実施例１５３、２２４－２２９及び２４５－２４６、並びに２４８

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
153	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（（2－（（1R，5S，6r）－6－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）－3－アザビシクロ[3．1．0]ヘキサン－3－イル）エチル）アミノ）イソインドリン－1，3－ジオン	678．3	678．3
	^{1}H NMR（CD_3OD，400MHz）：δ8．6－8．4（m，3H），7．75（s，2H），7．6（m，1H），7．4－7．3m，4H），7．0（m，2H），6．15（m，1H），4．55－4．5（m，3H），4．2（m，1H），3．9－3．7（m，4H），3．6－3．3（m，18H），3．0－2．8（m，4H），2．75－2．25（m，8H）。		
224	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（4－（2－（4－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）エチル）ピペリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	748．4	748．2
225	 2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）－5－（3－（（4－（（（S）－2－（2－ヒドロキシフェニル）－5，6，6a，7，9，10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1’，2’：4，5]ピラジノ[2，3－c]ピリダジン－8－イル）メチル）ピペリジン－1－イル）メチル）ピロリジン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン	720．4	720．2

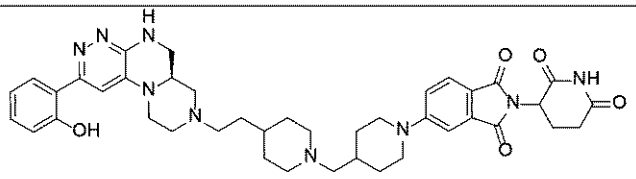
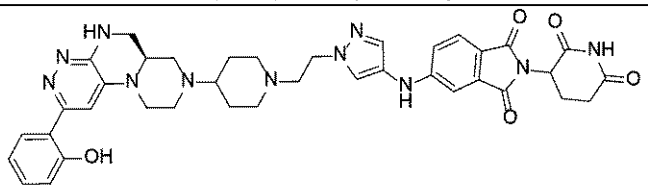
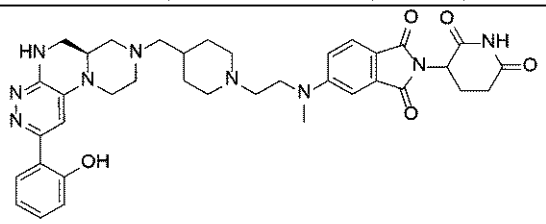
【表２９－２】

（表２９の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
226	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７４８．４	７４８．２
227	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（４－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）ブチル）（メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン	７２２．２	７２２．２
228	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７６２．４	７６２．２

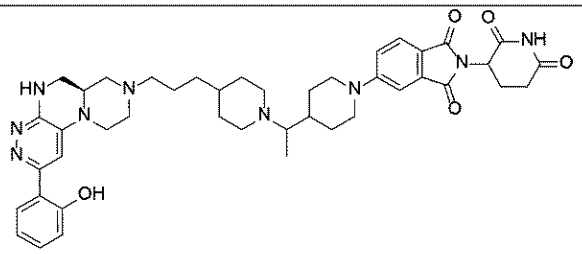
【表２９－３】

（表２９の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
229	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（２－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７４８．４	７４８．２
245	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１－（２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン	７３２．２	７３２．２
246	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン	６９４．３	６９４．２

【表２９－４】

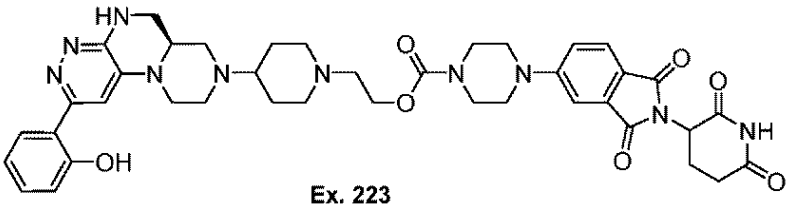
（表２９の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ｍ／ｚ
248	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（１－（４－（３－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７７６．４	７７６．２
	^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．６６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｔｄ，Ｊ＝８．０，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝１６．６，８．６Ｈｚ，３Ｈ），３．９９－３．８４（ｍ，３Ｈ），３．７３（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝２４．２，１１．８Ｈｚ，６Ｈ），３．４０（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１６－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．８５（ｍ，４Ｈ），２．８３－２．６４（ｍ，４Ｈ），２．２６－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ）。		

【０６６７】

実施例２２３：２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル　４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

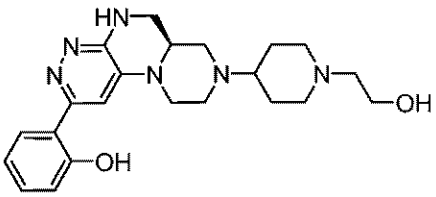
【化３１２】



Ex. 223

工程１：（Ｓ）－２－（８－（１－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール

【化３１３】



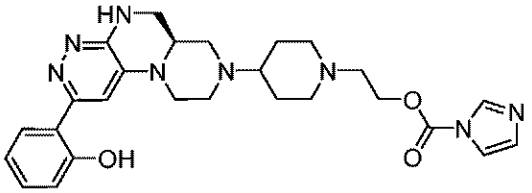
（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（７０．０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の溶液に、２－ブロモエタノール（２９．４ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０９ｍＬ、０．５７ｍｍｏｌ）を添加

した。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を、Ｃ１８カラム（２０～３５μＭ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（３４．５ｍｇ、収率４４．０％）を得た。$C_{22}H_{31}N_6O_2$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４１１．２；実測値：４１１．２．

【０６６８】

工程２：（Ｓ）－２－（４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル　１Ｈ－ｉｍｉｄａｚｏｌｅ－１－カルボキシレート

【化３１４】



１，１’－カルボニルジイミダゾール（２０．１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）中溶液に、（Ｓ）－２－（８－（１－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－４－イル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５　Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（３４．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。反応混合物を３０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。濾液を濃縮して、所望の生成物（１７．０ｍｇ、収率４１％）を得て、これを次の工程で直接使用した。$C_{26}H_{33}N_8O_3$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝５０５．２；実測値：５０５．２．

【０６６９】

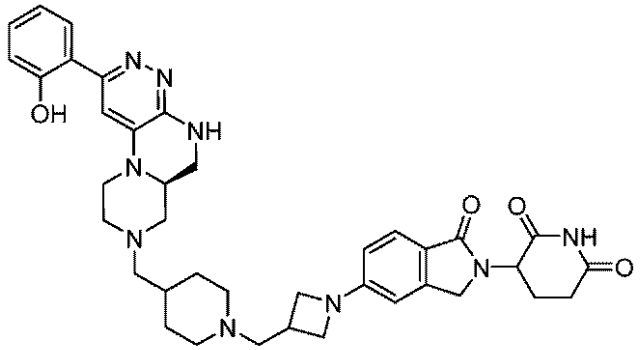
工程３：２－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル　４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート

（Ｓ）－２－（４－（２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキシレート（１７．０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）中の溶液に、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ピペラジン－１－イルイソインドール－１，３－ジオン（１１．５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８５℃で１８時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（６．４ｍｇ、収率２０％）を白色固体として得た。$C_{40}H_{47}N_{10}O_7$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝７７９．２；実測値：７７９．２．

【０６７０】

実施例２３０：３－（５－（３－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

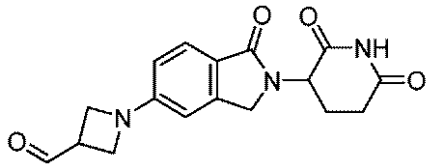
【化３１５】



Ex. 230

工程１：１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－カルバルデヒド

【化３１６】



０℃のＤＭＦ（４ｍＬ）中の３－（５－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の混合物に、デス－マーチンペルヨージナン（２５８ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$溶液を添加し、混合物をＥＡ５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これを精製せずに次の工程で使用した。$C_{17}H_{18}N_3O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３２８．１；実測値：３２８．０．

【０６７１】

工程２：３－（５－（３－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

（Ｓ）－２－（８－（ピペリジン－４－イルメチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及び１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－カルバルデヒド（４３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＡｃＯＨ（０．０２ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。１時間後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３３ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。１６時間後、混合物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、４０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＡＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１．１ｍｇ、０．００１３２ｍｍｏｌ、２．５２％収率）を白色固体として得た。$C_{38}H_{46}N_9O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝６９２．４；実測値：６９２．２．

【０６７２】

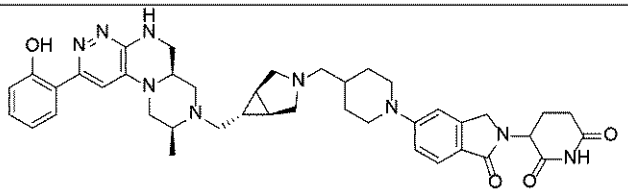
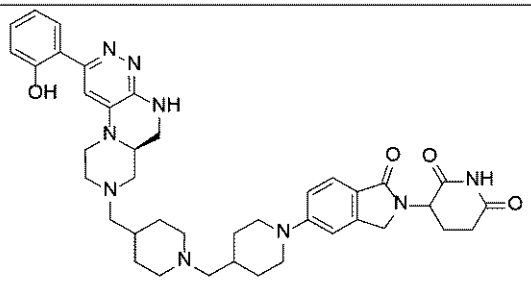
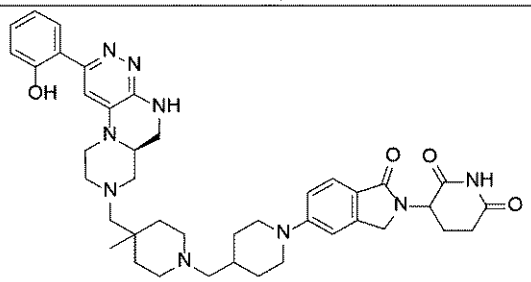
実施例５７、２３１、２５０、２５１、２６７及び２６８

表３０の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２３０の合成に記載の手順を使用し

て調製した。

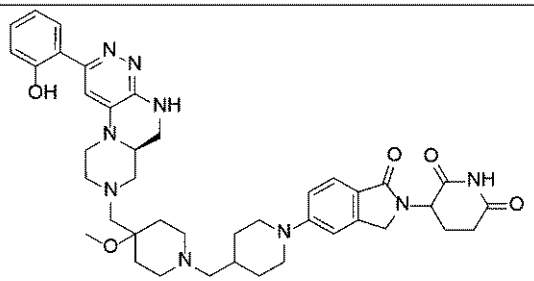
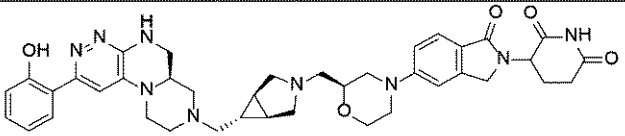
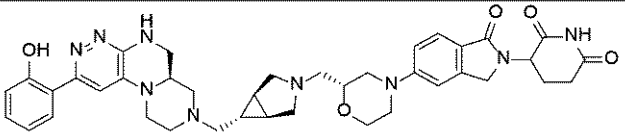
【表３０－１】

表３０－実施例５７、２３１、２５０、２５１、２６７及び２６８

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
57	 3－(5－(4－(((1R, 5S, 6r)－6－(((6aS, 9S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－9－メチル－5, 6, 6a, 7, 9, 10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－3－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン－3－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2, 6－ジオン	732. 4	732. 3
231	 3－(5－(4－((4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5, 6, 6a, 7, 9, 10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2, 6－ジオン	720. 4	720. 2
250	 3－(5－(4－((4－(((S)－2－(2－ヒドロキシフェニル)－5, 6, 6a, 7, 9, 10－ヘキサヒドロ－8H－ピラジノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[2, 3－c]ピリダジン－8－イル)メチル)－4－メチルピペリジン－1－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2, 6－ジオン	734. 4	734. 3

【表３０－２】

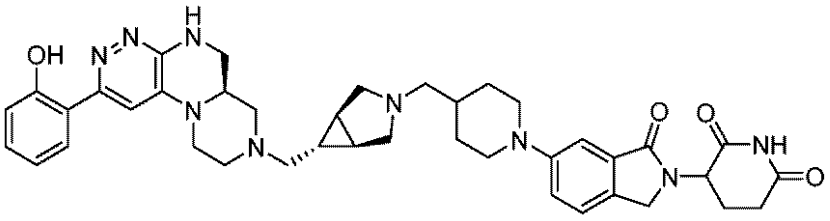
（表３０の続き）

Ex.	構造／名称	計算値（M＋H）$^+$m／z	実測値（M＋H）$^+$m／z
251	 ３－（５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－４－メトキシピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	750．4	750．2
267	 ３－（５－（（Ｓ）－２－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）モルホリノ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	720．4	720．4
268	 ３－（５－（（Ｒ）－２－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）モルホリノ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	720．4	720．3

【０６７３】

実施例２３２：３－（６－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化３１７】



Ex. 232

１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（３８．０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及び２－（（Ｓ）－８－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｒ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）メチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５　Ｈ－ピラジノ

［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１５．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０４ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（０．０８ｍＬ、１．４０ｍｍｏｌ）を３５℃で添加した。１時間後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２５．２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を２５℃で更に１時間撹拌した。反応混合物を、Ｃ１８カラム（２０～３５μＭ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）で用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（２．９１ｍｇ、０．００３２ｍｍｏｌ、収率８．０％）を得た。$C_{40}H_{48}N_9O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝７１８．４；実測値：７１８．４．

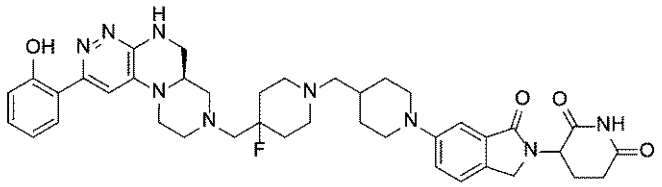
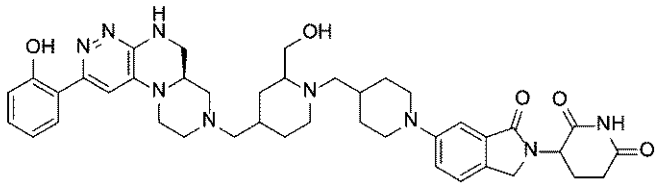
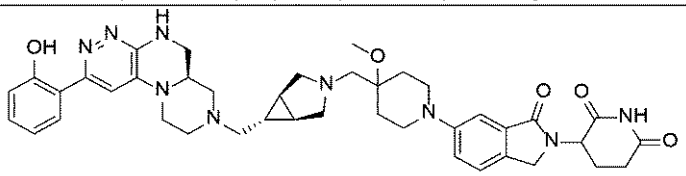
【０６７４】

実施例２３３、２３５及び２５２

表３１の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２３２の合成に記載の手順を使用して調製した。

【表３１】

表３１－実施例２３３、２３５及び２５２

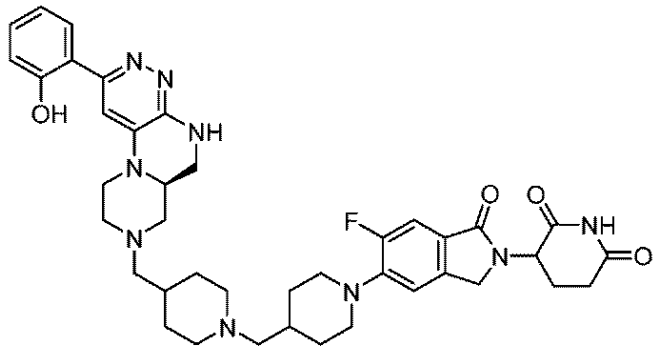
Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ
233	 ３－（６－（４－（（４－フルオロ－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７３８．４	７３８．３
235	 ３－（６－（４－（（２－（ヒドロキシメチル）－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７５０．４	７５０．５
252	 ３－（６－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－４－メトキシピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン	７４８．４	７４８．２

【０６７５】

実施例２３４：３－（６－フルオロ－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－

１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

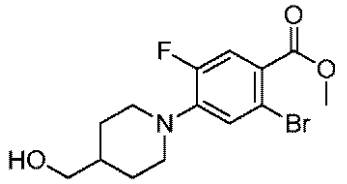
【化３１８】



Ex.234

工程１：メチル２－ブロモ－５－フルオロ－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ベンゾエート

【化３１９】

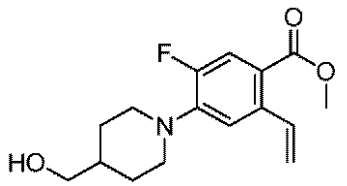


メチル２－ブロモ－４，５－ジフルオロベンゾエート（５．００ｇ、１９．９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１０．４ｍＬ、５９．８ｍｍｏｌ）及び４－ピペリジンメタノール（２．７５ｇ、２３．９ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２０ｍＬ）中の溶液を９０℃で１８時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）によって精製して、メチル２－ブロモ－５－フルオロ－４－［４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］ベンゾエート（３．９０ｇ、１１．３ｍｍｏｌ、収率５６．６％）を白色固体として得た。$C_{14}H_{18}BrFNO_3$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３４６．０；実測値：３４６．０．

【０６７６】

工程２：メチル５－フルオロ－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－２－ビニルベンゾエート

【化３２０】



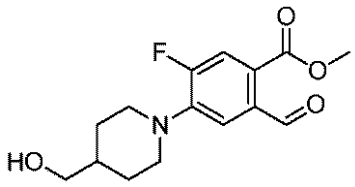
４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．０７ｇ、６．９３ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（３．６８ｇ、１７．３３ｍｍｏｌ）及びメチル２－ブロモ－５－フルオロ－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）ベンゾエート（２．００ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の混合物を、N_2雰囲気下、７０℃で１８時間撹拌した。反応物を水で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）によ

って精製して、所望の生成物を得た（１．００ｇ、３．４１ｍｍｏｌ、収率５９．０％）。$C_{16}H_{20}FNO_3$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝２９４．１；実測値：２９４．２．

【０６７７】

工程３：１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド

【化３２１】

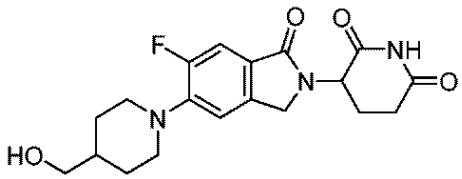


メチルメチル５－フルオロ－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－２－ビニルベンゾエート（１．００ｇ、３．４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の撹拌溶液に、O_3を－６５℃で導入した。１０分後、反応混合物は青色に変化した。O_3を除去し、O_2を更に１０分間導入し続け、次いでジメチルスルファン（６滴）を添加し、得られた混合物を室温で更に１時間撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）によって精製して、所望の生成物（２８０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ、収率２７．８％）を得た。$C_{15}H_{19}FNO_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝２９６．１；実測値：２９６．１．

【０６７８】

工程４：３－（６－フルオロ－５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【化３２２】

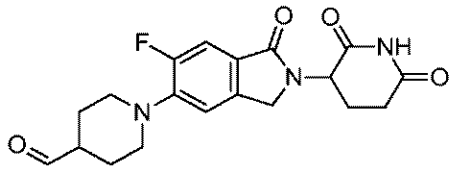


１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（３５０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（２３４ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．３２ｍＬ、１．９２ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（０．６４ｍＬ、１１．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。$NaBH(OAc)_3$（７５４ｍｇ、３．５６ｍｍｏｌ）を加えた。１６時間後、混合物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）で用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１２０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、収率２７．０％）を得た。$C_{19}H_{23}FN_3O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３７６．２；実測値：３７６．０．

【０６７９】

工程５：１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド

【化３２３】



３－（６－フルオロ－５－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１１９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。２時間後、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を加え、得られた混合物をＥＡで抽出した（５０ｍＬ×２）。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これを更に精製することなく次の工程で使用した。Ｃ$_{19}$Ｈ$_{21}$ＦＮ$_3$Ｏ$_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３７４．１；実測値：３７４．２．

【０６８０】

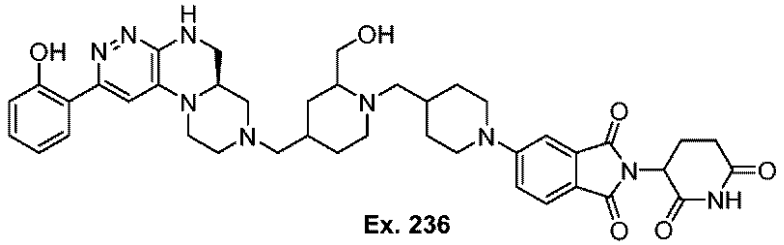
工程６：３－（６－フルオロ－５－（４－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

（Ｓ）－２－（８－（ピペリジン－４－イルメチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（２４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０４ｍＬ、０．４８ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（０．０９ｍＬ、１．６１ｍｍｏｌ）及び１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（６０．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の撹拌溶液を室温で１時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１０２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、４０ｇ）上で移動相：Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ＴＦＡ）／ＡＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（２１ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、収率１７．４％）を白色固体として得た。Ｃ$_{40}$Ｈ$_{49}$ＦＮ$_9$Ｏ$_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝７３８．４；実測値：７３８．２．

【０６８１】

実施例２３６：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（２－（ヒドロキシメチル）－４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化３２４】



Ex. 236

２－（（６ａＳ）－８－（（２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５［ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（２８．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及び１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（４３．０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の溶液に、ＡｃＯＨ（０．０４ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）を３５℃で加えた。２時間後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（４３．４ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を２５℃で更に２時間撹拌した。反応混合物をＣ１８カラ

ム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）で用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（２０．８ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、３４．３％収率）を白色固体として得た。$C_{41}H_{50}N_9O_6$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝７６４．４；実測値：７６４．４．

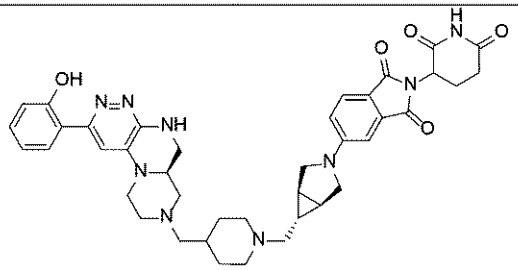
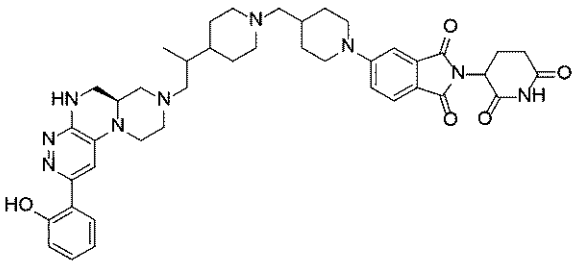
【０６８２】

実施例１５４及び２４９

表３２の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２３６の合成に記載の手順を使用して調製した。

【表３２】

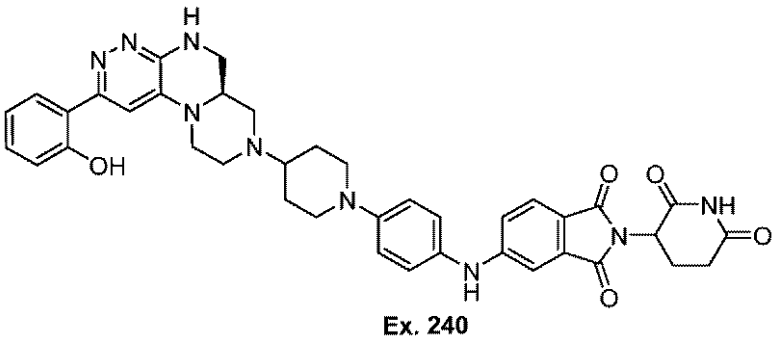
表３２－実施例１５４及び２４９

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ
154	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－（（４－（（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７３２．４	７３２．４
249	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（１－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）プロパン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	７６２．４	７６２．２

【０６８３】

実施例２４０：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（４－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン

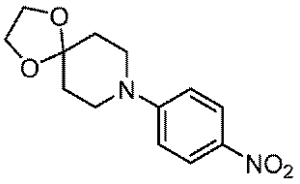
【化３２５】



Ex. 240

工程１：８－（４－ニトロフェニル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン

【化３２６】

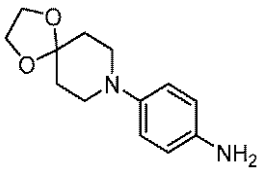


１－フルオロ－４－ニトロベンゼン（１．００ｇ、７．０９ｍｍｏｌ）及び１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４，５］デカン（１．２２ｇ、８．５０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の混合物に、炭酸カリウム（１．９６ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５／１）により精製して、８－（４－ニトロフェニル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン（１．８７ｇ、収率９９％）を得た。$C_{13}H_{17}N_2O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝２６５．１；実測値：２６５．２．

【０６８４】

工程２：４－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］ｄｅｃａｎ－８－イル）ａｎｉｌｉｎｅ

【化３２７】

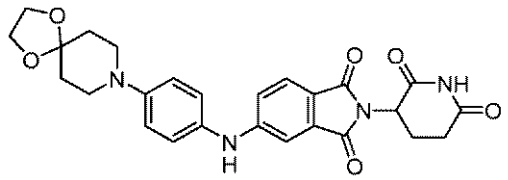


８－（４－ニトロフェニル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン（５００ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）のメタノール（２０ｍＬ）中の混合物に、Ｐｄ／Ｃ（１０％、４０．１ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応容器を水素で３回パージした。次いで、得られた混合物を２０℃で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、４－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）アニリン（５５０ｍｇ、収率９５％）を油状物として得た。$C_{13}H_{19}N_2O_2$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝２３５．１；実測値：２３５．２．

【０６８５】

工程３：５－（（４－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］ｄｅｃａｎ－８－イル）フェニル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化３２８】

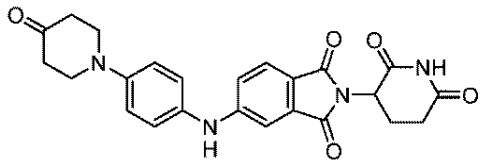


４－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）アニリン（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドール－１，３－ジオン（１４４ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ビフェニル－２－イル（ジシクロヘキシル）ホスフィン（１５．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６７．１ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の混合物に、二酢酸パラジウム（１９．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を窒素で３分間バブリングした。混合物をマイクロ波照射下１００℃で１時間撹拌した。その後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で洗浄し、ＥＡ（２×５０ｍＬ）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で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）によって精製し、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、４０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１８ｍｇ、収率８．６０％）を白色固体として得た。$C_{26}H_{27}N_4O_6$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４９１．２；実測値：４９１．０．

【０６８６】

工程４：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－（４－オキソピペリジン－１－イル）ａｎｉｌｉｎｏ］イソインドール－１，３－ジオン

【化３２９】



水（５ｍＬ）中のギ酸（２．０ｍＬ、５３．０ｍｍｏｌ）の混合物に、５－（（４－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）フェニル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１８．０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を９０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－（４－オキソピペリジン－１－イル）アニリノ］イソインドール－１，３－ジオン（１００ｍｇ、０．０２２４ｍｍｏｌ、収率６１．０％）を得た。$C_{24}H_{23}N_4O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４４７．１７；実測値：４４６．８，４６４．８．

【０６８７】

工程５：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（４－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－［４－（４－オキソピペリジン－１－イル）ａｎｉｌｉｎｏ］イソインドール－１，３－ジオン（１５．０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－２－（６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－２－イル）フェノール（１９．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＡｃＯＨ（１０．１ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。０．５時間後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ

）$_3$（２１．４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を２５℃で一晩撹拌した。反応混合物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、４０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：３０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（３．７ｍｇ、０．００４６ｍｍｏｌ、１３．７％収率）を白色固体として得た。$C_{39}H_{40}N_9O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝７１４．３；実測値：７１４．１．

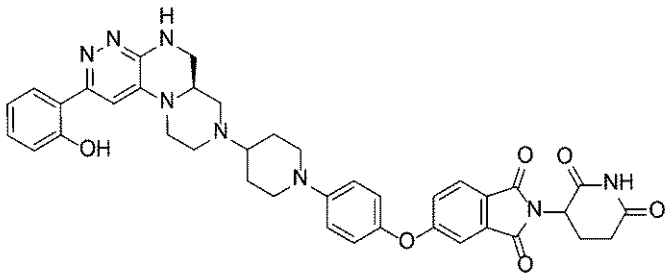
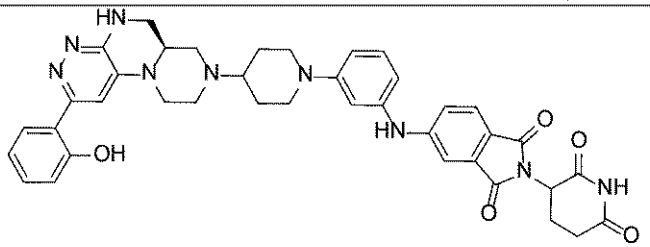
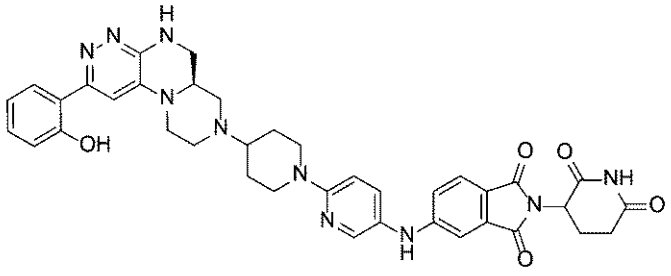
【０６８８】

実施例２４１、２４４及び２５８

表３３の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２３２の合成に記載の手順を使用して調製した。

【表３３】

表３３－実施例２４１、２４４及び２５８

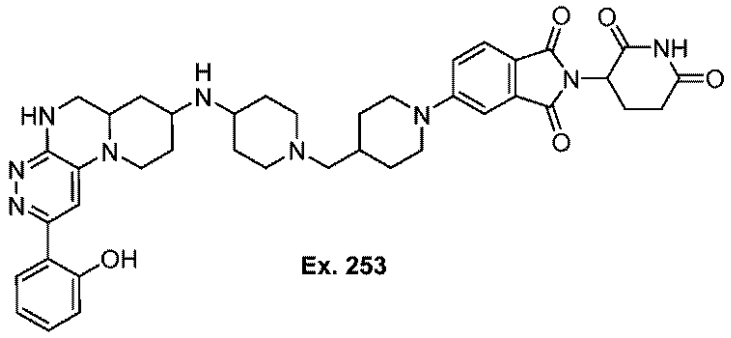
Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ
241	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）フェノキシ）イソインドリン－１，３－ジオン	715．3	715．3
244	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（３－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン	714．3	714．3
258	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（６－（４－（（Ｓ）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ[１’，２’：４，５]ピラジノ[２，３－ｃ]ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン	715．3	715．4

【０６８９】

実施例２５３：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５

Ｈ－ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

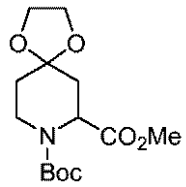
【化３３０】



Ex. 253

工程１：８－（ｔｅｒｔ－ブチル）７－メチル１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－７，８－ジカルボキシレート

【化３３１】

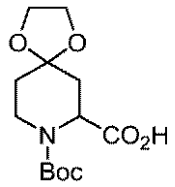


１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル４－オキソピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（１０．０ｇ、３８．９ｍｍｏｌ）、エチレングリコール（８．４４ｇ、１３６ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホン酸（６６９ｍｇ、３．８９ｍｍｏｌ）のトルエン（１５０ｍＬ）中の溶液を一晩還流した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4によって乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラム上でのカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５／１）によって精製して、所望の生成物（６．６０ｇ、２１．９ｍｍｏｌ、収率５６．４％）を黄色油状物として得た。$C_{14}H_{24}NO_6$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３０２．２；実測値：２０２．０（Ｍ＋Ｈ－１００）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ４．７９－４．９７（ｍ，１Ｈ），３．８６－４．００（ｍ，５Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．２６－３．３２（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．３８（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．３９－１．４７（ｍ，９Ｈ）。

【０６９０】

工程２：８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－７－カルボン酸

【化３３２】



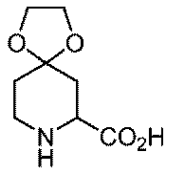
８－（ｔｅｒｔ－ブチル）７－メチル１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－７，８－ジカルボキシレート（６．６０ｇ、２１．９ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ（１．８４ｇ、４３．８ｍｍｏｌ）のメタノール（３６ｍＬ）及び水（１８ｍＬ）中の混合物を２５℃で一晩撹拌した。反応混合物をＥＡで抽出した。１Ｍ　ＨＣｌ溶液を水層に添加してｐＨを約４に調整した。水溶液をＥＡで抽出した。有機相をNa_2SO_4，で乾燥さ

せ、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物（５．８０ｇ、２０．２ｍｍｏｌ、収率９２．２％）を無色の油状物として得た。$C_{13}H_{22}NO_6$に対するＬＣＭＳ計算値：（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝２８８．１；実測値：１８８．０（Ｍ＋Ｈ－１００）．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ４．８４－５．０３（ｍ，１Ｈ），３．８７－４．０７（ｍ，５Ｈ），３．２６－３．３４（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６４－１．８８（ｍ，３Ｈ），１．４５－１．４７（ｍ，９Ｈ）。

【０６９１】

工程３：１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－７－カルボン酸

【化３３３】

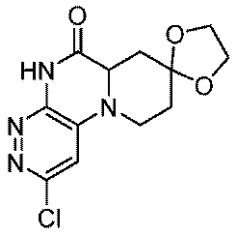


８－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－７－カルボン酸（５．８０ｇ、２０．２ｍｍｏｌ）及びＨＣｌのＤＣＭ（５０ｍＬ）中の１，４－ジオキサン（４Ｍ、３５ｍＬ）中の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－７－カルボン酸をそのＨＣｌ塩として得た（４．１０ｇ、２０．２ｍｍｏｌ、収率９９．８％）。$C_8H_{14}NO_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝１８８．１；実測値：１８８．０．

【０６９２】

工程４：２－クロロ－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロスピロ［ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８，２’－［１，３］ジオキソラン］－６（５Ｈ）－オン

【化３３４】

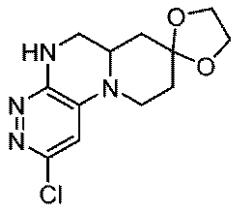


１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（７３５ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２．０９ｇ、６．４１ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（３０．５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１２ｍＬ）中の混合を、マイクロ波反応器内で、１３０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＯＨ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、２－クロロ－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロスピロ［ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８，２’－［１，３］ジオキソラン］－６（５Ｈ）－オン（１１０ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ、収率２３．１％）を黄色固体として得た。$C_{12}H_{14}ClN_4O_3$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝２９７．１；実測値：２９７．０．

【０６９３】

工程５：２－クロロ－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロスピロ［ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８，２’－［１，３］ジオキソラン］

【化３３５】

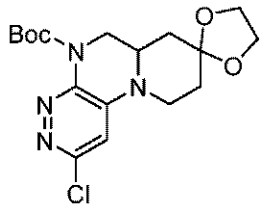


２－クロロ－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロスピロ［ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８，２’－［１，３］ジオキソラン］－６（５Ｈ）－オン（７６０ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）及びBH_3・ＤＭＳ（１０Ｍ、２．５６ｍＬ、２５．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応物をＭｅＯＨ（２ｍＬ）でクエンチし、水で希釈し、ＥＡで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＯＨ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（４３０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、５９．４％収率）を白色固体として得た。$C_{12}H_{16}ClN_4O_2$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝２８３．１；実測値：２８３．０．

【０６９４】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチル４’－クロロスピロ［１，３－ジオキソラン－２，１２’－１，５，６，８－テトラザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン］－８’－カルボキシレート

【化３３６】

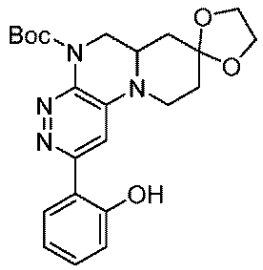


２－クロロ－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロスピロ［ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８，２’－［１，３］ジオキソラン］（４３０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、Et_3N（１．０６ｍＬ、７．６０ｍｍｏｌ）、Boc_2O（０．７ｍＬ、３．０４ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１９．７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の混合物を、２５℃で一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）上でのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（２８０ｍｇ、０．７３１ｍｍｏｌ、収率４８．１％）を白色固体として得た。$C_{17}H_{24}ClN_4O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝３８３．２；実測値：３８３．２．

【０６９５】

工程７：ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロスピロ［ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８，２’－［１，３］ジオキソラン］－５（６Ｈ）－カルボキシレート

【化３３７】

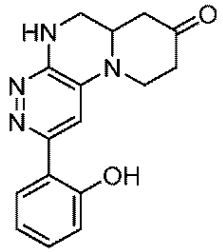


ｔｅｒｔ－ブチル４’－クロロスピロ［１，３－ジオキソラン－２，１２’－１，５，６，８－テトラザトリシクロ［８．４．０．０２，７］テトラデカ－２（７），３，５－トリエン］－８’－カルボキシレート（２８０ｍｇ、０．７３０ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシ－フェニルホウ酸（１１０ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４０４ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)_2Cl_2$（１１９ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の混合物を、マイクロ波反応器内で、１０５℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥＡで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）、所望の生成物（７０．０ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ、収率２１．７％）を白色固体として得た。$C_{23}H_{29}N_4O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４４１．２；実測値：４４１．４．

【０６９６】

工程８：２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－オン

【化３３８】

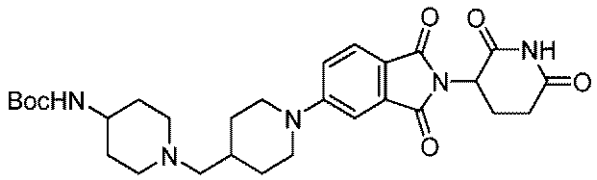


水（１ｍＬ）及びＨＣＯＯＨ（０．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（２－ヒドロキシフェニル）－６ａ，７，９，１０－テトラヒドロスピロ［ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８，２’－［１，３］ジオキソラン］－５（６Ｈ）－カルボキシレート（１０．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、所望の生成物（６．４０ｍｇ、０．０２１６ｍｍｏｌ、収率９５．１％）を白色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。$C_{16}H_{17}N_4O_2$に対するＬＣＭＳ計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：ｍ／ｚ＝２９７．１、実測値：２９７．２．

【０６９７】

工程９：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート

【化３３９】

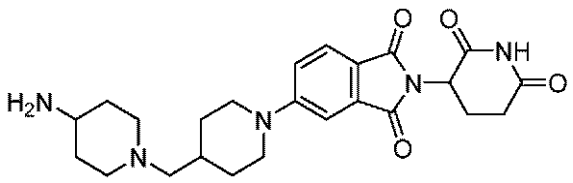


ＤＭＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－ピペリジン－４－イルカルバメート（２０．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－カルバルデヒド（４４．３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＡｃＯＨ（３０．０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。１時間後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（６３．５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を２５℃で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物を、移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＯＨを流速：５０ｍＬ／分で用いるＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上の分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物（６２．０ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ、４４．９％収率）を褐色固体として得た。$C_{29}H_{40}N_5O_6$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝５５４．３；実測値：５５４．２．

【０６９８】

工程１０：５－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

【化３４０】



ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（８６．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．０８ｍＬ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の混合物を２５℃で３時間で撹拌した。揮発性物質を除去し、残留物をＣ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＯＨ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（５２．０ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ、収率７３．８％）を黄色固体として得た。$C_{24}H_{32}N_5O_4$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝４５４．２；実測値：４５４．２．

【０６９９】

工程１１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（２－（２－ヒドロキシフェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン

９９］５－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１０．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０１ｍＬ、０．０４ｍｍｏｌ）、及び２－（２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピリド［１’，２’：４，５－ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－オン（６．５３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＡｃＯＨ（６．６２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。４時間後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（５．５

６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。更に２時間後、揮発性物質を除去し、Ｃ１８カラム（２０～３５μｍ、１００Ａ、８０ｇ）上で移動相：H_2O（０．１％NH_4HCO_3）／ＭｅＣＮ（流速：５０ｍＬ／分）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１．７９ｍｇ、０．００１７１ｍｍｏｌ、７．７８％収率）を黄色固体として得た。$C_{40}H_{48}N_9O_5$に対するＬＣＭＳ計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ＝７３４．４；実測値：７３４．２．

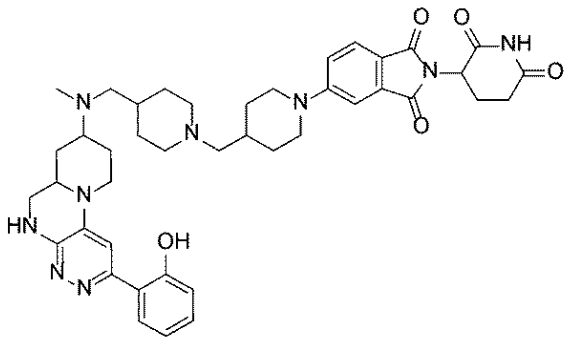
【０７００】

実施例２５４

表３４の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２５３の合成に記載の手順を使用して調製した。

【表３４】

表３４－実施例２５４

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ
254	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（（４－（（（２－（２－ヒドロキシ－フェニル）－６，６ａ，７，８，９，１０－ヘキサヒドロ－５Ｈ－ピリド［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン	762．4	762．2

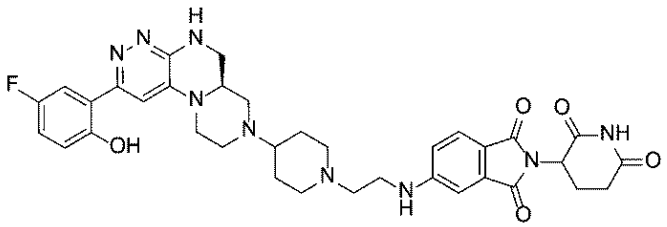
【０７０１】

実施例２４２

表３５の実施例を、適切な中間体を用いて、実施例２１９の合成に記載の手順を使用して調製した。

【表３５】

表３５－実施例２４２

Ex.	構造／名称	計算値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ	実測値（Ｍ＋Ｈ）$^+$ｍ／ｚ
242	 ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（４－（（Ｓ）－２－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－５，６，６ａ，７，９，１０－ヘキサヒドロ－８Ｈ－ピラジノ［１’，２’：４，５］ピラジノ［２，３－ｃ］ピリダジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン	684．3	683．9

【０７０２】

実施例Ａ：酵素活性及び細胞毒性研究

化合物滴定及び細胞培養

化合物をＤＭＳＯに溶解して１０ｍＭストックを作製し、最高濃度１０μＭを維持しながら３倍系列希釈を更に行った。ＮＣＩＨ１６９３及びＮＣＩＨ５２０細胞を、１０％ｖ／ｖ　ＦＢＳ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、カタログ番号：ＳＨ３０９１０．０３）を補充したＰＲＭＩ　１６４０培地（Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｃｅｌｌｇｒｏ、カタログ番号：１０－０４０－ＣＶ）に、週２回１：３に分割することにより維持した。

【０７０３】

Ｉｎ　Ｃｅｌｌ　Ｗｅｓｔｅｒｎ（ＩＣＷ）分析によるＮＣＩＨ１６９３及びＮＣＩＨ５２０細胞におけるＳＭＡＣＲＡ２及びＳＭＡＲＣＡ４タンパク質分解ＤＣ$_{50}$値。

細胞をトリプシン処理し、３万細胞／ウェルを３８４ウェルプレートに播種し、３７℃で１～２時間増殖させた。０．５ｍＭストックからの化合物の８点の３倍連続希釈物を細胞に添加した（デジタルディスペンサーＤ３００－Ｔｅｃａｎを使用して、最高濃度１μＭを維持し、最高分注体積のＤＭＳＯで正規化した）。プレートを３７℃で一晩（最大１８時間）インキュベートした。ＤＭＳＯと共にインキュベートした細胞をビヒクル対照として使用した。

【０７０４】

Ｉｎ　Ｃｅｌｌ　Ｗｅｓｔｅｒｎを実施するために、全てのウェルから培地を除去し、表面に付着した細胞を残した。培地を除去した後、室温で３０分間インキュベートすることによって細胞を４０μＬの４％ホルムアルデヒドでプレート内に固定し、次いで、５０μＬ／ウェルでプレートを５回洗浄することによって洗浄緩衝液（０．１％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００を含む１×ＰＢＳ）で透過処理した。一次抗体で標識する前に、細胞を３０μＬ／ウェルのブロッキング緩衝液（Ｌｉｃｏｒ　Ｏｄｙｓｓｅｙブロッキング緩衝液ＰＢＳ＃９２７－４００００）で室温で３０分間ブロッキングした。ＳＭＡＲＣＡ２又はＳＭＡＲＣＡ４タンパク質を測定するために、細胞を、Ｌｉ－Ｃｏｒ　Ｏｄｙｓｓｅｙブロッキング緩衝液－ＰＢＳ＃９２７－４００００で希釈した２０μＬ／ウェルの抗ＳＭＡＲＣＡ２又はＳＭＡＣＲＡ４抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　ＢＲＭ＃１１９６６Ｓ　１：８００、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　ＢＲＧ＃４９３６０Ｓ　１：８００）で標識し、続いて４℃で一晩インキュベートした。

【０７０５】

翌日、プレートを５０μＬ／ウェルの洗浄緩衝液で５×５分間洗浄して、過剰な一次抗体を全て除去し、次いで、二次抗体及び蛍光ＤＮＡ特異的色素（ヤギ抗ウサギ１：５００ＩＲＤｙｅ－８００ＣＷ＃９２６３２２１１、及びＤＲＡＱ５（商標）１：２０００－＃ａｂ１０８４１０）の混合物から２０μＬを各ウェルに添加した。プレートを、穏やかに揺らしながら室温で１時間インキュベートした。細胞を５０μＬ／ウェルの洗浄緩衝液で５回洗浄し、続いてＤＩ水で最後に１回洗浄し、続いてスキャン前に３７℃のオーブンで１０分間乾燥させた。Ｌｉ－Ｃｏｒ　Ｏｄｙｓｓｅｙ　ＣＬｘイメージングシステムを使用してプレートをスキャンして、７００ｎｍ及び８００ｎｍにおける積分強度を取得した。ＳＭＡＲＣＡシグナルを総細胞数に対して正規化し、次いで、これらの正規化された値を使用して、ＤＭＳＯ対照及び最大阻害に対する分解パーセントを計算した。シグモイド用量反応方程式に基づくＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ４プログラムを使用することによって、ＤＣ$_{50}$を計算した（［阻害剤］対正規化された応答－変数勾配）。

【０７０６】

Ｉｎ　Ｃｅｌｌ　Ｗｅｓｔｅｒｎ分析の結果を以下の表３６に要約する。表３６において、ＤＣ$_{50}$／Ｄｍａｘ％（ＳＭ２＿Ｈ５２０）は、Ｈ５２０細胞における濃度内のＳＭＡＲＣＡ２分解効力／最大ＳＭＡＲＣＡ２分解を指し、ＤＣ$_{50}$／Ｄｍａｘ％（ＳＭ４＿Ｈ５２０）は、Ｈ５２０細胞において試験された濃度内のＳＭＡＲＣＡ４分解効力／最大ＳＭＡＲＣＡ４分解を指す。

【０７０７】

表３６において、Ａ＝ＤＣ$_{50}$＜０．１μＭ及びＢ＝０．１μＭ≦ＤＣ$_{50}$＜１μＭである。表３において、Ａ＝Ｄｍａｘ＞７５％及びＢ＝５０％＜Ｄｍａｘ≦７５％である。表３において、ＮＡ＝該当なしである。

【表３６】

表３６－実施例Ａの生物学的データ

実施例	DC_{50}／D_{max}%（SM2＿H520）	DC_{50}／D_{max}%（SM4＿H520）
1	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
2	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
3	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
4	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
5	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
6	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
7	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
8	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
9	Ａ／Ａ	Ａ／Ｂ
10	Ａ／Ａ	Ａ／Ｂ
11	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
12	Ａ／Ａ	Ａ／Ｂ
13	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
14	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
15	Ａ／Ｂ	該当なし
16	Ａ／Ａ	Ａ／Ｂ
17	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
18	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
19	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
20	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
21	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
22	Ａ／Ａ	Ａ／Ａ
23	Ａ／Ａ	該当なし

【０７０８】

実施例Ｂ：ＳＭＡＲＣＡ２　ＨｉＢｉＴ及びＳＭＡＲＣＡ４　ＨｉＢｉＴ分解アッセイ

ＳＭＡＲＣＡ２／４－ＨｉＢｉＴノックイン細胞の調製

ＬｇＢｉＴ発現ＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＳＭＡＲＣＡ２のＨｉＢｉＴペプチドノックインを、Ｐｒｏｍｅｇａに記載されているようなＣＲＩＳＰＲ媒介タグ付けシステムによって行った。Ｃ末端ＳＭＡＲＣＡ２上のホモ接合性ＨｉＢｉＴノックインをサンガー配列によって確認した。ＳＭＡＲＣＡ２－ＨｉＢｉＴノックインＨｅｌａモノクローナル細胞（ＣＳ３０２３６６）及びＳＭＡＲＣＡ４－ＨｉＢｉＴノックインＨｅｌａモノクローナル細胞（ＣＳ３０２３２２６）をＰｒｏｍｅｇａから購入した。ヘテロ接合性ＨｉＢｉＴノックインは、ＳＭＡＲＣＡ　２－ＨｉＢｉＴ及びＳＭＡＲＣＡ　４－ＨｉＢｉＴモノクローナル細胞の両方においてサンガー配列によって確認された。

【０７０９】

ＨｅＬａ細胞におけるＳＭＡＲＣＡ２　ＨｉＢｉＴ及びＳＭＡＲＣＡ４　ＨｉＢｉＴ分解アッセイ

調製したＨｅｌａ－ＳＭＡＲＣＡ２－ＨｉＢｉＴ細胞又はＨｅｌａ－ＳＭＡＲＣＡ４－ＨｉＢｉＴ細胞の１０ｕｌアリコート（１：１の細胞：トリパンブルー（＃１４５００１３、Ｂｉｏ－Ｒａｄ）の比）を細胞計数スライド（＃１４５－００１１、Ｂｉｏ－Ｒａｄ）上に分注し、細胞計数器（ＴＣ２０、Ｂｉｏ－Ｒａｄ）を使用して細胞密度及び細胞生存率を得る。適切な容量の再懸濁細胞を培養フラスコから取り出して、２０μＬ／ウェルで２５００細胞／ウェルを収容する。Ｈｅｌａ－ＨｉＢｉＴ細胞を５０ｍＬコニカル（＃４３０２９０、Ｃｏｒｎｉｎｇ）に移す。卓上遠心分離機（ＳＰＩＮＣＨＲＯＮ　１５，Ｂｅｃｋｍａｎ）を用いて１０００ｒｐｍで５分間スピンダウンする。上清を廃棄し、細胞ペレットを、１０％ＦＢＳ（Ｆ２４２２－５００ＭＬ、Ｓｉｇｍａ）及び１×ペニシリン／ストレプトマイシン（２００ｇ／Ｌ）（３０－００２－ＣＩ、Ｃｏｒｎｉｎｇ）を含有する改変ＥＭＥＭ（＃３０－２００３、ＡＴＣＣ）細胞培養培地に、１２５，０００細胞／ｍＬの細胞密度まで再懸濁する。層流キャビネット内のＭｕｌｔｉｄｒｏｐ　Ｃｏｍ

ｂｉ（＃５８４０３１０、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）上の標準カセット（＃５０９５０３７２、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、３８４ウェルＴＣ処理プレート（＃１２－５６５－３４３、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）においてウェル当たり２０μＬの再懸濁したＨｅｌａ－ＨｉＢｉｔ細胞を分注する。デジタル液体ディスペンサー（Ｄ３００Ｅ、Ｔｅｃａｎ）を使用して、試験化合物をプレート上に分注する。プレートを、加湿した組織培養物インキュベーター中、３７℃で１８時間インキュベートする。Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ　Ｃｏｍｂｉで小型チューブカセット（＃２４０７３２９５、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、調製した２０μＬのＮａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ＨｉＢｉＴ溶解検出緩衝液（Ｎ３０５０、Ｐｒｏｍｅｇａ）を３８４ウェルプレートの各ウェルに添加し、室温で３０～６０分間インキュベートする。３８４ウェル超高感度発光モードを使用してマイクロプレートリーダー（Ｅｎｖｉｓｉｏｎ　２１０５、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）でプレートを読み取る。生データファイル及び化合物情報報告は、集中データレイクに掃引され、ＴｅｔｒａＳｃｉｅｎｃｅ，Ｉｎｃ．によって設計された自動スクリプトを使用してデコンボリューションされる。データ分析、カーブフィッティング及び報告は、Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ　Ｕｌｔｒａモジュールを使用してＤｏｔｍａｔｉｃｓ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　Ｓｕｉｔｅで行われる。

【０７１０】

結果を以下の表３７に要約する。表３７においてＡ＝ＩＣ$_{50}$又はＤＣ$_{50}$＜０．０１μＭであり、Ｂ＝０．０１μＭ≦ＩＣ$_{50}$又はＤＣ$_{50}$＜０．１μＭであり、Ｃ＝０．１μＭ≦ＩＣ$_{50}$又はＤＣ$_{50}$＜１μＭであり、Ｄ＝ＩＣ$_{50}$又はＤＣ$_{50}$≧１μＭであり、又はＡ＝Ｄ$_{max}$＞８５％であり、Ｂ＝７５％＜Ｄ$_{max}$≦８５％であり、Ｃ＝５０％＜Ｄ$_{max}$≦７５％であり、Ｄ＝Ｄ$_{max}$≦５０％である。

【表３７－１】

表３７－実施例Ｂの生物学的データ

実施例番号	HeLa_HiBit－SM2 DC_{50}(nM)	HeLa－HiBit－SM2 Dmax(%)	HeLa－HiBit－SM4 DC_{50}(nM)	HeLa－HiBit－SM4 Dmax(%)
24	A	A	A	B
25	A	A	A	B
26	A	A	A	A
27	A	C	A	C
28	A	A	A	B
29	A	A	A	A
30	A	A	A	A
31	A	A	A	A
32	A	A	A	A
33	A	A	A	B
34	A	A	A	A
35	A	B	A	C
36	A	A	A	B
37	A	A	A	A
38	A	A	A	A
39	A	A	A	C
40	A	C	A	C
41	A	A	A	A
42	A	A	A	C
43	A	A	A	C
44	A	B	A	C
45	A	A	A	A
46	A	A	A	A
47	A	A	A	C
48	A	A	A	B
49	A	A	A	B
50	A	A	A	B
51	A	A	A	C
52	A	A	A	B
53	A	B	A	C
54	A	B	B	C
55	B	C	B	B
56	A	C	B	B
57	A	C	A	D
58	A	C	B	D
59	A	B	B	B
60	A	D	A	D
61	A	D	A	D
62	A	A	A	A
63	A	A	A	A
64	A	A	A	B
65	A	A	A	A
66	A	A	A	A
67	A	C	A	C
68	A	A	B	A
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	B	A	B
72	A	B	A	C
73	A	B	A	C
74	A	A	A	A
75	A	B	A	B
76	A	A	A	A
77	A	A	A	A
78	A	A	A	A

【表３７－２】

（表３７の続き）

実施例番号	HeLa_HiBit－SM2 DC_{50}（nM）	HeLa－HiBit－SM2 Dmax（%）	HeLa－HiBit－SM4 DC_{50}（nM）	HeLa－HiBit－SM4 Dmax（%）
79	A	B	A	B
80	A	A	A	A
81	A	B	A	B
82	A	B	A	C
83	A	A	A	B
84	A	A	A	B
85	A	A	A	B
86	A	A	B	C
87	A	B	B	B
88	A	A	A	A
89	A	B	A	C
90	A	C	B	C
91	A	A	B	C
92	A	A	A	B
93	A	A	A	A
94	A	C	A	C
95	A	A	A	B
96	A	C	B	D
97	A	B	B	C
98	A	B	A	A
99	A	A	B	B
100	A	B	B	B
101	A	B	B	B
102	A	A	A	B
103	A	B	B	B
104	A	A	A	B
105	A	A	A	A
106	A	A	A	B
107	A	A	B	B
108	A	A	A	A
109	A	A	A	A
110	A	A	B	B
111	A	C	B	C
112	A	A	A	B
113	A	D	B	C
114	A	A	A	B
115	A	C	A	C
116	A	B	A	C
117	A	B	B	D
118	A	A	B	A
119	A	A	A	A
120	A	A	B	A
121	A	A	B	B
122	B	A	B	B
123	A	B	A	B
124	A	C	A	C
125	A	B	A	B
126	A	A	A	B
127	A	A	A	B
128	A	A	A	A
129	A	A	A	A
130	A	A	A	A
131	A	A	A	A
132	A	A	A	B
133	A	C	A	C

【表３７－３】

（表３７の続き）

実施例番号	HeLa_HiBit－SM2 DC_{50}（nM）	HeLa－HiBit－SM2 Dmax（%）	HeLa－HiBit－SM4 DC_{50}（nM）	HeLa－HiBit－SM4 Dmax（%）
134	A	B	A	C
135	A	B	A	C
136	A	A	A	A
137	A	C	B	C
138	A	A	A	A
139	A	A	A	A
140	A	B	A	B
141	A	B	B	C
142	A	B	B	C
143	A	A	B	B
144	A	B	A	B
145	A	B	B	B
146	A	A	A	A
147	A	A	A	A
148	A	A	A	A
149	A	C	B	C
150	A	A	A	A
151	A	B	B	C
152	A	C	A	C
153	A	C	B	B
154	A	C	A	C
155	A	A	A	A
156	B	B	B	C
157	A	B	B	C
158	A	A	A	A
159	A	A	A	C
160	A	B	A	C
161	A	A	A	A
162	A	A	A	A
163	A	A	A	A
164	A	A	A	B
165	A	B	A	B
166	A	A	A	A
167	A	A	A	A
168	A	A	A	B
169	A	B	B	B
170	A	A	A	A
171	A	A	A	A
172	A	B	A	C
173	A	B	B	C
174	A	A	A	A
175	A	A	A	A
176	A	A	B	C
177	A	A	A	C
178	A	A	A	B
179	A	C	A	C
180	A	B	A	B
181	A	A	A	A
182	A	A	B	C
183	A	A	A	B
184	A	A	A	A
185	A	B	A	C
186	A	B	A	C
187	A	C	A	C
188	A	A	A	B

【表３７－４】

（表３７の続き）

実施例番号	HeLa_HiBit－SM2 DC_{50}（nM）	HeLa－HiBit－SM2 Dmax（%）	HeLa－HiBit－SM4 DC_{50}（nM）	HeLa－HiBit－SM4 Dmax（%）
189	A	B	A	B
190	A	B	A	B
191	A	C	B	B
192	A	C	A	D
193	A	B	B	C
194	A	A	A	B
195	A	C	B	C
196	A	B	B	C
197	A	A	A	B
198	A	A	A	C
199	A	A	A	C
200	A	B	A	C
201	A	A	A	A
202	A	A	B	B
203	A	A	A	A
204	A	B	B	B
205	A	A	B	B
206	A	A	B	C
207	A	C	B	D
208	A	B	A	C
209	A	A	A	A
210	A	A	A	B
211	A	A	A	A
212	A	A	A	A
213	A	A	A	A
214	A	B	A	C
215	A	C	B	C
216	A	A	A	C
217	A	A	A	A
218	A	A	A	B
219	A	C	B	D
220	A	B	A	B
221	A	B	A	C
222	A	C	C	D
223	A	B	A	B
224	A	B	A	B
225	A	A	A	A
226	A	A	A	B
227	A	C	B	C
228	A	A	A	A
229	A	A	A	A
230	A	A	A	A
231	A	A	A	A
232	A	A	A	A
233	A	A	A	A
234	A	A	A	A
235	A	A	A	A
236	A	A	A	B
237	A	A	A	B
238	A	A	A	B
239	A	A	A	C
240	A	B	A	B
241	A	C	B	B
242	A	A	A	A
243	A	A	A	A

【表３７－５】

（表３７の続き）

実施例番号	HeLa_HiBit－SM2 DC_{50}（nM）	HeLa－HiBit－SM2 Dmax（%）	HeLa－HiBit－SM4 DC_{50}（nM）	HeLa－HiBit－SM4 Dmax（%）
244	A	B	B	B
245	A	C	B	C
246	A	B	A	C
247	A	A	A	A
248	A	A	A	A
249	A	A	A	A
250	A	A	A	A
251	A	A	A	A
252	A	A	A	A
253	A	C	B	C
254	A	C	B	B
255	B	B	C	D
256	B	C	B	C
257	A	A	A	A
258	A	C	B	C
258	A	A	A	B
259	A	A	A	B
260	A	B	B	B
261	A	A	B	B
262	A	A	A	A
263	A	D	B	D
264	A	A	A	B
265	A	B	B	B
266	A	A	A	A
267	A	A	A	B
268	A	B	A	C
269	A	B	B	C
270	A	A	A	A
271	A	A	A	A
272	A	A	B	B
273	A	A	A	B
274	A	A	A	C
275	A	B	A	B
276	A	A	A	A
277	A	A	A	C
278	A	A	A	A
279	A	A	A	C
280	A	A	A	B
281	A	B	B	D
282	A	A	A	B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/058424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/14 C07D487/14 C07D519/00 A61P35/00 A61K31/4375
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)
A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/105518 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]) 30 June 2016 (2016-06-30)	1-50, 53-64, 66-72
A	claim 4 page 57, line 19	51,52,65
A	WO 2019/195201 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC [US]; GENENTECH INC [US]) 10 October 2019 (2019-10-10) cited in the application claim 1	1-72
X,P	WO 2021/133917 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC [US]) 1 July 2021 (2021-07-01) claim 2; compounds II-a-7 page 132; compound I_120	1-72

-/--

[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
18 January 2022	27/01/2022

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	Gutke, Hans-Jürgen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/058424

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2021/252666 A1 (PRELUDE THERAPEUTICS INC [US]; COMBS ANDREW PAUL [US]) 16 December 2021 (2021-12-16) claims 3, 12	1-72

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/058424

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016105518 A1	30-06-2016	CN 107257800 A	17-10-2017
		EP 3256470 A1	20-12-2017
		JP 6815318 B2	20-01-2021
		JP 6970802 B2	24-11-2021
		JP 2018502097 A	25-01-2018
		JP 2021020957 A	18-02-2021
		US 2018009779 A1	11-01-2018
		US 2019071415 A1	07-03-2019
		US 2020317635 A1	08-10-2020
		WO 2016105518 A1	30-06-2016
WO 2019195201 A1	10-10-2019	AU 2019249849 A1	01-10-2020
		BR 112020020196 A2	26-01-2021
		CA 3094305 A1	10-10-2019
		CL 2020002546 A1	29-01-2021
		CN 112166114 A	01-01-2021
		CO 2020013762 A2	18-01-2021
		CR 20200527 A	09-04-2021
		EP 3774789 A1	17-02-2021
		JP 2021520350 A	19-08-2021
		KR 20210005037 A	13-01-2021
		PE 20212108 A1	04-11-2021
		PH 12020500663 A1	07-06-2021
		SG 11202008898U A	29-10-2020
		US 2019300521 A1	03-10-2019
		WO 2019195201 A1	10-10-2019
WO 2021133917 A1	01-07-2021	NONE	
WO 2021252666 A1	16-12-2021	NONE	

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）
C07D 519/00	*(2006.01)*	C07D	519/00	311	
C07D 487/16	*(2006.01)*	C07D	487/16		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．ＴＲＩＴＯＮ

(72)発明者　ルー，リアン
アメリカ合衆国１９７０７デラウェア州ホッケシン、サンフラワー・サークル６０５

(72)発明者　コームズ，アンドリュー ポール
アメリカ合衆国１９３４８ペンシルベニア州ケネット・スクエア、ワワセット・ロード９３９

(72)発明者　バッシュ，コリー ハワード
アメリカ合衆国１９９４０デラウェア州デルマー、オーク・ブランチ・ロード１４４５６

(72)発明者　シェティ，ルパ
アメリカ合衆国１９４２２ペンシルベニア州ブルー・ベル、アンバーリー・ドライブ７１２

(72)発明者　ダイ，チャオフォン
アメリカ合衆国１９７０７デラウェア州ホッケシン、ブラックバード・ドライブ５１３

(72)発明者　バーシュ，クレア ラソール
アメリカ合衆国１９３４２ペンシルベニア州グレン・ミルズ、コベントリー・レイン２３０９

(72)発明者　ローズ，ジョン エイ
アメリカ合衆国１９７０２デラウェア州ニューアーク、シェリン・ドライブ１０

(72)発明者　ロス，ダニエル ジュリー ビーム
アメリカ合衆国１９８０５デラウェア州ウィルミントン、ノース・バンクロフト・パークウェイ１１０９

(72)発明者　メイ，ソン
アメリカ合衆国１９８０８デラウェア州ウィルミントン、モネ・サークル１５１

Ｆターム（参考）　4C050　AA01 AA02 BB04 BB08 CC08 DD02 EE05 FF05 GG01 HH04
4C072　MM01 MM02 UU01
4C086　AA01 AA02 AA03 CB09 MA02 MA05 NA14 ZB26 ZB27