

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7557230号
(P7557230)

(45)発行日 令和6年9月27日(2024.9.27)

(24)登録日 令和6年9月18日(2024.9.18)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 17/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/10

A 6 1 P 17/14 (2006.01)

A 6 1 P 17/14

請求項の数 12 (全208頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-504497(P2023-504497)

(86)(22)出願日 令和3年7月19日(2021.7.19)

(65)公表番号 特表2023-535054(P2023-535054
A)

(43)公表日 令和5年8月15日(2023.8.15)

(86)国際出願番号 PCT/KR2021/009287

(87)国際公開番号 WO2022/019597

(87)国際公開日 令和4年1月27日(2022.1.27)

審査請求日 令和5年2月7日(2023.2.7)

(31)優先権主張番号 10-2020-0089940

(32)優先日 令和2年7月21日(2020.7.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)

(73)特許権者 523023638

ユービックス セラピューティクス イン
コーポレイテッドUBIX THERAPEUTICS ,
INC .大韓民国 ソウル ソンパ - グ ボブウォ
ン - ロ 11 - ギル 7 シードン 151
2ホ1512ho , Cdong , 7 , B
eobwon - ro 11 - gil , S
ongpa - gu , Seoul , Re
public of Korea

(74)代理人 110002952

弁理士法人鷲田国際特許事務所

(72)発明者 イ ソン ヒ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アンドロゲン受容体分解用化合物及びその医薬用途

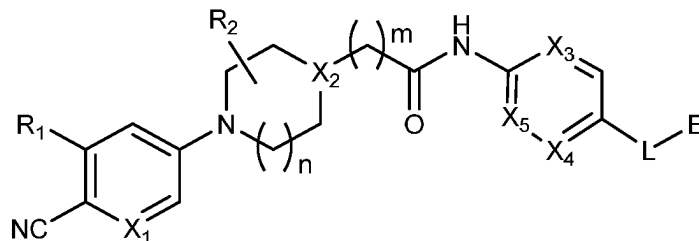
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記化学式1の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【化1】

〔化学式1〕



10

前記化学式1において、

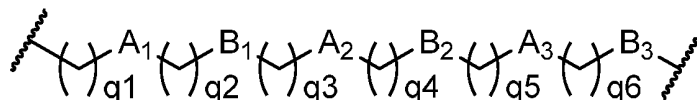
R₁は、H、C₁-6アルキル、ハロゲン、ハロC₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、またはハロC₁-6アルコキシであり、R₂は、H、C₁-4アルキル、ハロゲン、またはハロC₁-4アルキルであり、X₁、X₃、X₄及びX₅は、それぞれ独立して、CHまたはNであり、X₂は、C R₃であり、ここで、R₃はH、C₁-6アルキル、ハロゲン、ハロC₁-6

20

アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、または $-OH$ であり、
 n は、0、1 または 2 であり、
 m は、0 または 1 であり、
 L は、下記化学式 2 であり、

【化 2】

〔化学式 2〕



10

前記化学式 2 において、

A_1 、 A_2 及び A_3 は、それぞれ独立して、直接結合、 $-O-$ 、 $-N(R_4)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CC-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)CH_2NH-$ 、または $-C(O)CH_2O-$ であり、ここで、 R_4 は H 、 $C_1 - 6$ アルキル、またはハロ $C_1 - 6$ アルキルであり、

B_1 、 B_2 及び B_3 は、それぞれ独立して、直接結合、 $C_3 - 12$ シクロアルキル、ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリールであり、これらは選択的に一つまたは二つ以上の水素が $C_1 - 6$ アルキル、ハロゲン、ハロ $C_1 - 6$ アルキル、または $-OH$ で置換され、

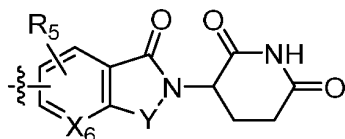
$q_1 \sim q_6$ は、それぞれ独立して、0 ~ 6 の整数であり、

20

E は、下記化学式 3 または 4 であり、

【化 3】

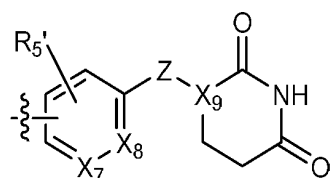
〔化学式 3〕



【化 4】

30

〔化学式 4〕



前記化学式 3 及び 4 において、

X_6 、 X_7 、 X_8 及び X_9 は、それぞれ独立して、 CH または N であり、

Y は、 $-C(R_6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_6)_2-C(R_6')_2-$ 、 $-C(R_6)=C(R_6')$ 、 $-C(R_6)=N-$ 、 $-N=C(R_6)-$ 、または $-N=N-$ であり、

40

Z は、直接結合、 $-C(R_6)_2-$ 、 $-N(R_6)-$ 、 $-O-$ 、または $-C(O)NH-$ であり、

R_5 及び R_5' は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 - 4$ アルキル、ハロゲン、ハロ $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、またはハロ $C_1 - 4$ アルコキシであり、

R_6 及び R_6' は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 - 4$ アルキル、ハロゲン、ハロ $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、またはハロ $C_1 - 4$ アルコキシである。

【請求項 2】

前記化学式 1 において、

R_1 は、 H 、 $C_1 - 6$ アルキル、ハロゲン、またはハロ $C_1 - 6$ アルキルであり、

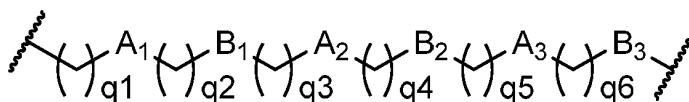
50

R_2 は、H または C_{1-2} アルキルであり、
 X_1 、 X_3 、 X_4 及び X_5 は、それぞれ独立して、C または N であり、
 X_2 は、 C_{R_3} であり、ここで、 R_3 は H、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、または -OH
 であり、
 n は、0、1 または 2 であり、
 m は、0 または 1 であり、
 L は、下記化学式 2 であり、

【化 5】

[化学式 2]

10



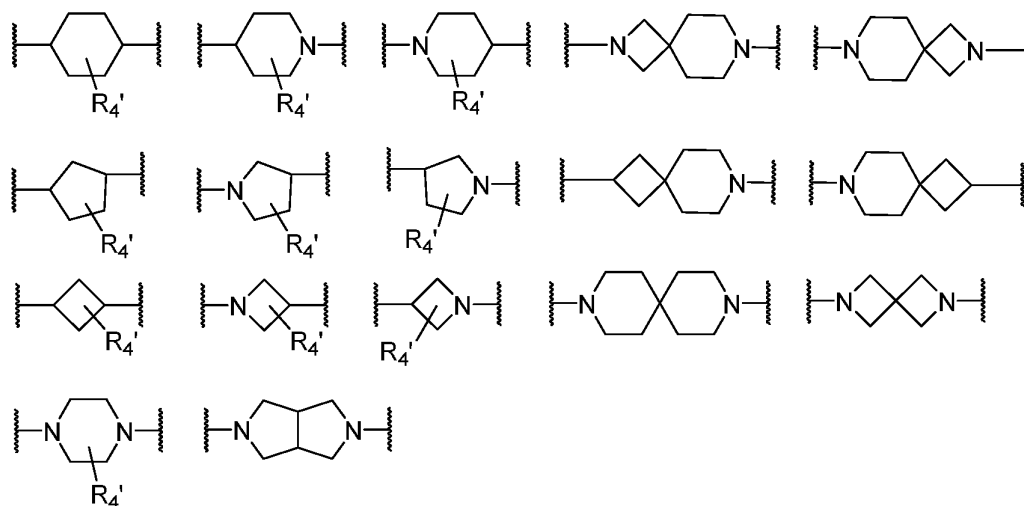
前記化学式 2 において、

A_1 、 A_2 及び A_3 は、それぞれ独立して、直接結合、-O-、-N(R_4)-、-C(O)-、-CC-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-C(O)CH₂NH-、または -C(O)CH₂O- であり、ここで、 R_4 は H または C_{1-6} アルキルであり、

B_1 、 B_2 及び B_3 は、それぞれ独立して、直接結合、または下記置換基のうちのいずれか一つであり、

20

【化 6】



30

ここで、 R_4' は、それぞれ独立して H、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ハロゲンまたは -OH であり、

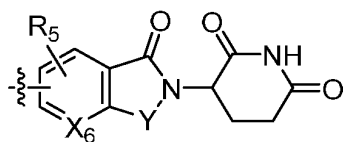
$q_1 \sim q_6$ は、それぞれ独立して、0 ~ 4 の整数であり、

40

E は、下記化学式 3 または 4 であり、

【化 7】

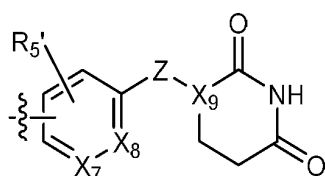
[化学式 3]



50

【化 8】

〔化学式 4〕



前記化学式 3 及び 4 において、

X_6 、 X_7 、 X_8 及び X_9 は、それぞれ独立して、 CH または N であり、

Y は、 $-C(R_6)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-N=N-$ であり、

Z は、直接結合、 $-N(R_6)-$ 、または $-C(O)NH-$ であり、

R_5 及び R_5' は、それぞれ独立して、 H 、 C_1-4 アルキル、ハロゲン、ハロ C_1-4 アルキル、または C_1-4 アルコキシであり、

R_6 は、それぞれ独立して、 H 、 C_1-4 アルキル、またはハロ C_1-4 アルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

前記化学式 1 において、

R_1 は、ハロゲンまたはハロ C_1-6 アルキルであり、

R_2 は、 H であり、

X_1 は、 N または CH であり、

X_3 、 X_4 及び X_5 は、 N 、 CH 及び CH ； N 、 N 及び CH ；または CH 、 N 及び N の組み合わせであり、

X_2 は、 CR_2 であり、ここで、 R_2 は H 、 F または CH_3 であり、

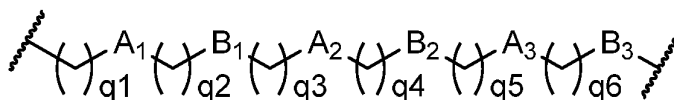
n は、1 であり、

m は、0 であり、

L は、化学式 2 であり、

【化 9】

〔化学式 2〕



前記化学式 2 において、

A_2 は、直接結合であり、 A_1 及び A_3 は、それぞれ独立して、直接結合または $-O-$ であり、

B_1 、 B_2 及び B_3 は、それぞれ独立して、直接結合、または下記置換基のうちのいずれか一つであり、

10

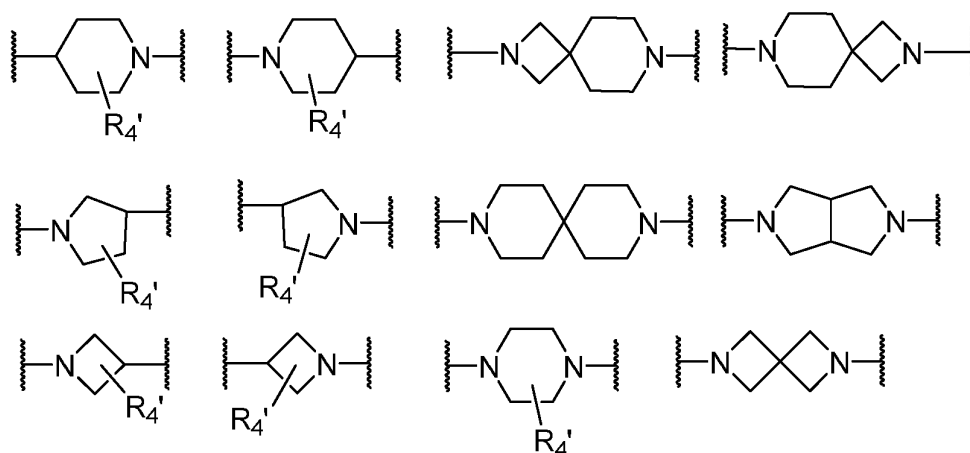
20

30

40

50

【化 1 0】

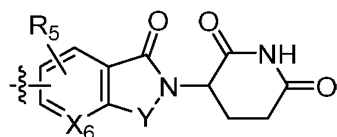


10

ここで、 R_4' は、それぞれ独立して、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、
 $q_1 \sim q_6$ は、それぞれ独立して、0～2の整数であり、
 Eは、下記化学式3であり、

【化 1 1】

〔化学式 3〕



20

前記化学式3において、

X_6 は、CHまたはNであり、

Yは、 $-C(O)-$ または $-CH_2-$ であり、

R_5 は、Hまたはハロゲンである、請求項2に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 4】

前記化合物が、下記化合物のうちのいずれか一つである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

40

50

【表 1】

化合物 番号	IUPAC名
1	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
2	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
3	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)オキソ)エチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
4	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
5	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)グリニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
6	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
7	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
8	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド
9	1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(5-(4-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
10	1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(5-(4-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド
11	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
12	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
13	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

20

30

40

50

[illegible]

40

【表 3】

	3-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
27	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((4-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
28	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((4-((3R)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
29	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((4-((3S)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	10
30	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((4-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
31	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((2R)-4-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
32	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((3R)-4-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	20
33	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
34	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
35	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	30
36	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
37	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((3S)-1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
38	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((3S)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-	40

【表 4】

	2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
39	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(((3R)-1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
40	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((3R)-4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
41	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((2R)-4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	10
42	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((2R)-4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
43	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((2R)-4-(1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
44	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((2R)-4-((1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	20
45	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((2S)-4-(1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
46	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((2S)-4-((1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
47	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((3R)-4-((1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	30
48	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((3S)-4-((1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
49	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
50	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-((7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
51	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((7-(2-(2,6-ジオキ	40

10

20

30

40

50

【表 5】

	ソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボキサミド
52	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((7-(3-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロベンゾ[d][1, 2, 3]トリアジン-7-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
53	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((7-(3-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロベンゾ[d][1, 2, 3]トリアジン-6-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
54	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド
55	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボキサミド
56	2-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-N-(5-(4-((7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド
57	1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(5-(4-((7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
58	1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(5-(4-((7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド
59	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-(4-((7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
60	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(6-(4-((7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
61	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((3S)-3-((7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
62	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((3R)-3-((7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
63	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-7-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキ

10

20

30

40

50

【表 6】

	サミド
64	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(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)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
65	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((2-(3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-メトキシベンゾイル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
66	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
67	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
68	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((9-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
69	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-((9-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
70	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
71	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
72	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド
73	1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
74	1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド
75	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
76	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 7】

77	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((3-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
78	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((3-(4-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
79	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((3-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
80	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((3-((4-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
81	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
82	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((3S)-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)メチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
83	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((3R)-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)メチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
84	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
85	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((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)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
86	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
87	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
88	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド
89	1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 8】

90	1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド
91	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
92	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
93	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
94	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
95	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
96	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(2-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
97	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(3-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
98	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(3-(4-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
99	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
100	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
101	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(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)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
102	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)

10

20

30

40

50

【表 9】

	(メチル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
105	5-(4-(4-((1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド
106	5-(4-((4-((1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド
107	5-(4-(2-(1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド
108	5-(4-(((R)-4-((1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド
109	5-(4-(((S)-4-((1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド
110	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
111	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(6-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アミノ)ヘキサノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
112	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-(6-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アミノ)ヘキサノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
113	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(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)オキソ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
114	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-(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)オキソ)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
115	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)オキソ)ブチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
116	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(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)オキソ)ブチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
117	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(((1-(2-(2,6-

10

20

30

40

50

40

	ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)ビペリジン-4-イル) オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4-カルボキサミド
118	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-(2-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン -3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)ビペリジン-4-イル)オキシ)エチル) ピペラジン-1-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4-カルボキサミド
119	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(1-(2-(2,6-ジ オキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)ビペリジン-4-イル)エ チル)ピペラジン-1-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4-カルボキサミド
120	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-(2-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン -3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)ビペリジン-4-イル)エチル)ピペラジ ン-1-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4-カルボキサミド
121	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(7-((1-(2-(2,6-ジオキ ソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)ビペリジン-4-イル)メチ ル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4-カルボ キサミド
122	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(7-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン- 3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)ビペリジン-4-イル)メチル)-2, 7-ジ アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4-カルボキサミド
123	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(7-((1-(2-(2,6-ジオキ ソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチ ル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4-カルボ キサミド
124	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(7-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン- 3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)-2, 7-ジ アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4-カルボキサミド
125	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(7-(((3R)-1-(2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イ ル)メチル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4- カルボキサミド
126	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(7-(((3S)-1-(2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イ ル)メチル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4- カルボキサミド
127	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-((1-(2-(2,6-ジオキ ソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)ビペリジン-4-イル)メチ ル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4-カルボ キサミド
128	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-((1-(2-(2,6-ジオキ ソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチ ル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4-カルボ キサミド
129	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(1-(2-(2,6-ジオキ ソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)ビペリジン-4-カルボニ ル)-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4-カルボ キサミド
130	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((1-((2-(2,6-ジオ オキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキサソインドリン-5-イル)グリシル)ビペリジン-4- イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ビリジン-2-イル)ビペリジン-4-カルボキサミド
131	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオ

【表 1 1】

	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)エチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
132	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)エチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
133	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(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)エチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
134	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-(7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)プロプ-1-イン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
135	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
136	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド
137	1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(5-(4-((7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
138	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(7-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
139	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
140	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(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)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
141	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(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)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキサミド
142	1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(5-(4-((4-(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)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
143	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((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)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
144	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((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)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペ

10

20

30

40

50

【表 1 2】

	リジン-4-カルボキサミド
145	1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(5-(4-((4-((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)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
146	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)オキソ)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
147	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)オキソ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
148	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)オキソ)ピペリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
149	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)オキソ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
150	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
151	1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
152	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
153	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
154	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
155	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
156	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
157	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
158	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((3R)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 3】

[illegible]

10

20

30

40

【表 1 4】

174	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((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)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
175	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(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)エトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
176	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(4-(2-((3-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
177	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(2-((3-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	10
178	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキソ)ピペリジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
179	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((4-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
180	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)オキソ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	20
181	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	20
182	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
183	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
184	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((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)-3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	30
185	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
186	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((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)-3-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
187	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-((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)オキソ)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
188	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((4-((4-(2-(2,6-ジオ	40

40

	キノスピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジ ン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ビリジンを-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシ サミド
189	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(4-((4-(2-(2, 6- ジオキソピペリジン-3-イル))-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラ ジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エチル)ビリジンを-2-イル)ピペリジン-4-カル ボキサミド
190	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((4-((4-(2-(2, 6- ジオキソピペリジン-3-イル))-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ビリジンを-2-イル)ピペリジン-4- -カルボキサミド
191	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((4-((4-(2-(2, 6- ジオキソピペリジン-3-イル))-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラ ジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ビリジンを-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
192	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2, 6-ジ オキソピペリジン-3-イル))-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジ ン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ビリジンを-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
193	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(2-(4-(2-(2, 6- ジオキソピペリジン-3-イル))-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル) エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ビリジンを-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
194	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(2-(4-(2-(2, 6- ジオキソピペリジン-3-イル))-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラ ジン-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ビリジンを-2-イル)ピペリジン-4-カル ボキサミド
195	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(2-(4-(2-(2, 6- ジオキソピペリジン-3-イル))-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル) エチル)ピペリジン-4-イル)オキソ)ビリジンを-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
196	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(2-(4-(2-(2, 6- ジオキソピペリジン-3-イル))-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラ ジン-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキソ)ビリジンを-2-イル)ピペリジン-4-カル ボキサミド
197	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2, 6-ジオ キソピペリジン-3-イル))-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン -4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ビリジンを-2-イル)ピペリジン-4-カルボ キサミド
198	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(2-(1-(2-(2, 6- ジオキソピペリジン-3-イル))-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル) エチル)ピペリジン-4-イル)オキソ)ビリジンを-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
199	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-((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)メチル)ビリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
200	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-(2-(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)エチル)ビリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
201	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-((1-((1-(2-(2, 6-ジオ キソピペリジン-3-イル))-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチ ル)アゼチジン-3-イル)オキソ)ビリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
202	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-((1-((1-(2-(2, 6-ジオ

【表 1 6】

	キソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
203	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
204	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(1-((1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)エチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
205	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-(4-((4-((1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
206	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-(4-((4-((1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

【請求項 5】

前記化合物が、下記化合物のうちのいずれか一つである、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【表 1 7】

20

化合物番号	IUPAC名
6	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
11	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
14	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(((3R)-1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
15	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(((3S)-1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
18	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
19	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(((3R)-1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
20	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

30

40

50

【表 18】

34	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
35	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
38	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((3S)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
43	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((2R)-4-(1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
44	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((2R)-4-((1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
49	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
66	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
70	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
75	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
86	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
121	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(7-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
133	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(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)エチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
140	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(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)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 19】

143	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-((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)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
146	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)オキソ)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
147	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)オキソ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
164	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((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)メチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
169	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((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)オキソ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
170	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)オキソ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
173	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)オキソ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
174	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((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)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
175	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(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)エトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
181	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
182	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
185	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
187	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-((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)オキソ)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
197	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

20

30

40

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物。

【請求項 7】

有効成分として請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、アンドロゲン受容体 (AR) の抑制または分解のための薬学組成物。

【請求項 8】

前記薬学組成物が、癌、ケネディ病、にきび、脱毛症、皮膚創傷、または多毛症の治療または予防用である、請求項 7 に記載の薬学組成物。

50

【請求項 9】

前記薬学組成物が、前立腺癌の治療または予防用である、請求項 8 に記載の薬学組成物。

【請求項 10】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の、アンドロゲン受容体関連疾患の治療または予防用の医薬の製造における使用。

【請求項 11】

前記アンドロゲン受容体関連疾患が、癌、ケネディ病、にきび、脱毛症、皮膚創傷、または多毛症である、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

前記アンドロゲン受容体関連疾患が、前立腺癌である、請求項 11 に記載の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2020年7月21日付け出願の韓国特許出願第10-2020-0089940号に基づく優先権を主張し、当該出願の明細書及び図面に開示された内容は、すべて本出願に組み込まれる。

【0002】

本開示は、アンドロゲン受容体を分解する活性を有する一群の化合物に関する。また、本開示は、このような化合物を含む薬学組成物に関する。また、本開示は、このような化合物を用いて、アンドロゲン受容体関連疾患を治療する有用な方法に関する。すなわち、本開示は、アンドロゲン受容体関連疾患を治療または予防するための本開示による化合物の医薬用途に関する。

20

【背景技術】

【0003】

アンドロゲン受容体 (Androgen hormone Receptor: AR) は、核内受容体 (Nuclear hormone Receptor (NR) に属する転写因子である。アンドロゲンがない場合、ARはシトソール (cytosol) 内で熱ショックタンパク質90 (Heat shock protein 90: Hsp90) と結合している。Hsp90とARとが分離し、アンドロゲンがARと結合する。ARがホルモンであるジヒドロテストステロン (DHT) と結合すると、このような複合体は核に転移し、一連の過程を経て標的 (target) 遺伝子の転写を活性化させる。

30

【0004】

ARは男性性の発達に寄与するが、これはまた前立腺癌を含む特定形態の癌でよく知られた腫瘍遺伝子 (oncogene) である (Endocr. Rev. 2004, 25 (2), 276-308)。現在、アンドロゲンに関連する前立腺癌の治療法は大きく二つに分けられる。第一アプローチは、アンドロゲンを除去するかまたはリガンドであるDHTの結合を妨害して核内への移動を防止することで、アンドロゲンの水準を調節することである。第二アプローチは、ARをターゲットにしてARの機能を抑制することを目指す (Nature Reviews Drug Discovery, 2013, 12, 823-824)。すなわち、前立腺癌の治療に対する代案的なアプローチは、ARタンパク質を除去することを含む。ARは、多くの形態の前立腺癌において、腫瘍形成の重要な動因である。

40

【0005】

またARは、にきび、脱毛症 (特に、アンドロゲン性脱毛症)、皮膚創傷 (cutaneous wound)、多毛症 (hirsutism) などの治療において主要ターゲットになり得 (Arch Dermatol Res. 2012 September; 304 (7): 499-510、Biomedicine & Pharmacotherapy 137 (2021) 111247)、乳がん (特に、アンドロゲン受容体陽性トリプルネガティブ乳がん (AR+TNBC)) などにおいても、ARの発現と活性化が重要な役割をすることが知られている (npj Breast Cancer (2020) 6: 4

50

7)。

【0006】

代表的な抗アンドロゲン受容体薬物としては、エンザルタミド(enzalutamide)、ピカルタミド(bicalutamide)などがあり、最近アパルタミド(apalutamide)が承認された。しかし、前立腺癌患者の約15~25%は抗アンドロゲン薬物に反応がなく、承認された薬物は投薬初期には優れた抗がん効果を見せるが、持続的な使用による薬物耐性のためそれ以上使用できなくなることから、新たな治療剤の開発が至急に求められている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0007】

したがって、本発明が解決しようとする課題は、アンドロゲン受容体(AR)分解活性を有する化合物、これらを有効成分として含む薬学組成物、及びこれらのAR関連疾患の治療または予防用医薬用途を提供することである。

【0008】

また、本発明が解決しようとする他の課題は、ARを分解して、結果的にAR活性を低下させることを特徴とする、本発明による化合物をAR関連疾患の治療、改善または予防が必要な患者に投与するAR関連疾患の治療または改善方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

20

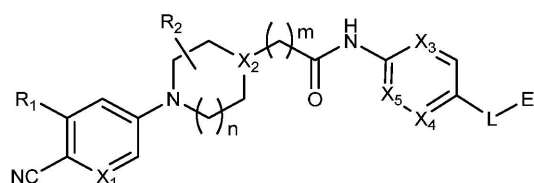
<本発明の化合物>

上記の課題を解決するため、本発明の一態様は、下記化学式1の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0010】

【化1】

[化学式1]



30

【0011】

化学式1において、

R₁は、H、C₁-6アルキル、ハロゲン、ハロC₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、またはハロC₁-6アルコキシであり、

R₂は、H、C₁-4アルキル、ハロゲン、またはハロC₁-4アルキルであり、

X₁、X₃、X₄及びX₅は、それぞれ独立して、CHまたはNであり、

X₂は、CR₃またはNであり、ここで、R₃はH、C₁-6アルキル、ハロゲン、ハロC₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、または-OHであり、

40

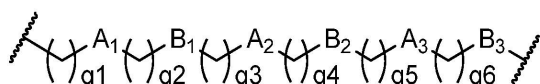
nは、0、1または2であり、

mは、0または1であり、

Lは、下記化学式2であり、

【化2】

[化学式2]



50

化学式 2 において、

A₁、A₂ 及び A₃ は、それぞれ独立して、直接結合、- O -、- N (R₄) -、- C (O) -、- C C -、- C (O) N H -、- N H C (O) -、- C (O) C H₂ N H -、または - C (O) C H₂ O - であり、ここで、R₄ は H、C₁ - 6 アルキル、またはハロ C₁ - 6 アルキルであり、

B₁、B₂ 及び B₃ は、それぞれ独立して、直接結合、C₃ - 1₂ シクロアルキル、ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリールであり、これらは選択的に一つまたは二つ以上の水素が C₁ - 6 アルキル、ハロゲン、ハロ C₁ - 6 アルキル、または - O H で置換され、

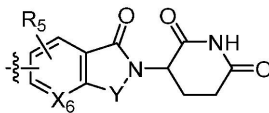
q₁ ~ q₆ は、それぞれ独立して、0 ~ 6 の整数であり、

E は、下記化学式 3 または 4 である。

【 0 0 1 2 】

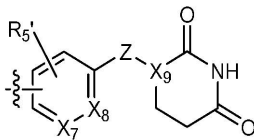
【 化 3 】

〔化学式 3〕



【 化 4 】

〔化学式 4〕



【 0 0 1 3 】

化学式 3 及び 4 において、

X₆、X₇、X₈ 及び X₉ は、それぞれ独立して、C H または N であり、

Y は、- C (R₆)₂ -、- C (O) -、- C (R₆)₂ - C (R₆')₂ -、- C (R₆) = C (R₆') -、- C (R₆) = N -、- N = C (R₆) -、または - N = N - であり、

Z は、直接結合、- C (R₆)₂ -、- N (R₆) -、- O -、または - C (O) N H - であり、

R₅ 及び R₅' は、それぞれ独立して、H、C₁ - 4 アルキル、ハロゲン、ハロ C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、またはハロ C₁ - 4 アルコキシであり、

R₆ 及び R₆' は、それぞれ独立して、H、C₁ - 4 アルキル、ハロゲン、ハロ C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、またはハロ C₁ - 4 アルコキシである。

【 0 0 1 4 】

本発明者らは、E₃ ユビキチンリガーゼに結合する特定構造のセレブロン (C R B N) リガンド (化学式 1 の E) と A R に結合するモイアティ (リンカーを基準にして左側モイアティ) とを結合して A R 分解活性、(代謝) 安定性などに優れ、薬効成分としての物理化学的性質 (c l o g P 値、水溶解性、細胞膜透過性) などが優れた新たな化合物を開発しようとした。そのため、エンザルタミドなど報告された多様な A R 結合モイアティ構造を活用してみたが、予想に反して、目的とする程度の活性または物性を達成できず、本発明で使用した新規な A R 結合モイアティを使用したとき、より優れた活性及び物性を有する化合物を導出することができた。

【 0 0 1 5 】

また、これら化合物は、特定の組み合わせにおいてより十分に本発明の多くの目的にかなった。例えば、A R に結合するモイアティ (A R バインダー) の場合、ピリジン環がピリミジンまたはベンゼン環に転換されると、A R 分解活性が相対的に低下し、化学式 1 の

10

20

30

40

50

左側ベンゼン環をピリジン環に転換すると同時にピペリジン環にFを導入すると、AR分解活性が減少する傾向を見せた。また、リンカー（化学式1のL）の場合、線形（linear）リンカーはAR分解活性及び代謝安定性の面であまり好ましくなく、リンカーの長さが短すぎる場合、AR分解活性が減少する傾向を見せ、一部のリンカーモイアティはAR分解活性または代謝安定性の面で他のリンカーよりも好ましくなかった。また、CRBNバインダー（化学式1のE）の場合、一部のCRBNバインダーはAR分解活性または薬物動態学的（経口吸収率など）または物理化学的性質（溶解度など）の面であまり好ましくなかった。

【0016】

一方、本発明の化合物は、AR突然変異体（T877A、M896V、F876L、H874Y、L702H、W741Cなど）に対する分解能に優れる。従来の抗アンドロゲン受容体薬物に対する耐性はAR突然変異によって発生し得るため、本発明の化合物の優れたAR突然変異体分解能は従来の薬物に対する耐性を克服するのに役立ち得る。例えば、本開示の実施例6及び49の化合物は、100nM濃度でAR突然変異体T877Aに対してそれぞれ73%及び46%の分解能を見せた。

【0017】

また、従来の治療剤に対する耐性が発生する他の機序としては、ARスプライスバリエント（例えば、AR-V7）の発現がある。本発明の化合物は、このようなバリエント（例えば、AR-V7）の発現を減少させる効能が優れ、したがってAR-V7陽性前立腺癌細胞における抗増殖効果がより優れる。例えば、本開示の実施例6及び169の化合物は、100nM濃度でAR-V7の発現をそれぞれ87%及び48%抑制した。

【0018】

本明細書において用語「置換基（substituent）」、「ラジカル（radical）」、「基（group）」、「モイアティ（moiety）」、及び「フラグメント（fragment）」は、互いに入れ替えて使用し得る。

【0019】

もし置換基が「任意に置き換えされた」または「選択的に置き換えされた」に説明されると、前記置換基は（1）置換されないかまたは（2）定義された置換基中の一つ以上で置換され得る。もし、置換可能な位置が置換されていない場合、基本（default）置換基はヒドリド（hydride）ラジカルである。

【0020】

本明細書において使用された用語「アルキル」は、（炭素数が特に限定されていない場合）炭素数1～10を有する飽和した直鎖状または分岐状の非環式炭化水素を意味する。「低級アルキル」は、炭素数1～4の直鎖状または分岐状アルキルを意味する。代表的な飽和直鎖状アルキルは、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、-n-ヘキシル、-n-ヘプチル、-n-オクチル、-n-ノニル、及び-n-デシルを含み、飽和分岐状アルキルは-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、イソペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルヘキシル、2,4-ジメチルヘキシル、2,5-ジメチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルヘキシル、4,4-ジメチルヘキシル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、2-メチル-4-エチルペンチル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2-メチル-4-エチルヘキシル、2,2-ジエチルペンチル、3,3-ジエチルヘキシル、2,2-ジエチルヘキシル、及び3,3-ジエチルヘキシルを含む。

【 0 0 2 1 】

本明細書において使用された用語「アルコキシ」は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-O(CH_2)_4CH_3$ 、 $-O(CH_2)_5CH_3$ 、及びこれらと類似のものを含む $-O-$ (アルキル) を意味し、ここでアルキルは上述した定義通りである。

【 0 0 2 2 】

本明細書において「 C_{1-6} 」、「 C_1-6 」、または「 C_1-C_6 」のように記載する場合、これは炭素数が 1 個 ~ 6 個であることを意味する。例えば、 C_{1-6} アルキルは炭素数 1 ~ 6 のアルキルを意味する。

【 0 0 2 3 】

本明細書において使用された用語「ハロゲン」及び「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。本発明の好ましい一実施形態において、ハロゲンは塩素またはフッ素である。

【 0 0 2 4 】

本明細書において使用された用語「ハロアルキル」、「ハロアルコキシ」、「ハロアルケニル」または「ハロアルキニル」はそれぞれ、一つ以上の水素原子がハロゲン原子で置換されたアルキル、アルコキシ、アルケニルまたはアルキニル基を意味する。例えば、ハロアルキルは、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CHF_2$ 、 $-CH_2-CH_2F$ 、 $-CH_2-CBr_3$ 、 $-CH_2-CHBr_2$ 、 $-CH_2-CH_2Br$ 、 $-CH_2-CCl_3$ 、 $-CH_2-CHCl_2$ 、 $-CH_2-CH_2Cl$ 、 $-CH_2-CI_3$ 、 $-CH_2-CHI_2$ 、 $-CH_2-CH_2I$ 、及びこれらと類似のものを含む。本発明の好ましい一実施形態において、ハロアルキルは CF_3 である。ここで、アルキル及びハロゲンは、上述した定義通りである。

【 0 0 2 5 】

本明細書において使用された用語「シクロアルキル」は、炭素及び水素原子を有し、炭素-炭素多重結合を有さない単環式 (monocyclic) または多環式 (polycyclic) の飽和環 (ring) を意味する。単環式環の例は、(C_3-C_7) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル) を含むが、これらに限定されない。多環式環の例は、オクタヒドロペンタレン、デカヒドロナフタレンなどのような融合した (fused) 二環式 (bicyclic) 環；スピロ [3.3] ヘプタン、スピロ [3.4] オクタン、スピロ [3.5] ノナン、スピロ [4.4] ノナン、スピロ [4.5] デカン、スピロ [5.5] ウンデカンなどのようなスピロ環；及びビシクロ [2.1.1] ヘキサン、ビシクロ [2.2.1] ヘプタン、ビシクロ [2.2.2] オクタンなどのような架橋した (bridged) 二環式環を含むが、これらに限定されない。シクロアルキル基は選択的に置換され得る。一実施形態において、シクロアルキル基は、単環式環 (リング) である。

【 0 0 2 6 】

本明細書において使用された「ヘテロ環」または「ヘテロシクロアルキル」は、窒素、酸素及び硫黄から独立的に選択された 1 ~ 4 のヘテロ原子を含む飽和した 5 ~ 7 員の単環式、または 7 ~ 12 員の二環式環 (リング) を意味し、ここで窒素及び硫黄ヘテロ原子は選択的に酸化され得、窒素ヘテロ原子は選択的に四級化 (quaternized) され得る。代表的なヘテロ環は、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジノン、ヒダントイン、バレロラクタム、チイラン (thiirane)、チエタン (thietane)、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジンなどを含む。ヘテロ環には、ヘテロ環のうちの一部がベンゼンまたはシクロペンタ-1,3-ジエン環に融合した二環式環が含まれる。ヘテロ環はヘテロ原子または炭素原子によって付着され得る。また、ヘテロ環には、上述した多環式環の 1 個以上の炭素原子が窒素、酸素または硫黄原子で

10

20

30

40

50

置換された融合した二環式環、スピロ環、及び架橋した二環式環が含まれる。このような例としては、ヘテロ原子が窒素である場合、オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 4-*c*]ピロール、デカヒドロイソキノリン、デカヒドロ-2, 6-ナフチリジンなどのような融合したヘテロ二環式環；2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2-アザスピロ[3.4]オクタン、2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン、2-アザスピロ[3.5]ノナン、2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン、2-アザスピロ[4.4]ノナン、2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン、8-アザスピロ[4.5]デカン、2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン、3-アザスピロ[5.5]ウンデカン、3, 9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカンなどのようなスピロ環；及び2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンなどのような架橋したヘテロ二環式環が挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

本明細書において使用された用語「アリール」は、5～10の環原子を含む炭素環芳香族基を意味する。代表的な例は、フェニル、トリル(*tolyl*)、キシリル(*xylyl*)、ナフチル、テトラヒドロナフチル、アントラセニル(*anthracenyl*)、フルオレニル(*fluorenyl*)、インデニル(*indenyl*)、アズレニル(*azulenyl*)などを含むが、これらに限定されない。炭素環芳香族基は選択的に置換され得る。

【0028】

本明細書において使用された「ヘテロアリール」は、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択された少なくとも一つのヘテロ原子を有し、単環式及び二環式環システムを含む少なくとも一つの炭素原子を含む5～10員の芳香族複素環式環である。代表的なヘテロアリールは、フラン、4*H*-ピラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、キノリン、インドール、ベンゾオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、1*H*-アゼピンなどである。

【0029】

AR分解活性、(代謝)安定性、物理化学的特性などの多様な面において、本発明の好ましい実施形態は、上記化学式1において、

R_1 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、またはハロ C_{1-6} アルキルであり、

R_2 は、Hまたは C_{1-2} アルキルであり、

X_1 、 X_3 、 X_4 及び X_5 は、それぞれ独立して、CHまたはNであり、

X_2 は、 CR_3 またはNであり、ここで、 R_3 はH、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、または-OHであり、

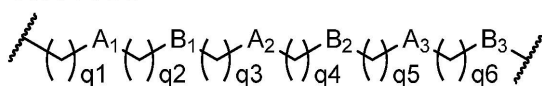
n は、0、1または2であり、

m は、0または1であり、

L は、下記化学式2であり、

【化5】

[化学式2]



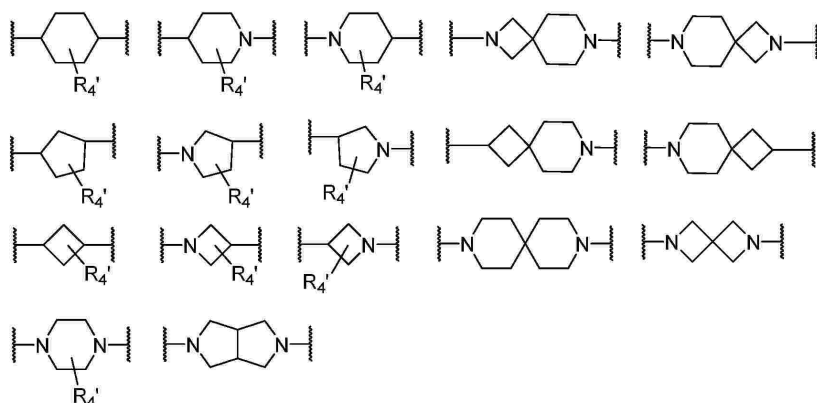
化学式2において、

A_1 、 A_2 及び A_3 は、それぞれ独立して、直接結合、-O-、-N(R_4)-、-C(

O) -、-CC-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-C(O)CH₂NH-、または-C(O)CH₂O-であり（好ましくは、直接結合、-O-、-N(R₄)-、-C(O)-、-CC-、-C(O)NH-、または-C(O)CH₂NH-である）、ここで、R₄はHまたはC₁-6アルキルであり、

B₁、B₂及びB₃は、それぞれ独立して、直接結合、または下記置換基のうちのいずれか一つであり、

【化6】



10

20

ここで、R₄'は、それぞれ独立して、H、C₁-4アルキル、ハロC₁-4アルキル、ハロゲンまたは-OHであり、

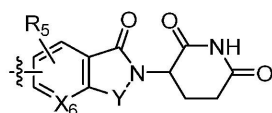
q₁ ~ q₆は、それぞれ独立して、0 ~ 4の整数であり、

Eは、下記化学式3または4である。

【0030】

【化7】

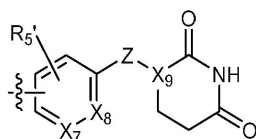
[化学式3]



30

【化8】

[化学式4]



40

【0031】

化学式3及び4において、

X₆、X₇、X₈及びX₉は、それぞれ独立して、CHまたはNであり、

Yは、-C(R₆)₂-、-C(O)-、または-N=N-であり、

Zは、直接結合、-N(R₆)-、または-C(O)NH-であり、

R₅及びR₅'は、それぞれ独立して、H、C₁-4アルキル、ハロゲン、ハロC₁-4アルキル、またはC₁-4アルコキシであり、

R₆は、それぞれ独立して、H、C₁-4アルキル、またはハロC₁-4アルキルである、

化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

50

【 0 0 3 2 】

また、本発明のより好ましい一実施形態は、上記化学式 1 において、

R_1 は、ハロゲンまたはハロ C_{1-6} アルキル（好ましくは、 R_1 は C_1 または CF_3 ）であり、

R_2 は、H であり、

X_1 は、N または CH（好ましくは、CH）であり、

X_3 、 X_4 及び X_5 は、N、CH 及び CH；N、N 及び CH；または CH、N 及び N の組み合わせ（好ましくは、N、CH 及び CH；または CH、N 及び N）であり、

X_2 は、 CR_2 であり、ここで、 R_2 は、H、F または CH_3 （好ましくは、H）であり、

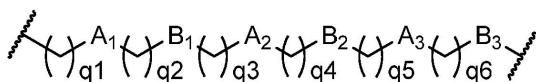
n は、1 であり、

m は、0 であり、

L は、化学式 2 であり、

【化 9】

[化学式 2]

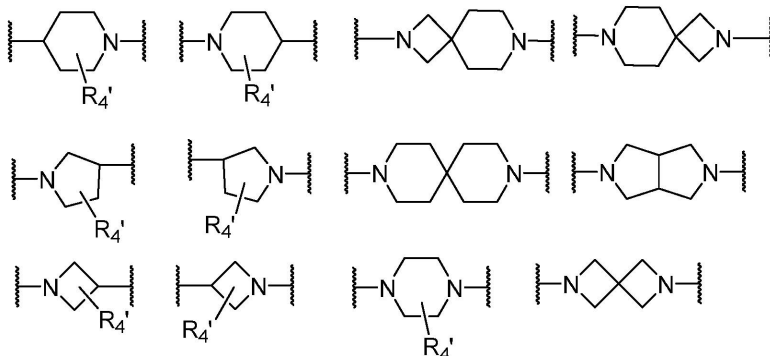


化学式 2 において、

A_2 は直接結合であり、 A_1 及び A_3 は、それぞれ独立して、直接結合または $-O-$ であり（好ましくは、 A_3 が $-O-$ であるとき、 B_3 は直接結合であって、 q_6 は 0 であり、 A_1 が $-O-$ であるとき、 q_1 は 0 である）、

B_1 、 B_2 及び B_3 は、それぞれ独立して、直接結合、または下記置換基のうちのいずれか一つであり、

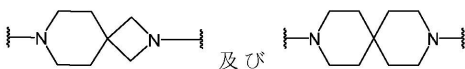
【化 10】



ここで、 R_4' は、それぞれ独立して、H または C_{1-4} アルキル（好ましくは、H または CH_3 ）であり、

$q_1 \sim q_6$ は、それぞれ独立して、0 ~ 2 の整数であり、（好ましくは、

【化 11】



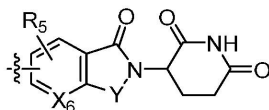
は X_3 、 X_4 及び X_5 が含まれた環と直接連結されず）、

E は、下記化学式 3 である。

【 0 0 3 3 】

【 化 1 2 】

[化学式 3]



【 0 0 3 4 】

化学式 3 において、

X₆ は、C H または N (好ましくは、C H) であり、

Y は、- C (O) - または - C H₂ - (好ましくは、- C (O) -) であり、

R₅ は、H またはハロゲン (好ましくは、H または F) である、

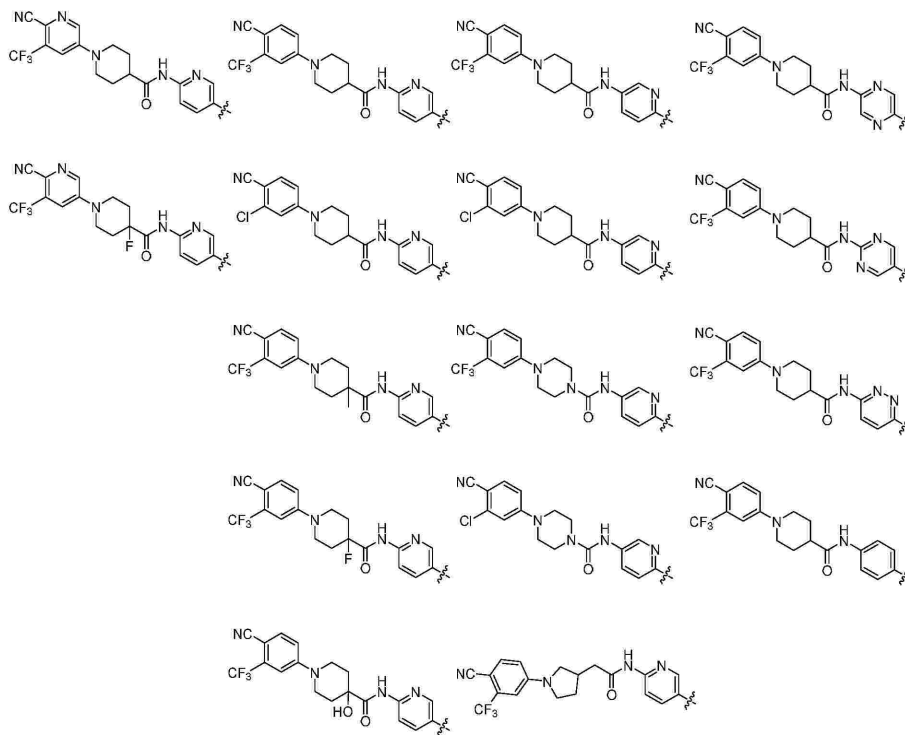
化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【 0 0 3 5 】

本発明の一実施形態において、- L - E を除いた (* - L - E に連結される) 化学式 1 は、下記構造のうちのいずれか一つであり得る。

【 0 0 3 6 】

【 化 1 3 】



【 0 0 3 7 】

本発明の好ましい一実施形態において、- L - E を除いた (* - L - E に連結される) 化学式 1 は、下記構造のうちのいずれか一つであり得る。

【 0 0 3 8 】

10

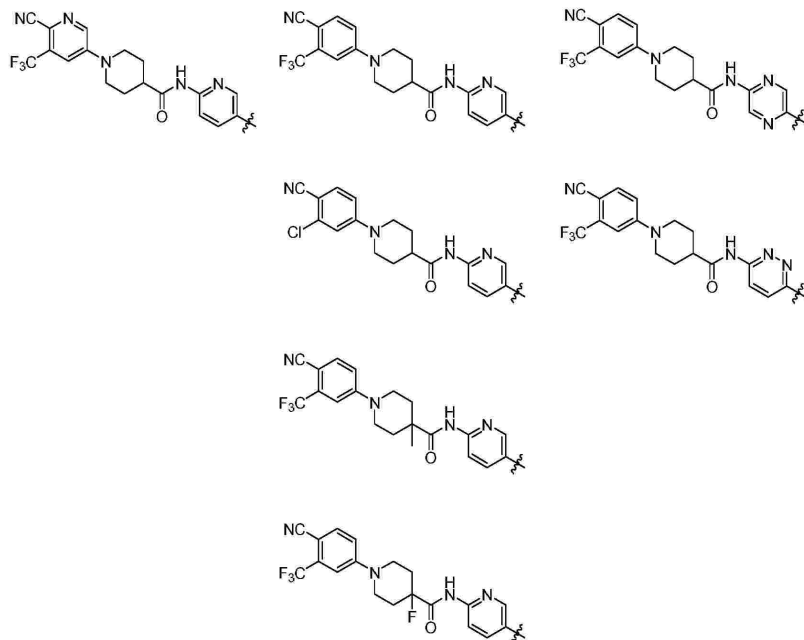
20

30

40

50

【化 1 4】



10

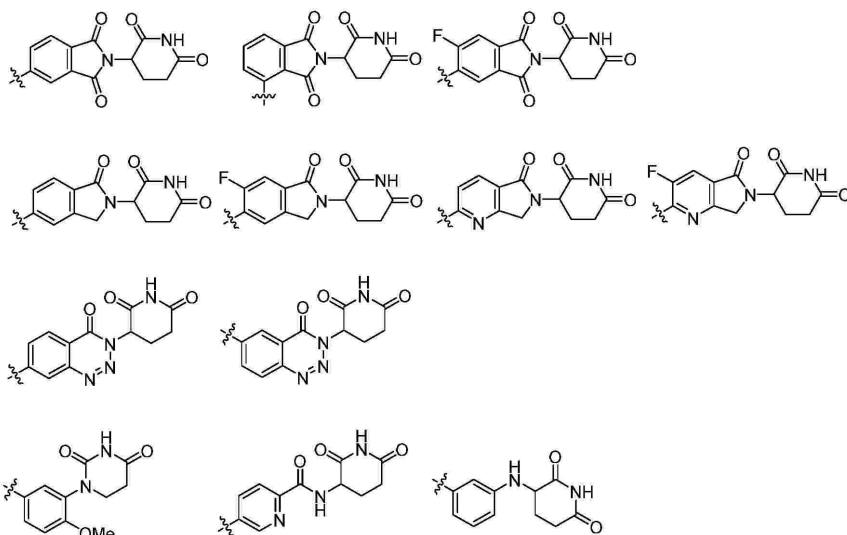
20

【 0 0 3 9】

本発明の一実施形態において、化学式 1 の E は、下記構造のうちのいずれか一つであり得る。

【 0 0 4 0】

【化 1 5】



30

40

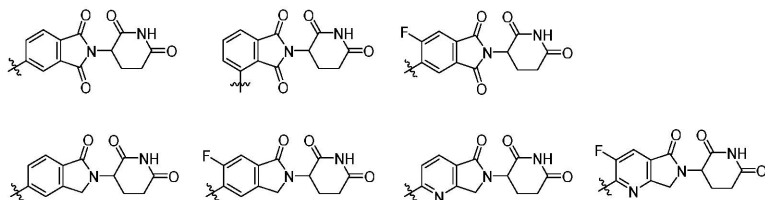
【 0 0 4 1】

本発明の好ましい一実施形態において、化学式 1 の E は、下記構造のうちのいずれか一つであり得る。

【 0 0 4 2】

50

【化 1 6】



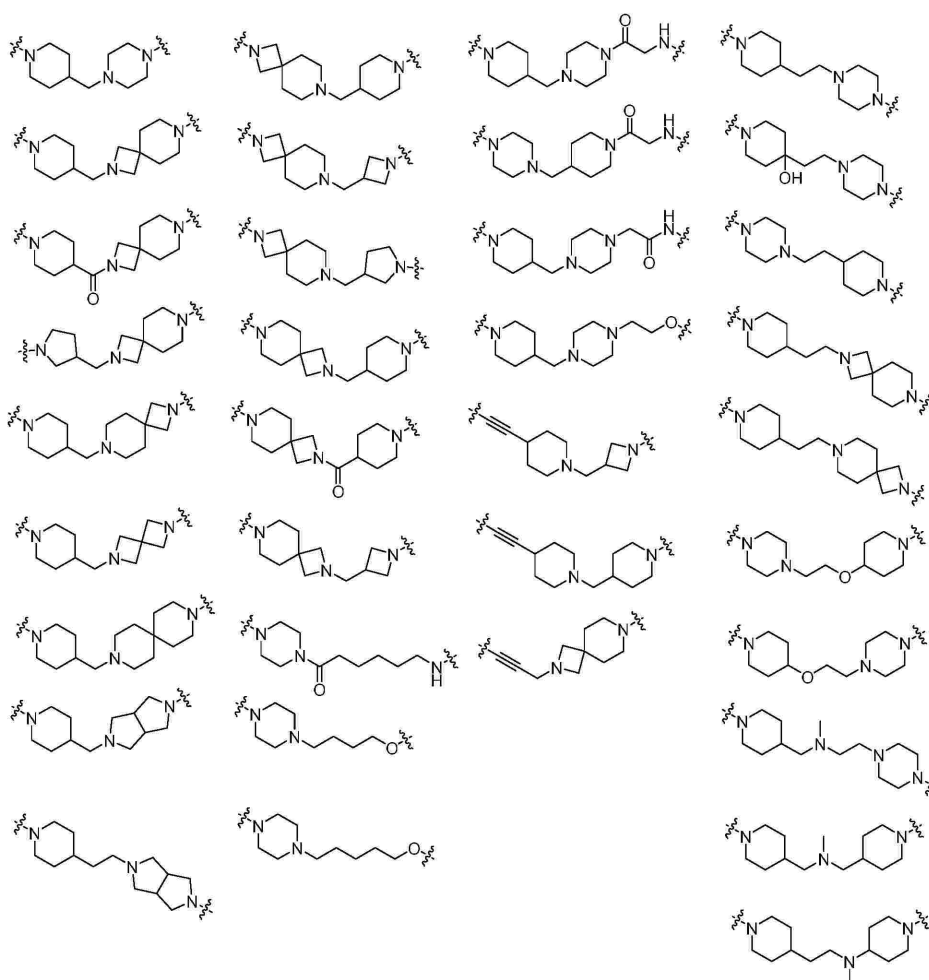
10

【 0 0 4 3 】

本発明の一実施形態において、化学式 1 の L は、下記構造のうちのいずれか一つであり得る。

【 0 0 4 4 】

【化 1 7】



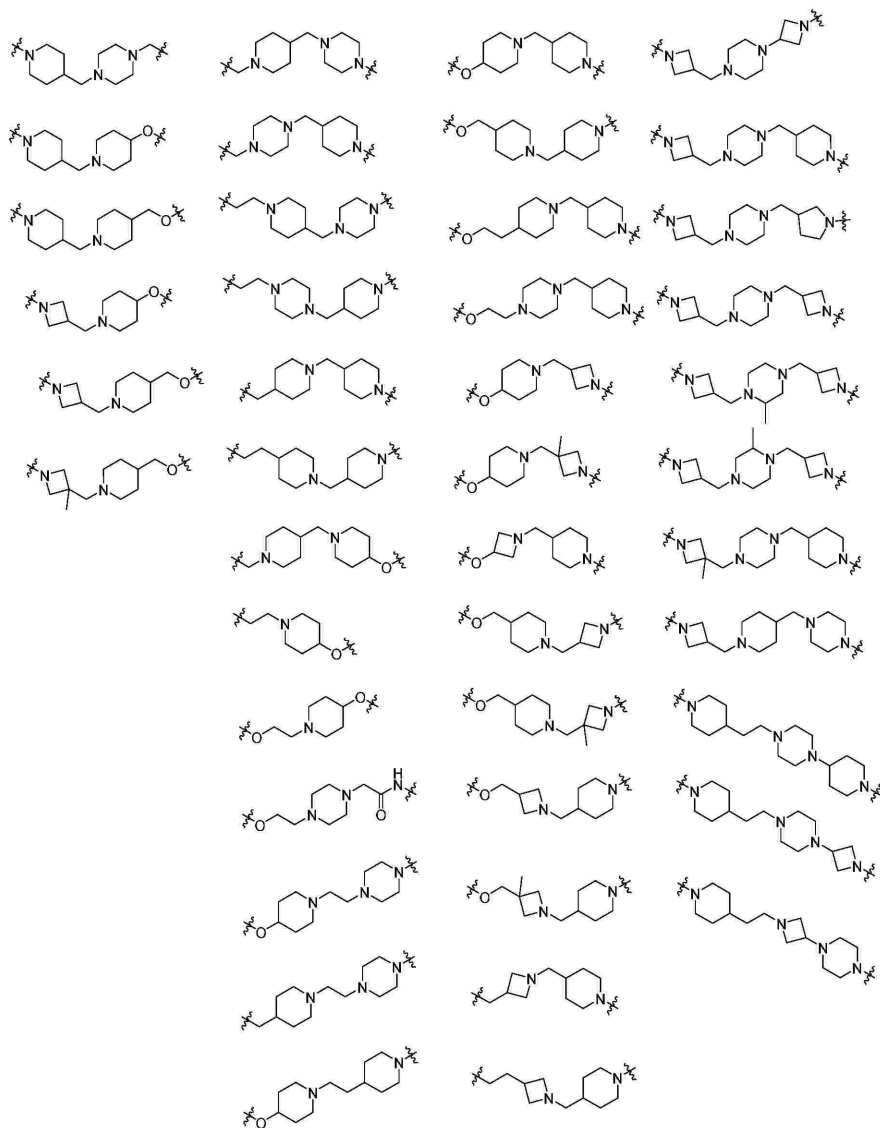
20

30

40

【 0 0 4 5 】

【化 1 8】



【 0 0 4 6】

10

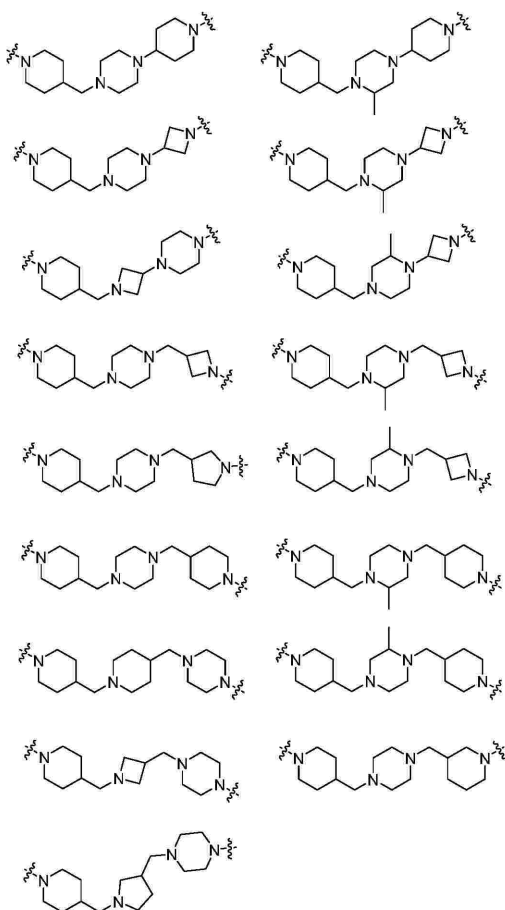
20

30

40

50

【化 1 9】



10

20

【 0 0 4 7】

本明細書において、* または

【化 2 0】



30

は、他のモイアティと連結されていることを意味する。

【 0 0 4 8】

本開示による化学式 1 の化合物の非限定的な例は、後述する実施例で製造された化合物である。各実施例の番号は化合物番号に対応する。例えば、実施例 1 5 0 で製造された最終化合物の番号は化合物 1 5 0 である。

【 0 0 4 9】

化合物の中でも、特に下記表 1 の化合物が A R 分解活性、癌細胞株細胞毒性、（代謝）安定性、物理化学的性質など多様な面でさらに好ましかった。

40

【 0 0 5 0】

50

【表 1】

表 1

化合物 番号	IUPAC名
6	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
11	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
14	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
15	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
18	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
19	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
20	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
34	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
35	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
38	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
43	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((2R)-4-(1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
44	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((2R)-4-(1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
49	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
66	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【 0 0 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 2】

70	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
75	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
86	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
121	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(7-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
133	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(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)エチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
140	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(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)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
143	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((4-(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)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
146	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)オキソ)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
147	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)オキソ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
164	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((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)メチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
169	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((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)オキソ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
170	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)オキソ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
173	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)オキソ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
174	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((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)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
175	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(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)エトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
181	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

20

30

【 0 0 5 2 】

【表 3】

182	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
185	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
187	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-((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)オキソ)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド
197	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

40

【 0 0 5 3 】

より具体的には、本発明者らは、多様な実験を通じて次のような事実を確認した。

50

【0054】

・本発明の目的上、特定構造のARバインダーがさらに好ましかった。例えば、化学式1において、 X_3 が含まれた環がピリジン環である場合、多数の組み合わせにおいて好ましく、ピリミジンまたはベンゼン環である場合はそれほど好ましくなかった。また、ピリジン環を使用する場合にも、ピリジンのNがアミドを基準にして2番ではなく3番位置に移された場合、AR分解活性が減少した。

【0055】

・4-エチニルピペリジン、ピペラジニルエタノール、1-メチルピペリジンなどを含む特定構造のリンカーは、ある程度の効力を発揮するもの、代謝安定性、AR分解活性などのような本発明の目的には不十分であった。ARバインダーに6員環が先に連結される2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナンリンカーもAR分解活性の面で不十分であった。また、リンカー長が短い場合、Eモイアティの連結位置を5番から4番に変えると、AR分解活性が相対的に減少した。

【0056】

・化学式1のE構造としては、化学式3の構造が化学式4の構造よりも本開示のARバインダー構造にさらに適した。また、化学式3のE構造においても、特定構造が経口吸収率、溶解度、AR分解活性などの面でさらに好ましかった。

【0057】

本発明において「薬学的に許容可能な塩」は、ここで言及した化合物で発見される特定の置換体に依存する比較的に非毒性の酸及び塩基で製造された活性化合物の塩を含む。本発明の化合物が相対的に酸性機能性を含むとき、塩基(base)付加塩は十分な量の所望の塩基、純粋なまたは適当な不活性(inert)溶媒でそのような化合物の中性形態を接触して収得し得る。薬学的に許容可能な塩基付加塩の例は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノまたはマグネシウムの塩、若しくは類似の塩を含む。本発明の化合物が相対的に塩基性機能性を含むとき、酸性付加塩は十分な量の所望の酸、純粋なまたは適当な不活性溶媒でそのような化合物の中性形態を接触して収得し得る。薬学的に許容可能な酸性付加塩の例は、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、シュウ酸(oxalic)、マレイン酸(maleic)、マロン酸(malonic)、安息香酸、コハク酸、スベリン酸(suberic)、フマル酸(fumaric)、マンデル酸(mandelic)、フタル酸(phthalic)、ベンゼンスルホン酸(benzenesulfonic)、p-トリルスルホン酸(tolylsulfonic)、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸(methanesulfonic)及びその類似体を含む相対的に非毒性の有機酸から由来した塩だけでなく、塩化水素、臭化水素、硝酸、炭酸、一水素炭酸(monohydrogencarbonic)、リン酸(phosphoric)、リン酸一水素、リン酸二水素、硫酸、硫酸一水素、ヨウ化水素または亜リン酸(phosphorous acid)及びその類似体を含む。また、アルギニン酸(arginate)とその類似体のようなアミノ酸の塩及びグルクロン酸(glucuronic)またはガラクトロン酸(galactunoric)とその類似体のような有機酸の類似体を含む。本発明の一部の特定の化合物は、該化合物を塩基性または酸性付加塩に転換させる塩基性及び酸性機能性の両方を有する。塩の他の例は、本発明が属した分野で公知の文献を通じて周知されている。

【0058】

本明細書において用語「本発明の化合物」は、化学式1それぞれの化合物だけでなく、これらのクラスレート(clathrates)、水和物、溶媒化物、または多形体を含む意味である。また、用語「本発明の化合物」とは、その薬学的に許容可能な塩が言及されない場合、本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩も含む意味である。一実施形態において、本発明の化合物は、立体異性体的に純粋な化合物(例えば、他の立体異性体を実質的にない(例えば、85% ee以上、90% ee以上、95% ee以上、97% ee以上、または99% ee以上))で存在し得る。すなわち、本発明による化学式1の化合物またはその塩が互変理性的(tautomeric)異性体及び/または立体異性体(例え

10

20

30

40

50

ば、幾何異性体 (geometrical isomer) 及び配座異性体 (conformational isomers) である場合、それらの分離した異性体及び混合物それぞれも本発明の化合物の範疇に含まれる。本発明の化合物またはその塩が構造内に非対称炭素 (asymmetric carbon) を有している場合、それらの光学活性化化合物及びラセミ混合物も本発明の化合物の範疇に含まれる。

【0059】

本明細書で用いられる場合、用語「結晶多形 (polymorph)」は、本発明の化合物の固体結晶形態またはその複合体を意味する。同じ化合物の異なる結晶多形は、異なる物理的、化学的、及び/またはスペクトル的な特性を示す。物理的特性の観点の相違点としては、安定性 (例えば、熱または光安定性)、圧縮性と密度 (製剤化及び生産物の製造に重要である)、そして溶解率 (生物学的な利用率に影響を与える可能性がある) を含むが、これらに限定されない。安定性においての相違は、化学反応性の変化 (例えば、他の多形で構成されるときよりある多形で構成されるときに、より迅速に変色になるような差別的な酸化)、または機械的な特徴 (例えば、動力学的に好まれた多形体として保存された精製破片が熱力学的にさらに安定した多形に変換)、またはその両方 (ある多形の錠剤は、高い湿度でさらに分解に鋭敏) を引き起こす。結晶多形の異なる物理的性質は、それらの加工に影響を与え得る。例えば、ある結晶多形は、他の結晶多形に比べて、例えば、その形態または粒子のサイズ分布に起因して溶媒化合物を形成する可能性が高くなるか、若しくは、濾過または洗浄がより困難になり得る。

【0060】

本明細書において用語「溶媒化合物」は、非共有分子間の力によって結合した化学量論的または非化学量論的な量の溶媒を含む本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を意味する。好ましい溶媒は、揮発性且つ非毒性であって、ヒトに極少量投与され得る。

【0061】

本明細書において用語「水和物 (hydrate)」は、非共有分子間の力によって結合した化学量論的または非化学量論的な量の水を含む本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を意味する。

【0062】

本明細書において用語「クラスレート (clathrate)」は、ゲスト分子 (例えば、溶媒または水) を閉じ込めておいた空間 (例えば、チャネル) を含む結晶格子状の本発明の化合物またはその塩を意味する。

【0063】

本明細書において用語「精製された (purified)」は、分離するとき、分離体が90%以上純粋なことを意味し、一実施形態では95%以上純粋であり、他の実施形態では99%以上純粋であり、さらに他の実施形態では99.9%以上純粋なことを意味する。

【0064】

< 本発明による化合物の医薬用途及び治療方法 >

本発明は、一つ以上の前記の化合物の治療的に有効な量を個体に投与することで、下記疾病または状態 (condition) を持つかまたは持ち易い個体で下記疾病または状態を治療する方法をさらに提供する。一実施形態において、前記治療は、予防治療 (preventative treatment) である。他の実施形態において、前記治療は、緩和治療 (palliative treatment) である。さらに他の実施形態において、前記治療は、回復治療 (restorative treatment) である。

【0065】

1. 疾病または状態 (Condition)

本発明のAR分解用化合物は、多様な治療学的または予防学的用途 (例えば、癌、前立腺癌、ケネディ病 (Kennedy's disease; 球脊髄性筋萎縮症)) に有用である。このような化合物は、ARを分解してAR活性を低下させるために使用され、さ

10

20

30

40

50

らに A R 関連疾患の治療のためにまたはこのような疾病の悪化を防止するために使用され得る。したがって、本発明は、細胞内 A R を分解する方法を提供する。このような方法において、前記細胞は本発明の化合物の有効な量と接触する。一実施形態において、前記細胞は個体内に存在する。本発明の方法は、治療または予防が必要な個体に治療的または予防学的に有効な量の本発明による化合物を含む薬学組成物を投与することを含む。

【 0 0 6 6 】

一態様において、本発明は、A R 関連疾患の細胞内で A R を分解する方法を提供する。例えば、本発明は、後述する A R 関連疾患を有する個体の細胞内で A R を分解して、結果的に A R 活性を低下させるために用いられ得る。本発明の他の態様において、本発明は癌、特に前立腺癌の細胞内で A R を分解するために用いられ得る。

10

【 0 0 6 7 】

他の一態様において、本発明は、化学式 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の治療的に有効な量を個体に投与する段階を含む、A R 関連疾患を治療する方法を提供する。このような方法は、A R を分解するために十分な量、すなわち、治療学的に有効な量の本発明の化合物を、治療を必要とする個体に投与する段階を含む。このような方法において、本発明の化合物は、本明細書で説明される薬学組成物の形態で前記個体に投与され得る。

【 0 0 6 8 】

本発明において、A R 関連疾患は、これらに限定されないが、ぜんそく (a s t h m a)、多発性硬化症 (m u l t i p l e s c l e r o s i s)、癌 (特に、前立腺癌、乳がん (特に、アンドロゲン受容体陽性トリプルネガティブ乳がん (A R + T N B C)))、ケネディ病 (K e n n e d y ' s d i s e a s e)、にきび、脱毛症 (特に、アンドロゲン性脱毛症)、皮膚創傷 (c u t a n e o u s w o u n d)、多毛症 (h i r s u t i s m)、纖毛病 (c i l i o p a t h y)、口蓋裂 (c l e f t p a l a t e)、糖尿病、心臓病、高血圧、炎症性腸疾患、精神遅滞 (m e n t a l r e t a r d a t i o n)、気分障害 (m o o d d i s o r d e r)、肥満、屈折異常 (r e f r a c t i v e e r r o r)、不妊、アンジェルマン症候群 (A n g e l m a n s y n d r o m e)、カナバン病 (C a n a v a n d i s e a s e)、セリアック病 (c o e l i a c d i s e a s e)、シャルコー・マリー・トゥース病 (C h a r c o t - M a r i e - T o o t h d i s e a s e)、嚢胞性線維症 (c y s t i c f i b r o s i s)、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (D u c h e n n e m u s c u l a r d y s t r o p h y)、ヘモクロマトーシス (h a e m o c h r o m a t o s i s)、血友病 (h a e m o p h i l i a)、クラインフェルター症候群 (K l i n e f e l t e r ' s s y n d r o m e)、神経線維腫症 (n e u r o f i b r o m a t o s i s)、フェニルケトン尿症 (p h e n y l k e t o n u r i a)、多発性嚢胞腎 (p o l y c y s t i c k i d n e y d i s e a s e)、プラダー・ウィリ症候群 (P r a d e r - W i l l i s y n d r o m e)、鎌状赤血球症 (S i c k l e - c e l l d i s e a s e)、テイーサックス病 (T a y - S a c h s d i s e a s e)、ターナー症候群 (T u r n e r s y n d r o m e) である。本発明の好ましい一実施形態において、A R 関連疾患は癌、さらに好ましくは前立腺癌である。

20

30

40

【 0 0 6 9 】

すなわち、本発明は、前記疾病を治療または予防するための、化学式 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の医薬用途を提供する。

【 0 0 7 0 】

2 . 個体 (s u b j e c t s)

本発明によって治療される好適な個体は哺乳動物個体を含む。本発明による哺乳動物は、これらに限定されることはないが、ヒト、イヌ (c a n i n e)、ネコ科の動物 (f e l l i n e)、ウシ (b o v i n e)、ヤギ (c a p r i n e)、ウマ (e q u i n e)、ヒツジ (o v i n e)、ブタ (p o r c i n e)、齧歯類 (r o d e n t s)、ウサギ目 (l a g o m o r p h s)、霊長類 (p r i m a t e s) などを含み、子宮内 (i n u

50

ter o) 哺乳動物を含む。

【0071】

一実施形態において、本発明によって治療される好適な個体はヒトである。

【0072】

3. 投与及び投与量 (administration and dosing)

本発明の化合物は、一般に、治療的に有効な量が投与される。

【0073】

本明細書において使用される「有効量」とは、AR 関連疾患の進行を遅延または最小化するか、若しくは、AR 関連疾患の治療または管理において治療上の利点を提供するのに十分な本発明の化合物の量を意味する。また、「有効量」は、生体外 (in vitro) または生体内 (in vivo) のどちらにおいても AR 活性を抑制または低下させるのに十分な量を言う。

【0074】

本発明の化合物は、任意の好適な経路によって、このような経路に適切な薬学組成物の形態、そして意図された治療のために効果的な投与量で投与され得る。効果的な投与量は、単一または分割投与で、一般に、約 0.001 ~ 約 100 mg / 体重 kg / 日であり、好ましくは約 0.01 ~ 約 50 mg / kg / 日である。年齢、種、及び治療する疾病または状態に応じて、この範囲の下限未満の投与量のレベルが適切であり得る。他の場合には、さらに多量の投与量が有害な副作用なく使用され得る。多量の投与量は、一日の間に投与するため、幾つかの少量の投与量に分割され得る。

【0075】

< 本発明の化合物の薬学組成物 >

他の一態様において、本発明は、化学式 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体または添加剤を含む薬学組成物を提供する。本発明の一実施形態において、前記薬学組成物の用途は、後述する AR 関連疾患、好ましくは前立腺癌の治療または予防用途である。

【0076】

用語「薬学的に許容可能な」は、薬学的製剤としての使用に適したものを意味し、一般にこのような使用のために安全なものとして見なされ、このような使用のために国の管理機関によって公式的に承認されるか、若しくは、韓国薬局方または米国薬局方に記載されているものを意味する。

【0077】

< 薬学組成物、剤形及び投与経路 >

上述した疾病または状態を治療するため、本明細書に説明された前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、次のように投与され得る。

【0078】

経口投与 (oral administration)

本発明の化合物は、口腔から投与され得、口腔は嚥下 (swallowing) を含む概念である。経口投与によって本発明の化合物が胃腸管 (gastrointestinal tract) に入るか、または、例えば、頬側 (buccal) または舌下 (sublingual) 投与のように、口腔から血流へと直接吸収され得る。

【0079】

経口投与のための好適な組成物は、固状、液状、ゲルまたは粉末状であり得、錠剤、トローチ剤 (lozenge)、カプセル、顆粒剤、散剤などの剤形を有し得る。

【0080】

経口投与のための組成物は、選択的に腸溶コーティング (enteric coating) され得、腸溶コーティングによって遅延 (delayed) 放出、または持続 (sustained) 放出を具現し得る。すなわち、本発明による口腔投与のための組成物は即時放出または変形された放出パターンを有する剤形であり得る。

【0081】

液体剤形は、溶液、シロップ及び懸濁液を含み得、このような液状組成物は軟質または硬質カプセル内に充填された形態であり得る。このような剤形は、薬学的に許容可能な担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、セルロース、またはオイルを含み得る。また、前記剤形は、一つ以上の乳化剤及び／または懸濁剤を含み得る。

【0082】

錠剤剤形において、活性成分である薬物の量は、錠剤の総重量に対して約0.05重量%～約95重量%、より一般的には剤形の約2重量%～約50重量%で存在し得る。また、錠剤は、約0.5重量%～約35重量%、より一般的には剤形の約2重量%～約25重量%の崩壊剤を含有し得る。崩壊剤の例としては、乳糖、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスボピドン、クロスカルメロースナトリウム(crosscarmellosesodium)、マルトデキストリン、またはこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されることはない。

10

【0083】

錠剤に製造するために含まれる好適な滑沢剤は、約0.1重量%～約5重量%量で存在し得、タルク(talc)、二酸化ケイ素、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウムなどを使用し得るが、これらに限定されることはない。

【0084】

錠剤に製造するための結合剤(binder)としては、ゼラチン、ポリエチレングリコール、糖、ガム、デンプン(starch)、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどが使用され得る。錠剤に製造するための好適な希釈剤としては、マンニトール、キシリトール、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、デンプン、微結晶セルロースなどが使用され得るが、これらに限定されることはない。

20

【0085】

選択的に錠剤に包含可能な可溶化剤は、錠剤の総重量に対して約0.1重量%～約3重量%で使用され得、例えば、ポリソルベート、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、プロピレンカーボネート、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルイソソルバイド、ポリオキシエチレングリコール化した天然または水素化ヒマシ油、H C O RTM(Nikkol)、オレイルエステル、ゲルシア(GelucireTM)、カプリル/カプリン酸モノ/ジグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルトール(SolutolTM)HSなどが本発明による薬学組成物に使用され得るが、本発明がこのような可溶化剤の具体的な種類に限定されることはない。

30

【0086】

非経口投与(parenteral administration)

本発明の化合物は、血流、筋肉、または内臓内に直接投与され得る。非経口投与のための好適な方法は、静脈内(intravenous)、筋肉内(intra-muscular)、皮下動脈内(subcutaneous intraarterial)、腹腔内(intraperitoneal)、髄腔内(intrathecal)、頭蓋内(intracranial)注射などを含む。非経口投与のための好適な装置は、(針及び針ない注射器を含む)注射器及び注入方法を含む。

40

【0087】

非経口投与のための組成物は、即時的または変形された放出パターンを有する剤形であり得、変形された放出パターンは遅延放出パターンまたは持続放出パターンであり得る。

【0088】

殆どの非経口剤形は、液状組成物であり、このような液状組成物は、本発明による薬効成分、塩、緩衝剤、等張化剤などを含む水溶液である。

【0089】

また、非経口剤形は、乾燥した形態(例えば、凍結乾燥)または滅菌非水溶液として製造され得る。これらの剤形は、滅菌水のような好適なビヒクルと共に使用され得る。溶

50

解度増強剤も非経口溶液の製造に使用され得る。

【0090】

局所投与 (topical administration)

本発明の化合物は、皮膚または経皮で局所的に投与され得る。この局所投与のための剤形は、ローション、溶液、クリーム、ジェル、ヒドロゲル、軟膏、フォーム、インプラント、パッチなどを含む。局所投与剤形のための薬学的に許容可能な担体は、水、アルコール、ミネラルオイル、グリセリン、ポリエチレングリコールなどを含み得る。また、局所投与は、電気穿孔法 (electroporation)、イオン導入法 (iontophoresis)、音波泳動 (phonophoresis) などによって行われ得る。

【0091】

局所投与のための組成物は、即時的または変形された放出パターンを有する剤形であり得、変形された放出パターンは遅延放出パターンまたは持続放出パターンであり得る。

【発明の効果】

【0092】

本開示は、ARを分解して多様な薬理活性を発揮可能な化合物、これらを有効成分として含む薬学組成物、その医薬用途（特に、前立腺癌）及びこれらを治療または予防が必要な個体に投与することを含む治療方法を提供する。本発明による化合物またはこれらの薬学的に許容可能な塩は活性、（代謝）安定性、物理化学的性質などが多様な側面で優秀である。

【発明を実施するための形態】

【0093】

以下、本発明の理解を助けるため、実施例などを挙げて詳しく説明する。しかし、本発明による実施例は多様な他の形態に変形でき、本発明の範囲が下記実施例に限定されると解釈されてはならない。本発明の実施例は、本発明が属した分野で平均的な知識を持つ者に本発明をより完全に説明するために提供されるものである。

【0094】

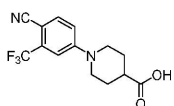
< 本発明の化合物の製造 >

以下、本発明の一部化合物の合成過程を記載する。後述しない化合物の場合、出発物質、中間体及び/または反応物質を取り替えて類似の方法に製造され得る。

【0095】

中間体 1 - 1 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【化 2 1】



【0096】

4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (5.00 g、26.4 mmol)、ピペリジン - 4 - カルボン酸 (3.41 g、15.9 mmol)、及び DIPEA (11.0 mL、79.2 mmol) を DMSO (20.0 mL) に懸濁した後、90 で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (30 mL) を加えた後、EtOAc (25 mL x 3) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を再結晶化 (EtOAc) してベージュ色の固体 5.98 g (76%) を収得した。m/z 299.06 [M + H]⁺。

【0097】

中間体 1 - 2 : 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

10

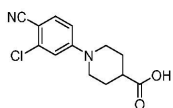
20

30

40

50

【化 2 2】



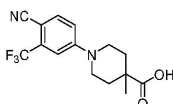
中間体 1 - 1 の合成法と同様の方法で中間体 1 - 2 を合成した。

【 0 0 9 8 】

中間体 1 - 3 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチル
ピペリジン - 4 - カルボン酸

10

【化 2 3】



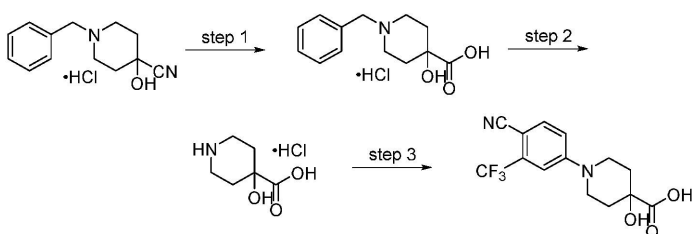
中間体 1 - 1 の合成法と同様の方法で中間体 1 - 3 を合成した。

【 0 0 9 9 】

中間体 1 - 4 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - ヒドロキシ
ピペリジン - 4 - カルボン酸

20

【化 2 4】



【 0 1 0 0 】

30

ステップ 1 : 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸塩酸塩の合成
1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボニトリル塩酸塩 (5 0 0 m g 、
1 . 9 7 m m o l) を 6 N H C l 水溶液 (2 . 0 m L) に懸濁した後、120℃、マイ
クローウェーブで1時間撹拌した。反応液を濾過、減圧濃縮して白色の固体 5 4 2 m g を収
得した。

【 0 1 0 1 】

ステップ 2 : 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸塩酸塩の合成
1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸塩酸塩 (5 4 2 m g 、 1 .
6 6 m m o l) を E t O H (2 0 m L) に溶かした後、P d / C (1 0 w t % P d 、 1 8
0 m g) を入れて水素気流下、常温で3時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮して白色の
固体 2 3 7 m g を収得した。

40

【 0 1 0 2 】

ステップ 3 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - ヒドロ
キシピペリジン - 4 - カルボン酸の合成

4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸塩酸塩 (7 7 m g 、 0 . 4 3 m m o l) 、
4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル (1 0 0 m g 、 0 . 5 2 9 m
m o l) 、及び D I P E A (0 . 1 8 m L 、 1 . 0 6 m m o l) を D M S O (3 . 0 m l)
に懸濁した後、90℃で16時間撹拌した。反応液に蒸留水 (3 . 0 m l) を加えた後
、E t O A c (2 . 5 m l × 3) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから
濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を再結晶化 (E t O A c) して白色の固体 3 5 m g (

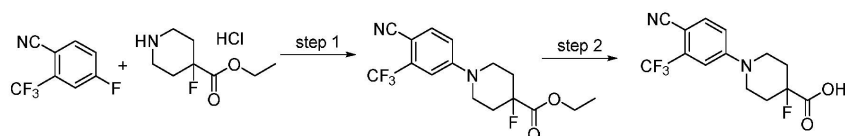
50

26%)を収得した。 m/z 496.10 $[M+H]^+$ 。

【0103】

中間体1-5: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボン酸

【化25】



10

【0104】

ステップ1: エチル1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレートの合成

4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(100mg、0.529mmol)、エチル4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩(123mg、0.582mmol)、及び K_2CO_3 (146mg、1.06mmol)をDMSO(5.0ml)に懸濁した後、100で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(3.0ml)を加えた後、EtOAc(2.5ml×3)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(30% EtOAc/ヘキサン)に付し、白色の固体191mgを収得した。 m/z 345.40 $[M+H]^+$

20

【0105】

ステップ2: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボン酸の合成

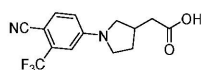
エチル1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート(255mg)をTHF(3.0mL)と蒸留水(1.0mL)に懸濁した後、 $LiOH \cdot H_2O$ (89mg、2.12mmol)を加えて常温で1時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、蒸留水で抽出した。水層に1N HClを再度添加してEtOAc(20ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮して白色の固体112mg(ステップ2 67%)を収得した。 m/z 317.03 $[M+H]^+$ 。

30

【0106】

中間体1-6: 2-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)酢酸

【化26】



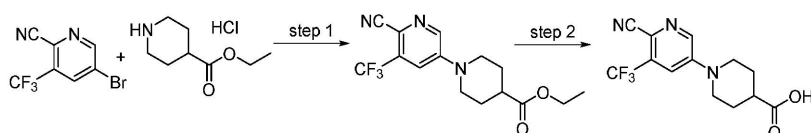
中間体1-5の合成法と同様の方法で中間体1-6を合成した。

40

【0107】

中間体1-7: 1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化27】



50

【0108】

ステップ1：エチル1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレートの合成

5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンカルボニトリル(500mg、1.99mmol)、エチルピペリジン-4-カルボキシレート(344mg、2.19mmol)、CuI(38mg、0.199mmol)、及びK₂CO₃(550mg、3.98mmol)をDMF(3.0ml)に懸濁した後、150℃で1時間、マイクロウェーブで撹拌した。反応液に蒸留水(10ml)を加えた後、EtOAc(10ml×2)で抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(30% EtOAc/ヘキサン)に付し、白色の固体449mg(69%)を収得した。m/z 328.09[M+H]⁺。

10

【0109】

ステップ2：1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボン酸の合成

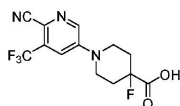
エチル1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(449mg、1.37mmol)をTHF(10.0ml)と蒸留水(5.0ml)に懸濁した後、LiOH・H₂O(230mg、5.49mmol)を加えて常温で1時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、蒸留水で抽出した後、水層に1NHClを添加してEtOAc(20ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮して白色の液体327mg(81%)を収得した。m/z 300.05[M+H]⁺。

20

【0110】

中間体1-8：1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボン酸

【化28】



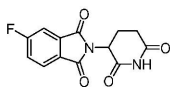
30

中間体1-7の合成法と同様の方法で中間体1-8を合成した。

【0111】

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

【化29】



40

【0112】

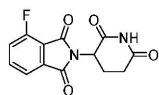
5-フルオロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(5.00g、30.1mmol)、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(4.95g、30.1mmol)、及び酢酸ナトリウム(4.94mg、60.2mmol)をAcOH(50ml)に懸濁した後、120℃で24時間撹拌した。溶媒を減圧濃縮してから反応液に蒸留水(30ml)を加えた後、生成された固体を濾過して紫色の固体7.55g(90%)を収得した。

【0113】

中間体2-2：2-(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

50

【化 3 0】



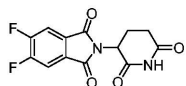
中間体 2 - 1 の合成法と同様の方法で中間体 2 - 2 を合成した。

【 0 1 1 4】

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

10

【化 3 1】



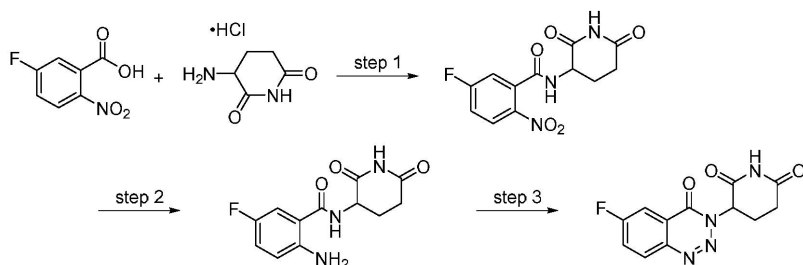
中間体 2 - 1 の合成法と同様の方法で中間体 2 - 3 を合成した。

【 0 1 1 5】

中間体 2 - 4 : 3 - (6 - フルオロ - 4 - オキソベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアジ
ン - 3 (4 H) - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

20

【化 3 2】



30

【 0 1 1 6】

ステップ 1 : N - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ニ
トロベンズアミドの合成

5 - フルオロ - 2 - ニトロ安息香酸 (2 . 0 0 g 、 1 0 . 8 m m o l) 、 3 - アミノピ
ペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (2 . 1 4 g 、 1 3 . 0 m m o l) 、 E D C I (2 . 4
8 g 、 1 3 . 0 m m o l) 、 H O B t (1 . 7 5 g 、 1 3 . 0 m m o l) 、 及び D I P E
A (3 . 7 6 m L 、 2 1 . 6 m m o l) を D M F (1 0 . 0 m l) に懸濁した後、常温で
1 6 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (2 0 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l × 2
) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた
残渣を再結晶化 (E t O A c) してベージュ色の固体 2 . 2 8 g (7 2 %) を収得した。

40

【 0 1 1 7】

ステップ 2 : 2 - アミノ - N - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フル
オロベンズアミドの合成

N - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ニトロベンズア
ミド (2 . 2 8 m g 、 7 . 7 2 m m o l) を D M F (1 0 m L) と M e O H (1 0 m L)
との混合液に溶かした後、P d / C (1 0 w t % P d 、 2 2 8 m g) を入れて水素気流下
、常温で 3 時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮して茶色の固体 (1 . 6 2 g 、 7 9 %)
を収得した。

【 0 1 1 8】

ステップ 3 : 3 - (6 - フルオロ - 4 - オキソベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアジン

50

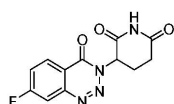
- 3 (4 H) - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンの合成

2 - アミノ - N - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロベンズアミド (1 . 6 0 g 、 6 . 0 4 m m o l) を A c O H (1 0 . 0 m L) に懸濁した後、亜硝酸ナトリウム (6 3 1 m g 、 9 . 1 6 m m o l) を加えて常温で2時間攪拌した。反応液に蒸留水 (3 0 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l × 3) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を再結晶化 (E t O A c) してベージュ色の固体 7 5 6 m g (4 5 %) を収得した。

【 0 1 1 9 】

中間体 2 - 5 : 3 - (7 - フルオロ - 4 - オキソベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアジン - 3 (4 H) - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【 化 3 3 】

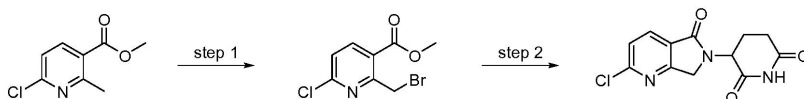


中間体 2 - 4 の合成法と同様の方法で中間体 2 - 5 を合成した。

【 0 1 2 0 】

中間体 2 - 6 : 3 - (2 - クロロ - 5 - オキソ - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

【 化 3 4 】



【 0 1 2 1 】

ステップ 1 : メチル 2 - (ブロモメチル) - 6 - クロロニコチネートの合成

メチル 6 - クロロ - 2 - メチルニコチネート (1 . 0 0 g 、 5 . 3 8 m m o l) 、 N - ブロモスクシンイミド (1 . 4 4 g 、 8 . 0 8 m m o l) 、 及び A H C N (1 3 0 m g 、 0 . 0 5 3 8 m m o l) を A C N (1 0 . 0 m L) に懸濁した後、110 で4時間、マイクロウェーブで攪拌した。反応液に蒸留水 (1 0 m l) を加えた後、E t O A c (1 0 m l × 2) で抽出した。有機層を塩水 (1 0 m l × 2) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (1 0 % E t O A c / ヘキサン) に付し、白色の固体 9 8 0 m g を収得した。m / z 2 6 3 . 9 9 [M + H] ⁺。

【 0 1 2 2 】

ステップ 2 : 3 - (2 - クロロ - 5 - オキソ - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンの合成

メチル 2 - (ブロモメチル) - 6 - クロロニコチネート (9 8 0 m g) 、 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (6 8 6 m g 、 4 . 1 7 m m o l) 、 及び D I P E A (1 . 0 5 m L 、 1 0 . 4 m m o l) を A C N (1 0 . 0 m L) に懸濁した後、110 で2時間攪拌した。反応液に蒸留水 (3 0 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l × 3) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を再結晶化 (M e O H) してベージュ色の固体 2 4 4 m g (ステップ 2 1 6 %) を収得した。m / z 2 8 0 . 0 9 [M + H] ⁺。

【 0 1 2 3 】

中間体 2 - 7 : 3 - ((3 - アミノフェニル) アミノ) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

10

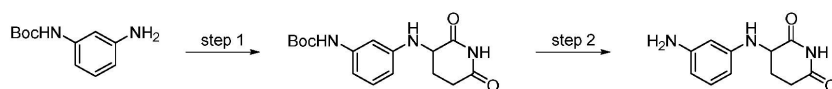
20

30

40

50

【化 3 5】



【0124】

ステップ1：tert-ブチル(3-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)カルバメートの合成

tert-ブチル(3-アミノフェニル)カルバメート(300mg、1.44mmol)、及び3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン(331mg、1.73mmol)をDMF(5.0mL)に懸濁した後、NaHCO₃(241mg、2.88mmol)を加えて50℃で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(30mL)を加えた後、生成された固体を濾過して緑色の固体323mg(70%)を収得した。m/z 342.20[M+Na]⁺。

10

【0125】

ステップ2：3-((3-アミノフェニル)アミノ)ピペリジン-2,6-ジオンの合成

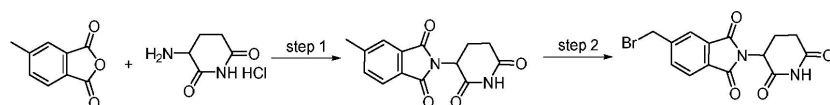
tert-ブチル(3-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)カルバメート(100mg、0.313mmol)をDCM(1.00mL)に懸濁した後、HCl(4M in dioxane)(0.39mL、1.57mmol)を加えて、常温で1時間撹拌した。反応液を濃縮してNaHCO₃水溶液(15mL)を加えた後、DCM(20mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮して茶色の固体34mg(51%)を収得した。m/z 220.20[M+H]⁺。

20

【0126】

中間体2-8：5-(プロモメチル)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

【化 3 6】



30

【0127】

ステップ1：2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-メチルイソインドリン-1,3-ジオンの合成

5-メチルイソベンゾフラン-1,3-ジオン(2.18g、13.44mmol)、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(2.21g、13.44mmol)、及びNaOAc(2.20g、26.89mmol)をAcOH(22mL)に懸濁した後、120℃で16時間還流撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、蒸留水(100mL)を加え、析出された固体を濾過して紫色の固体3.2g(87%)を収得した。

40

【0128】

ステップ2：5-(プロモメチル)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

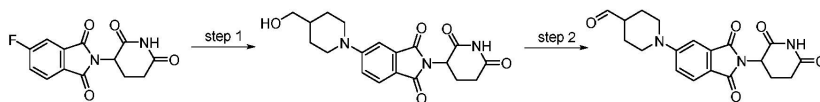
2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-メチルイソインドリン-1,3-ジオン(541.8mg、1.99mmol)、N-ブロモスクシンイミド(390.0mg、2.19mmol)、及びACHN(97.7mg、0.4mmol)をACN(10mL)に懸濁した後、80℃で11時間還流撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をMPLC(40%EtOAc/ヘキサン)に付し、白色の固体420mg(60%)を収得した。

50

【 0 1 2 9 】

中間体 3 - 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 - カルバルデヒド

【 化 3 7 】



10

【 0 1 3 0 】

ステップ 1 : 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 - ジオンの合成

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 (中間体 2 - 1、300 mg、1.09 mmol)、ピペリジン - 4 - イルメタノール (149 mg、1.30 mmol)、及び DIPEA (0.29 mL、1.64 mmol) を DMSO (5.0 mL) に懸濁した後、100℃ で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (30 mL) を加えた後、EtOAc (25 mL × 3) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (50 % EtOAc / ヘキサン) に付し、黄色の固体 332 mg (82 %) を収得した。

20

【 0 1 3 1 】

ステップ 2 : 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒドの合成

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 (332 mg、0.894 mmol) を DCM (5.0 mL) に懸濁した後、DMP (569 mg、1.34 mmol) を加えて常温で 2 時間撹拌した。反応液に Na₂S₂O₃ 水溶液 (10 mL) を加えた後、DCM (25 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (50 % EtOAc / DCM) に付し、黄色の固体 303 mg (92 %) を収得した。

30

【 0 1 3 2 】

中間体 3 - 2 ~ 中間体 3 - 13

中間体 3 - 1 の合成法と同様の方法で中間体 3 - 2 ~ 3 - 13 を合成した。

【 0 1 3 3 】

40

50

【表 4】

中間体3-2: 1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ピペリジン-4-カルバルデヒド	
中間体3-3: 1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-カルバルデヒド	
中間体3-4: (3S)-1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-カルバルデヒド	
中間体3-5: (3R)-1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-カルバルデヒド	
中間体3-6: (3S)-1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-3-カルバルデヒド	
中間体3-7: (3R)-1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-3-カルバルデヒド	
中間体3-8: 1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルバルデヒド	
中間体3-9: 1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-カルバルデヒド	
中間体3-10: (3S)-1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-カルバルデヒド	
中間体3-11: (3R)-1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピロリジン-3-カルバルデヒド	
中間体3-12: 1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3-メチルアゼチジン-3-カルバルデヒド	
中間体3-13: 2-(1-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアルデヒド	

10

20

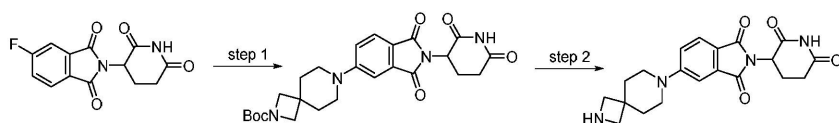
30

【 0 1 3 4 】

中間体 3 - 1 4 : 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

40

【化 3 8】



【 0 1 3 5 】

ステップ 1 : t e r t - ブチル 7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレートの合成

50

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 (中間体 2 - 1、500 mg、1.81 mmol)、tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレート (473 mg、2.09 mmol)、及び DIPEA (0.63 mL、3.62 mmol) を DMSO (4.0 mL) に懸濁した後、100 で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (20 mL) を加えた後、EtOAc (25 mL × 3) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (50 % EtOAc / ヘキサン) に付し、黄色の固体 748 mg (86 %) を収得した。

【 0 1 3 6 】

ステップ 2 : 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの合成

10

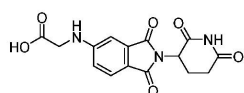
tert - ブチル 7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレート (100 mg、0.21 mmol) を DCM (1.0 mL) に懸濁した後、HCl (4 M in dioxane) (0.5 mL、2.1 mmol) を加えて 2 時間常温で撹拌した。反応液を濾過、減圧濃縮してベージュ色の固体 84 mg (96 %) を収得した。

【 0 1 3 7 】

中間体 3 - 15 : 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) グリシン

20

【 化 3 9 】



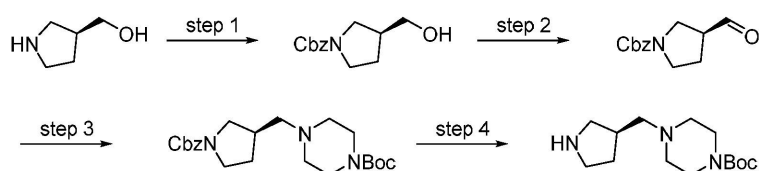
中間体 3 - 14 の合成法と同様の方法で中間体 3 - 15 を合成した。

【 0 1 3 8 】

中間体 4 - 1 : tert - ブチル (S) - 4 - (ピロリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

30

【 化 4 0 】



【 0 1 3 9 】

ステップ 1 : ベンジル (S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの合成

40

(S) - ピロリジン - 3 - イルメタノール (1.00 g、9.87 mmol) を ACN (10.0 mL) に懸濁した後、クロロギ酸ベンジル (1.55 mL、10.9 mmol) と TEA (1.52 mL、10.9 mmol) を 0 で加え、室温で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (50 % EtOAc / DCM) に付し、無色の液体 2.07 g (89 %) を収得した。

【 0 1 4 0 】

ステップ 2 : ベンジル (S) - 3 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレートの合成
ベンジル (S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (2 .

50

0.7 g、8.79 mmol)をDCM(20.0 ml)に懸濁した後、DMP(4.48 mg、10.6 mmol)を加えて常温で2時間撹拌した。反応液にNa₂S₂O₃水溶液(20 ml)を加えた後、DCM(25 ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(50% EtOAc / DCM)に付し、無色の液体1.62 g(79%)を収得した。

【0141】

ステップ3: tert-ブチル(R)-4-(1-(ベンジルオキシ)カルボニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

ベンジル(S)-3-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート(1.12 g、4.80 mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.07 g、5.76 mmol)をACN(20.0 ml)に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.05 g、14.4 mmol)を加えて常温で16時間撹拌した。反応液にNaHCO₃水溶液(20 ml)を加えた後、EtOAc(25 ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(50% EtOAc / ヘキサン)に付し、無色の液体1.32 g(68%)を収得した。

【0142】

ステップ4: tert-ブチル(S)-4-(ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル(R)-4-(1-(ベンジルオキシ)カルボニル)ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.39 g、3.27 mmol)をMeOH(10 mL)に溶かした後、Pd/C(10 wt% Pd、132 mg)を入れて水素気流下、常温で3時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮して白色の固体(874 mg、99%)を収得した。

【0143】

中間体4-2～中間体4-8

中間体4-1の合成法と同様の方法で中間体4-2～4-8を合成した。

【0144】

【表5】

中間体4-2:tert-ブチル(R)-4-(ピロリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	
中間体4-3:tert-ブチル4-(ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	
中間体4-4:tert-ブチル4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート	
中間体4-5:tert-ブチル4-(アゼチジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	
中間体4-6:tert-ブチル4-(アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート	
中間体4-7:tert-ブチル2-(ピペリジン-4-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート	
中間体4-8:tert-ブチル4-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	

【0145】

中間体4-9: tert-ブチル4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

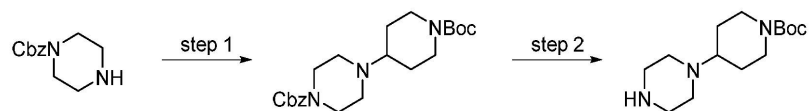
20

30

40

50

【化 4 1】



【0146】

ステップ1：ベンジル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

ベンジルピペラジン-1-カルボキシレート(1.03g、4.54mmol)、及び tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(905mg、4.45mmol)をMeOH(20.0ml)に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.92g、9.08mmol)を加えて常温で16時間撹拌した。反応液にNaHCO₃水溶液(20ml)を加えた後、EtOAc(25ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(50%EtOAc/ヘキサン)に付し、無色の液体880mg(48%)を収得した。

10

【0147】

ステップ2：tert-ブチル4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

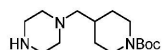
ベンジル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(880mg、2.39mmol)をMeOH(20mL)に溶かした後、Pd/C(10wt%Pd、88mg)を入れて水素気流下、常温で6時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮した。白色の固体(600mg、93%)を収得した。

20

【0148】

中間体4-10：tert-ブチル4-(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 4 2】



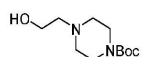
30

中間体4-9の合成法と同様の方法で中間体4-10を合成した。

【0149】

中間体4-11：tert-ブチル4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化 4 3】



40

【0150】

2-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オール(300mg、2.30mmol)をTHF(15.0ml)に懸濁した後、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.90mL、3.92mmol)とTEA(0.96mL、6.90mmol)を0℃で加え、室温で3時間撹拌した。反応液に蒸留水(15ml)を加えた後、EtOAc(20ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(50%EtOAc/ヘキサン)に付し、無色の液体205mg(39%)を収得した。

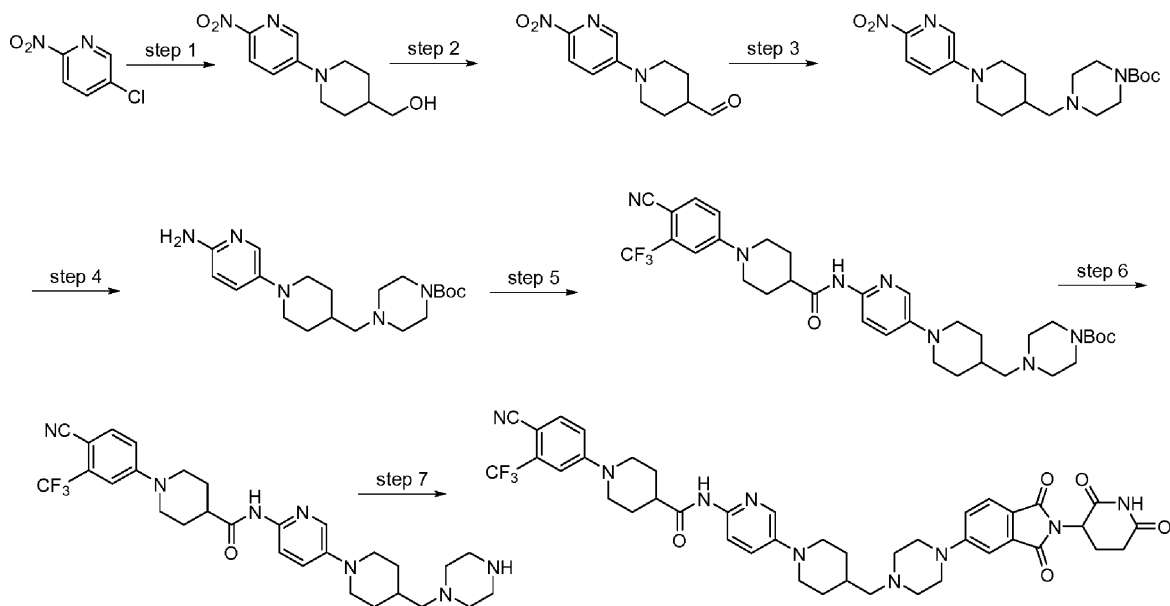
【実施例1】

【0151】

50

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 4 4】



10

20

【 0 1 5 2】

ステップ 1 : (1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタノールの合成

5 - クロロ - 2 - ニトロピリジン (5 . 0 0 g 、 3 1 . 5 m m o l) 、 ピペリジン - 4 - イルメタノール (5 . 4 5 g 、 4 7 . 3 m m o l) 、 及び D I P E A (1 1 . 1 m l 、 6 3 . 0 m m o l) を D M S O (2 0 . 0 m l) に懸濁した後、90 で16時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をM P L C (5 0 % E t O A c / ヘキサン) に付し、黄色の固体 5 . 6 6 g (7 6 %) を収得した。

30

【 0 1 5 3】

ステップ 2 : 1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒドの合成

(1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタノール (2 . 0 0 g 、 8 . 4 3 m m o l) を D C M (3 . 0 m l) に懸濁した後、D M P (5 . 3 6 g 、 1 2 . 6 m m o l) を加えて常温で4時間撹拌した。反応液に N a ₂ S ₂ O ₃ 水溶液 (1 5 m l) を加えた後、D C M (2 5 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をM P L C (5 0 % E t O A c / ヘキサン) に付し、黄色の固体 1 . 9 0 g (9 6 %) を収得した。

40

【 0 1 5 4】

ステップ 3 : t e r t - ブチル 4 - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート の合成

1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (3 0 0 m g 、 1 . 2 8 m m o l) 、 及び t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 8 5 m g 、 1 . 5 3 m m o l) を M e O H (2 0 . 0 m l) に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (8 1 4 m g 、 3 . 8 4 m m o l) を加えて常温で16時間撹拌した。反応液に N a H C O ₃ 水溶液 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた

50

残渣をMPLC(50% EtOAc / ヘキサン)に付し、黄色の固体419mg(81%)を収得した。 m/z 406.38 [M+H]⁺。

【0155】

ステップ4: tert-ブチル4-((1-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル4-((1-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(419mg、1.03mmol)をDCM(20ml)とMeOH(10ml)との混合液に溶かした後、Pd/C(10wt% Pd、84mg)を入れて水素気流下、常温で6時間攪拌した。反応液を濾過及び濃縮して茶色の固体(374mg、97%)を収得した。 m/z 376.42 [M+H]⁺。

10

【0156】

ステップ5: tert-ブチル4-((1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル4-((1-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(374mg、0.996mmol)、1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸(中間体1-1、356mg、1.20mmol)、HATU(456mg、1.20mmol)、及びDIPEA(0.35mL、1.99mmol)をDMF(3.0ml)に懸濁した後、常温で16時間攪拌した。反応液に蒸留水(15ml)を加えた後、EtOAc(25ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(50% EtOAc / ヘキサン)に付し、茶色の固体453mg(69%)を収得した。

20

【0157】

ステップ6: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

tert-ブチル4-((1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(453mg、0.680mmol)をDCM(3.00ml)に懸濁した後、HCl(4M in dioxane)(1.31mL、3.40mmol)を加えて常温で1時間攪拌した。反応液を濃縮してNaHCO₃水溶液(15ml)を加えた後、DCM(25ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮して、白色の固体305mg(76%)を収得した。

30

【0158】

ステップ7: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

40

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(50mg、0.094mmol)、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(中間体2-1、39mg、0.14mmol)、及びDIPEA(0.033mL、0.19mmol)をDMSO(3.0ml)に懸濁した後、90℃で16時間攪拌した。反応液に蒸留水(15ml)を加えた後、EtOAc(25ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10% MeOH / DCM)に付し、黄色の固体24mg(31%)を収得した。

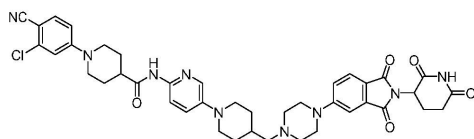
【実施例2】

50

【 0 1 5 9 】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 4 5】



【 0 1 6 0 】

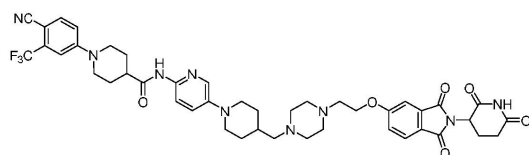
1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに、1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 2 を合成した。

【实施例 3】

【 0 1 6 1 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (4 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) オキソ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 4 6】



【 0 1 6 2 】

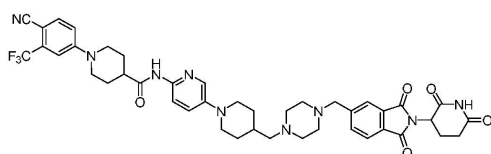
1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド (11 mg、0.020 mmol)、2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - ヨードエトキシ)イソインドリン - 1, 3 - ジオン (WO 2018/119448 A1、8.6 mg、0.020 mmol)、及び K_2CO_3 (5.52 mg、0.04 mmol) を DMF (2.0 ml) に懸濁した後、70 で 16 時間攪拌した。反応液に蒸留水 (15 ml) を加えた後、EtOAc (25 ml \times 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 2.3 mg (13%) を収得した。

【实施例 4】

【 0 1 6 3 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (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)メチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 4 7】



【 0 1 6 4 】

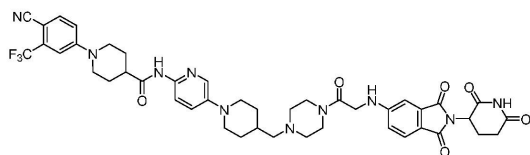
2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - ヨードエトキシ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (WO 2 0 1 8 / 1 1 9 4 4 8 A 1) の代わりに、5 - (プロモメチル) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (中間体 2 - 8) を使用して実施例 3 の合成法と同様の方法で実施例 4 を合成した。

【实施例 5】

【 0 1 6 5 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (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)グリシル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 4 8】



【 0 1 6 6 】

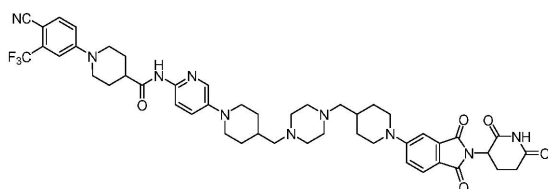
1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド (3 5 m g 、 0 . 0 5 9 m m o l) 、 (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)グリシン (中間体 3 - 1 5 、 3 0 m g 、 0 . 0 7 1 m m o l) 、 H A T U (2 7 m g 、 0 . 0 7 1 m m o l) 、 及び D I P E A (0 . 0 4 m L 、 0 . 2 4 m m o l) を D M F (1 . 0 m l) に懸濁した後、常温で 1 6 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (1 0 % M e O H / D C M) に付し、黄色の固体 6 m g (1 2 %) を収得した。

【实施例 6】

【 0 1 6 7 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 4 9】



【 0 1 6 8 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (3 5 m g、0 . 0 6 3 m m o l)、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 (中間体 3 - 1、2 8 m g、0 . 0 7 6 m m o l) を A C N (2 0 . 0 m l) に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4 0 m g、0 . 1 9 m m o l) を加えて常温で 1 6 時間撹拌した。反応液に N a H C O ₃ 水溶液 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (1 0 % M e O H / D C M) に付し、黄色の固体 7 m g (1 2 %) を収得した。

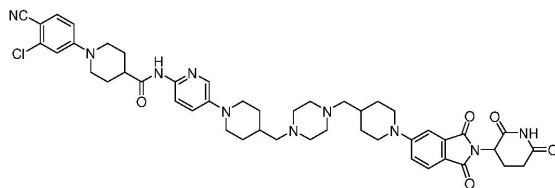
10

【実施例 7】

【 0 1 6 9 】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 5 0】



20

【 0 1 7 0 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに、1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用して実施例 1 及び実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 7 を合成した。

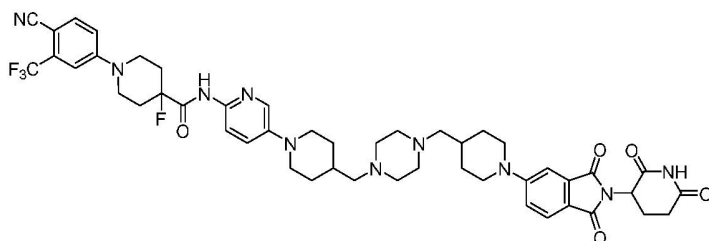
30

【実施例 8】

【 0 1 7 1 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 5 1】



40

【 0 1 7 2 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン

50

酸（中間体 1 - 1）の代わりに、1 - （4 - シアノ - 3 - （トリフルオロメチル）フェニル） - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸（中間体 1 - 5）を使用して実施例 1 及び実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 8 を合成した。

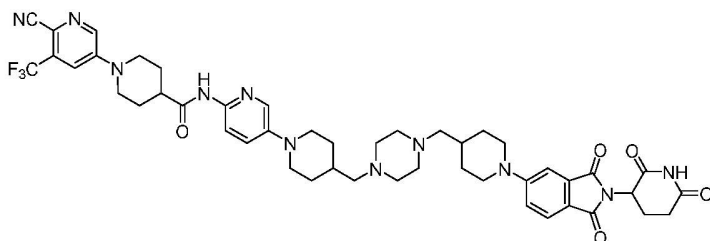
【実施例 9】

【0173】

1 - （6 - シアノ - 5 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル） - N - （5 - （4 - （（4 - （（1 - （2 - （2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル） - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル）ピペリジン - 4 - イル）メチル）ピペラジン - 1 - イル）メチル）ピペリジン - 1 - イル）ピリジン - 2 - イル）ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 5 2】

10



【0174】

20

1 - （4 - シアノ - 3 - （トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン - 4 - カルボン酸（中間体 1 - 1）の代わりに、1 - （6 - シアノ - 5 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル）ピペリジン - 4 - カルボン酸（中間体 1 - 7）を使用して実施例 1 及び実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 9 を合成した。

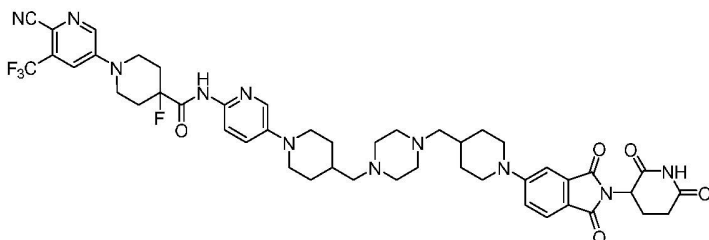
【実施例 10】

【0175】

1 - （6 - シアノ - 5 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル） - N - （5 - （4 - （（4 - （（1 - （2 - （2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル） - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル）ピペリジン - 4 - イル）メチル）ピペラジン - 1 - イル）メチル）ピペリジン - 1 - イル）ピリジン - 2 - イル） - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 5 3】

30



40

【0176】

1 - （4 - シアノ - 3 - （トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン - 4 - カルボン酸（中間体 1 - 1）の代わりに、1 - （6 - シアノ - 5 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 3 - イル） - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸（中間体 1 - 8）を使用して実施例 1 及び実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 10 を合成した。

【実施例 11】

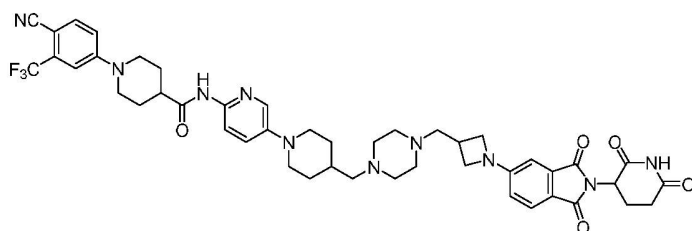
【0177】

1 - （4 - シアノ - 3 - （トリフルオロメチル）フェニル） - N - （5 - （4 - （（4 - （（1 - （2 - （2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル） - 1, 3 - ジオキソイソイ

50

ンドリン - 5 - イル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 5 4】



10

【 0 1 7 8 】

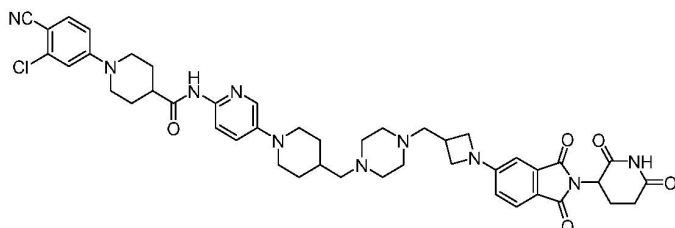
1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに、1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アゼチジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 3) を使用して実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 1 1 を合成した。

【実施例 1 2】

【 0 1 7 9 】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 5 5】



30

【 0 1 8 0 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに、1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用し、1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに、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) アゼチジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 3) を使用して実施例 1 及び実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 1 2 を合成した。

40

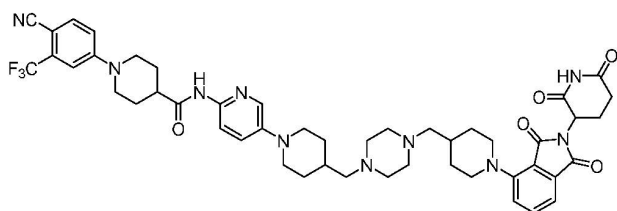
【実施例 1 3】

【 0 1 8 1 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 5 6】



10

【 0 1 8 2】

1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに、1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 2) を使用して実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 1 3 を合成した。

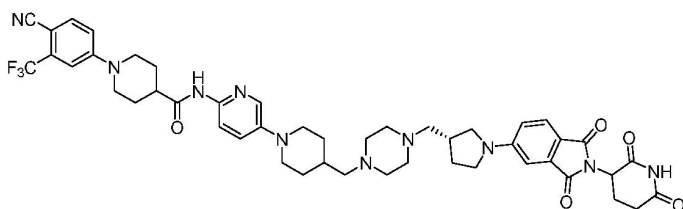
【実施例 1 4】

【 0 1 8 3】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (((3 R) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 5 7】



30

【 0 1 8 4】

1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに、(3 S) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 4) を使用して実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 1 4 を合成した。

【実施例 1 5】

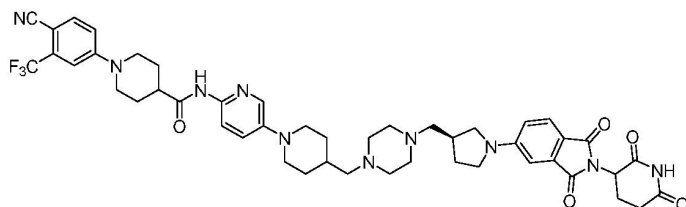
【 0 1 8 5】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (((3 S) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

50

【化 5 8】



10

【 0 1 8 6】

1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに、(3 R) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 5) を使用して実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 1 5 を合成した。

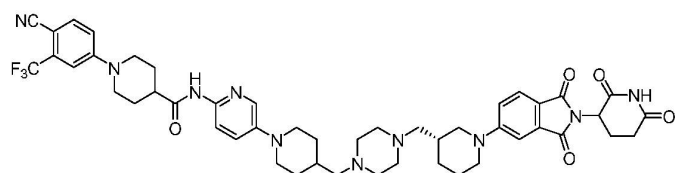
【実施例 1 6】

【 0 1 8 7】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (((3 R) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 5 9】



30

【 0 1 8 8】

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 (中間体 3 - 1) の代わりに、(3 S) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 6) を使用して実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 1 6 を合成した。

【実施例 1 7】

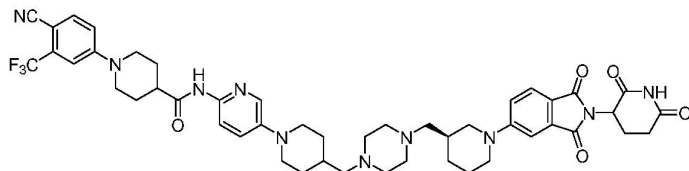
【 0 1 8 9】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (((3 S) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

50

【化 6 0】



【 0 1 9 0】

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 (中間体 3 - 1) の代わりに、(3 R) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 7) を使用して実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 1 7 を合成した。

10

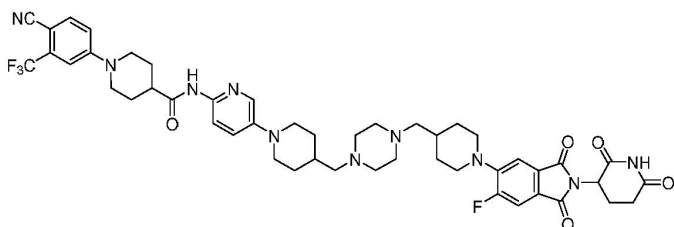
【実施例 1 8】

【 0 1 9 1】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 6 1】



30

【 0 1 9 2】

1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに、1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 8) を使用して実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 1 8 を合成した。

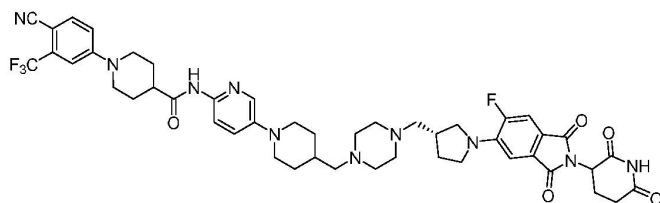
【実施例 1 9】

【 0 1 9 3】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (((3 R) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 6 2】



【 0 1 9 4】

10

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 (中間体 3 - 1) の代わりに、(3 S) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1 0) を使用して実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 1 9 を合成した。

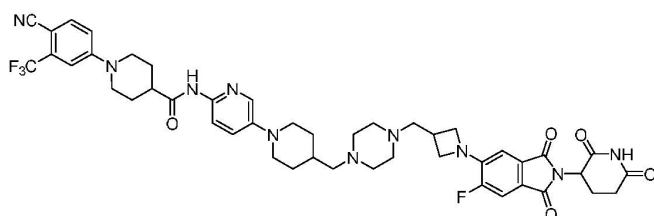
【実施例 2 0】

【 0 1 9 5】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 6 3】



30

【 0 1 9 6】

1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに、1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アゼチジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 9) を使用して実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 2 0 を合成した。

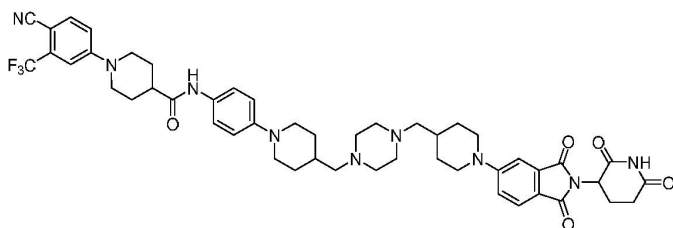
【実施例 2 1】

【 0 1 9 7】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (4 - (4 - ((4 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 6 4】



【 0 1 9 8】

10

5 - クロロ - 2 - ニトロピリジンの代わりに、4 - フルオロニトロベンゼンを使用して実施例 1 及び実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 2 1 を合成した。

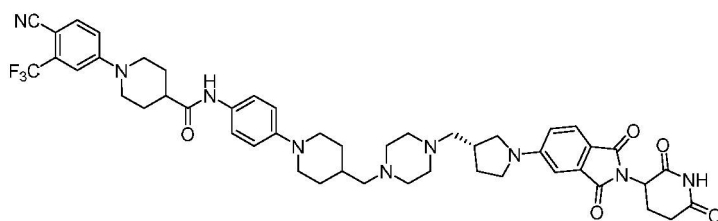
【実施例 2 2】

【 0 1 9 9】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (4 - (4 - ((4 - (((3 R) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 6 5】

20



【 0 2 0 0】

30

5 - クロロ - 2 - ニトロピリジンの代わりに 4 - フルオロニトロベンゼンを使用し、1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに (3 S) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 4) を使用して、実施例 1 及び実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 2 2 を合成した。

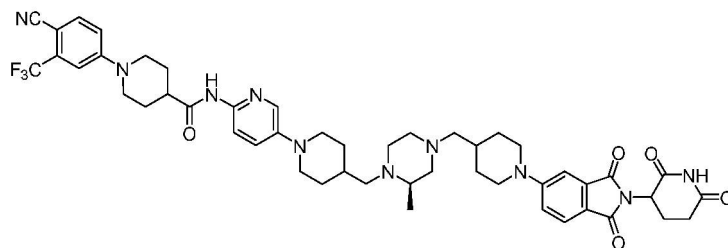
【実施例 2 3】

【 0 2 0 1】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (((2 R) - 4 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 6 6】



10

【 0 2 0 2】

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わり、*tert*-ブチル(R)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例1及び実施例6の合成法と同様の方法で実施例23を合成した。

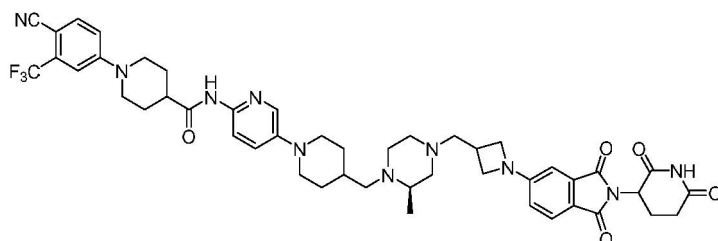
【実施例24】

【 0 2 0 3】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((2R)-4-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

20

【化 6 7】



30

【 0 2 0 4】

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わり、*tert*-ブチル(R)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを使用し、1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルバルデヒド(中間体3-1)に代わり、1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-カルバルデヒド(中間体3-3)を使用して、実施例1及び実施例6の合成法と同様の方法で実施例24を合成した。

【実施例25】

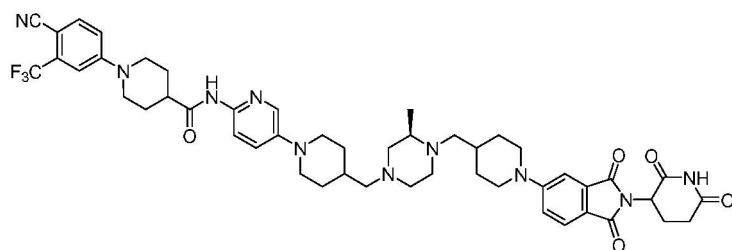
40

【 0 2 0 5】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((3R)-4-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

50

【化 6 8】



10

【 0 2 0 6】

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに、*tert*-ブチル(R)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例1及び実施例6の合成法と同様の方法で実施例25を合成した。

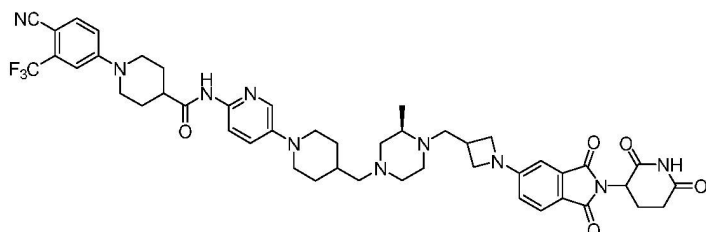
【実施例26】

【 0 2 0 7】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-((3R)-4-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

20

【化 6 9】



30

【 0 2 0 8】

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに *tert*-ブチル(R)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを使用し、1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルバルデヒド(中間体3-1)の代わりに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)アゼチジン-3-カルバルデヒド(中間体3-3)を使用して、実施例1及び実施例6の合成法と同様の方法で実施例26を合成した。

【実施例27】

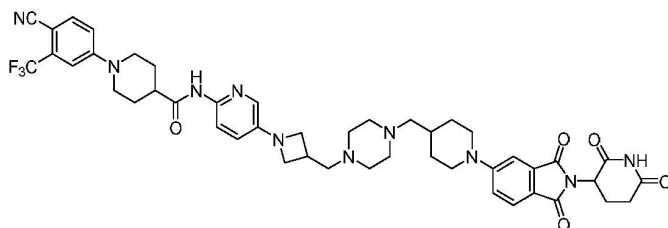
【 0 2 0 9】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((4-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

40

50

【化 7 0】



10

【 0 2 1 0】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに、アゼチジン - 3 - イルメタノールを使用して実施例 1 及び実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 2 7 を合成した。

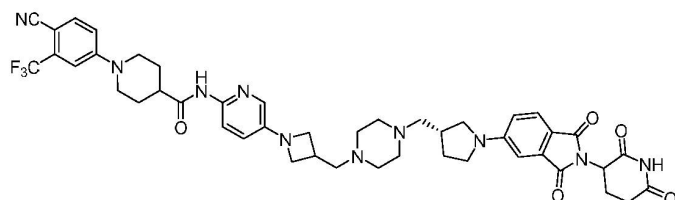
【実施例 2 8】

【 0 2 1 1】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (3 - ((4 - (((3 R) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 7 1】

20



【 0 2 1 2】

30

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりにアゼチジン - 3 - イルメタノールを使用し、1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに (3 S) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 4) を使用して、実施例 1 及び実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 2 8 を合成した。

【実施例 2 9】

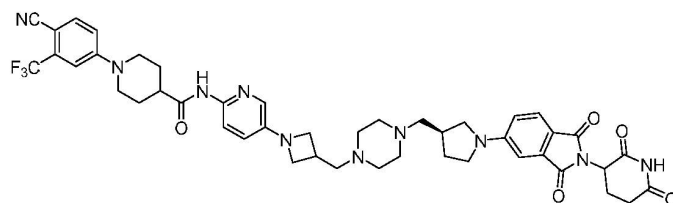
【 0 2 1 3】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (3 - ((4 - (((3 S) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

50

【化 7 2】



10

【0 2 1 4】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりにアゼチジン - 3 - イルメタノールを使用し、1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに (3 R) - 1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 5) を使用して、実施例 1 及び実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 2 9 を合成した。

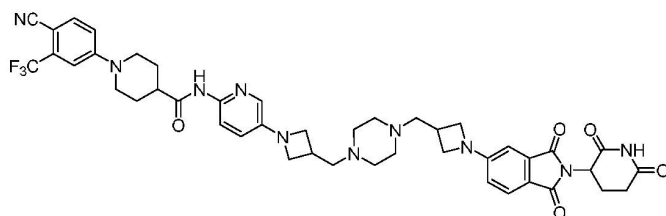
【実施例 3 0】

【0 2 1 5】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (3 - ((4 - ((1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 7 3】



30

【0 2 1 6】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりにアゼチジン - 3 - イルメタノールを使用し、1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに 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) アゼチジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 3) を使用して、実施例 1 及び実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 3 0 を合成した。

40

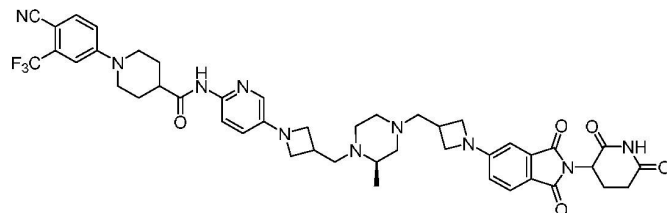
【実施例 3 1】

【0 2 1 7】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (3 - ((2 R) - 4 - ((1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 7 4】



10

【0 2 1 8】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりにアゼチジン - 3 - イルメタノールを使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートのためにtert - ブチル(R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレートを使用し、1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - カルバルデヒド(中間体 3 - 1)の代わりに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)アゼチジン - 3 - カルバルデヒド(中間体 3 - 3)を使用して、実施例 1 及び実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 3 1 を合成した。

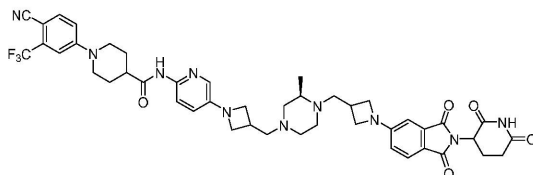
【実施例 3 2】

20

【0 2 1 9】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (3 - ((3R) - 4 - ((1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)アゼチジン - 3 - イル)メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)アゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 7 5】



30

【0 2 2 0】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりにアゼチジン - 3 - イルメタノールを使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートのためにtert - ブチル(R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレートを使用し、1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - カルバルデヒド(中間体 3 - 1)の代わりに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)アゼチジン - 3 - カルバルデヒド(中間体 3 - 3)を使用して、実施例 1 及び実施例 6 の合成法と同様の方法で実施例 3 2 を合成した。

40

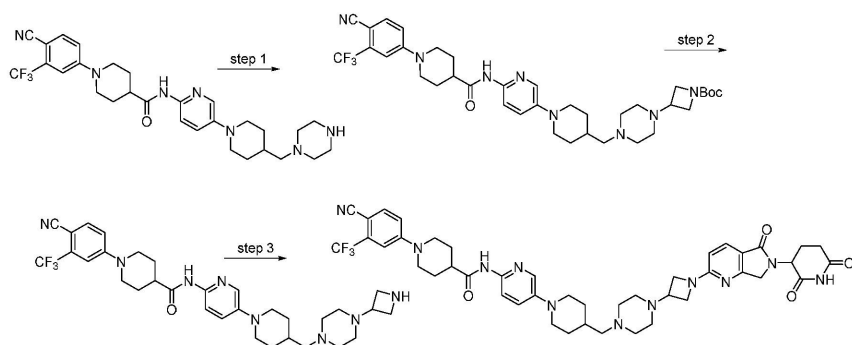
【実施例 3 3】

【0 2 2 1】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((1 - (6 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 2 - イル)アゼチジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 7 6】



10

【0222】

ステップ1: *tert*-ブチル3-(4-(1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(200mg、0.360mmol)、及び*tert*-ブチル3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート(74mg、0.432mmol)をACN(20.0ml)に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(229mg、1.08mmol)を加えて常温で16時間攪拌した。反応液にNaHCO₃水溶液(15ml)を加えた後、EtOAc(25ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10%MeOH/DCM)に付し、白色の固体129mg(50%)を収得した。 m/z 711.35[M+H]⁺。

20

【0223】

ステップ2: N-(5-(4-(4-(アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

tert-ブチル3-(4-(1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(129mg、0.181mmol)をDCM(1.00ml)に懸濁した後、HCl(4M in dioxane)(0.23mL、0.905mmol)を加えて常温で1時間攪拌した。反応液を濃縮してNaHCO₃水溶液(15ml)を加えた後、DCM(25ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。白色の固体109mg(99%)を収得した。 m/z 611.44[M+H]⁺。

30

【0224】

ステップ3: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(4-(1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

N-(5-(4-(4-(アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド(30mg、0.046mmol)、3-(2-クロロ-5-オキソ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(中間体2-6、16mg、0.056m

40

50

mol)、DIPEA(0.02 mL、0.092 mmol)をDMSO(1.0 mL)に懸濁した後、90 で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(15 mL)を加えた後、EtOAc(25 mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10% MeOH/DCM)に付し、ベージュ色の固体18 mg(45%)を収得した。

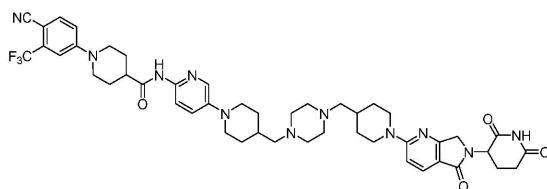
【実施例34】

【0225】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(4-(1-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

【化77】



20

【0226】

tert-ブチル3-オキサアゼチジン-1-カルボキシレートの代わりに、tert-ブチル4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレートを使用して実施例33の合成法と同様の方法で実施例34を合成した。

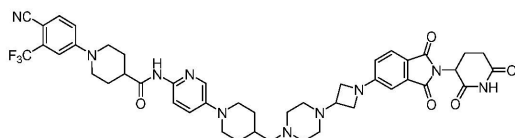
【実施例35】

【0227】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

30

【化78】



【0228】

3-(2-クロロ-5-オキソ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(中間体2-6)の代わりに、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン(中間体2-1)を使用して実施例33の合成法と同様の方法で実施例35を合成した。

40

【実施例36】

【0229】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

50

N#Cc1ccc(cc1)N2CCCN(C2)C(=O)Nc3ccc(cc3N4CCCN4C5CCCN(C5)C6C(=O)NCC(=O)N6)c7cc8c(cc7)C(=O)NCC(=O)N8

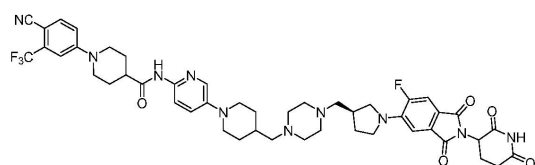
10

20

N#Cc1ccc(cc1N2CCN(CC2)C(=O)Nc3ccncc3N4CCN(CCN4CC5CCN(C5)C6CCN(C6)C7C(=O)NCC8C(=O)NCC8)c9cnc9)C)C(F)(F)F

30

40



50

口口 - 5 - オキソ - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (中間体 2 - 6) の代わりに 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジフルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン (中間体 2 - 3) を使用して、実施例 3 3 の合成法と同様の方法で実施例 3 8 を合成した。

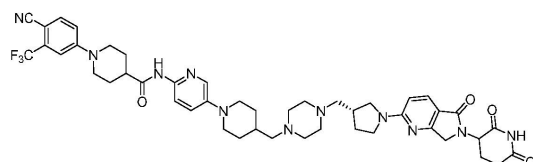
【実施例 3 9】

【 0 2 3 5】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (((3 R) - 1 - (6 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 -

10

【化 8 2】



【 0 2 3 6】

20

t e r t - ブチル 3 - オキソアゼチジン - 1 - カルボキシレート の代わりに、t e r t - ブチル (S) - 3 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレート を使用して実施例 3 3 の合成法と同様の方法で実施例 3 9 を合成した。

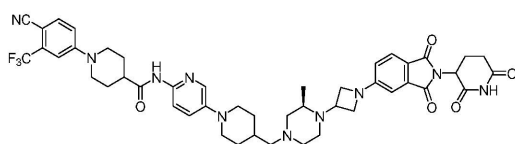
【実施例 4 0】

【 0 2 3 7】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (((3 R) - 4 - (1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

30

【化 8 3】



【 0 2 3 8】

t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに t e r t - ブチル (R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート を使用し、3 - (2 - クロロ - 5 - オキソ - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (中間体 2 - 6) の代わりに 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン (中間体 2 - 1) を使用して、実施例 1 及び実施例 3 3 の合成法と同様の方法で実施例 4 0 を合成した。

40

【実施例 4 1】

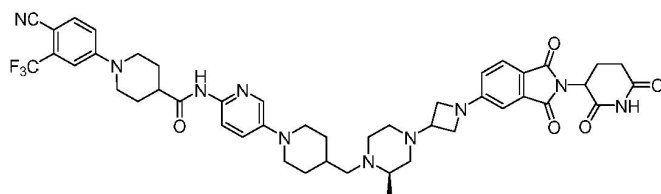
【 0 2 3 9】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (((2 R) - 4 - (1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサ

50

ミド

【化 8 4】



10

【0 2 4 0】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル (R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート を使用し、3 - (2 - クロロ - 5 - オキソ - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (中間体 2 - 6) の代わりに 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン (中間体 2 - 1) を使用して、実施例 1 及び実施例 3 3 の合成法と同様の方法で実施例 4 1 を合成した。

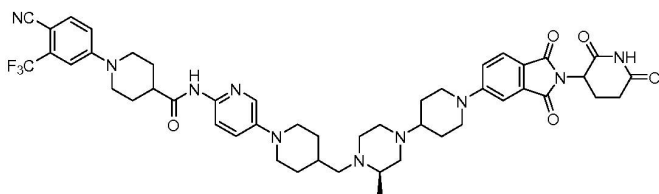
【実施例 4 2】

【0 2 4 1】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (((2 R) - 4 - (1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 8 5】



30

【0 2 4 2】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル (R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート を使用し、tert - ブチル 3 - オキサゼチジン - 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 を使用し、3 - (2 - クロロ - 5 - オキソ - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (中間体 2 - 6) の代わりに 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン (中間体 2 - 1) を使用して、実施例 1 及び実施例 3 3 の合成法と同様の方法で実施例 4 2 を合成した。

40

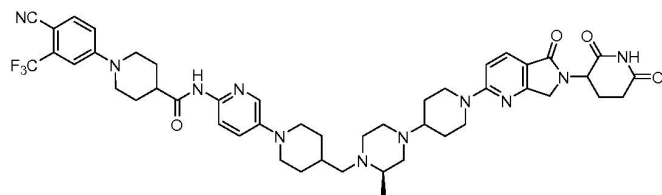
【実施例 4 3】

【0 2 4 3】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (((2 R) - 4 - (1 - (6 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 8 6】



【 0 2 4 4】

10

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル (R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート を使用し、 tert - ブチル 3 - オキソアゼチジン - 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 を使用して、実施例 1 及び実施例 3 3 の合成法と同様の方法で実施例 4 3 を合成した。

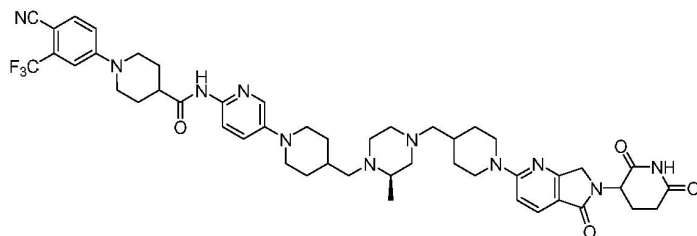
【実施例 4 4】

【 0 2 4 5】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (((2 R) - 4 - ((1 - (6 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 8 7】



30

【 0 2 4 6】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル (R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート を使用し、 tert - ブチル 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート を使用して、実施例 1 及び実施例 3 3 の合成法と同様の方法で実施例 4 4 を合成した。

【実施例 4 5】

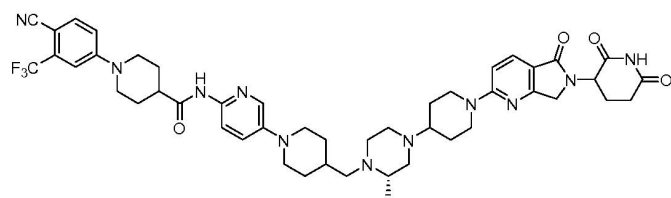
【 0 2 4 7】

40

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (((2 S) - 4 - ((1 - (6 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 8 8】



10

【 0 2 4 8】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル (S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート を使用し、 tert - ブチル 3 - オキソアゼチジン - 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 を使用して、実施例 1 及び実施例 3 3 の合成法と同様の方法で実施例 4 5 を合成した。

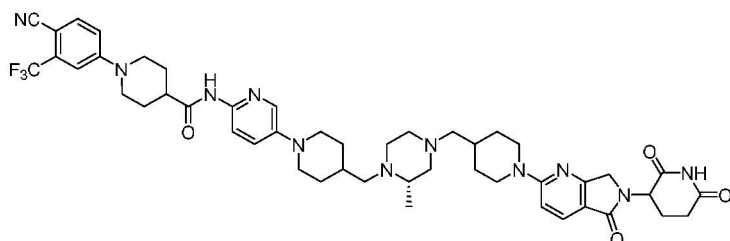
【実施例 4 6】

【 0 2 4 9】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (((2 S) - 4 - ((1 - (6 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 8 9】



30

【 0 2 5 0】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル (S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート を使用し、 tert - ブチル 3 - オキソアゼチジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート を使用して、実施例 1 及び実施例 3 3 の合成法と同様の方法で実施例 4 6 を合成した。

【実施例 4 7】

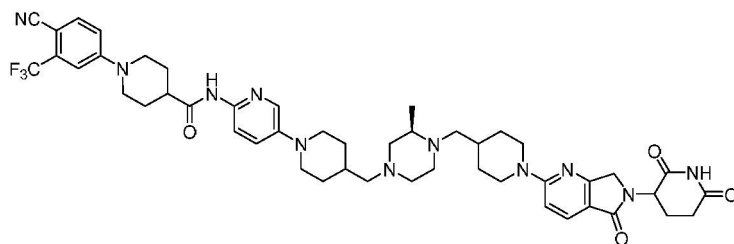
【 0 2 5 1】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (((3 R) - 4 - ((1 - (6 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

50

【化 9 0】



10

【 0 2 5 2】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル (R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート を使用し、 tert - ブチル 3 - オキソアゼチジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート を使用して、実施例 1 及び実施例 3 3 の合成法と同様の方法で実施例 4 7 を合成した。

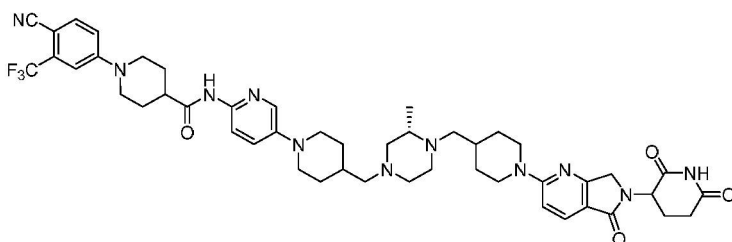
【実施例 4 8】

【 0 2 5 3】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (((3 S) - 4 - ((1 - (6 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 9 1】



30

【 0 2 5 4】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル (S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート を使用し、 tert - ブチル 3 - オキソアゼチジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート を使用して、実施例 1 及び実施例 3 3 の合成法と同様の方法で実施例 4 8 を合成した。

【実施例 4 9】

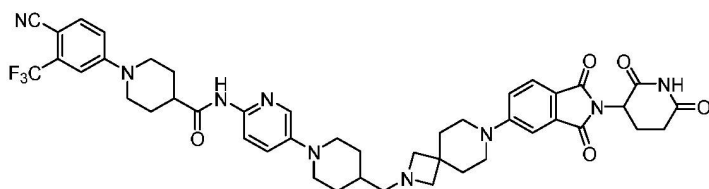
40

【 0 2 5 5】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ((7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 9 2】



【 0 2 5 6】

10

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わり、*tert*-ブチル2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレートを使用して実施例1の合成法と同様の方法で実施例49を合成した。

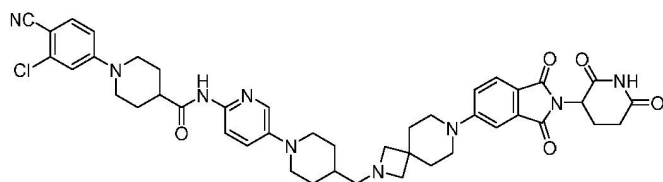
【実施例50】

【 0 2 5 7】

1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-(7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化 9 3】

20



【 0 2 5 8】

30

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸(中間体1-1)に代わり、1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸(中間体1-2)を使用し、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わり、*tert*-ブチル2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレートを使用して、実施例1の合成法と同様の方法で実施例50を合成した。

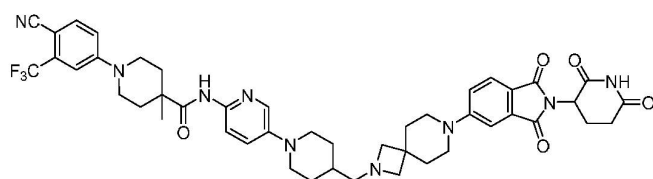
【実施例51】

【 0 2 5 9】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

40

【化 9 4】



【 0 2 6 0】

50

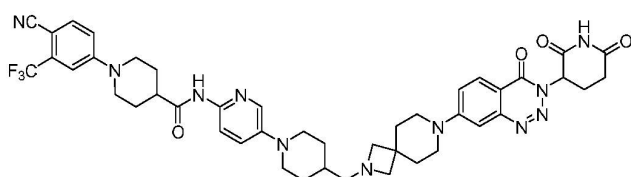
1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 3) を使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 5 1 を合成した。

【実施例 5 2】

【0 2 6 1】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((7 - (3 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアジン - 7 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 9 5】



【0 2 6 2】

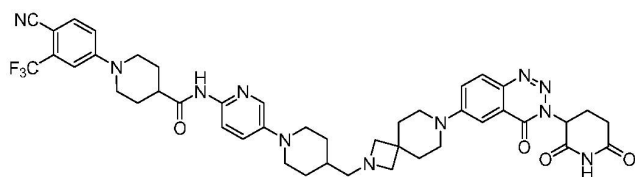
tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用し、2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン (中間体 2 - 1) の代わりに 3 - (7 - フルオロ - 4 - オキソベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアジン - 3 (4 H) - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (中間体 2 - 5) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 5 2 を合成した。

【実施例 5 3】

【0 2 6 3】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((7 - (3 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアジン - 6 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 9 6】



【0 2 6 4】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用し、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 (中間体 2 - 1) の代わりに 3 - (6 - フルオロ - 4 - オキソベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリア

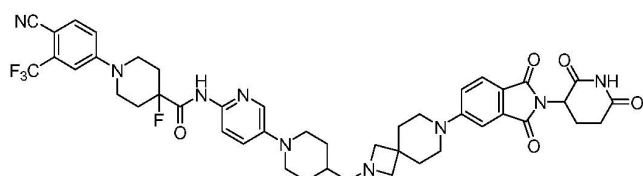
ジン - 3 (4 H) - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (中間体 2 - 4) を使用して、実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 5 3 を合成した。

【実施例 5 4】

【 0 2 6 5】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 9 7】



10

【 0 2 6 6】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 5) を使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 5 4 を合成した。

20

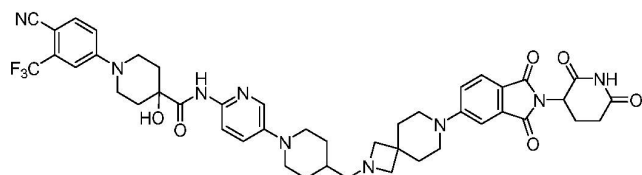
【実施例 5 5】

【 0 2 6 7】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボキサミド

30

【化 9 8】



【 0 2 6 8】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 4) を使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 5 5 を合成した。

40

【実施例 5 6】

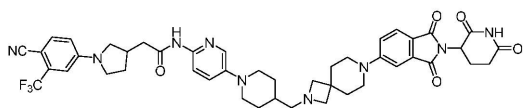
【 0 2 6 9】

2 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - (4 - ((7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1

50

， 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

【化 9 9】



【 0 2 7 0 】

10

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 2 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) 酢酸 (中間体 1 - 6) を使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 56 を合成した。

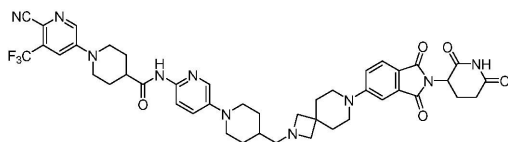
【实施例 5 7】

【 0 2 7 1 】

1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - (4 - ((7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 1 0 0】



【 0 2 7 2 】

30

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 7) を使用し、*t e r t* - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに *t e r t* - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 5 7 を合成した。

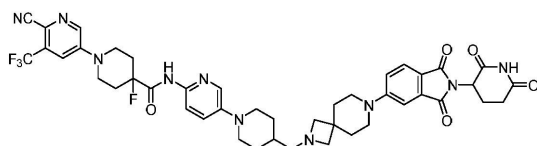
【实施例 58】

【 0 2 7 3 】

1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - (4 - ((7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 1 0 1】



50

【 0 2 7 4 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 8) を使用し、 t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに t e r t - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 5 8 を合成した。

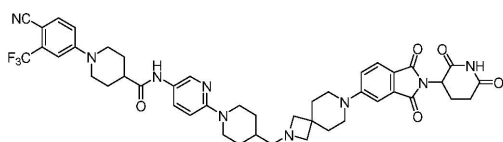
【 実施例 5 9 】

【 0 2 7 5 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (6 - (4 - ((7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

10

【 化 1 0 2 】



20

【 0 2 7 6 】

5 - クロロ - 2 - ニトロピリジンの代わりに 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジンを使用し、 t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに t e r t - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 5 9 を合成した。

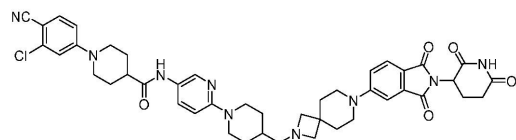
【 実施例 6 0 】

【 0 2 7 7 】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (6 - (4 - ((7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

30

【 化 1 0 3 】



【 0 2 7 8 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用し、 5 - クロロ - 2 - ニトロピリジンの代わりに 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジンを使用し、 t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに t e r t - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用して、実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 6 0 を合成した。

40

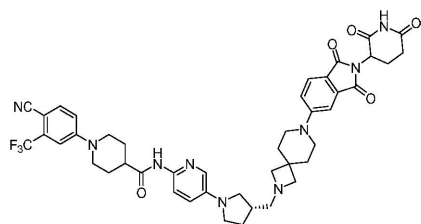
【 実施例 6 1 】

【 0 2 7 9 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - ((3 S) - 3 - ((7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル))

50

ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド
【化 1 0 4】



10

【 0 2 8 0 】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに (R) - ピロリジン - 3 - イルメタノールを使用し、tert-ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに tert-ブチル 2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレートを使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 6 1 を合成した。

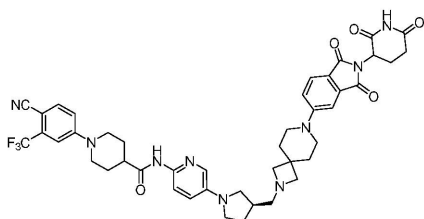
【実施例 6 2】

【 0 2 8 1 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - ((3 R) - 3 - ((7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 1 0 5】



30

【 0 2 8 2 】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに (S) - ピロリジン - 3 - イルメタノールを使用し、tert-ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに tert-ブチル 2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレートを使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 6 2 を合成した。

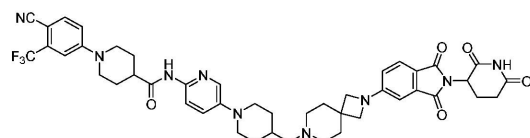
【実施例 6 3】

【 0 2 8 3 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (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) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 1 0 6】



50

【 0 2 8 4 】

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに、*tert*-ブチル2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレートを使用して実施例1の合成法と同様の方法で実施例63を合成した。

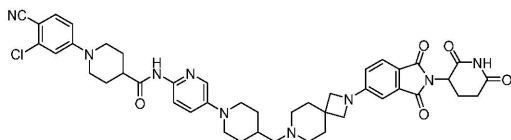
【実施例64】

【 0 2 8 5 】

1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(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)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

【化107】



【 0 2 8 6 】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸(中間体1-1)の代わりに1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸(中間体1-2)を使用し、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに*tert*-ブチル2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレートを使用して実施例1の合成法と同様の方法で実施例64を合成した。

20

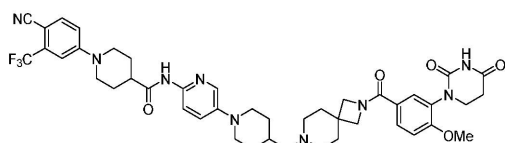
【実施例65】

【 0 2 8 7 】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-メトキシベンゾイル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化108】

30



【 0 2 8 8 】

N-(5-(4-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩(50mg、0.079mmol)、3-(2,4-ジオキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-メトキシ安息香酸(WO2019/186343、25mg、0.095mmol)、HATU(36mg、0.095mmol)、及びDIPEA(0.03mL、0.16mmol)をDMF(1.0mL)に懸濁した後、常温で16時間攪拌した。反応液に蒸留水(15mL)を加えた後、EtOAc(25mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10%MeOH/DCM)に付し、白色の固体18mg(27%)を収得した。

40

【実施例66】

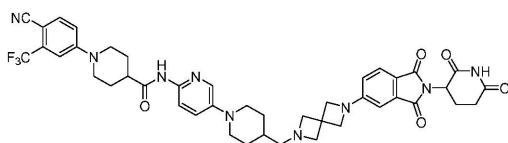
【 0 2 8 9 】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(6

50

- (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 0 9】



10

【 0 2 9 0】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに、 *tert* - ブチル 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 6 6 を合成した。

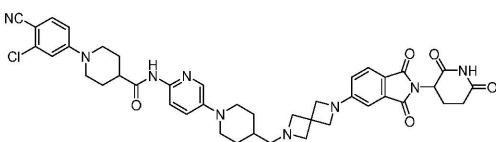
【実施例 6 7】

【 0 2 9 1】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (5 - (4 - ((6 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 1 1 0】



【 0 2 9 2】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用し、 *tert* - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに *tert* - ブチル 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 6 7 を合成した。

30

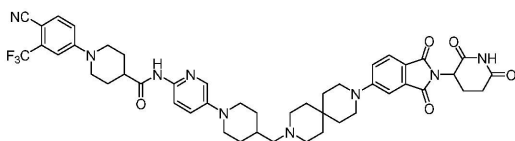
【実施例 6 8】

【 0 2 9 3】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((9 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 1 1】

40



【 0 2 9 4】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに、 *tert* - ブチル 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボキシレート を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 6 8 を合成した。

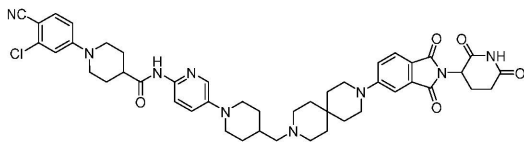
50

【実施例 69】

【0295】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (5 - (4 - ((9 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 3 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 112】



10

【0296】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 3, 9 - ジアザスピロ[5.5]ウンデカン - 3 - カルボキシレート を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 69 を合成した。

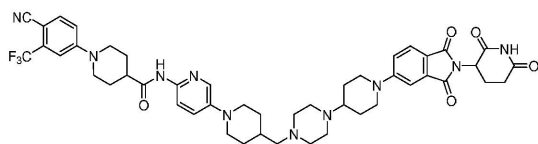
【実施例 70】

20

【0297】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 113】



30

【0298】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに、tert - ブチル 4 - (ピペラジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 9) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 70 を合成した。

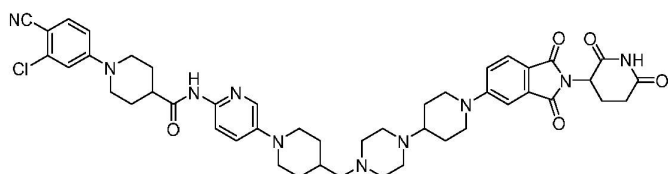
【実施例 71】

【0299】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 114】



50

【 0 3 0 0 】

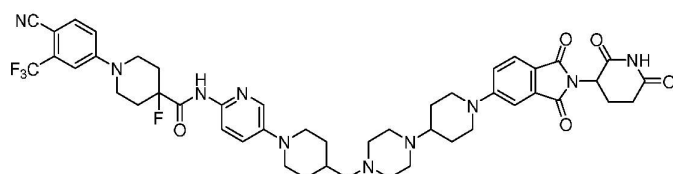
1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用し、 *tert* - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに *tert* - ブチル 4 - (ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 9) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 7 1 を合成した。

【 実施例 7 2 】

【 0 3 0 1 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボキサミド

【 化 1 1 5 】



【 0 3 0 2 】

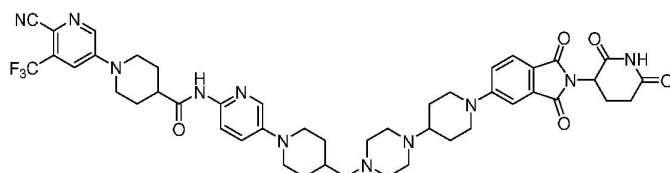
1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 5) を使用し、 *tert* - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに *tert* - ブチル 4 - (ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 9) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 7 2 を合成した。

【 実施例 7 3 】

【 0 3 0 3 】

1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - (4 - ((4 - (1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【 化 1 1 6 】



【 0 3 0 4 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 7) を使用し、 *tert* - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに *tert* - ブチル 4 - (ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 9) を使用して実施例 1 の合成法

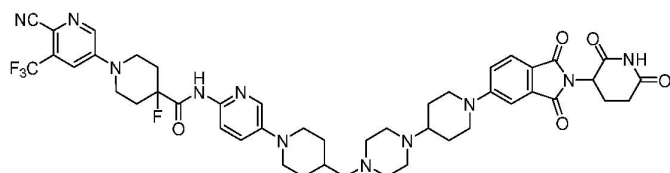
と同様の方法で実施例 7 3 を合成した。

【実施例 7 4】

【0305】

1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - (4 - ((4 - (1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 1 7】



10

【0306】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 8) を使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 4 - (ピペラジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 9) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 7 4 を合成した。

20

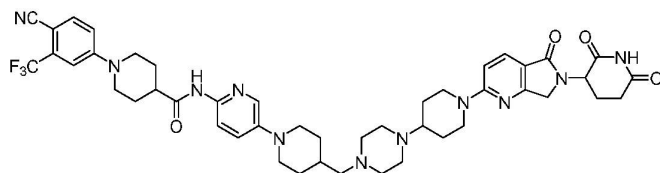
【実施例 7 5】

【0307】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (1 - (6 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

30

【化 1 1 8】



40

【0308】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 4 - (ピペラジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 9) を使用し、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 (中間体 2 - 1) の代わりに 3 - (2 - クロロ - 5 - オキソ - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル)ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (中間体 2 - 6) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 7 5 を合成した。

【実施例 7 6】

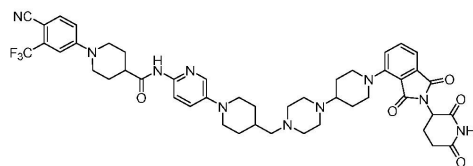
【0309】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 -

50

- (1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソイン
ドリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン
- 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 1 9】



10

【 0 3 1 0 】

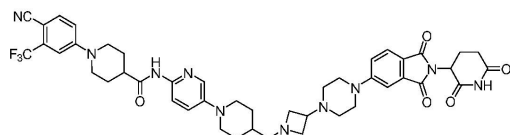
tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに tert - ブチル 4 - (ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 9) を使用し、2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン (中間体 2 - 1) の代わりに 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン (中間体 2 - 2) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 7 6 を合成した。

【实施例 7-7】

【 0 3 1 1 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ((3 - (4 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 2 0】



30

【 0 3 1 2 】

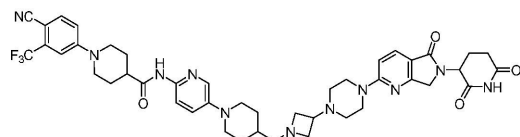
tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに、tert - ブチル 4 - (アゼチジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 6) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 77 を合成した。

【实施例 78】

【 0 3 1 3 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ((3 - (4 - (6 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 2 1】



50

【 0 3 1 4 】

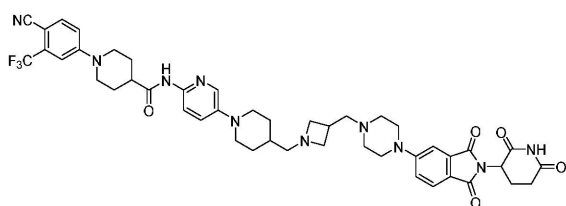
tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに*tert*-ブチル4-(アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(中間体4-6)を使用し、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン(中間体2-1)の代わりに3-(2-クロロ-5-オキソ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(中間体2-6)を使用して実施例1の合成法と同様の方法で実施例78を合成した。

【 実施例 7 9 】

【 0 3 1 5 】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(3-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【 化 1 2 2 】



10

20

【 0 3 1 6 】

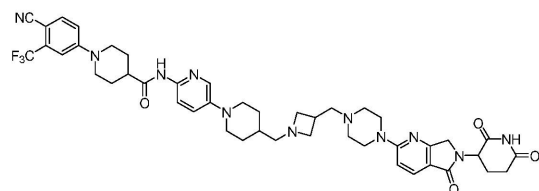
tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに、*tert*-ブチル4-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(実施例4-5)を使用して実施例1の合成法と同様の方法で実施例79を合成した。

【 実施例 8 0 】

【 0 3 1 7 】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(3-(4-(6-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【 化 1 2 3 】



30

40

【 0 3 1 8 】

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに*tert*-ブチル4-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(実施例4-5)を使用し、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(中間体2-1)の代わりに3-(2-クロロ-5-オキソ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(中間体2-6)を使用して実施例1の合成法と同様の方法で実施例80を合成した。

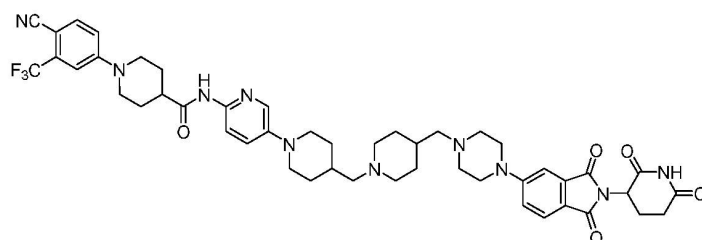
【 実施例 8 1 】

50

【 0 3 1 9 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((4 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【 化 1 2 4 】



10

【 0 3 2 0 】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 3) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 8 1 を合成した。

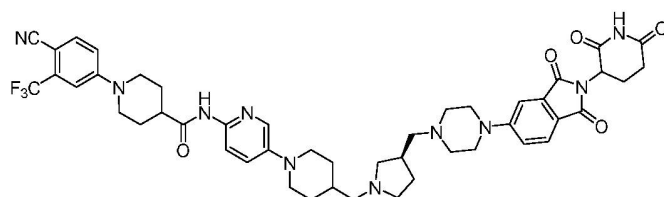
20

【 実施例 8 2 】

【 0 3 2 1 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (((3 S) - 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) メチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【 化 1 2 5 】



30

【 0 3 2 2 】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに、tert - ブチル (S) - 4 - (ピロリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 1) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 8 2 を合成した。

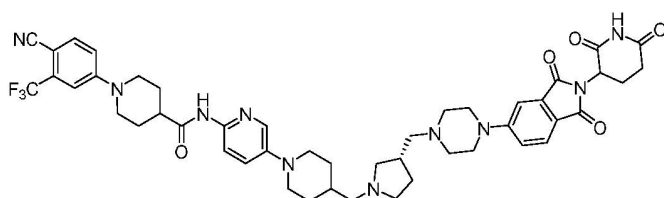
【 実施例 8 3 】

【 0 3 2 3 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (((3 R) - 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) メチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 1 2 6】



【 0 3 2 4】

10

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わり、*tert*-ブチル(R)-4-(ピロリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(中間体4-2)を使用して実施例1の合成法と同様の方法で実施例83を合成した。

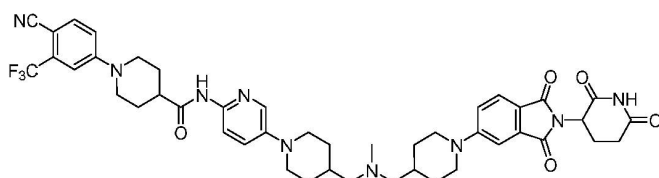
【実施例84】

【 0 3 2 5】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化 1 2 7】

20



【 0 3 2 6】

30

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わり、*tert*-ブチル4-(メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを使用して実施例1の合成法と同様の方法で実施例84を合成した。

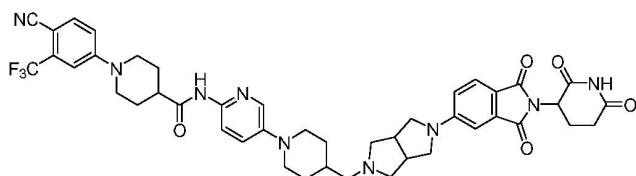
【実施例85】

【 0 3 2 7】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(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)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化 1 2 8】

40



【 0 3 2 8】

tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートに代わり、*tert*-ブチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートを使用して実

50

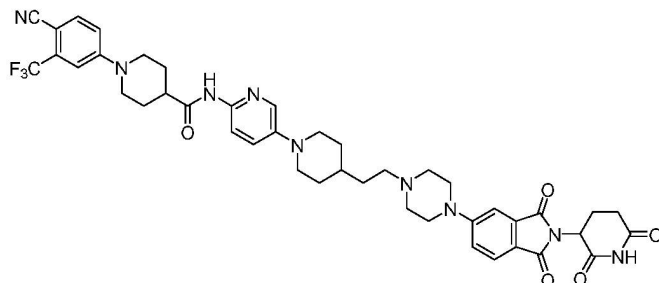
施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 8 5 を合成した。

【実施例 8 6】

【0329】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化129】



10

【0330】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに、2 - (ピペリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オールを使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 8 6 を合成した。

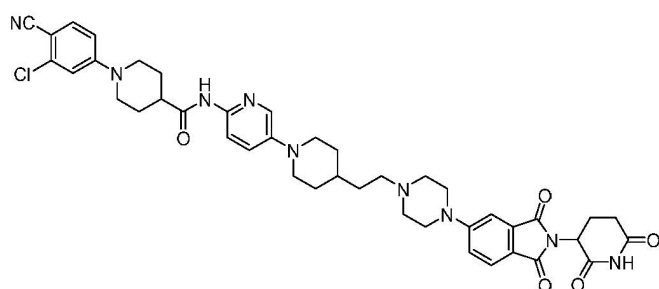
20

【実施例 8 7】

【0331】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化130】



30

【0332】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用し、ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オールを使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 8 7 を合成した。

40

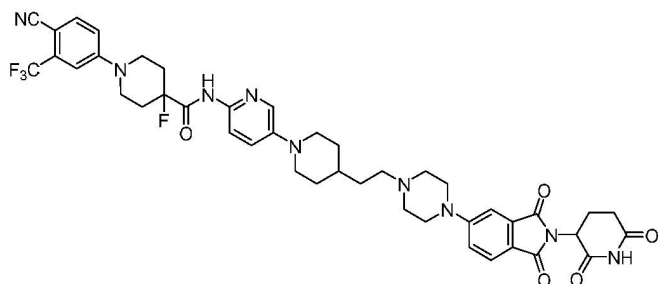
【実施例 8 8】

【0333】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 1 3 1】



10

【 0 3 3 4】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 5) を使用し、ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オールを使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 8 8 を合成した。

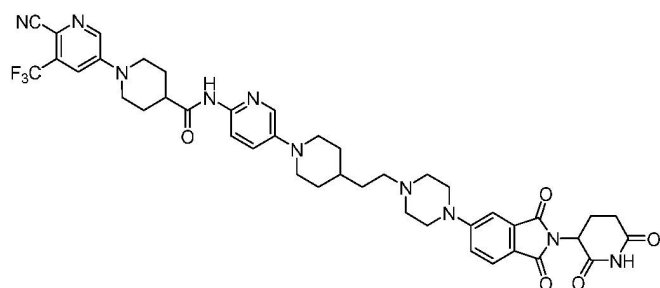
【実施例 8 9】

【 0 3 3 5】

1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 1 3 2】



30

【 0 3 3 6】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 7) を使用し、ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オールを使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 8 9 を合成した。

40

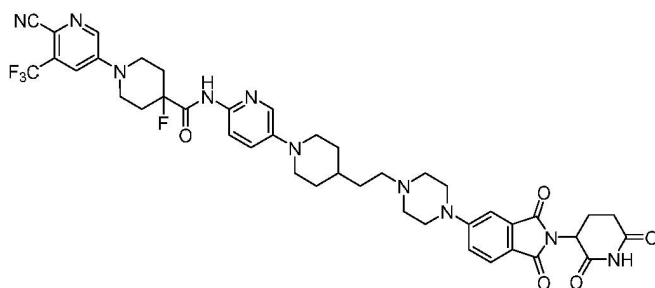
【実施例 9 0】

【 0 3 3 7】

1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 1 3 3】



10

【0 3 3 8】

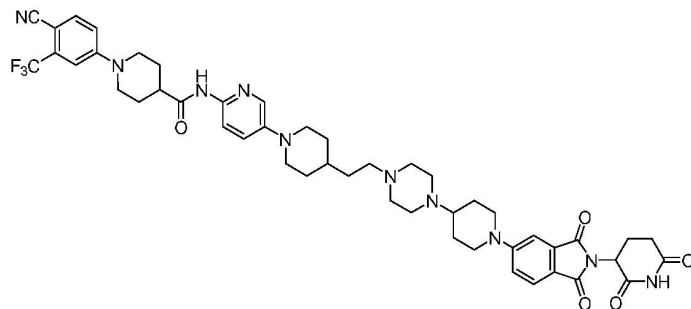
1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 8) を使用し、ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オールを使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 9 0 を合成した。

【実施例 9 1】

【0 3 3 9】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 3 4】



30

【0 3 4 0】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オールを使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 4 - (ピペラジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 9) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 9 1 を合成した。

40

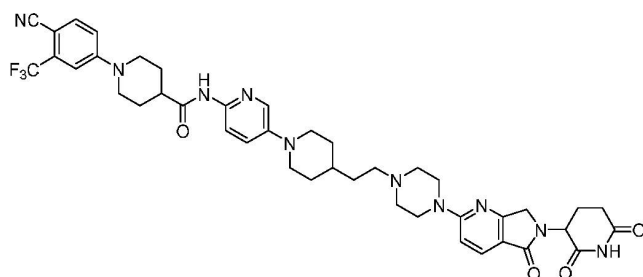
【実施例 9 2】

【0 3 4 1】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (6 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 1 3 5】



10

【 0 3 4 2】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オールを使用し、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 (中間体 2 - 1) の代わりに 3 - (2 - クロロ - 5 - オキソ - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (中間体 2 - 6) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 9 2 を合成した。

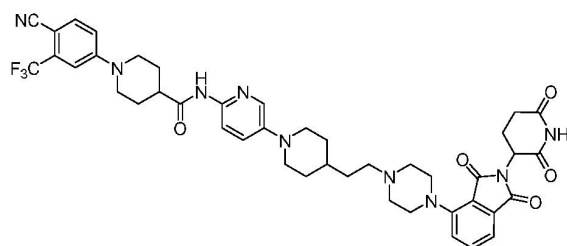
【実施例 9 3】

20

【 0 3 4 3】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 3 6】



30

【 0 3 4 4】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オールを使用し、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 (中間体 2 - 1) の代わりに 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 (中間体 2 - 2) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 9 3 を合成した。

40

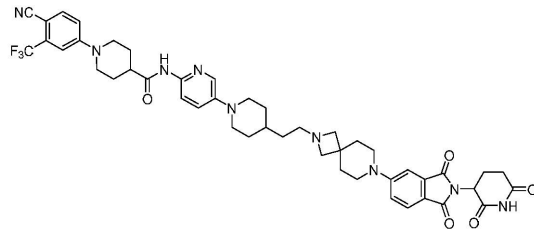
【実施例 9 4】

【 0 3 4 5】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (7 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 1 3 7】



10

【 0 3 4 6】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オールを使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレートを使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 9 4 を合成した。

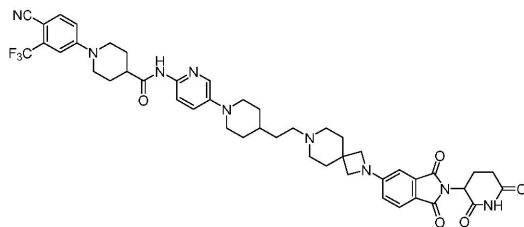
【実施例 9 5】

【 0 3 4 7】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (2 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 1 3 8】



30

【 0 3 4 8】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オールを使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレートを使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 9 5 を合成した。

【実施例 9 6】

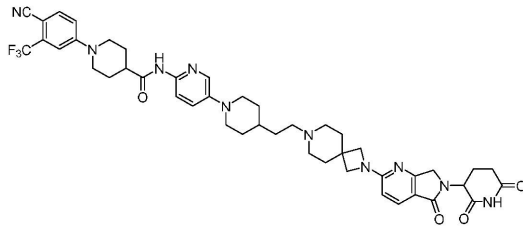
【 0 3 4 9】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (2 - (6 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

50

【化 1 3 9】



10

【 0 3 5 0】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オールを使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに tert - ブチル 2, 7 - ジアザスピロ [3.5]ノナン - 2 - カルボキシレートを使用し、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 (中間体 2 - 1) の代わりに 3 - (2 - クロロ - 5 - オキソ - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン (中間体 2 - 6) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 9 6 を合成した。

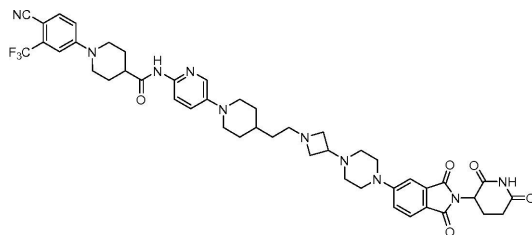
【実施例 9 7】

【 0 3 5 1】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (3 - (4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル)エチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 1 4 0】



30

【 0 3 5 2】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オールを使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに tert - ブチル 4 - (アゼチジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 6) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 9 7 を合成した。

【実施例 9 8】

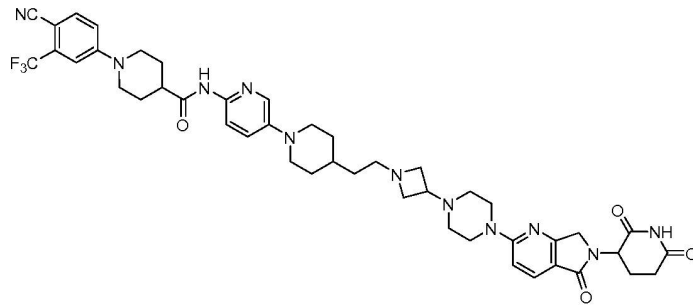
【 0 3 5 3】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (3 - (4 - (6 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - b]ピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル)エチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

50

【化 1 4 1】



10

【 0 3 5 4】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オールを使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートのために tert - ブチル 4 - (アゼチジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 6) を使用し、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 (中間体 2 - 1) の代わりに 3 - (2 - クロロ - 5 - オキソ - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン (中間体 2 - 6) を使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 9 8 を合成した。

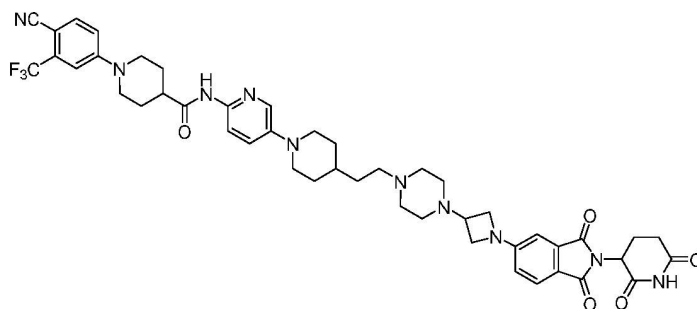
20

【実施例 9 9】

【 0 3 5 5】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)アゼチジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 4 2】



30

【 0 3 5 6】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オールを使用し、3 - (2 - クロロ - 5 - オキソ - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン (中間体 2 - 6) の代わりに 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン (中間体 2 - 1) を使用して実施例 1 及び実施例 3 3 の合成法と同様の方法で実施例 9 9 を合成した。

40

【実施例 1 0 0】

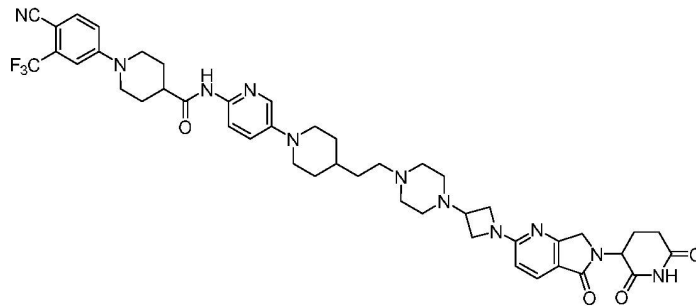
【 0 3 5 7】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (1 - (6 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 6, 7 -

50

ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 4 3】



10

【 0 3 5 8 】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに、2 - (ピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オールを使用して実施例 1 及び実施例 3 3 の合成法と同様の方法で実施例 1 0 0 を合成した。

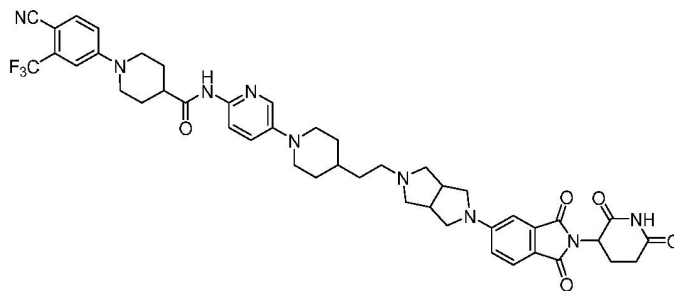
【実施例 1 0 1】

20

【 0 3 5 9 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (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) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 4 4】



30

【 0 3 6 0 】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オールを使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレートを使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 1 0 1 を合成した。

40

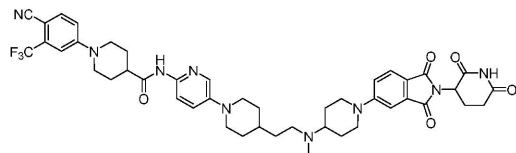
【実施例 1 0 2】

【 0 3 6 1 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 1 4 5】



【 0 3 6 2】

ピペリジン - 4 - イルメタノールの代わりに 2 - (ピペリジン - 4 - イル)エタン - 1 - オールを使用し、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートのために tert - ブチル 4 - (メチルアミノ)ピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用して実施例 1 の合成法と同様の方法で実施例 1 0 2 を合成した。

10

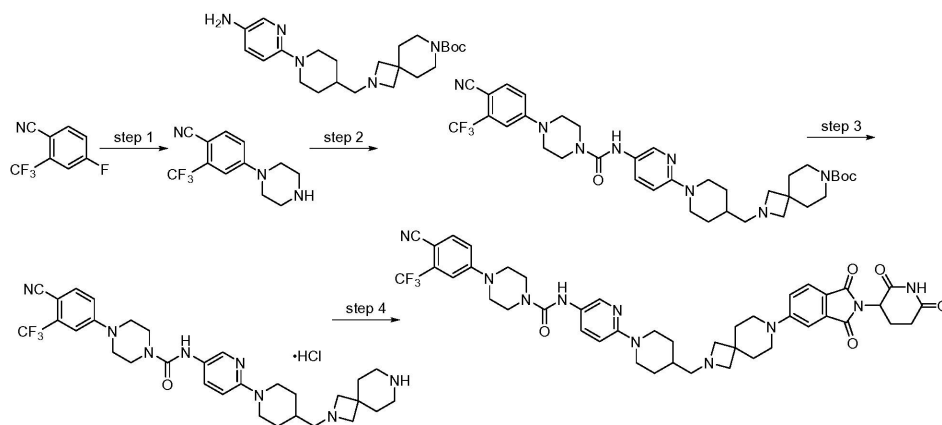
【実施例 1 0 3】

【 0 3 6 3】

4 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (6 - (4 - ((7 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ[3.5]ノナン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキサミド

【化 1 4 6】

20



30

【 0 3 6 4】

ステップ 1 : 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリルの合成

4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (1.00 g、5.29 mmol)、及びピペラジン (683 mg、7.93 mmol) を DMF (5.0 mL) に懸濁した後、85 °C で 1 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (20 mL) を加えた後、EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% DCM / MeOH) に付し、白色の固体 968 mg (72%) を収得した。m/z 256.13 [M + H]⁺。

40

【 0 3 6 5】

ステップ 2 : tert - ブチル 2 - ((1 - (5 - (4 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン - 1 - カルボキサミド)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル)メチル) - 2, 7 - ジアザスピロ[3.5]ノナン - 7 - カルボキシレートの合成

tert - ブチル 2 - ((1 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル)メチル) - 2, 7 - ジアザスピロ[3.5]ノナン - 7 - カルボキシレート (100 mg、0.24 mmol) を ACN (5.0 mL) に懸濁した後、クロロギ酸フェニル (

50

0.04 mL、0.26 mmol)、トリエチルアミン(0.04 mL、0.26 mmol)、及びDMA P(30 mg、0.24 mmol)を0 で加え、常温で3時間撹拌した。反応液に蒸留水(20 mL)を加えた後、EtOAc(20 mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をACN(5.0 mL)に懸濁した後、4-(ピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(91 mg、0.36 mmol)、及びピリジン(0.02 mL、0.26 mmol)を加えて90 で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(20 mL)を加えた後、EtOAc(20 mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10% MeOH/DCM)に付し、紫色の固体33 mg(19%)を収得した。 m/z 697.47 $[M+H]^+$ 。

10

【0366】

ステップ3: N-(6-(4-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-4-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩の合成

tert-ブチル2-(1-(5-(4-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート(33 mg、0.47 mmol)をDCM(0.5 mL)に懸濁した後、HCl(4 M in dioxane)(0.2 mL、0.47 mmol)を加えて2時間常温で撹拌した。反応液を濾過、減圧濃縮した。紫色の固体29 mg(99%)を収得した。

20

【0367】

ステップ4: 4-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-(4-(7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミドの合成

N-(6-(4-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-4-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキサミド塩酸塩(29 mg、0.050 mmol)、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(中間体2-1、21 mg、0.075 mmol)、及びDIPEA(0.013 mL、0.075 mmol)をDMSO(1.0 mL)に懸濁した後、90 で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(15 mL)を加えた後、EtOAc(25 mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10% MeOH/DCM)に付し、黄色の固体3 mg(7%)を収得した。

30

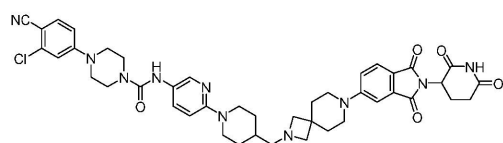
【実施例104】

【0368】

4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(6-(4-(7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

40

【化147】



【0369】

50

4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルの代わりに、2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾニトリルを使用して実施例 1 0 3 の合成法と同様の方法で実施例 1 0 4 を合成した。

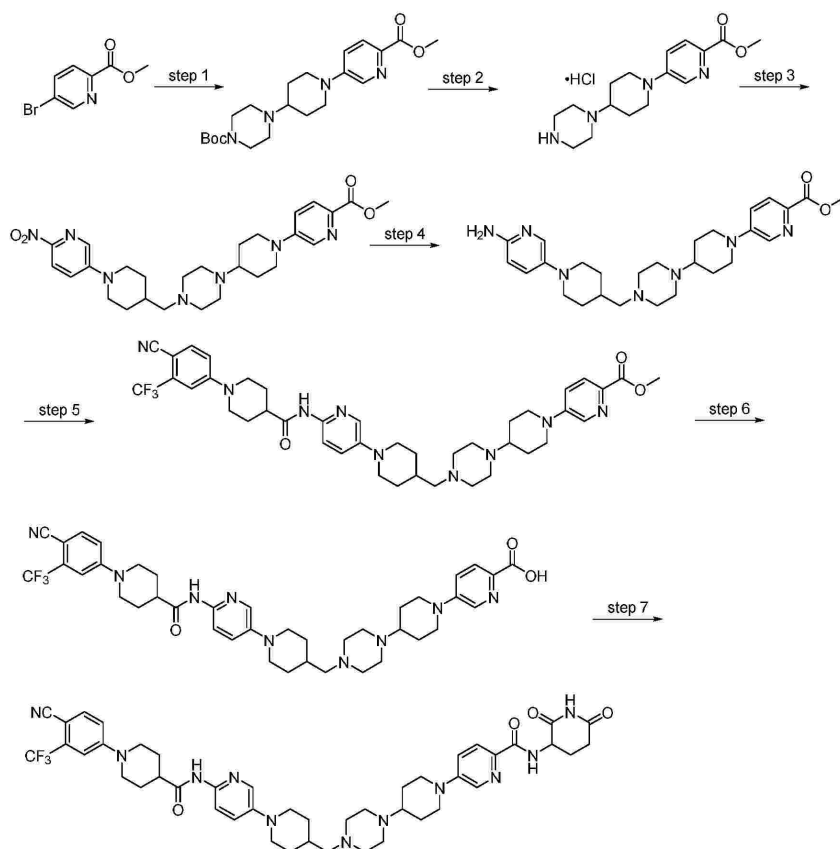
【実施例 1 0 5】

【0 3 7 0】

5 - (4 - (4 - ((1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) ピコリンアミド

【化 1 4 8】

10



20

30

【0 3 7 1】

ステップ 1 : tert - ブチル 4 - (1 - (6 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

メチル 5 - プロモピコリネート (1 0 0 m g 、 0 . 4 6 3 m m o l) 、 tert - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 4 、 1 2 5 m g 、 0 . 4 6 3 m m o l) 、 $Pd_2(dba)_3$ (1 2 m g 、 0 . 0 1 3 9 m m o l) 、 Ruphos (2 1 m g 、 0 . 0 4 6 3 m m o l) 、 及び Cs_2CO_3 (4 5 2 m g 、 1 . 3 9 m m o l) をトルエン (1 0 . 0 m L) に懸濁した後、常温で 2 時間攪拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、EtOAc (2 5 m l \times 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (1 0 % MeOH / DCM) に付し、白色の固体 6 6 m g (3 5 %) を収得した。m / z 4 0 5 . 4 1 [M + Na] $^+$ 。

40

【0 3 7 2】

ステップ 2 : メチル 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピコリネート塩酸塩の合成

tert - ブチル 4 - (1 - (6 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 3 - イル) ピペ

50

リジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (66 mg、0.16 mmol) を DCM (1.0 mL) に懸濁した後、HCl (4 M in dioxane) (0.20 mL、0.82 mmol) を加えて2時間常温で撹拌した。反応液を減圧濃縮した。白色の固体 54 mg (100%) を収得した。

【0373】

ステップ3: メチル 5 - (4 - (4 - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピコリネートの合成

メチル 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピコリネート塩酸塩 (54 mg、0.16 mmol)、及び 1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (37 mg、0.16 mmol) を ACN (5.0 mL) に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (101 mg、0.48 mmol) を加えて常温で16時間撹拌した。反応液に NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) を加えた後、EtOAc (25 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 34 mg (41%) を収得した。m/z 524.28 [M + H]⁺。

【0374】

ステップ4: メチル 5 - (4 - (4 - ((1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピコリネートの合成

メチル 5 - (4 - (4 - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピコリネート (34 mg、0.065 mmol) を DCM (3 mL) と MeOH (1 mL) との混合液に溶かした後、Pd/C (10 wt% Pd、3 mg) を入れて水素気流下、常温で6時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮して紫色の固体 31 mg (97%) を収得した。m/z 494.38 [M + H]⁺。

【0375】

ステップ5: メチル 5 - (4 - (4 - ((1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピコリネートの合成

メチル 5 - (4 - (4 - ((1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピコリネート (31 mg、0.063 mmol)、1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1、22 mg、0.076 mmol)、HATU (28 mg、0.076 mmol)、及び DIPEA (0.02 mL、0.13 mmol) を DMF (1.0 mL) に懸濁した後、常温で16時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、灰色の固体 20 mg (41%) を収得した。m/z 796.49 [M + Na]⁺。

【0376】

ステップ6: 5 - (4 - (4 - ((1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピコリン酸

メチル 5 - (4 - (4 - ((1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピコリネート (20 mg、0.026 mmol) を THF (3.0 mL)、蒸留水 (1.0 mL) に懸濁した後、LiOH · H₂O (4 mg、0.11 mmol) を加えて常温で3時間撹拌した。溶媒

10

20

30

40

50

を蒸発させ、蒸留水で抽出した後、水層に 1 N H C l を添加して E t O A c (2 0 m l × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮して白色の固体 1 8 m g (9 1 %) を収得した。m / z 7 6 0 . 5 1 [M + H] ⁺。

【 0 3 7 7 】

ステップ 7 : 5 - (4 - (4 - ((1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - N - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) ピコリンアミドの合成

5 - (4 - (4 - ((1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル)) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピコリン酸 (1 8 m g 、 0 . 0 2 4 m m o l) 、 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (5 m g 、 0 . 0 2 8 m m o l) 、 H A T U (1 1 m g 、 0 . 0 2 8 m m o l) 、 及び D I P E A (0 . 0 1 m L 、 0 . 0 4 8 m m o l) を D M F (1 . 0 m l) に懸濁した後、常温で 1 6 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (1 0 % M e O H / D C M) に付し、黄色の固体 1 0 m g (4 8 %) を収得した。

10

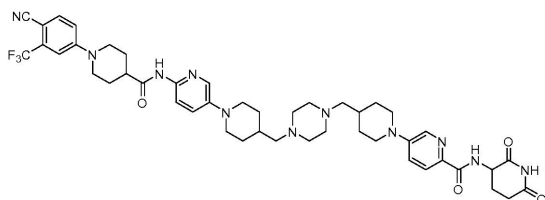
【 実施例 1 0 6 】

【 0 3 7 8 】

5 - (4 - ((4 - ((1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル)) メチル) ピペラジン - 1 - イル)) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) ピコリンアミド

20

【 化 1 4 9 】



30

【 0 3 7 9 】

t e r t - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 4) の代わりに、t e r t - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 3) を使用して実施例 1 0 5 の合成法と同様の方法で実施例 1 0 6 を合成した。

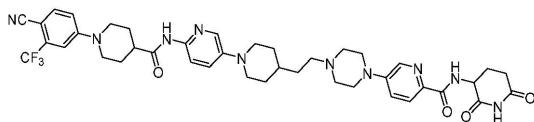
【 実施例 1 0 7 】

【 0 3 8 0 】

5 - (4 - (2 - (1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル)) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) ピコリンアミド

40

【 化 1 5 0 】



50

【 0 3 8 1 】

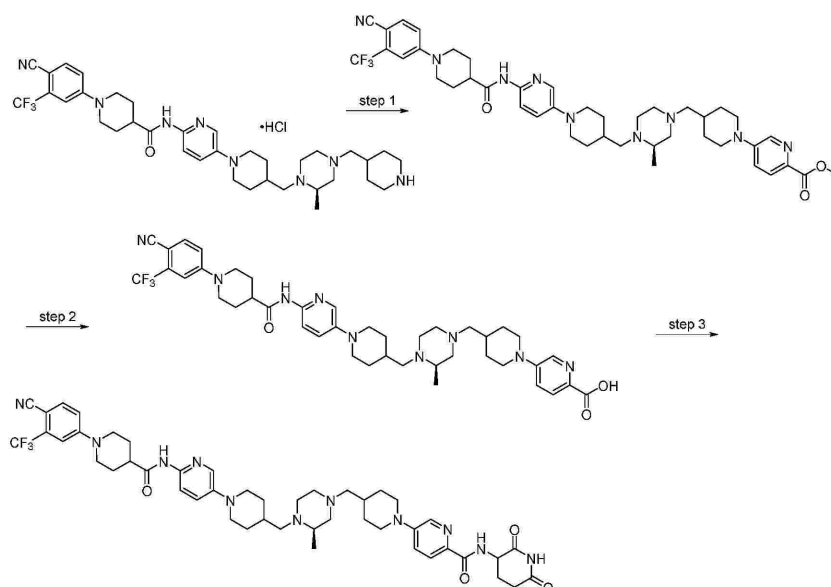
1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒドの代わりに 2 - (1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアルデヒドを使用し、*tert* - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 4) の代わりに *tert* - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートを使用して実施例 1 0 5 の合成法と同様の方法で実施例 1 0 7 を合成した。

【実施例 1 0 8 】

【 0 3 8 2 】

5 - (4 - (((R) - 4 - ((1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - N - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) ピコリンアミド

【化 1 5 1 】



【 0 3 8 3 】

ステップ 1 : メチル (R) - 5 - (4 - ((4 - ((1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピコリネートの合成

(R) - 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((2 - メチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (7 0 m g 、 0 . 0 1 0 m m o l) 、 メチル 5 - フルオロピコリネート (2 3 m g 、 0 . 1 5 m m o l) 、 及び D I P E A (0 . 0 3 m L 、 0 . 2 0 m m o l) を D M S O (1 . 0 m l) に懸濁した後、70 で 1 6 時間攪拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 0 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (1 0 % M e O H / D C M) に付し、ベージュ色の固体 2 6 m g (3 3 %) を収得した。

【 0 3 8 4 】

ステップ 2 : (R) - 5 - (4 - ((4 - ((1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピコリン酸の合成

メチル(R)-5-(4-(4-(1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピコリネート(26mg、0.040mmol)をTHF(3.0mL)と蒸留水(1.0mL)に懸濁した後、LiOH・H₂O(7mg、0.16mmol)を加えて常温で3時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、蒸留水で抽出した後、水層に1N HClを添加してEtOAc(20mL×2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮して白色の固体25mg(98%)を収得した。m/z 788.51[M+H]⁺。

【0385】

ステップ3: 5-(4-(4-(R)-4-(1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミドの合成

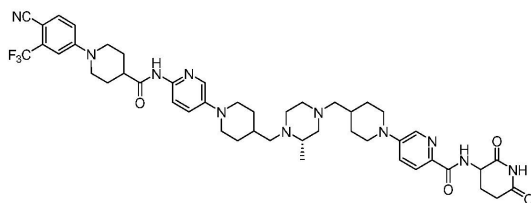
(R)-5-(4-(4-(4-(1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピコリン酸(27mg、0.034mmol)、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(6.8mg、0.041mmol)、HATU(16mg、0.041mmol)、及びDIPEA(0.01mL、0.068mmol)をDMF(1.0mL)に懸濁した後、常温で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(15mL)を加えた後、EtOAc(20mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10%MeOH/DCM)に付し、白色の固体10mg(32%)を収得した。

【実施例109】

【0386】

5-(4-(4-(S)-4-(1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)ピコリンアミド

【化152】



【0387】

(R)-1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(4-(2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩の代わりに、(S)-1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(4-(2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩を使用して実施例108の合成法と同様の方法で実施例109を合成した。

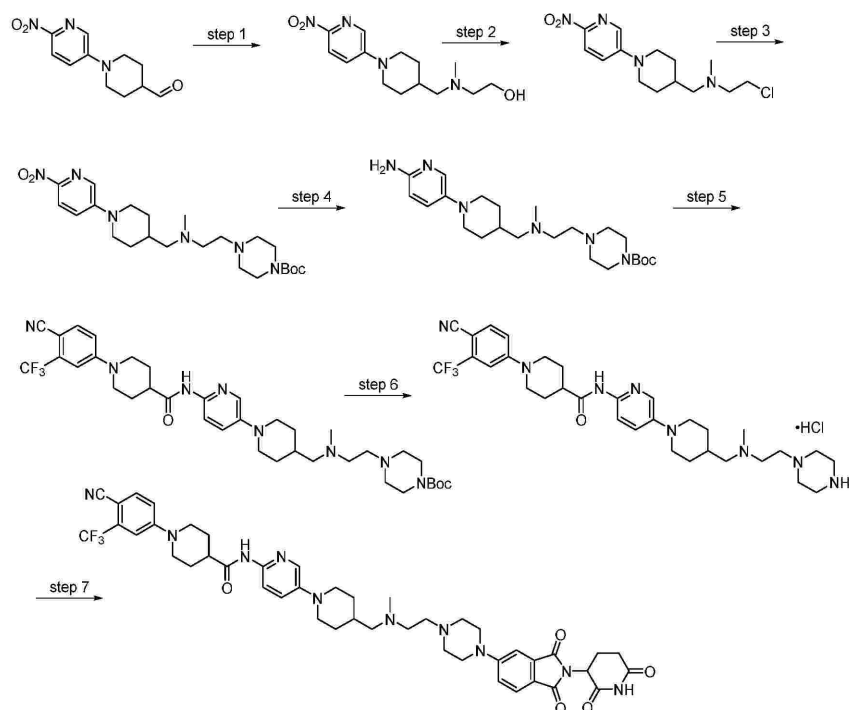
【実施例110】

【0388】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(4-(

2 - (4 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 5 3】



10

20

【 0 3 8 9 】

ステップ 1 : 2 - (メチル ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) エタン - 1 - オール の合成

1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (2 0 0 m g 、 0 . 8 5 0 m m o l) 、 及び 2 - (メチルアミノ) エタン - 1 - オール (7 7 m g 、 1 . 0 2 m m o l) を M e O H (1 0 . 0 m l) に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5 4 0 m g 、 2 . 5 5 m m o l) を加えて常温で 1 6 時間撹拌した。反応液に N a H C O ₃ 水溶液 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 0 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (1 0 % M e O H / D C M) に付し、黄色の固体 1 4 9 m g (6 0 %) を収得した。m / z 2 9 5 . 0 6 [M + H] ⁺。

30

【 0 3 9 0 】

ステップ 2 : 2 - クロロ - N - メチル - N - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) エタン - 1 - アミン の合成

2 - (メチル ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) エタン - 1 - オール (4 9 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 、 塩化トシル (6 3 m g 、 0 . 3 3 m m o l) 、 及び D M A P (1 1 m g 、 0 . 0 9 m m o l) を D C M (1 0 . 0 m l) に懸濁した後、T E A (0 . 0 5 m l 、 0 . 3 3 m m o l) を加えて常温で 1 2 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、D C M (2 0 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (5 0 % E t O A c / ヘキサン) に付し、黄色の固体 3 9 m g (7 3 %) を収得した。m / z 3 1 3 . 1 8 [M + H] ⁺。

40

【 0 3 9 1 】

ステップ 3 : t e r t - ブチル 4 - (2 - (メチル ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3

50

-イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート) の合成

2 - クロロ - N - メチル - N - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) エタン - 1 - アミン (39 mg、0.12 mmol)、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (835 mg、0.19 mmol)、 K_2CO_3 (33 mg、0.24 mmol)、及び KI (10 mg、0.088 mmol) を DMF (1.0 ml) に懸濁した後、70 で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 ml) を加えた後、EtOAc (20 ml \times 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 53 mg (95%) を収得した。m/z 463.37 [M + H]⁺。

10

【0392】

ステップ4: tert - ブチル 4 - (2 - ((1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) (メチル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート) の合成

tert - ブチル 4 - (2 - (メチル ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (53 mg、0.11 mmol) を DCM (3 mL) と MeOH (9 mL) との混合液に溶かした後、Pd/C (10 wt% Pd、11 mg) を入れて水素気流下、常温で 6 時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮して灰色の固体 (43 mg、91%) を収得した。m/z 433.38 [M + H]⁺。

20

【0393】

ステップ5: tert - ブチル 4 - (2 - ((1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) (メチル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート) の合成

tert - ブチル 4 - (2 - ((1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) (メチル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (43 mg、0.10 mmol)、1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1、36 mg、0.12 mmol)、HATU (46 mg、0.12 mmol)、及び DIPEA (0.03 mL、0.03 mmol) を DMF (1.0 ml) に懸濁した後、常温で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 ml) を加えた後、EtOAc (20 ml \times 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、ベージュ色の固体 57 mg (80%) を収得した。m/z 713.48 [M + H]⁺。

30

【0394】

ステップ6: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((メチル (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩) の合成

tert - ブチル 4 - (2 - ((1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) (メチル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (57 mg、0.080 mmol) を DCM (1.00 mL) に懸濁した後、HCl (4 M in dioxane) (0.1 mL、0.40 mmol) を加えて常温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して白色の固体 51 mg (98%) を収得した。

40

【0395】

ステップ7: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((2 - (4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

の合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((メチル (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (51 mg、0.079 mmol)、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 (中間体 2 - 1、32 mg、0.12 mmol)、及び DIPEA (0.02 mL、0.12 mmol) を DMSO (3.0 mL) に懸濁した後、90 で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10 % MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 34 mg (50 %) を収得した。

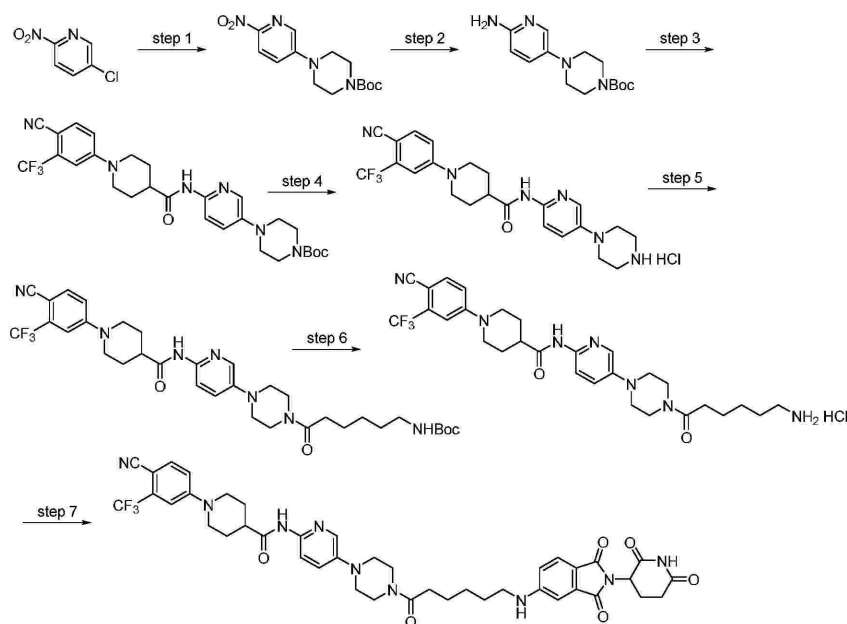
10

【実施例 111】

【0396】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (6 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アミノ) ヘキサノイル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 154】



20

30

【0397】

ステップ 1 : tert - ブチル 4 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

40

5 - クロロ - 2 - ニトロピリジン (1 g、6.31 mmol)、N - Boc - ピペラジン (1.41 g、7.57 mmol)、及び DIPEA (3.3 mL、3.3 mmol) を DMSO (10.0 mL) に懸濁した後、110 で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (5 mL) と 1 N HCl 水溶液 (5 mL) を加えた後、EtOAc (5 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (50 % EA / ヘキサン) に付し、黄色の固体 1.88 g (97 %) を収得した。

【0398】

ステップ 2 : tert - ブチル 4 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

50

tert - ブチル 4 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (830 mg、2.69 mmol)、及び 10% Pd / C (287 mg、0.27 mmol) を EtOH (8.0 mL) に懸濁した後、水素気流下、常温で 6 時間撹拌した。反応液を濾過した後、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、茶色の固体 686 mg (92%) を収得した。

【 0399 】

ステップ 3 : tert - ブチル 4 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1、167 mg、1.68 mmol)、tert - ブチル 4 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (500 mg、1.68 mmol)、HATU (957 mg、2.52 mmol)、及び DIPEA (0.58 mL、3.36 mmol) を DMF (5 mL) に懸濁した後、常温で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (2 mL) と 1N HCl 水溶液 (2 mL) を加えた後、EtOAc (5 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 810 mg (87%) を収得した。

【 0400 】

ステップ 4 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩の合成

tert - ブチル 4 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (810 mg、1.45 mmol) を DCM (5 mL) に懸濁した後、HCl (4N in dioxane) (0.7 mL、2.90 mmol) を加えて常温で 16 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して黄色の固体 717 mg (99%) を収得した。

【 0401 】

ステップ 5 : tert - ブチル (6 - (4 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシル) カルバメートの合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (100 mg、0.22 mmol)、6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサン酸 (50 mg、0.22 mmol)、HATU (124 mg、0.33 mmol)、及び DIPEA (0.12 mL、0.73 mmol) を DMF (1 mL) に懸濁した後、常温で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 mL) と 1N HCl 水溶液 (1 mL) を加えた後、EtOAc (1 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 105 mg (71%) を収得した。

【 0402 】

ステップ 6 : N - (5 - (4 - (6 - アミノヘキサノイル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩の合成

tert - ブチル (6 - (4 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシル) カルバメート (85 mg、0.14 mmol) を DCM (1 mL) に懸濁した後、HCl (4N in dioxane) (0.07 mL、0.28 mmol) を加えて常温で 6 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して黄色の固体 82 mg (99%) を収得した。

10

20

30

40

50

【 0 4 0 3 】

ステップ 7 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (6 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アミノ) ヘキサノイル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

N - (5 - (4 - (6 - アミノヘキサノイル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (8 2 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、 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 (中間体 2 - 1 、 3 8 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、 及び D I P E A (0 . 0 7 m L 、 0 . 4 1 m m o l) を D M S O (1 m L) に懸濁した後、9 0 で 1 6 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 m L) を加えた後、E t O A c (1 m L × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (1 0 % M e O H / D C M) に付し、黄色の固体 1 0 m g (9 %) を収得した。

10

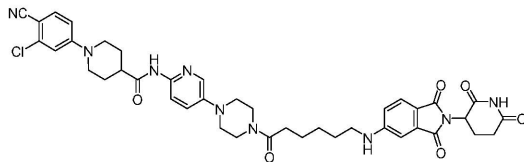
【 実施例 1 1 2 】

【 0 4 0 4 】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (5 - (4 - (6 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アミノ) ヘキサノイル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【 化 1 5 5 】



【 0 4 0 5 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに、1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用して実施例 1 1 1 の合成法と同様の方法で実施例 1 1 2 を合成した。

30

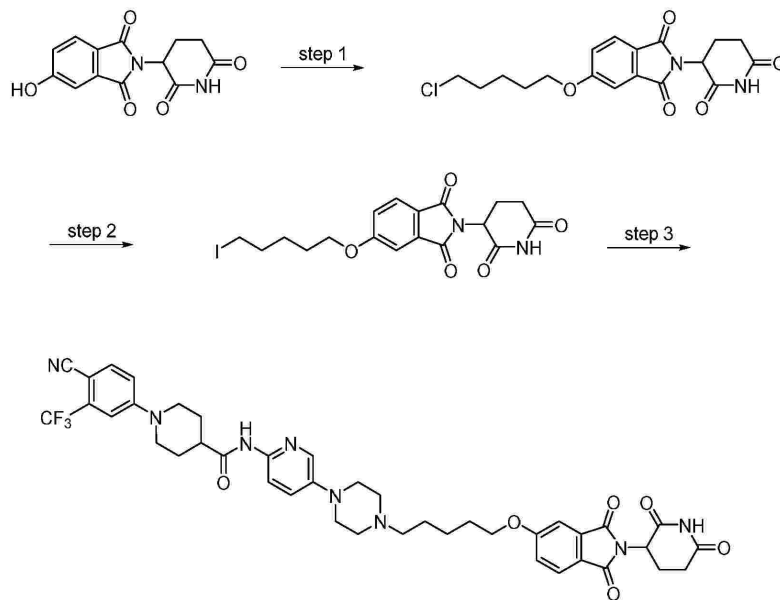
【 実施例 1 1 3 】

【 0 4 0 6 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (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) オキソ) ペンチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 1 5 6】



10

【0 4 0 7】

ステップ 1：5 - ((5 - クロロペンチル) オキシ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの合成

2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシイソインドリン - 1 , 3 - ジオン (1 . 0 g , 3 . 6 5 m m o l) 、 1 - ブロモ - 5 - クロロペンタン (0 . 4 8 m L , 3 . 6 4 m m o l) 、 及び K_2CO_3 (7 5 6 m g , 5 . 4 7 m m o l) を D M F (1 0 m L) に懸濁した後、70 で 1 6 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (5 0 m L) を加えた後、E t O A c (2 5 m L × 2) で抽出した。有機層を塩水 (3 0 m L × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (6 0 % E A / H e x) して白色の固体 1 0 0 m g (8 %) を収得した。

30

【0 4 0 8】

ステップ 2：2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - ((5 - ヨードペンチル) オキシ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの合成

5 - ((5 - クロロペンチル) オキシ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (9 6 . 5 m g , 0 . 2 6 m m o l) をアセトン (5 m L) に懸濁した後、NaI (1 5 3 . 8 m g , 1 . 0 m m o l) を加えて 8 0 で 1 6 時間還流撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム溶液 (1 5 m L) を加えた後、D C M (2 0 m L × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。白色の固体 9 0 m g (7 5 %) を収得した。

【0 4 0 9】

ステップ 3：1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (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) オキシ) ペンチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (2 3 . 3 m g , 0 . 0 5 m m o l) 、 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - ((5 - ヨードペンチル) オキシ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (2 3 . 8 m g , 0 . 0 5 m m o l) 、 及び D I P E A (0 . 0 2 m L , 0 . 1 m m o l) を D M S O (1 m L) に懸濁した後、70 で 6 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m L) を加えた後、E t O

40

50

Ac (1 0 m l × 2) で抽出した。有機層を塩水 (1 0 m l × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (3 % M e O H / D C M) に付し、白色の固体 1 2 . 1 m g (3 0 %) を収得した。

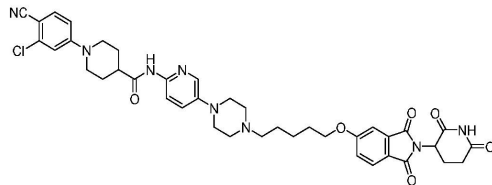
【実施例 1 1 4】

【0 4 1 0】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (5 - (4 - (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) オキソ) ペンチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 5 7】

10



【0 4 1 1】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに、1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用して実施例 1 1 1 及び実施例 1 1 3 の合成法と同様の方法で実施例 1 1 4 を合成した。

20

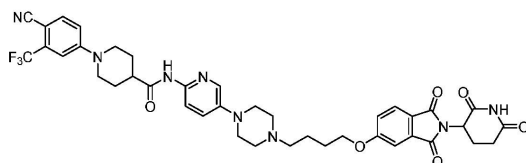
【実施例 1 1 5】

【0 4 1 2】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (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) オキソ) ブチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 5 8】

30



【0 4 1 3】

1 - ブロモ - 5 - クロロペンタンの代わりに、1 - ブロモ - 4 - クロロブタンを使用して実施例 1 1 3 の合成法と同様の方法で実施例 1 1 5 を合成した。

【実施例 1 1 6】

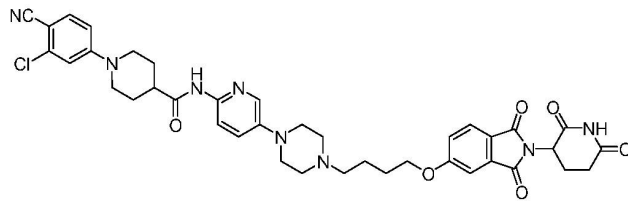
40

【0 4 1 4】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (5 - (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) オキソ) ブチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 1 5 9】



10

【 0 4 1 5】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用し、1 - ブロモ - 5 - クロロペンタンの代わりに 1 - ブロモ - 4 - クロロブタンを使用して実施例 1 1 1 及び実施例 1 1 3 の合成法と同様の方法で実施例 1 1 6 を合成した。

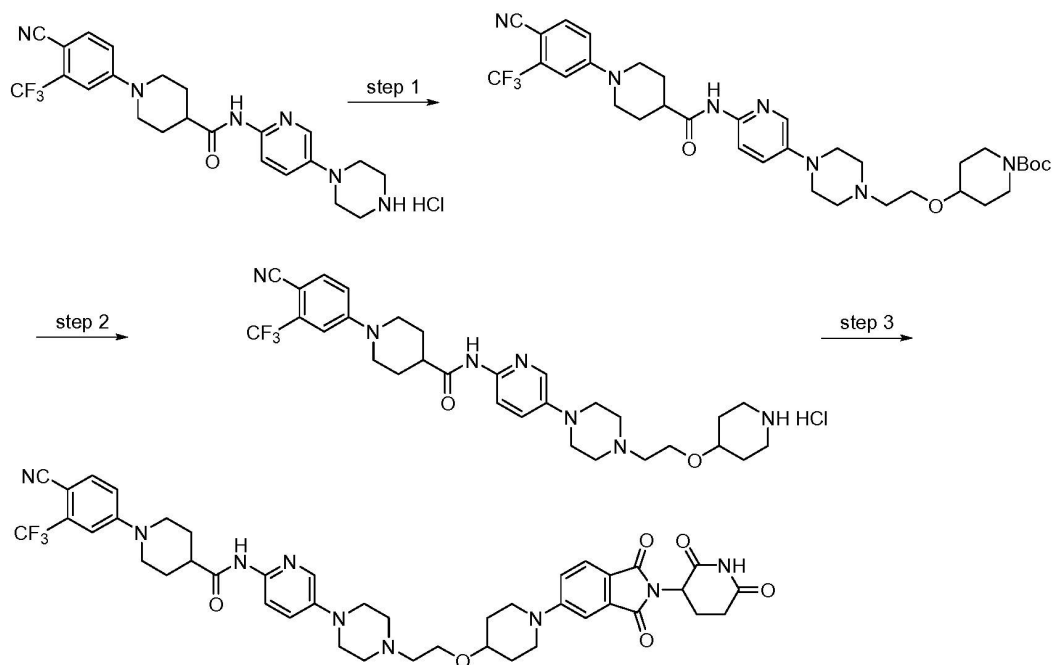
【実施例 1 1 7】

【 0 4 1 6】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキソ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 1 6 0】



30

40

【 0 4 1 7】

ステップ 1 : tert - ブチル 4 - (2 - (4 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (3 1 . 6 m

50

g、0.063 mmol)、及びtert-ブチル4-(2-(トシルオキシ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(25.2 mg、0.063 mmol)をDMF(1 ml)に懸濁した後、DIPEA(0.03 ml、0.19 mmol)を加えて70で4時間撹拌した。反応液に蒸留水(5 ml)を加えた後、EtOAc(5 ml×2)で抽出した。有機層を塩水(3 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(5% MeOH/DCM)に付し、白色の固体22.4 mg(52%)を収得した。

【0418】

ステップ2: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩の合成

10

tert-ブチル4-(2-(4-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(13 mg、0.019 mmol)をDCM(0.5 ml)に懸濁し、HCl(4N in dioxane)(0.005 ml、0.16 mmol)を加えた後、常温で30分間撹拌した。反応液を濃縮して白色の固体10 mg(90%)を収得した。

【0419】

ステップ3: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

20

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩(18 mg、0.03 mmol)、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(中間体2-1、8 mg、0.03 mmol)をDMSO(1 ml)に懸濁した後、DIPEA(0.02 ml、0.09 mmol)を加えて120で1時間、マイクロウェーブで撹拌した。反応液に蒸留水(10 ml)を加えた後、EtOAc(10 ml×2)で抽出した。有機層を塩水(10 ml×2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をPTLC(5% MeOH/DCM)に付し、黄色の固体3.2 mg(13%)を収得した。

30

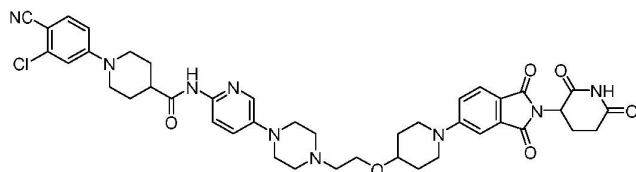
【実施例118】

【0420】

1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-N-(5-(4-(2-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化161】

40



【0421】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸(中間体1-1)の代わりに、1-(3-クロロ-4-シアノフェニル)ピペリジン-

50

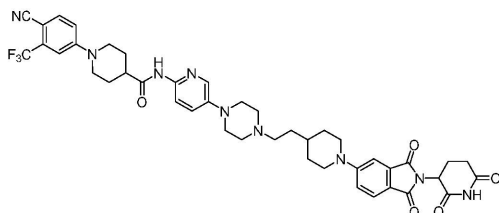
4 - カルボン酸（中間体 1 - 2）を使用して実施例 1 1 1 及び実施例 1 1 7 の合成法と同様の方法で実施例 1 1 8 を合成した。

【実施例 1 1 9】

【0 4 2 2】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 6 2】



10

【0 4 2 3】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (60 mg、0.12 mmol)、及び 2 - (1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル)アセトアルデヒド (中間体 3 - 13、55 mg、0.14 mmol) を ACN (20.0 ml) に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (76 mg、0.36 mmol) を加えて常温で 16 時間撹拌した。反応液に NaHCO₃ 水溶液 (15 ml) を加えた後、EtOAc (25 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、白色の固体 11 mg (11%) を収得した。

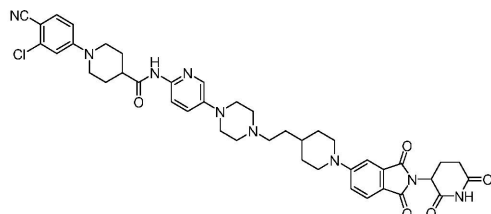
20

【実施例 1 2 0】

【0 4 2 4】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 6 3】



40

【0 4 2 5】

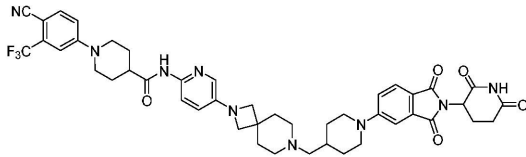
1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに、1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用して実施例 1 1 1 及び実施例 1 1 9 の合成法と同様の方法で実施例 1 2 0 を合成した。

【実施例 1 2 1】

【0 4 2 6】

50

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (7 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド
【化 1 6 4】



10

【 0 4 2 7 】

tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用し、 2 - (1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアルデヒド (中間体 3 - 1 3) の代わりに 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 (中間体 3 - 1) を使用して実施例 1 1 1 及び実施例 1 1 9 の合成法と同様の方法で実施例 1 2 1 を合成した。

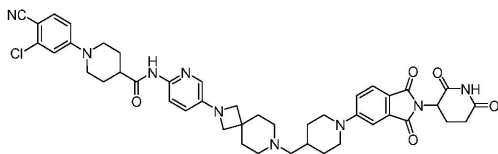
20

【 実施例 1 2 2 】

【 0 4 2 8 】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (5 - (7 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【 化 1 6 5 】



30

【 0 4 2 9 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用し、 tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用し、 2 - (1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアルデヒド (中間体 3 - 1 3) の代わりに 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 (中間体 3 - 1) を使用して、実施例 1 1 1 及び実施例 1 1 9 の合成法と同様の方法で実施例 1 2 2 を合成した。

40

【 実施例 1 2 3 】

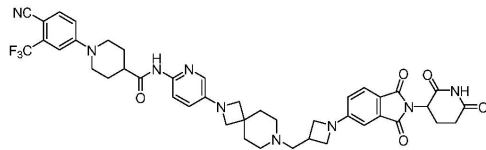
【 0 4 3 0 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (7 - ((1

50

- (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 6 6】



10

【 0 4 3 1】

t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに t e r t - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用し、 2 - (1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアルデヒド (中間体 3 - 1 3) の代わりに 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) アゼチジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 3) を使用して実施例 1 1 1 及び実施例 1 1 9 の合成法と同様の方法で実施例 1 2 3 を合成した。

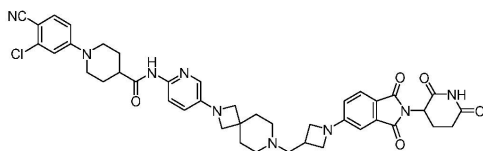
【実施例 1 2 4】

20

【 0 4 3 2】

1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) - N - (5 - (7 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 6 7】



30

【 0 4 3 3】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 2) を使用し、 t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート の代わりに t e r t - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート を使用し、 2 - (1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアルデヒド (中間体 3 - 1 3) の代わりに 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) アゼチジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 3) を使用して、実施例 1 1 1 及び実施例 1 1 9 の合成法と同様の方法で実施例 1 2 4 を合成した。

40

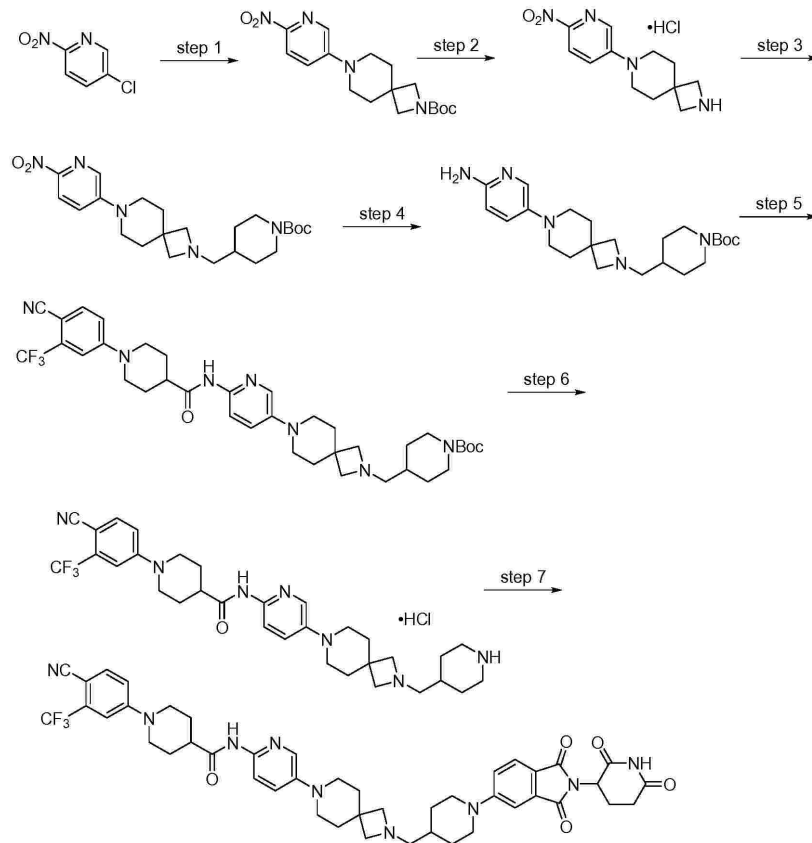
【実施例 1 2 5】

【 0 4 3 4】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (7 - (((3 R) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 1 7 0】



10

20

【 0 4 3 9】

ステップ 1 : *tert*-ブチル 7-(6-ニトロピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート

5-クロロ-2-ニトロピリジン (1.0 g、6.31 mmol)、*tert*-ブチル 2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート (1.43 g、6.31 mmol)、及び TEA (2.6 mL、18.93 mmol) を DMSO (10.0 mL) に懸濁した後、マイクロウェーブリアクタを用いて 90 で 1 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (10 mL) を加えた後、EtOAc (10 mL \times 2) で抽出した。有機層を塩水 (10 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を再結晶化 (MeOH/ヘキサン) して黄色の固体 2.12 g (97%) を収得した。

30

【 0 4 4 0】

ステップ 2 : 7-(6-ニトロピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩の合成

tert-ブチル 7-(6-ニトロピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート (750 mg、2.15 mmol) を MeOH (5 mL) に懸濁した後、HCl (4 N in dioxane) (1 mL、4.3 mmol) を加えて常温で 16 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、再結晶化 (MeOH/ヘキサン) して黄色の固体 391 mg (73%) を収得した。

40

【 0 4 4 1】

ステップ 3 : *tert*-ブチル 4-((7-(6-ニトロピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

7-(6-ニトロピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸

50

塩 (1 5 2 m g 、 0 . 6 1 2 m m o l) 、 及び 1 - B o c - 4 - ピペリジンカルボキシアルデヒド (1 5 7 m g 、 0 . 7 3 5 m m o l) を M e O H (1 0 . 0 m l) に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2 5 9 m g 、 1 . 2 2 m m o l) を加えて常温で 1 6 時間撹拌した。反応液に N a H C O ₃ 水溶液 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (1 0 % M e O H / D C M) に付し、黄色の固体 1 9 6 m g (7 2 %) を収得した。m / z 4 4 6 . 3 1 [M + H] ⁺。

【 0 4 4 2 】

ステップ 4 : t e r t - ブチル 4 - ((7 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

10

t e r t - ブチル 4 - ((7 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 9 6 m g 、 0 . 4 4 0 m m o l) を D C M (1 0 m l) と M e O H (5 m l) との混合液に溶かした後、P d / C (1 0 w t % P d 、 3 9 m g) を入れて水素気流下、常温で 3 時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮して茶色の固体 1 5 6 m g (8 5 %) を収得した。m / z 4 1 6 . 2 6 [M + H] ⁺。

【 0 4 4 3 】

ステップ 5 : t e r t - ブチル 4 - ((7 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

20

t e r t - ブチル 4 - ((7 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 、 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1 、 6 9 m g 、 0 . 2 3 m m o l) 、 H A T U (8 7 m g 、 0 . 2 3 m m o l) 、 及び D I P E A (0 . 0 6 6 m l 、 0 . 3 8 m m o l) を D M F (1 . 0 m l) に懸濁した後、常温で 1 6 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (1 0 % M e O H / D C M) に付し、茶色の固体 1 0 0 m g (7 6 %) を収得した。m / z 6 9 6 . 4 5 [M + H] ⁺。

30

【 0 4 4 4 】

ステップ 6 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (2 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩の合成

t e r t - ブチル 4 - ((7 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 0 0 m g 、 0 . 1 4 4 m m o l) を D C M (1 . 0 0 m l) に懸濁した後、H C l (4 M i n d i o x a n e) (0 . 3 6 m l 、 1 . 4 4 m m o l) を加えて常温で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮して白色の固体 8 9 m g (9 8 %) を収得した。m / z 5 9 6 . 3 6 [M + H] ⁺。

40

【 0 4 4 5 】

ステップ 7 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (2 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (2 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) ピリジ

50

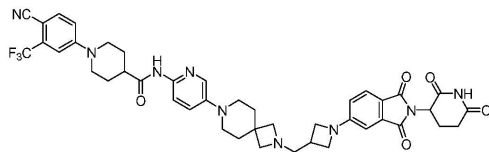
ン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (30 mg、0.047 mmol)、2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン (中間体 2 - 1、20 mg、0.071 mmol)、及び DIPEA (0.02 mL、0.094 mmol) を DMSO (1.0 mL) に懸濁した後、90 で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、EtOAc (25 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 12 mg (30%) を収得した。

【実施例 128】

【0446】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (2 - (1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 171】



【0447】

1 - Boc - 4 - ピペリジンカルボキシアルデヒドの代わりに、tert - ブチル 3 - ホルミルアゼチジン - 1 - カルボキシレートを使用して実施例 127 の合成法と同様の方法で実施例 128 を合成した。

【実施例 129】

【0448】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (2 - (1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

10

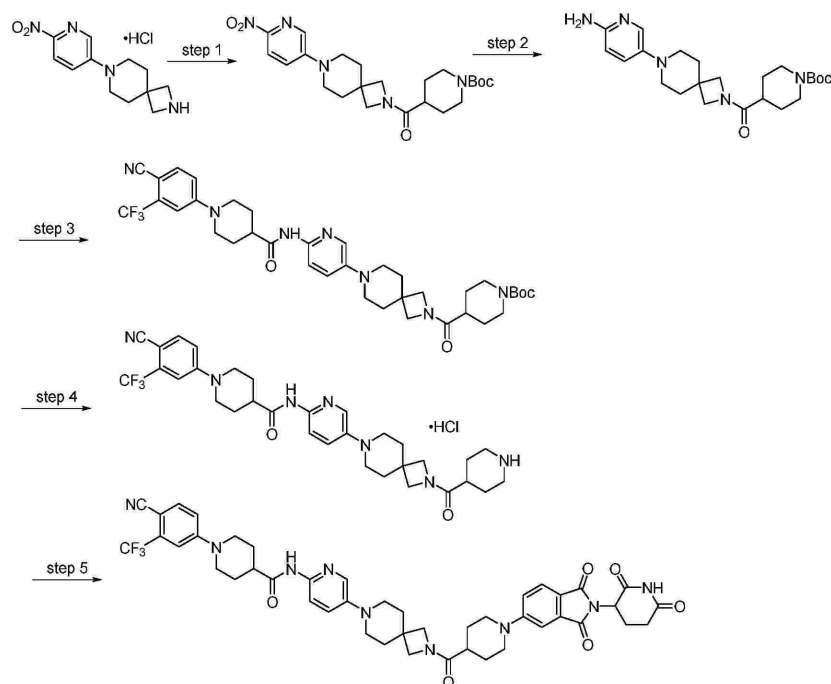
20

30

40

50

【化 1 7 2】



10

20

【0 4 4 9】

ステップ 1 : *tert*-ブチル 4-(7-(6-ニトロピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

7-(6-ニトロピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン塩酸塩(90 mg、0.36 mmol)、N-Boc-ピペリジン-4-カルボン酸(100 mg、0.43 mmol)、HATU(163 mg、0.43 mmol)、及び DIPEA(0.13 mL、0.72 mmol)を DMF(3.0 mL)に懸濁した後、常温で 16 時間攪拌した。反応液に蒸留水(15 mL)を加えた後、EtOAc(25 mL × 2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC(10% MeOH/DCM)に付し、黄色の固体 116 mg(70%)を収得した。 m/z 482.20 $[M+Na]^+$ 。

30

【0 4 5 0】

ステップ 2 : *tert*-ブチル 4-(7-(6-アミノピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(7-(6-ニトロピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(116 mg、0.252 mmol)を DCM(10 mL)と MeOH(5 mL)との混合液に溶かした後、Pd/C(10 wt% Pd、23 mg)を入れて水素気流下、常温で 3 時間攪拌した。反応液を濾過及び濃縮して茶色の固体(105 mg、96%)を収得した。 m/z 430.22 $[M+H]^+$ 。

40

【0 4 5 1】

ステップ 3 : *tert*-ブチル 4-(7-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(7-(6-アミノピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(105 mg

50

、0.244 mmol)、1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸(中間体1-1、57 mg、0.293 mmol)、HATU(111 mg、0.293 mmol)、及びDIPEA(0.085 mL、0.488 mmol)をDMF(1.0 mL)に懸濁した後、常温で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(15 mL)を加えた後、EtOAc(25 mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10% MeOH/DCM)に付し、紫色の固体116 mg(67%)を収得した。 m/z 710.35 $[M+H]^+$ 。

【0452】

ステップ4: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(ピペリジン-4-カルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩の合成

10

tert-ブチル4-(7-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(116 mg、0.163 mmol)をDCM(1.00 mL)に懸濁した後、HCl(4 M in dioxane)(0.41 mL、1.63 mmol)を加えて常温で1時間撹拌した。反応液を濃縮して桃色の固体102 mg(97%)を収得した。 m/z 610.28 $[M+H]^+$ 。

【0453】

20

ステップ5: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(ピペリジン-4-カルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩(40 mg、0.065 mmol)、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(中間体2-1、27 mg、0.097 mmol)、及びDIPEA(0.02 mL、0.13 mmol)をDMSO(1.0 mL)に懸濁した後、90 で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(15 mL)を加えた後、EtOAc(25 mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10% MeOH/DCM)に付し、黄色の固体15 mg(27%)を収得した。

30

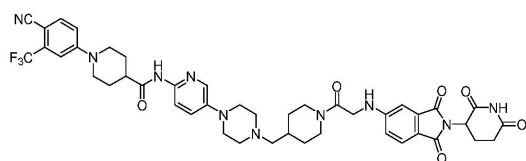
【実施例130】

【0454】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)グリシル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化173】

40



【0455】

tert-ブチル2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレートの代わりに、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートを使用して実施例127及

50

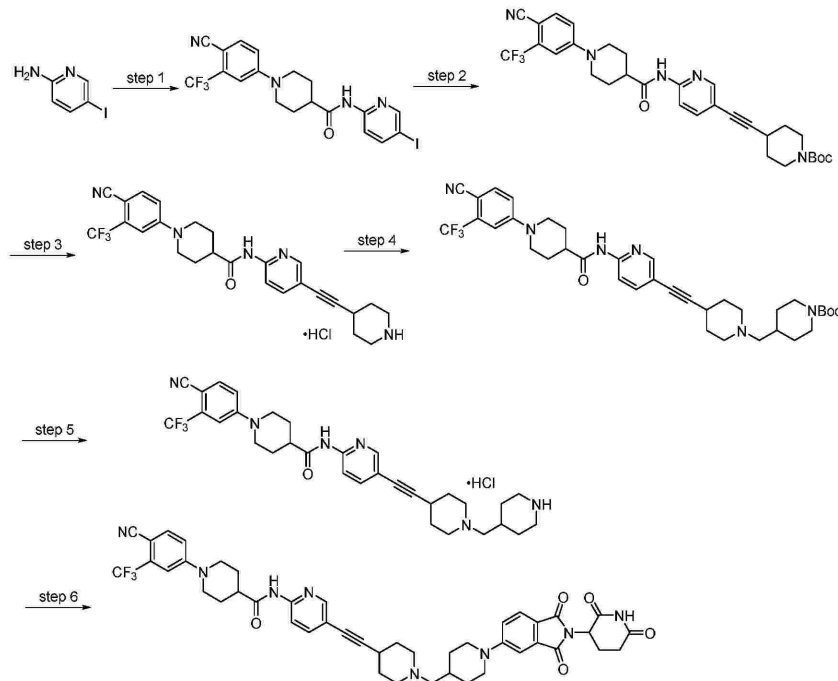
び実施例 5 の合成法と同様の方法で実施例 130 を合成した。

【実施例 131】

【0456】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - ((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)エチニル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化174】



10

20

【0457】

ステップ 1: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - ヨードピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

30

5 - ヨードピリジン - 2 - アミン (300 mg、1.36 mmol)、1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1、406 mg、1.36 mmol)、HATU (620 mg、1.63 mmol)、及び DIPEA (0.47 mL、2.72 mmol) を DMF (2.0 mL) に懸濁した後、常温で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、EtOAc (25 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% EtOAc / ヘキサン) に付し、白色の固体 207 mg (30%) を収得した。m/z 501.03 [M+H]⁺。

【0458】

40

ステップ 2: tert - ブチル 4 - ((6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド)ピリジン - 3 - イル)エチニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - ヨードピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド (300 mg、0.60 mmol)、tert - ブチル 4 - エチニルピペリジン - 1 - カルボキシレート (190 mg、0.90 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg、0.03 mmol)、CuI (6 mg、0.03 mmol)、及び TEA (0.17 mL、1.2 mmol) を DMF (2.0 mL) に懸濁した後、常温で 2 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、EtOAc (25 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過

50

、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(25% EtOAc/ヘキサン)に付し、茶色の固体302mg(87%)を収得した。 m/z 604.29 [M+Na]⁺。

【0459】

ステップ3: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(ピペリジン-4-イルエチニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩の合成

tert-ブチル4-((6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)エチニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(302mg、0.437mmol)をDCM(2.00ml)に懸濁した後、HCl(4M in dioxane)(1.0mL、4.37mmol)を加えて常温で1時間撹拌した。反応液を濃縮して薄い黄褐色の固体221mg(89%)を収得した。 m/z 482.24 [M+H]⁺。

【0460】

ステップ4: tert-ブチル4-((4-((6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)エチニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(ピペリジン-4-イルエチニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩(100mg、0.21mmol)、及び1-Boc-4-ピペリジンカルボキシアルデヒド(81mg、0.386mmol)をMeOH(10.0ml)に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(123mg、0.579mmol)を加えて常温で16時間撹拌した。反応液にNaHCO₃水溶液(15ml)を加えた後、EtOAc(25ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10% MeOH/DCM)に付し、薄い黄褐色の固体30mg(21%)を収得した。 m/z 679.35 [M+H]⁺。

【0461】

ステップ5: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩の合成

tert-ブチル4-((4-((6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)エチニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(30mg、0.044mmol)をDCM(1.00ml)に懸濁した後、HCl(4M in dioxane)(0.1mL、0.44mmol)を加えて常温で1時間撹拌した。反応液を濃縮して茶色の固体27mg(98%)を収得した。 m/z 579.26 [M+H]⁺。

【0462】

ステップ6: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((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)エチニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩(27mg、0.043mmol)、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(中間体2-1、18mg、0.065mmol)、及びDIPEA(0.01mL、0.065mmol)をDMSO(1.0ml)に懸濁した後、90℃で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(15ml)を加えた後、EtOAc(25ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10% MeOH/DCM)に付し、黄色の固体7mg(19%)を収得した。

【実施例132】

10

20

30

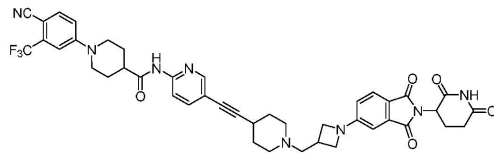
40

50

【 0 4 6 3 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - ((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 - 5 - イル) アゼチジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) エチニル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【 化 1 7 5 】



10

【 0 4 6 4 】

tert - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに、tert - ブチル 3 - ホルミルアゼチジン - 1 - カルボキシレートを使用して実施例 1 3 1 の合成法と同様の方法で実施例 1 3 2 を合成した。

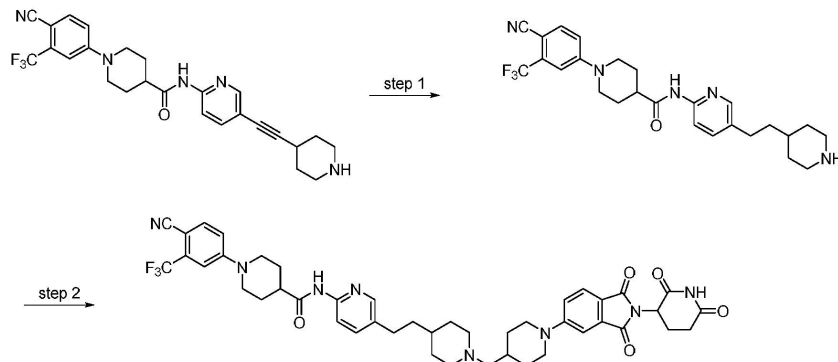
【 実施例 1 3 3 】

【 0 4 6 5 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (2 - (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 - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【 化 1 7 6 】



30

【 0 4 6 6 】

ステップ 1 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

40

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (ピペリジン - 4 - イル) エチニル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (5 8 m g 、 0 . 1 2 m m o l) を Me OH (1 0 m L) に溶かした後、Pd / C (1 0 w t % Pd 、 1 2 m g) を入れて水素気流下、常温で 6 時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮して白色の固体 5 6 m g (9 6 %) を収得した。m / z 4 8 6 . 2 6 [M + H] ⁺。

【 0 4 6 7 】

ステップ 2 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (2 - (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 - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル

50

) エチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (56 mg、0.12 mmol)、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 (中間体 3 - 1、53 mg、0.14 mmol) を ACN (5.0 ml) に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (76 mg、0.36 mmol) を加えて常温で 16 時間撹拌した。反応液に NaHCO₃ 水溶液 (15 ml) を加えた後、EtOAc (25 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、薄い黄色の固体 26 mg (25%) を収得した。

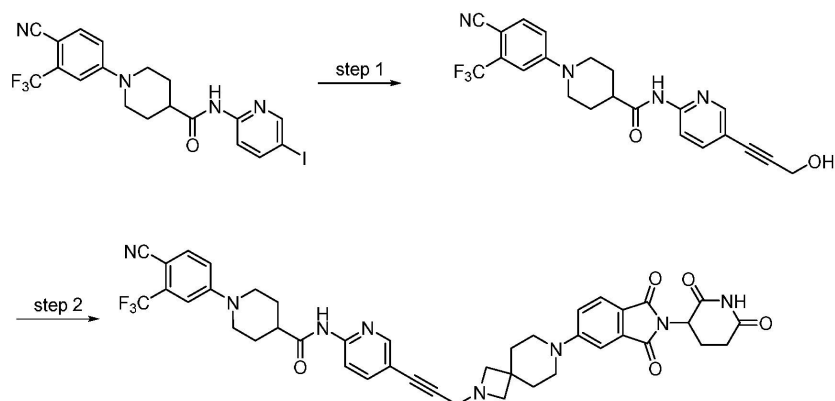
10

【実施例 134】

【0468】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (3 - (7 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) プロプ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

【化 177】



20

30

【0469】

ステップ 1: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (3 - ヒドロキシプロプ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - ヨードピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (1.00 g、1.99 mmol)、プロプ - 2 - イン - 1 -オール (0.17 ml、2.99 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28 mg、0.04 mmol)、CuI (7.6 mg、0.04 mmol)、及び TEA (0.55 ml、4.0 mmol) を DMF (2.0 mL) に懸濁した後、120 で 30 分間マイクロウェーブで撹拌した。反応液に蒸留水 (2 ml) を加えた後、EtOAc (2 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (25% EtOAc / ヘキサン) に付し、黄色の固体 434 mg (51%) を収得した。

40

【0470】

ステップ 2: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (3 - (7 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) プロプ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (3 - ヒドロ

50

キシプロブ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (9.2 mg、0.02 mmol)、TEA (0.04 ml、0.04 mmol)、及び塩化メシル (0.02 ml、0.03 mmol) を DCM (0.3 ml) に懸濁した後、常温で 5 分間攪拌し、反応液を濃縮した。得られた残渣を DMF (0.3 ml) に懸濁した後、Cs₂CO₃ (7 mg、0.02 mmol)、2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (中間体 3 - 14、13.5 mg、0.03 mmol) を加えて常温で 16 時間攪拌した。反応液に蒸留水 (0.5 ml) を加えた後、EtOAc (1 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 3.2 mg (19%) を収得した。

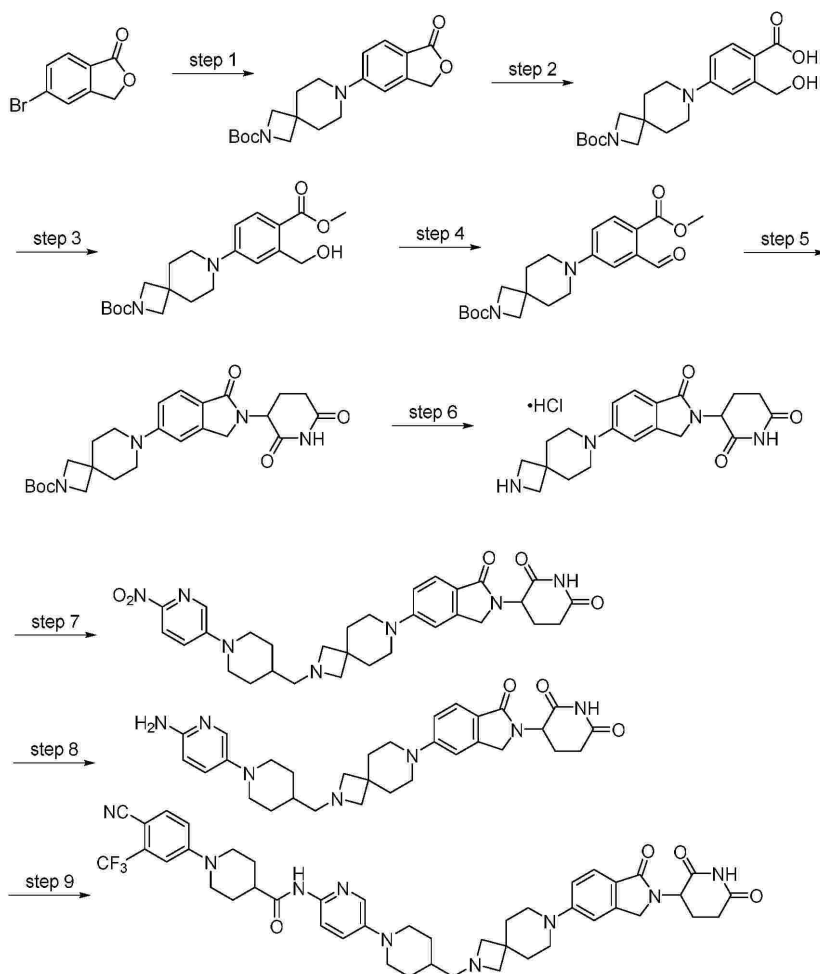
10

【実施例 135】

【0471】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((7 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 178】



20

30

40

【0472】

ステップ 1: tert - ブチル 7 - (1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボキシレート の合成
5 - プロモフタリド (3.00 g、14.1 mmol)、2 - Boc - 2, 7 - ジアザ

50

スピロ[3,5]ノナン(3.19 g、14.1 mmol)、及び K_3PO_4 (5.99 g、28.2 mmol)をDMF(20.0 mL)に懸濁した後、 $Pd_2(dba)_3$ (1.29 g、1.41 mmol)とキサントホス(815 mg、1.41 mmol)を加えて100 で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(15 mL)を加えた後、EtOAc(25 mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(50% EtOAc/ヘキサン)に付し、茶色の固体2.53 g(50%)を収得した。 m/z 359.23 $[M+H]^+$ 。

【0473】

ステップ2: 4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)安息香酸の合成

10

tert-ブチル7-(1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(2.53 g、7.06 mmol)をTHF(5.0 mL)とMeOH(5.0 mL)と蒸留水(5.0 mL)との混合液に懸濁した後、NaOH(1.13 g、28.2 mmol)を加えて常温で1時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、蒸留水で抽出した後、水層に1N HClを添加してEtOAc(25 mL×2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を再結晶化(EtOAc/ヘキサン)して黄色の固体1.75 g(66%)を収得した。 m/z 377.22 $[M+H]^+$ 。

【0474】

ステップ3: tert-ブチル7-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(メトキシカルボニル)フェニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレートの合成

20

4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-2-(ヒドロキシメチル)安息香酸(1.75 g、4.65 mmol)をMeOH(10.0 mL)とEtOAc(10.0 mL)に懸濁した後、トリメチルシリルジアゾメタン(6.98 mmol、14.0 mL)を-10 で加え、-10 で2時間撹拌した。反応液に蒸留水(15 mL)を加えた後、EtOAc(25 mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(50% EtOAc/ヘキサン)に付し、黄色の固体1.24 g(68%)を収得した。 m/z 391.28 $[M+H]^+$ 。

30

【0475】

ステップ4: tert-ブチル7-(3-ホルミル-4-(メトキシカルボニル)フェニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレートの合成

tert-ブチル7-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(メトキシカルボニル)フェニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(620 mg、1.59 mmol)をDCM(20.0 mL)に懸濁した後、DMP(1.10 g、2.59 mmol)を加えて常温で2時間撹拌した。反応液に $Na_2S_2O_3$ 水溶液(15 mL)を加えた後、DCM(25 mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(30% EtOAc/ヘキサン)に付し、黄色の固体523 mg(85%)を収得した。 m/z 389.22 $[M+H]^+$ 。

40

【0476】

ステップ5: tert-ブチル7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレートの合成

tert-ブチル7-(3-ホルミル-4-(メトキシカルボニル)フェニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(523 mg、1.35 mmol)、及び3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(333 mg、2.03 mmol)をMeOH(10.0 mL)に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(858 mg、4.05 mmol)を加えて常温で16時間撹拌した。反応液に $NaHCO_3$ 水溶液(15 mL)を加えた後、EtOAc(25 mL×2)で抽出し、有機層を

50

無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10% MeOH / DCM)に付し、灰色の固体227 mg (36%)を収得した。 m/z 469.29 [M + H]⁺。

【0477】

ステップ6: 3-(1-オキソ-5-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩の合成

tert-ブチル7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(227 mg、0.484 mmol)をDCM(2.0 mL)に懸濁した後、HCl(4 M in dioxane)(0.61 mL、2.42 mmol)を加えて常温で1時間撹拌した。反応液を濃縮して茶色の固体194 mg (99%)を収得した。

10

【0478】

ステップ7: 3-(5-(2-(1-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-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

3-(1-オキソ-5-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(200 mg、0.494 mmol)、及び1-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルバルデヒド(128 mg、0.543 mmol)をMeOH(5.0 mL)に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(419 mg、1.98 mmol)を加えて常温で16時間撹拌した。反応液にNaHCO₃水溶液(15 mL)を加えた後、EtOAc(25 mL × 2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10% MeOH / DCM)に付し、白色の固体95 mg (33%)を収得した。 m/z 588.36 [M + H]⁺。

20

【0479】

ステップ8: 3-(5-(2-(1-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-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

3-(5-(2-(1-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-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(95 mg、0.17 mmol)をDCM(10 mL)とMeOH(5 mL)との混合液に溶かした後、Pd/C(10 wt% Pd、19 mg)を入れて水素気流下、常温で6時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮して茶色の固体56 mg (59%)を収得した。 m/z 558.33 [M + H]⁺。

30

【0480】

ステップ9: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

3-(5-(2-(1-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-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(20 mg、0.033 mmol)、1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸(中間体1-1、12 mg、0.039 mmol)、HATU(15 mg、0.039 mmol)、及びDIPEA(0.01 mL、0.066 mmol)をDMF(1.0 mL)に懸濁した後、常温で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(15 mL)を加えた後、EtOAc(25 mL × 2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10% MeOH / DCM)に付し、黄色の固体5 mg (16%)を収得した。

40

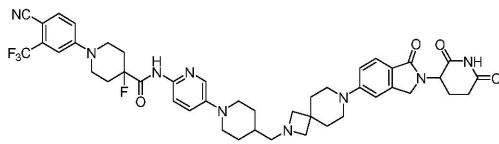
【実施例136】

50

【 0 4 8 1 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボキサミド

【 化 1 7 9 】



10

【 0 4 8 2 】

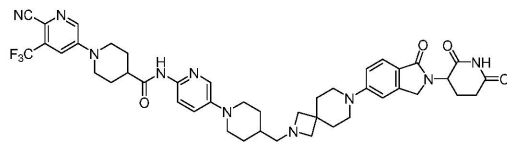
1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに、 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 5) を使用して実施例 1 3 5 の合成法と同様の方法で実施例 1 3 6 を合成した。

【 実施例 1 3 7 】

【 0 4 8 3 】

1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - (4 - ((7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【 化 1 8 0 】



20

30

【 0 4 8 4 】

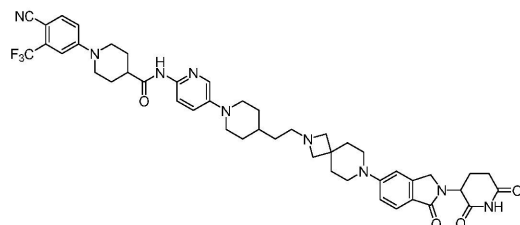
1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに、 1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 7) を使用して実施例 1 3 5 の合成法と同様の方法で実施例 1 3 7 を合成した。

【 実施例 1 3 8 】

【 0 4 8 5 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【 化 1 8 1 】



40

50

【 0 4 8 6 】

1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド代わりに、 2 - (1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアルデヒドを使用して実施例 1 3 5 の合成法と同様の方法で実施例 1 3 8 を合成した。

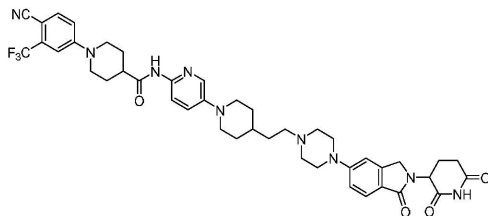
【実施例 1 3 9】

【 0 4 8 7 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

10

【化 1 8 2】



20

【 0 4 8 8 】

tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレートの代わりに tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートを使用し、 1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒドの代わりに 2 - (1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアルデヒドを使用して実施例 1 3 5 の合成法と同様の方法で実施例 1 3 9 を合成した。

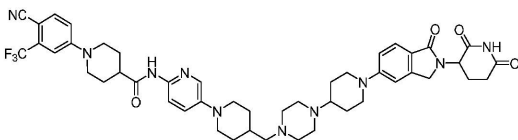
【実施例 1 4 0】

【 0 4 8 9 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (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) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

30

【化 1 8 3】



40

【 0 4 9 0 】

tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレートの代わりに、 tert - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 4) を使用して実施例 1 3 5 の合成法と同様の方法で実施例 1 4 0 を合成した。

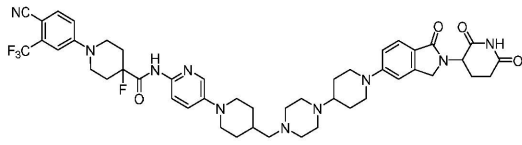
【実施例 1 4 1】

【 0 4 9 1 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (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) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 -

50

イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボキサミド
【化 1 8 4】



【 0 4 9 2 】

10

tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレート
の代わりに tert - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシ
レート (中間体 4 - 4) を使用し、 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェ
ニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (4 - シアノ - 3 - (ト
リフルオロメチル) フェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 -
5) を使用して実施例 1 3 5 の合成法と同様の方法で実施例 1 4 1 を合成した。

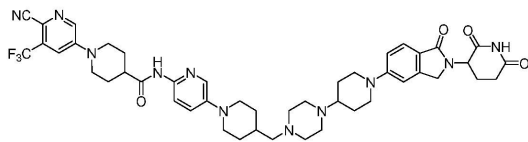
【実施例 1 4 2】

【 0 4 9 3 】

1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - (4 -
((4 - (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) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペ
リジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 1 8 5】



【 0 4 9 4 】

30

tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレート
の代わりに tert - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシ
レート (中間体 4 - 4) を使用し、 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェ
ニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (6 - シアノ - 5 - (ト
リフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 7)
を使用して実施例 1 3 5 の合成法と同様の方法で実施例 1 4 2 を合成した。

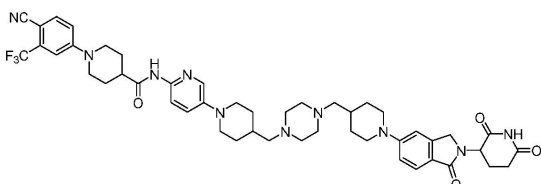
【実施例 1 4 3】

【 0 4 9 5 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 -
((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) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペ
リジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 1 8 6】



50

【 0 4 9 6 】

tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレートに代わり、tert - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 3) を使用して実施例 1 3 5 の合成法と同様の方法で実施例 1 4 3 を合成した。

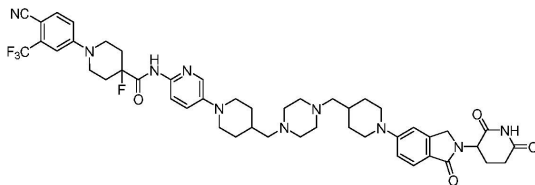
【 実施例 1 4 4 】

【 0 4 9 7 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((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) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボキサミド

10

【 化 1 8 7 】



【 0 4 9 8 】

20

tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレートに代わり tert - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 3) を使用し、1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 5) を使用して実施例 1 3 5 の合成法と同様の方法で実施例 1 4 4 を合成した。

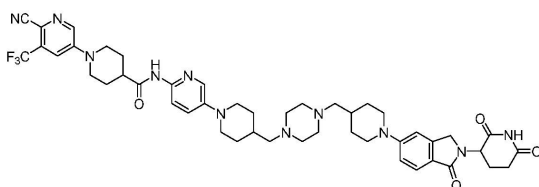
【 実施例 1 4 5 】

【 0 4 9 9 】

1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((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) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

30

【 化 1 8 8 】



40

【 0 5 0 0 】

tert - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレートに代わり tert - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 3) を使用し、1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1) の代わりに 1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 7) を使用して実施例 1 3 5 の合成法と同様の方法で実施例 1 4 5 を合成した。

【 実施例 1 4 6 】

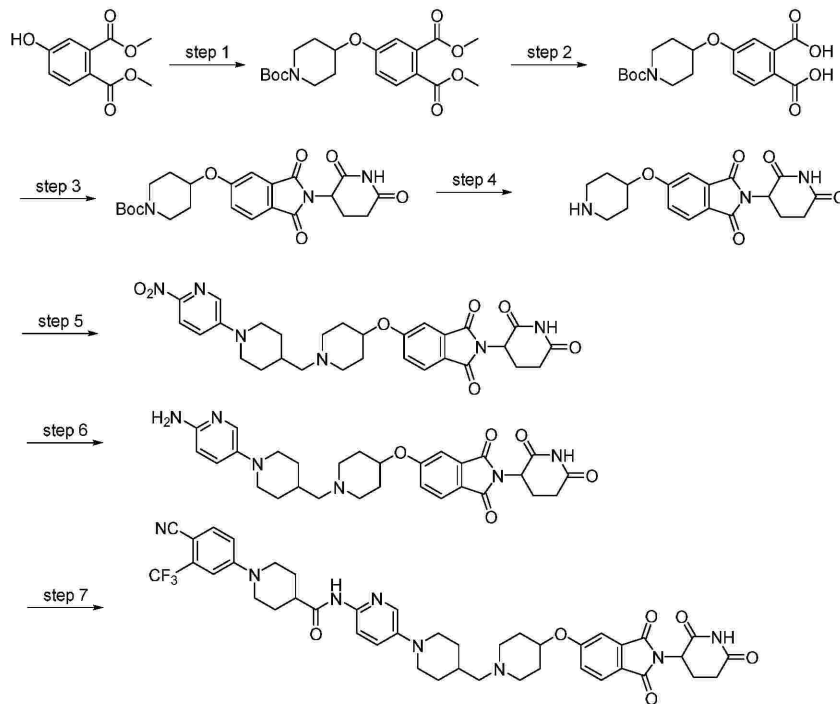
【 0 5 0 1 】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 -

50

- ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) オキソ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 8 9】



10

20

【 0 5 0 2】

ステップ 1 : ジメチル 4 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキソ) フタレート の 合成

ジメチル 4 - ヒドロキシフタレート (3 0 0 m g 、 1 . 4 3 m m o l) 、 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン (3 1 5 m g 、 1 . 5 7 m m o l) 、 及びトリフェニルホスフィン (1 . 1 3 g 、 4 . 2 9 m m o l) を T H F (1 5 . 0 m l) に懸濁した後、D E A D (0 . 6 7 m L 、 4 . 2 9 m m o l) を加えて 4 0 で 1 6 時間攪拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (3 0 % E t O A c / ヘキサン) に付し、無色の液体 5 1 2 m g (9 1 %) を収得した。

30

【 0 5 0 3】

ステップ 2 : 4 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキソ) フタル酸 の 合成

40

ジメチル 4 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキソ) フタレート (5 1 2 m g 、 1 . 3 0 m m o l) を T H F (1 0 . 0 m L) 、 M e O H (1 0 . 0 m L) 、 及び蒸留水 (1 0 . 0 m L) の混合液に懸濁した後、N a O H (3 1 1 g 、 7 . 8 0 m m o l) を加えて常温で 4 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、蒸留水で抽出した後、水層に 1 N H C l を添加して E t O A c (2 5 m l × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮した。白色の固体 4 1 6 m g (8 8 %) を収得した。

【 0 5 0 4】

ステップ 3 : t e r t - 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) オキソ) ピペリジン - 1 - カルボキシ

50

レートの合成

4 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) フタル酸 (4 1 6 m g 、 1 . 1 4 m m o l) 、 及び 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 (2 0 6 m g 、 1 . 2 5 m m o l) をピリジン (4 . 0 m l) に懸濁した後、110 で16時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をM P L C (3 0 % E t O A c / ヘキサン) に付し、青色の固体396mg (7 6 %) を収得した。

【0505】

ステップ4 : 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 - ジオンの合成

10

t e r t - 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 (3 9 6 m g 、 0 . 8 7 m m o l) をD C M (3 . 0 0 m l) に懸濁した後、H C l (4 M i n d i o x a n e) (1 . 0 1 m l 、 4 . 0 3 m m o l) を加えて常温で1時間撹拌した。反応液を濃縮してN a H C O ₃ 水溶液 (1 5 m l) を加えた後、D C M (2 5 m l × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮した。白色の固体255mg (8 8 %) を収得した。

【0506】

ステップ5 : 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - ((1 - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) 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 - ジオンの合成

20

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 (1 0 0 m g 、 0 . 2 7 9 m m o l) 、 及び 1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (6 6 m g 、 0 . 2 7 9 m m o l) をM e O H (2 0 . 0 m l) に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 7 7 m g 、 0 . 8 3 7 m m o l) を加えて常温で16時間撹拌した。反応液にN a H C O ₃ 水溶液 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 0 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をM P L C (1 0 % M e O H / D C M) に付し、黄色の固体123mg (7 7 %) を収得した。m / z 577 . 1 5 [M + H] ⁺。

30

【0507】

ステップ6 : 5 - ((1 - ((1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの合成

2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - ((1 - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) 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 (1 2 3 m g 、 0 . 2 1 3 m m o l) をD C M (5 m l) とM e O H (1 0 m l) との混合液に溶かした後、P d / C (1 0 w t % P d 、 2 5 m g) を入れて水素気流下、常温で4時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮して黄色の固体 (1 0 0 m g 、 8 6 %) を収得した。m / z 547 . 4 2 [M + H] ⁺。

40

【0508】

ステップ7 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (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 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

5 - ((1 - ((1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (5 0 m g 、 0 . 0 9 1 m m o l) 、 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1 、

50

32 mg、0.11 mmol)、HATU (42 mg、0.11 mmol)、及びDIPEA (0.02 mL、0.18 mmol)をDMF (2.0 mL)に懸濁した後、常温で16時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL)を加えた後、EtOAc (20 mL × 2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC (10% MeOH / DCM)に付し、ベージュ色の固体29 mg (38%)を収得した。

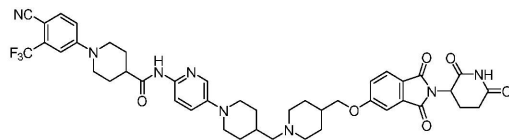
【実施例147】

【0509】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (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)オキソ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

10

【化190】



20

【0510】

tert - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートに代わり、tert - ブチル 4 - ((ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート)を使用して実施例146の合成法と同様の方法で実施例147を合成した。

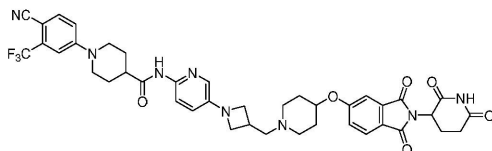
【実施例148】

【0511】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (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)オキソ)ピペリジン - 1 - イル)メチル)アゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

30

【化191】



【0512】

1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - カルバルデヒドに代わり、1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル)アゼチジン - 3 - カルバルデヒドを使用して実施例146の合成法と同様の方法で実施例148を合成した。

40

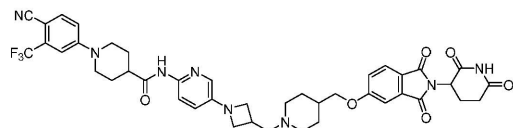
【実施例149】

【0513】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (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)オキソ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)メチル)アゼチジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

50

【化 1 9 2】



【 0 5 1 4】

t e r t - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート の代わりに t e r t - ブチル 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート を使用し、 1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド の代わりに 1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - カルバルデヒド を使用して実施例 1 4 6 の合成法と同様の方法で実施例 1 4 9 を合成した。

10

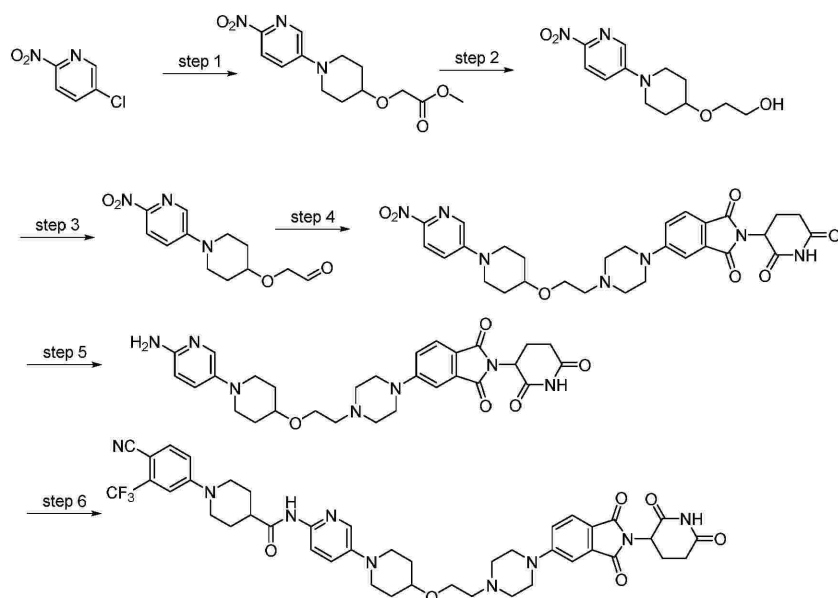
【実施例 1 5 0】

【 0 5 1 5】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 9 3】

20



30

【 0 5 1 6】

40

ステップ 1 : メチル 2 - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) アセテートの合成

5 - クロロ - 2 - ニトロピリジン (8 0 1 . 3 m g 、 5 . 0 5 m m o l) 、 及びメチル 2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) アセテート塩酸塩 (1 . 0 6 g 、 5 . 0 5 m m o l) を D M S O (8 . 5 m l) に懸濁した後、T E A (2 . 8 m l 、 2 0 . 2 m m o l) を加えて 1 2 0 で 1 時間、マイクロウェーブで撹拌した。反応液に蒸留水 (2 0 m l) を加えた後、E t O A c (1 5 m l × 2) で抽出した。有機層を塩水 (1 5 m l × 2) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (1 0 % M e O H / D C M) に付し、黄色の固体 1 . 0 g (6 7 %) を収得した。

【 0 5 1 7】

50

ステップ2: 2 - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エタン - 1 - オールの合成

メチル 2 - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) アセテート (430 mg、1.46 mmol) を無水 THF (10 ml) に懸濁した後、LAH (2 M in THF) (0.23 ml、5.1 mmol) をゆっくり加えて2時間常温で撹拌した。反応液に蒸留水 (10 ml)、1 N HCl 水溶液 (0.5 ml) を加えた後、EtOAc (15 ml × 2) で抽出した。有機層を塩水 (5 ml × 2) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をPTLC (0.5 % MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 82 mg (21 %) を収得した。

【0518】

10

ステップ3: 2 - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) アセトアルデヒドの合成

2 - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エタン - 1 - オール (70.6 mg、0.28 mmol) をDCM (13 ml) に懸濁した後、DMP (134.4 mg、0.31 mmol) を加えて常温で2時間撹拌した。反応液にNa₂S₂O₃ 水溶液 (10 ml) を加えた後、DCM (25 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC (5 % MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 41.3 mg (55 %) を収得した。

【0519】

20

ステップ4: 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (2 - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの合成

2 - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) アセトアルデヒド (41.3 mg、0.155 mmol)、及び 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (68.4 mg、0.155 mmol) をMeOH (1.0 ml) とDCM (0.5 ml) に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (66 mg、0.311 mmol) を加えて常温で30分間撹拌した。反応液にNaHCO₃ 水溶液 (3 ml) を加えた後、EtOAc (3 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC (5 % MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 35 mg (38 %) を収得した。

30

【0520】

ステップ5: 5 - (4 - (2 - ((1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの合成

2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (2 - ((1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (38 mg、0.064 mmol) をMeOH (1.0 ml) に溶かした後、Pd / C (10 wt % Pd、3.8 mg) を入れて水素気流下、常温で2時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮して黄色の固体 (24 mg、72 %) を収得した。

40

【0521】

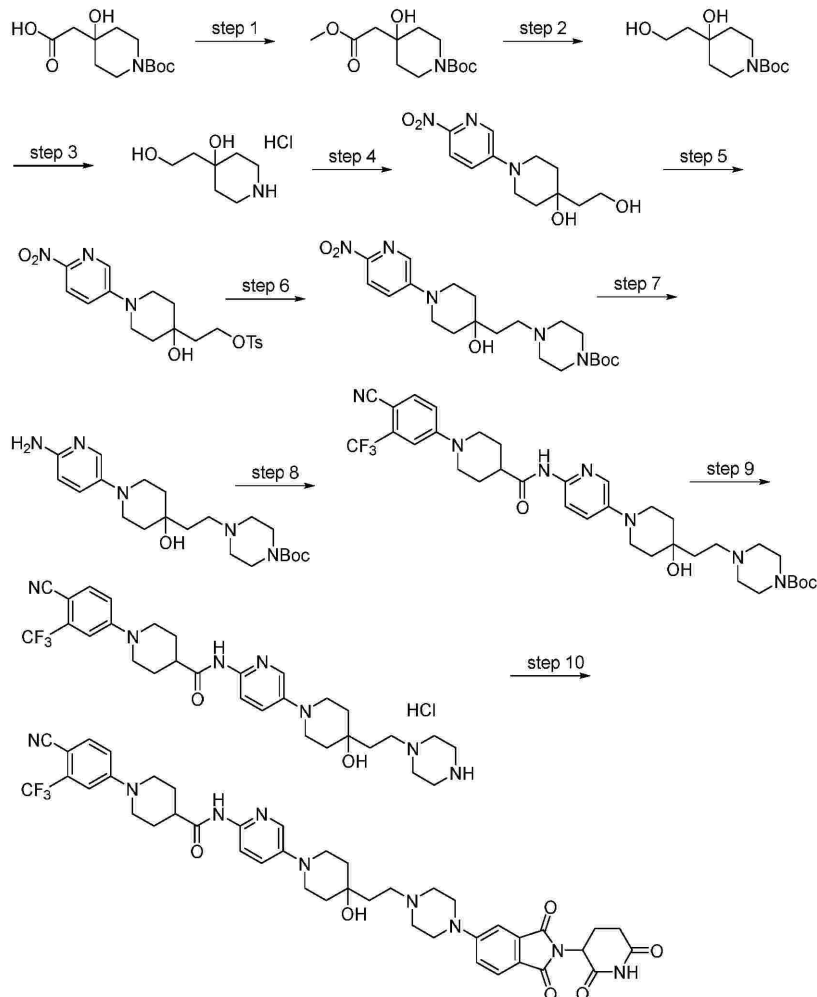
ステップ6: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

5 - (4 - (2 - ((1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (12.5 mg、0.02 mmol)、1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1

50

50

ル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド
【化 1 9 6】



10

20

30

【 0 5 2 7】

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

2 - (1 - (*tert* - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) 酢酸 (1 0 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l) 、 及びトリメチルシリルジアゾメタン (2 M *in hexane*) (0 . 8 2 m l 、 1 . 1 7 m m o l) を *MeOH* : *EtOAc* = 1 : 1 (4 m l) に懸濁した後、 - 1 0 で 1 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、*EtOAc* (2 0 m l) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を *MPLC* (5 % *MeOH* / *DCM*) に付し、透明なオイル 9 6 m g (9 3 %) を収得した。

40

【 0 5 2 8】

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

tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 9 m g 、 0 . 3 3 m m o l) を *THF* (3 . 3 m l) に懸濁した後、*LAH* (2 M *in THF*) (0 . 4 m l 、 0 . 8 1 m m o l) をゆっくり添加して常温で 1 時間撹拌した。反応液に 1 N *HCl* をゆっくり添加した後、蒸留水 (2 0 m l) を加えて *EtOAc* (2 0 m l) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を *MPLC* (5 % *MeOH* / *DCM*) に付

50

し、透明なオイル 44 mg (55%) を収得した。

【0529】

ステップ3: 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-オール塩酸塩の合成

tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (42 mg, 0.17 mmol) を DCM (1.7 ml) に懸濁し、HCl (4 M in dioxane) (0.26 ml, 1.03 mmol) を加えた後、常温で4時間撹拌した。反応液を濃縮して白色の固体 30 mg (97%) を収得した。

【0530】

ステップ4: 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オールの合成

4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-オール塩酸塩 (30 mg, 0.17 mmol)、5-クロロ-2-ニトロピリジン (26 mg, 0.17 mmol)、及び DIPEA (0.09 ml, 0.5 mmol) を DMSO (1.65 ml) に懸濁した後、マイクロウェーブを用いて 120 °C で1時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 ml) を加えた後、EtOAc (25 ml) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (5% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 19 mg (34%) を収得した。

【0531】

ステップ5: 2-(4-ヒドロキシ-1-(6-ニトロピリジン-3-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の合成

4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール (17 mg, 0.06 mmol)、塩化 4-トルエンスルホン (12.2 mg, 0.06 mmol)、DMAP (1.56 mg, 0.013 mmol)、及び TEA (0.02 ml, 0.13 mmol) を 0 °C で DCM (0.64 ml) に懸濁した後、常温で5時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 ml) を加えた後、DCM (20 ml) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (5% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 22 mg (82%) を収得した。

【0532】

ステップ6: tert-ブチル 4-(2-(4-ヒドロキシ-1-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

2-(4-ヒドロキシ-1-(6-ニトロピリジン-3-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 (40 mg, 0.09 mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (34 mg, 0.14 mmol)、及び K₂CO₃ (26 mg, 0.19 mmol) を DMF (1 ml) に懸濁した後、70 °C で8時間撹拌した。反応液に蒸留水 (20 ml) を加えた後、EtOAc (20 ml) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (3% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 26 mg (63%) を収得した。

【0533】

ステップ7: tert-ブチル 4-(2-(1-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4-(2-(4-ヒドロキシ-1-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (30 mg, 0.07 mmol) を MeOH (0.7 ml) に溶かした後、パラジウム-活性炭素 (Pd 10 wt.%, 15 mg) を加えて水素気流下、常温で2時間撹拌した。反応液を濾過及び減圧濃縮して茶色の固体 28 mg (99%) を収得した。

【0534】

ステップ8: tert-ブチル 4-(2-(1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

10

20

30

40

50

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1、21 mg、0.07 mmol)、tert - ブチル 4 - (2 - (1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (28 mg、0.07 mmol)、HATU (32 mg、0.08 mmol)、及び DIPEA (0.03 ml、0.14 mmol) を DMF (0.7 ml) に懸濁した後、常温で 18 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 ml) を加えた後、EtOAc (20 ml) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (5% MeOH / DCM) に付し、茶色の固体 20 mg (43%) を収得した。

【0535】

10

ステップ 9 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩の合成

tert - ブチル 4 - (2 - (1 - (6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド)ピリジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (19 mg、0.03 mmol) を DCM (0.3 ml) に懸濁し、HCl (4 M in dioxane) (0.04 ml、0.16 mmol) を加えた後、常温で 2 時間撹拌した。反応液を濃縮して白色の固体 18 mg (97%) を収得した。

【0536】

20

ステップ 10 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (18 mg、0.03 mmol)、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 (中間体 2 - 1、8 mg、0.03 mmol)、及び DIPEA (0.015 ml、0.08 mmol) を DMSO (0.3 ml) に懸濁した後、90 で 18 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 ml) を加えた後、EtOAc (25 ml) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色い固体 5 mg (22%) を収得した。

30

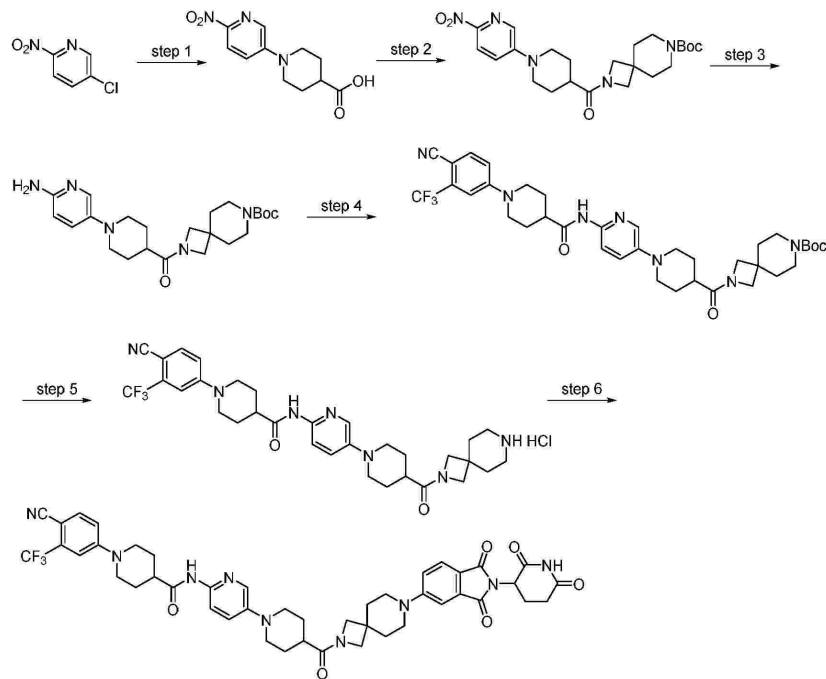
【実施例 154】

【0537】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (7 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボニル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 1 9 7】



10

20

【0 5 3 8】

ステップ 1：1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の合成
5 - クロロ - 2 - ニトロピリジン (1 g、6.31 mmol)、ピペリジン - 4 - カルボン酸 (896 mg、6.91 mmol)、及び TEA (2.6 mL、18.93 mmol) を DMSO (10 mL) に懸濁した後、120 で 2 時間、マイクロウェーブリアクタで攪拌した。反応液に蒸留水 (10 mL) を加えた後、副産物を EtOAc (10 mL) で抽出して除去し、水層を減圧濃縮して黄色の固体 650 mg (41%) を収得した。

【0 5 3 9】

ステップ 2：tert - ブチル 2 - (1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート
の合成

1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (232 mg、0.93 mmol)、tert - ブチル 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート塩酸塩 (242 mg、0.93 mmol)、HATU (527 mg、0.39 mmol)、及び DIPEA (0.47 mL、2.77 mmol) を DMF (3 mL) に懸濁した後、常温で 16 時間攪拌した。反応液に蒸留水 (2 mL) を加えた後、EtOAc (3 mL × 2) で抽出した。有機層を塩水 (2 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 199 mg (47%) を収得した。

【0 5 4 0】

ステップ 3：tert - ブチル 2 - (1 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート
の合成

tert - ブチル 2 - (1 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレート (199 mg、0.43 mmol)、10% Pd / C (194 mg、0.086 mmol) を MeOH (1 mL)、DCM (1 mL) に懸濁した後、水素気流下、常温で 16 時間攪拌した。反応液を濾過及び減圧濃縮して茶色の固体 207 mg (100%) を収得した。

30

40

50

【0541】

ステップ4: tert-ブチル2-(1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレートの合成

tert-ブチル2-(1-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート(207mg、0.48mmol)、1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸(中間体1-1、144mg、0.48mmol)、HATU(275mg、0.72mmol)、及びDIPEA(0.25mL、1.45mmol)をDMF(2mL)に懸濁した後、16時間撹拌した。反応液に蒸留水(2mL)を加えた後、EtOAc(3mL×2)で抽出した。有機層を塩水(2mL)と蒸留水(2mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10%MeOH/DCM)に付し、濃い灰色の固体135mg(39%)を収得した。

10

【0542】

ステップ5: N-(5-(4-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩の合成

tert-ブチル2-(1-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート(135mg、0.19mmol)をDCM(1mL)に懸濁した後、HCl(4N in dioxane)(0.2mL)を加えて常温で16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して濃い灰色の固体123mg(100%)を収得した。

20

【0543】

ステップ6: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

N-(5-(4-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩(38mg、0.06mmol)、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(中間体2-1、19mg、0.07mmol)、及びDIPEA(0.03mL、0.17mmol)をDMSO(1mL)に懸濁した後、100℃で1時間、マイクロウェーブリアクタで撹拌した。反応液に蒸留水(1mL)を加えた後、EtOAc(1mL×2)で抽出した。有機層を塩水(1mL×2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をPTLCに付し、黄色の固体5.1mg(10%)を収得した。

30

40

【実施例155】

【0544】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(7-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10:

Step 1: 2-amino-5-bromopyrimidine reacts with a bicyclic amine to form an intermediate.

Step 2: The intermediate reacts with a Boc-protected bicyclic amine to form a second intermediate.

Step 3: The second intermediate reacts with a 4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl group to form a third intermediate.

Step 4: The third intermediate reacts with a 4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl group and a 4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl group to form the final product 10.

tert - ブチル 2 - ((1 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート (45 mg、0 . 11 mmol)、1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1、39 mg、0 . 13 mmol)、HATU (49 mg、0 . 13 mmol)、及び DIPEA (0 . 04 mL、0 . 22 mmol) を DMF (1 . 0 mL) に懸濁した後、常温で 16 時間攪拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10 % MeOH / DCM) に付し、茶色の固体 35 mg (45 %) を収得した。m / z 697 . 40 [M + H] ⁺。

【0547】

ステップ3: N - (5 - (4 - ((2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩の合成

tert - ブチル 2 - ((1 - (5 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート (35 mg、0 . 050 mmol)、及び HCl (4 M in dioxane) (0 . 06 mL、0 . 25 mmol) を DCM (0 . 5 mL) に懸濁した後、2 時間常温で撹拌した。反応液を減圧濃縮して橙色の固体 31 mg (98%) を収得した。m/z 597 . 33 [M + H]⁺。

10

【0548】

ステップ4: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((7 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

N - (5 - (4 - ((2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (30 mg、0 . 047 mmol)、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 (中間体 2 - 1、19 mg、0 . 071 mmol)、及び DIPEA (0 . 02 mL、0 . 094 mmol) を DMSO (1 . 0 mL) に懸濁した後、90 で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 6 mg (15%) を収得した。

20

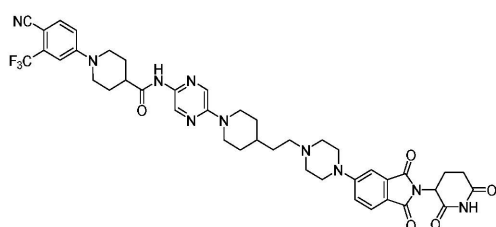
【実施例 156】

【0549】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - (2 - (4 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

30

【化 199】



40

【0550】

tert - ブチル 2 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート (中間体 4 - 7) の代わりに、tert - ブチル 4 - (2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 8) を使用して実施例 155 の合成法と同様の方法で実施例 156 を合成した。

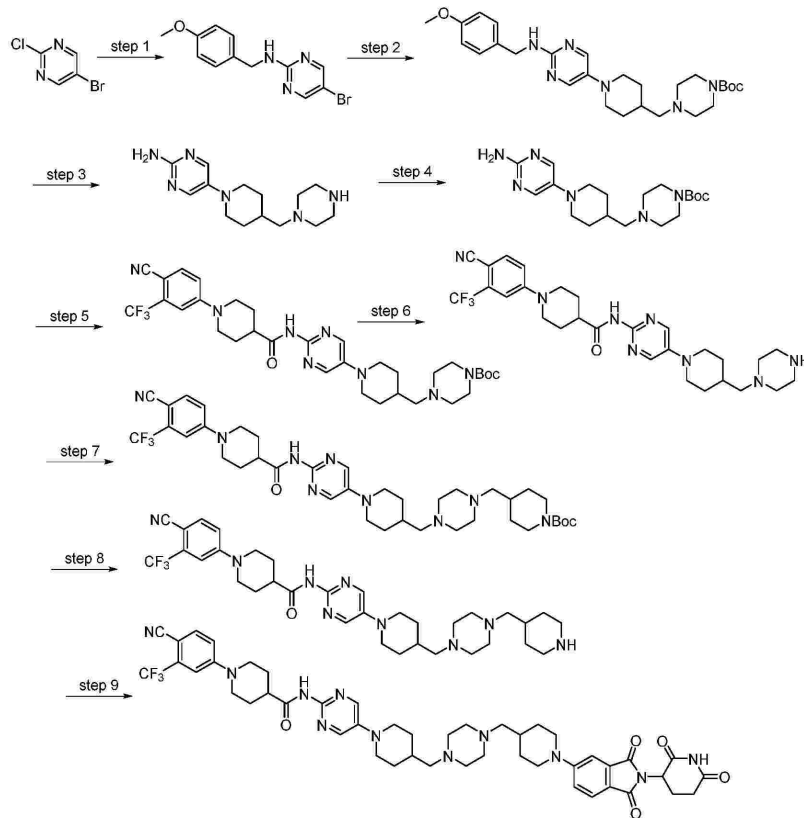
【実施例 157】

【0551】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4

50

- ((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) ピペラジン - 1 - イル) メチル)
 ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド
 【化 2 0 0】



10

20

【 0 5 5 2】

30

ステップ 1 : 5 - ブロモ - N - (4 - メトキシベンジル) ピリミジン - 2 - アミンの合成
 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン (1 . 0 0 g 、 5 . 1 7 m m o l) 、 及び 4 - メト
 キシベンジルアミン (0 . 6 4 m L 、 1 0 . 3 m m o l) をエタノール (1 0 . 0 m l)
 に懸濁した後、80 で16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、蒸留水 (2 0 m l)
 を加え、生成された固体を濾過及び乾燥して白色の固体 7 7 2 m g (5 1 %) を収得し
 た。m / z 2 9 4 . 9 7 [M + H] ⁺。

【 0 5 5 3】

40

ステップ 2 : tert - ブチル 4 - ((1 - (2 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ)
) ピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシ
 レートの合成

5 - ブロモ - N - (4 - メトキシベンジル) ピリミジン - 2 - アミン (4 0 3 m g 、 1
 . 3 7 m m o l) 、 tert - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン -
 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 3 、 4 2 8 m g 、 1 . 5 1 m m o l) 、 Pd (O A c)
 2 (6 2 m g 、 0 . 2 7 4 m m o l) 、 X p h o s (1 5 8 m g 、 0 . 2 7 4 m m o l) 、
 及びナトリウム t - ブトキシド (1 9 7 m g 、 2 . 0 6 m m o l) をトルエン (1 5
 . 0 m L) に懸濁した後、110 で48時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 0 m l) を
 加えた後、EtOAc (2 5 m l x 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し
 てから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC (1 0 % M e O H / D C M) に付し
 、黄色の固体 1 5 6 m g (2 3 %) を収得した。m / z 4 9 7 . 2 8 [M + H] ⁺。

【 0 5 5 4】

50

ステップ3: 5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミンの合成

tert - ブチル 4 - ((1 - (2 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (156 mg、0.314 mmol) を DCM (1.50 mL) に懸濁した後、TFA (1.50 mL) を加えて 40 ° で 16 時間撹拌した。反応液を濃縮して NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) を加えた後、DCM (25 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮して茶色の液体 475 mg を収得した。

【0555】

ステップ4: tert - ブチル 4 - ((1 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

10

5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (475 mg) を DCM (10.0 mL) に懸濁した後、二炭酸ジ - tert - ブチル (102 mg、0.471 mmol)、TEA (0.13 mL、0.942 mmol) を 0 ° で加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、DCM (20 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 99 mg (2 ステップ 84%) を収得した。m/z 377.24 [M+H]⁺。

【0556】

ステップ5: tert - ブチル 4 - ((1 - (2 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド)ピリミジン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

20

塩化オキサリル (0.07 mL、0.792 mmol) 及び DMF (0.01 mL) を DCM に懸濁した後、1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1、138 mg、0.396 mmol) を加えて常温で 3 時間撹拌した。反応液に tert - ブチル 4 - ((1 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (99 mg、0.264 mmol)、及び TEA (0.09 mL、0.528 mmol) を加えた後、常温で 1 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、ベージュ色の固体 135 mg (78%) を収得した。m/z 657.23 [M+H]⁺。

30

【0557】

ステップ6: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

tert - ブチル 4 - ((1 - (2 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド)ピリミジン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (135 mg、0.206 mmol) を DCM (1.00 mL) に懸濁した後、HCl (4 M in dioxane) (0.26 mL、1.03 mmol) を加えて常温で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮して NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) を加えた後、DCM (25 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮して白色の固体 115 mg (98%) を収得した。m/z 557.29 [M+H]⁺。

40

【0558】

ステップ7: tert - ブチル 4 - ((4 - ((1 - (2 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド)ピリミジン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (ピペ

50

ラジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (65 mg、0.12 mmol)、及び *tert* - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート (30 mg、0.14 mmol) を ACN (2.0 ml) に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (74 mg、0.35 mmol) を加えて常温で 16 時間撹拌した。反応液に NaHCO₃ 水溶液 (15 ml) を加えた後、EtOAc (20 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、ベージュ色の固体 48 mg (54%) を収得した。m/z 754.34 [M + H]⁺。

【0559】

ステップ 8: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) の合成

tert - ブチル 4 - ((4 - ((1 - (2 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) ピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) 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 (89 mg、0.12 mmol) を DCM (1.00 ml) に懸濁した後、HCl (4 M in dioxane) (0.15 mL、0.59 mmol) を加えて常温で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮して NaHCO₃ 水溶液 (15 ml) を加えた後、DCM (20 ml × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮して白色の固体 76 mg (97%) を収得した。m/z 654.44 [M + H]⁺。

【0560】

ステップ 9: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) の合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (35 mg、0.054 mmol)、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 (中間体 2 - 1、22 mg、0.081 mmol)、及び DIPEA (0.02 mL、0.11 mmol) を DMSO (1.0 ml) に懸濁した後、90 ° で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 ml) を加えた後、EtOAc (20 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 40 mg (80%) を収得した。

【実施例 158】

【0561】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((3R) - 1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

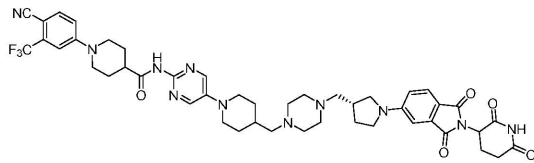
10

20

30

40

【化 2 0 1】



【 0 5 6 2】

10

t e r t - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに、t e r t - ブチル (S) - 3 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレートを使用して実施例 1 5 7 の合成法と同様の方法で実施例 1 5 8 を合成した。

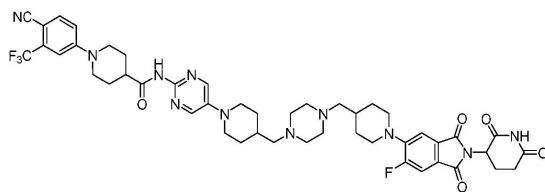
【実施例 1 5 9】

【 0 5 6 3】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 2 0 2】



【 0 5 6 4】

30

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 (中間体 2 - 1) の代わりに、2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジフルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン (中間体 2 - 3) を使用して実施例 1 5 7 の合成法と同様の方法で実施例 1 5 9 を合成した。

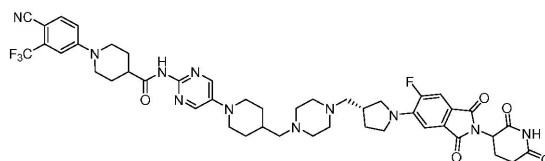
【実施例 1 6 0】

【 0 5 6 5】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - ((3 R) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピロリジン - 3 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 2 0 3】



【 0 5 6 6】

t e r t - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに t e r t

50

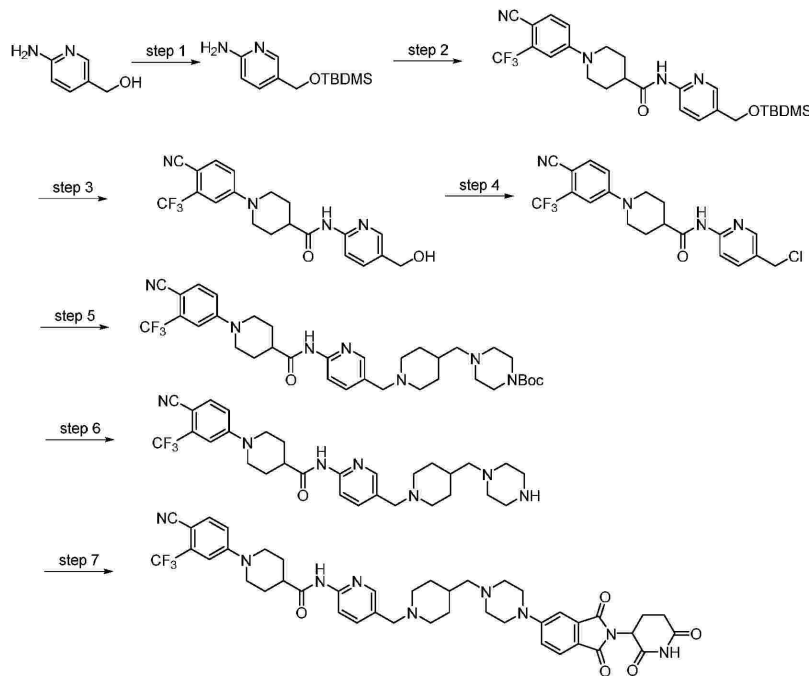
- ブチル (S) - 3 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレートを使用し、2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン (中間体 2 - 1) の代わりに 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジフルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン (中間体 2 - 3) を使用して実施例 157 の合成法と同様の方法で実施例 160 を合成した。

【実施例 161】

【0567】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - ((4 - ((4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 204】



【0568】

ステップ 1 : 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキソ) メチル) ピリジン - 2 - アミンの合成

(6 - アミノピリジン - 3 - イル) メタノール (500 mg、4.02 mmol) を DCM (20.0 mL) と DMF (5.0 mL) に懸濁した後、TBDMSCl (850 mg、5.64 mmol)、DIPEA (1.05 mL、6.03 mmol)、及び DMA P (9.82 mg、0.0804 mmol) を 0 で加え、室温で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、DCM (20 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 816 mg (85%) を収得した。

【0569】

ステップ 2 : N - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキソ) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキソ) メチル) ピリジン - 2 - アミン (300 mg、1.26 mmol)、1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1、450 mg、1.51 mmol)

、HATU (574 mg、1.51 mmol)、及びDIPEA (0.43 mL、2.52 mmol)をDMF (2.0 mL)に懸濁した後、常温で16時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL)を加えた後、EtOAc (20 mL × 2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC (10% MeOH / DCM)に付し、白色の固体457 mg (70%)を収得した。

【0570】

ステップ3: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

N - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキソ)メチル)ピリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド (457 mg、0.881 mmol)をDCM (3.00 mL)に懸濁した後、HCl (4 M in dioxane) (1.10 mL、4.41 mmol)を加えて常温で1時間撹拌した。反応液を濃縮してNaHCO₃水溶液 (15 mL)を加えた後、DCM (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮して白色の固体260 mg (73%)を収得した。m/z 405.23 [M + H]⁺。

【0571】

ステップ4: N - (5 - (クロロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド (260 mg、0.643 mmol)をDCM (10.0 mL)に懸濁した後、塩化メシル (0.10 mL、1.29 mmol)とDIPEA (0.45 mL、2.57 mmol)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL)を加えた後、DCM (20 mL × 2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮して白色の固体266 mg (98%)を収得した。m/z 423.23 [M + H]⁺。

【0572】

ステップ5: tert - ブチル 4 - ((1 - ((6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド)ピリジン - 3 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート)の合成

N - (5 - (クロロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド (100 mg、0.236 mmol)、tert - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体4 - 3、80 mg、0.249 mmol)、及びNaHCO₃ (40 mg、0.472 mmol)をDMF (2.0 mL)に懸濁した後、50℃で16時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL)を加えた後、EtOAc (25 mL × 2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC (50% EtOAc / DCM)に付し、白色の固体100 mg (63%)を収得した。m/z 670.30 [M + H]⁺。

【0573】

ステップ6: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - ((4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ピペリジン - 1 - イル)メチル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

tert - ブチル 4 - ((1 - ((6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド)ピリジン - 3 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (100 mg、0.149 mmol)をDCM (1.00 mL)に懸濁した後、HCl (4 M in dioxane) (0.19 mL、0.747 mmol)を加えて常温で1時間撹拌した。反応液を濃縮してNaHCO₃水溶液 (15 mL)を加えた後、DCM (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮して白色の固体84 mg (9

10

20

30

40

50

9 %) を収得した。 m/z 570.30 $[M+H]^+$ 。

【0574】

ステップ7: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - ((4 - ((4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) の合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - ((4 - (ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (40 mg、0.070 mmol)、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 (中間体 2 - 1、31 mg、0.011 mmol)、及び DIPEA (0.03 mL、0.15 mmol) を DMSO (1.0 mL) に懸濁した後、90 で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、EtOAc (20 mL \times 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 20 mg (34 %) を収得した。

10

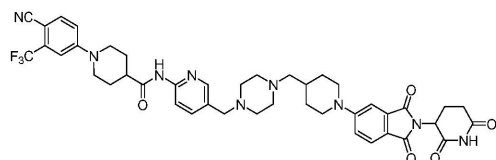
【実施例 162】

【0575】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - ((4 - ((1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 205】



【0576】

tert - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 3) の代わりに、tert - ブチル 4 - (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 (中間体 4 - 10) を使用して実施例 161 の合成法と同様の方法で実施例 162 を合成した。

30

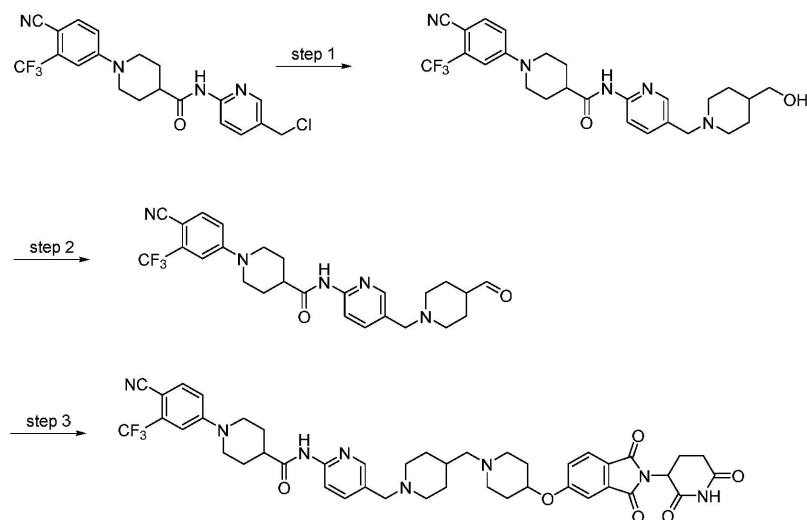
【実施例 163】

【0577】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - ((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) オキソ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 2 0 6】



10

【 0 5 7 8】

ステップ 1 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - ((4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル)メチル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

20

N - (5 - (クロロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド (5 0 m g , 0 . 1 2 m m o l)、ピペリジン - 4 - イルメタノール (1 6 m g , 0 . 1 4 m m o l)、及び Na H C O ₃ (2 0 m g , 0 . 2 4 m m o l) を D M F (1 . 0 m l) に懸濁した後、5 0 ℃ で 1 6 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 . 0 m l) を加えた後、E t O A c (1 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (5 0 % E t O A c / D C M) に付し、白色の固体 3 7 m g (6 2 %) を収得した。m / z 5 0 2 . 2 6 [M + H] ⁺。

【 0 5 7 9】

30

ステップ 2 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - ((4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル)メチル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - ((4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル)メチル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド (3 7 m g , 0 . 0 7 4 m m o l) を D C M (5 . 0 m l) に懸濁した後、D M P (3 8 m g , 0 . 0 8 9 m m o l) を加えて常温で 2 時間撹拌した。反応液に N a ₂ S ₂ O ₃ 水溶液 (1 0 m l) を加えた後、D C M (2 0 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (5 0 % E t O A c / ヘキサン) に付し、白色の固体 3 0 m g (8 1 %) を収得した。m / z 5 0 0 . 2 6 [M + H] ⁺。

40

【 0 5 8 0】

ステップ 3 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - ((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)オキソ)ピペリジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)メチル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - ((4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル)メチル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド (3 0 m g , 0 . 0 6 0 m m o l)、及び 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 (2 4 m

50

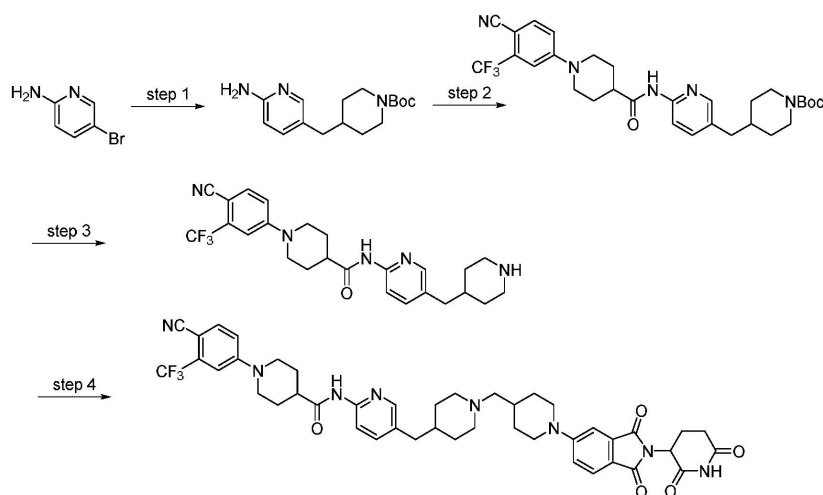
g、0.066 mmol)をACN(5.0 ml)に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(38 mg、0.18 mmol)を加えて常温で16時間撹拌した。反応液にNaHCO₃水溶液(10 ml)を加えた後、EtOAc(20 ml × 2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10% MeOH / DCM)に付し、白色の固体28 mg(55%)を収得した。

【実施例164】

【0581】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((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)メチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化207】



【0582】

ステップ1: tert-ブチル4-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

5-プロモピリジン-2-アミン(190 mg、1.10 mmol)、tert-ブチル4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレート(255 mg、1.20 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(27 mg、0.033 mmol)、9-BBN(0.5 M in THF)(3.87 ml、1.98 mmol)、及びK₂CO₃(194 mg、1.43 mmol)をDMF(2.4 ml)に懸濁した後、常温で2時間撹拌した。反応液に蒸留水(15 ml)を加えた後、EtOAc(25 ml × 2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10% MeOH / DCM)に付し、黄色の固体179 mg(56%)を収得した。m/z 292.25 [M+H]⁺。

【0583】

ステップ2: tert-ブチル4-((6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル4-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(179 mg、0.614 mmol)、1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸(中間体1-1、220 mg、0.737 mmol)、HATU(280 mg、0.737 mmol)、及びDIPEA(0.21 ml、1.23 mmol)をDMF(2.0 ml)に懸濁した後、常温で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(15 ml)を加えた後、EtOAc(20 ml × 2)で

抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10%MeOH/DCM)に付し、白色の固体271mg(77%)を収得した。 m/z 572.18 [M+H]⁺。

【0584】

ステップ3: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

tert-ブチル4-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(271mg、0.398mmol)をDCM(3.00ml)に懸濁した後、HCl(4M in dioxane)(0.50mL、1.99mmol)を加えて常温で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、NaHCO₃水溶液(15ml)を加えた後、DCM(25ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮し、白色の固体138mg(62%)を収得した。 m/z 472.25 [M+H]⁺。

【0585】

ステップ4: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)メチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(ピペリジン-4-イルメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(40mg、0.096mmol)、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(中間体3-1、39mg、0.11mmol)をACN(1.0ml)に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(61mg、0.29mmol)を加えて常温で16時間撹拌した。反応液にNaHCO₃水溶液(1.5ml)を加えた後、EtOAc(2.0ml×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10%MeOH/DCM)に付し、黄色の固体45mg(64%)を収得した。

【実施例165】

【0586】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

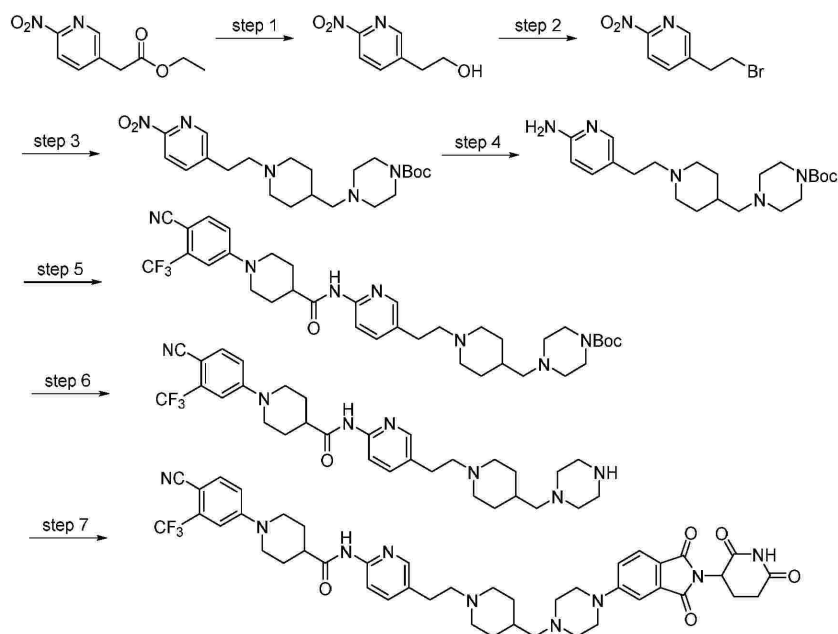
20

30

40

50

【化 2 0 8】



10

20

【 0 5 8 7】

ステップ 1 : 2 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オールの合成

エチル 2 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) アセテート (5 0 0 m g 、 2 . 3 8 m m o l) を無水 T H F (1 0 m l) に懸濁した後、1 M $BH_3 \cdot THF$ (7 . 1 4 m l 、 7 . 1 4 m m o l) をゆっくり加えてから、6 0 °C で 2 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 0 m l) を加えた後、E t O A c (1 5 m l \times 2) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (5 0 % E t O A c / ヘキサン) に付し、白色の固体 3 0 0 m g (7 4 %) を収得した。

【 0 5 8 8】

ステップ 2 : 5 - (2 - ブロモエチル) - 2 - ニトロピリジンの合成

2 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オール (3 5 8 m g 、 2 . 1 3 m m o l) を D C M (2 0 . 0 m l) に懸濁した後、トリフェニルホスフィン (6 1 4 m g 、 2 . 3 4 m m o l) と四臭化炭素 (9 1 8 m g 、 2 . 7 7 m m o l) を加えて常温で 1 6 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l \times 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (5 0 % E t O A c / ヘキサン) に付し、白色の固体 4 9 0 m g (9 9 %) を収得した。

【 0 5 8 9】

ステップ 3 : t e r t - ブチル 4 - ((1 - (2 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート の合成

5 - (2 - ブロモエチル) - 2 - ニトロピリジン (1 0 0 m g 、 0 . 4 3 0 m m o l) 、 t e r t - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 3 、 1 4 7 m g 、 0 . 5 2 0 m m o l) 、 及び K_2CO_3 (1 1 9 m g 、 0 . 6 0 0 m m o l) を A C N (1 . 0 m l) に懸濁した後、7 0 °C で 1 6 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l \times 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (1 0 % M e O H / D C M) に付し、白色の固体 1 6 1 m g (8 6 %) を収得した。m / z 4 3 4 . 1 1 [M + H] $^+$ 。

【 0 5 9 0】

30

40

50

ステップ4: tert-ブチル4-((1-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル4-((1-(2-(6-ニトロピリジン-3-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(161mg、0.065mmol)をDCM(15mL)とMeOH(5mL)との混合液に溶かした後、Pd/C(10wt%Pd、32mg)を入れて水素気流下、常温で4時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮して黒色の固体(133mg、89%)を収得した。 m/z 404.27[M+H]⁺。

【0591】

ステップ5: tert-ブチル4-((1-(2-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル4-((1-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(133mg、0.330mmol)、1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸(中間体1-1、118mg、0.396mmol)、HATU(140mg、0.396mmol)、及びDIPEA(0.11mL、0.660mmol)をDMF(1.0mL)に懸濁した後、常温で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(15mL)を加えた後、EtOAc(20mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10%MeOH/DCM)に付し、白色の固体65mg(29%)を収得した。 m/z 684.53[M+H]⁺。

【0592】

ステップ6: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル)エチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

tert-ブチル4-((1-(2-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(65mg、0.095mmol)をDCM(1.00mL)に懸濁した後、HCl(4M in dioxane)(0.12mL、0.48mmol)を加えて常温で1時間撹拌した。反応液を濃縮してNaHCO₃水溶液(1.5mL)を加えた後、DCM(2.0mL×2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮して白色の固体33mg(60%)を収得した。 m/z 584.38[M+H]⁺。

【0593】

ステップ7: 1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル)エチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(33mg、0.057mmol)、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(中間体2-1、23mg、0.085mmol)、及びDIPEA(0.02mL、0.11mmol)をDMSO(1.0mL)に懸濁した後、90℃で16時間撹拌した。反応液に蒸留水(10mL)を加えた後、EtOAc(2.0mL×2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC(10%MeOH/DCM)に付し、黄色の固体17mg(36%)を収得した。

【実施例166】

【0594】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(4-

10

20

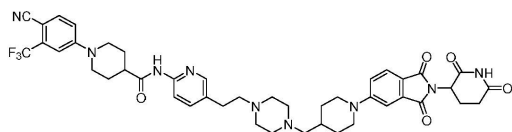
30

40

50

((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) ピペラジン - 1 - イル) エチル) ピ
リジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 2 0 9】



10

【 0 5 9 5】

tert - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレ
ート (中間体 4 - 3) の代わりに、tert - ブチル 4 - (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 (中間体 4 - 1 0) を使用して実施例 1 6 5 の合成
法と同様の方法で実施例 1 6 6 を合成した。

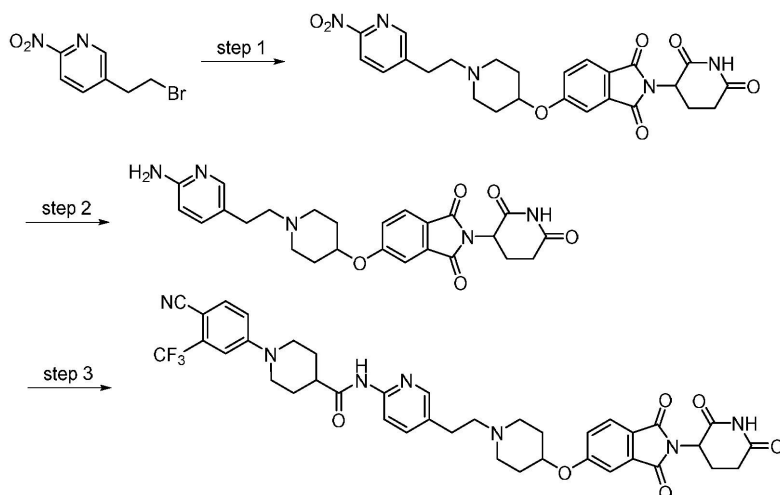
【実施例 1 6 7】

【 0 5 9 6】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (2 - (4 -
((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソイン
ドリン - 5 - イル) オキソ) ピペリジン - 1 - イル) エチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン
- 4 - カルボキサミド

20

【化 2 1 0】



30

【 0 5 9 7】

40

ステップ 1 : 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - ((1 - (2 - (6
- ニトロピリジン - 3 - イル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキソ) イソイン
ドリン - 1 , 3 - ジオンの合成

5 - (2 - ブロモエチル) - 2 - ニトロピリジン (5 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l) 、 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 (1 1 6 m g 、 0 . 3 2 m m o l) 、 及び K_2CO_3 (6
1 m g 、 0 . 4 4 m m o l) を A C N (1 . 0 m l) に懸濁した後、70 で 1 6 時間攪
拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、EtOAc (2 5 m l × 2) で抽出し
、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P
L C (1 0 % M e O H / D C M) に付し、白色の固体 4 9 m g (4 4 %) を収得した。m

50

m/z 508.10 $[M+H]^+$ 。

【0598】

ステップ2: 5 - ((1 - (2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの合成

2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - ((1 - (2 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (49 mg、0.097 mmol) を DCM (10 mL) と MeOH (5 mL) との混合液に溶かした後、Pd/C (10 wt % Pd、10 mg) を入れて水素気流下、常温で4時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮して紫色の固体 41 mg (89 %) を収得した。 m/z 478.29 $[M+H]^+$ 。

10

【0599】

ステップ3: 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (2 - (4 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) エチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

5 - ((1 - (2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (41 mg、0.086 mmol)、1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1、30 mg、0.10 mmol)、HATU (38 mg、0.10 mmol)、及び DIPEA (0.03 mL、0.17 mmol) を DMF (1.0 mL) に懸濁した後、常温で16時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、EtOAc (20 mL \times 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10 % MeOH / DCM) に付し、白色の固体 10 mg (15 %) を収得した。

20

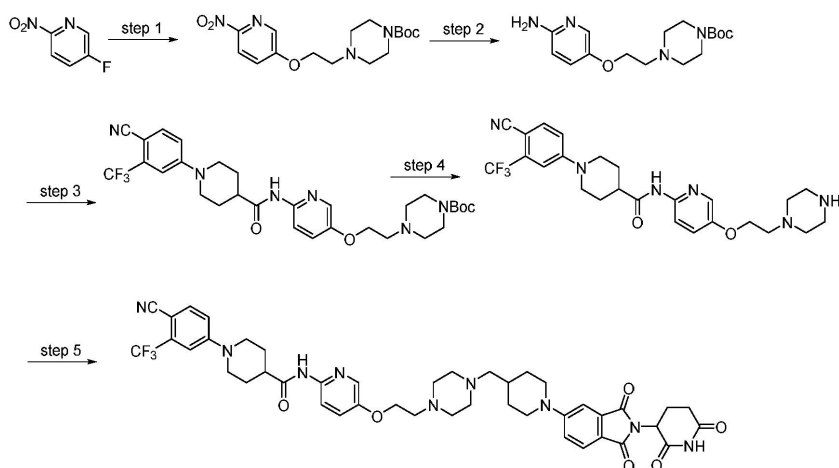
【実施例 168】

【0600】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (2 - (4 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

30

【化 2 1 1】



40

【0601】

ステップ1: tert - ブチル 4 - (2 - ((6 - ニトロピリジン - 3 - イル) オキシ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

50

tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 11、195 mg、0.845 mmol) を THF に懸濁した後、60% NaH (33 mg、0.845 mmol) を 0 で加え、常温で 1 時間撹拌した。反応液に 5 - フルオロ - 2 - ニトロピリジン (100 mg、0.704 mmol) を加えた後、常温で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 ml) を加えた後、EtOAc (25 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (50% EtOAc / ヘキサン) に付し、白色の固体 125 mg (52%) を収得した。

【0602】

ステップ 2 : tert - ブチル 4 - (2 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) オキソ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

10

tert - ブチル 4 - (2 - ((6 - ニトロピリジン - 3 - イル) オキソ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (125 mg、0.355 mmol) を DCM (10 ml) と MeOH (5 ml) との混合液に溶かした後、Pd/C (10 wt% Pd、25 mg) を入れて水素気流下、常温で 2 時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮した。紫色の固体 111 mg (97%) を収得した。m/z 323.42 [M+H]⁺。

【0603】

ステップ 3 : tert - ブチル 4 - (2 - ((6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド)ピリジン - 3 - イル)オキソ)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

20

tert - ブチル 4 - (2 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) オキソ) エチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (111 mg、0.334 mmol)、1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1、112 mg、0.378 mmol)、HATU (143 mg、0.378 mmol)、及び DIPEA (0.11 ml、0.688 mmol) を DMF (2.0 ml) に懸濁した後、常温で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 ml) を加えた後、EtOAc (20 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、白色の固体 179 mg (86%) を収得した。m/z 603.31 [M+H]⁺。

【0604】

30

ステップ 4 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

tert - ブチル 4 - (2 - ((6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド)ピリジン - 3 - イル)オキソ)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (179 mg、0.297 mmol) を DCM (1.00 ml) に懸濁した後、HCl (4 M in dioxane) (0.37 ml、1.49 mmol) を加えて常温で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、NaHCO₃ 水溶液 (15 ml) を加えた後、DCM (20 ml × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮して白色の固体 135 mg (91%) を収得した。m/z 503.27 [M+H]⁺。

40

【0605】

ステップ 5 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (2 - (4 - ((1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド)の合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (50 mg、0.099 mmol)、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

50

(中間体 3 - 1、44 mg、0.12 mmol) を ACN (10.0 ml) に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (62 mg、0.30 mmol) を加えて常温で 16 時間撹拌した。反応液に NaHCO₃ 水溶液 (10 ml) を加えた後、EtOAc (20 ml × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、黄色の固体 38 mg (45%) を収得した。

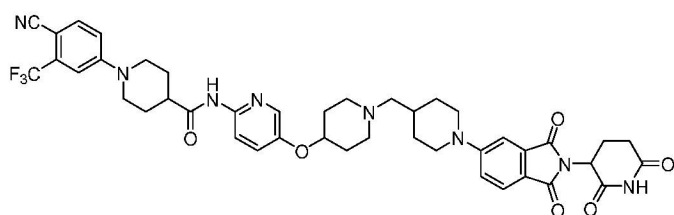
【実施例 169】

【0606】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - ((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) オキソ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

10

【化 212】



20

【0607】

tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 11) の代わりに、tert - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用して実施例 168 の合成法と同様の方法で実施例 169 を合成した。

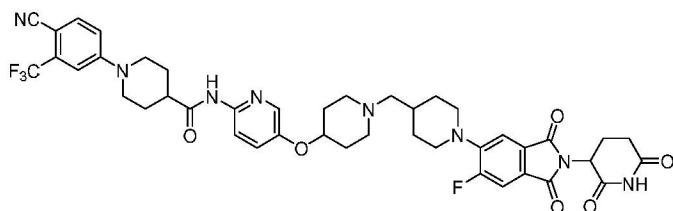
【実施例 170】

【0608】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - ((1 - ((1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) オキソ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

30

【化 213】



40

【0609】

tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 11) の代わりに tert - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用し、1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに 1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 8) を使用して実施例 168 の合成法と同様の方法で実施例 170 を合成した。

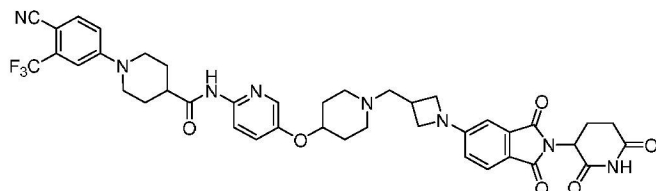
50

【実施例 171】

【0610】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - ((1 - ((1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)アゼチジン - 3 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - イル)オキソ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化214】



10

【0611】

tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 11) の代わりに tert - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用し、1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに 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)アゼチジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 3) を使用して実施例 168 の合成法と同様の方法で実施例 171 を合成した。

20

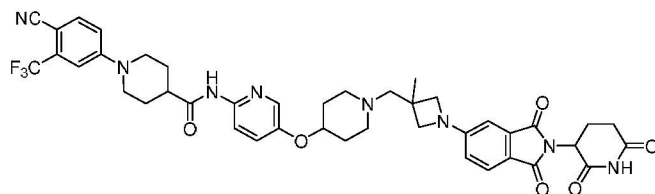
【実施例 172】

【0612】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - ((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) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - イル)オキソ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

30

【化215】



40

【0613】

tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 11) の代わりに tert - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用し、1 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - カルバルデヒド (中間体 3 - 1) の代わりに 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) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 3 - 12) を使用して実施例 168 の合成法と同様の方法で実施例 172 を合成した。

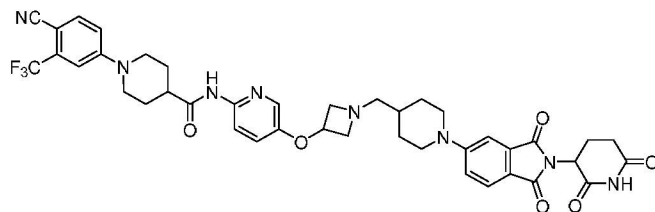
【実施例 173】

【0614】

50

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - ((1 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - イル) オキソ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 2 1 6】



10

【 0 6 1 5】

tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 1 1) の代わりに、tert - ブチル 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボキシレートを使用して実施例 1 6 8 の合成法と同様の方法で実施例 1 7 3 を合成した。

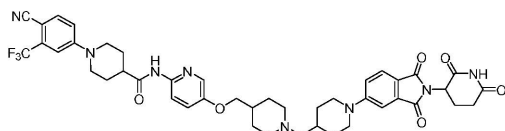
【実施例 1 7 4】

【 0 6 1 6】

20

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - ((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) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 2 1 7】



30

【 0 6 1 7】

tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (中間体 4 - 1 1) の代わりに、tert - ブチル 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用して実施例 1 6 8 の合成法と同様の方法で実施例 1 7 4 を合成した。

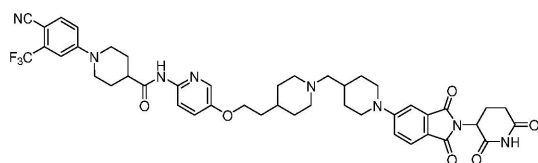
【実施例 1 7 5】

【 0 6 1 8】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (5 - (2 - (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) エトキシ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 2 1 8】



【 0 6 1 9】

50

tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(中間体 4-11)の代わりに、*tert*-ブチル 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを使用して実施例 168 の合成法と同様の方法で実施例 175 を合成した。

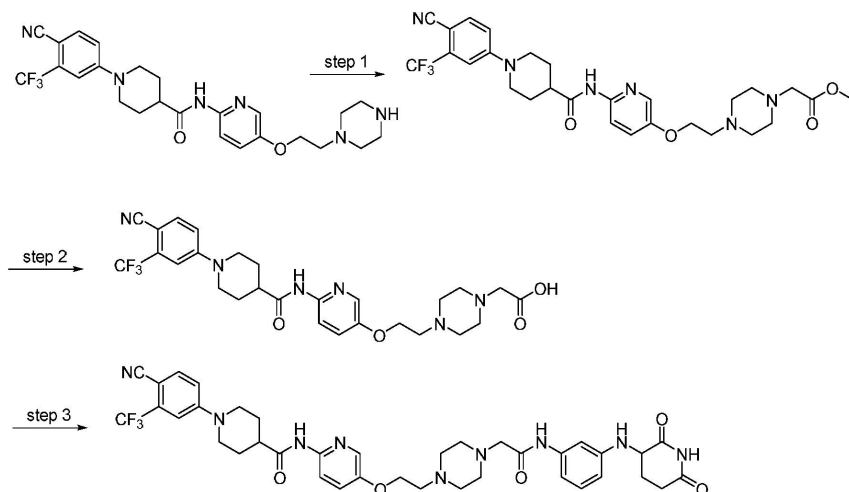
【実施例 176】

【0620】

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(4-(2-(3-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

10

【化 219】



20

【0621】

ステップ 1: メチル 2-(4-(2-(3-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)オキソ)エチル)ピペラジン-1-イル)アセテートの合成

30

1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(70 mg、0.14 mmol)を THF (1.0 mL) に懸濁した後、プロモ酢酸メチル(0.013 mL、0.14 mmol)、及び TEA (0.06 mL、0.42 mmol)を加えて常温で 2 時間撹拌した。反応液に蒸留水(1.0 mL)を加えた後、EtOAc (2.0 mL x 2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (50% EtOAc / ヘキサン)に付し、白色の固体 50 mg (62%)を収得した。m/z 575.26 [M+H]⁺。

【0622】

40

ステップ 2: 2-(4-(2-(3-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)オキソ)エチル)ピペラジン-1-イル)酢酸の合成

メチル 2-(4-(2-(3-(6-(1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)ピリジン-3-イル)オキソ)エチル)ピペラジン-1-イル)アセテート(50 mg、0.087 mmol)を THF (2.0 mL)と蒸留水(2.0 mL)に懸濁した後、LiOH·H₂O (14 mg、0.35 mmol)を加えて常温で 3 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、蒸留水で抽出した後、水層に 1 N HCl を添加して EtOAc (2.0 mL x 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮した。白色の固体 20 mg (41%)を収得した。m/z

50

$z = 561.28 [M + H]^+$ 。

【0623】

ステップ3：1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (2 - (4 - (2 - ((3 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル)アミノ)フェニル)アミノ) - 2 - オキソエチル)ピペラジン - 1 - イル)エトキシ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

2 - (4 - (2 - ((6 - (1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド)ピリジン - 3 - イル)オキソ)エチル)ピペラジン - 1 - イル)酢酸 (20 mg、0.036 mmol)、3 - ((3 - アミノフェニル)アミノ)ピペリジン - 2, 6 - ジオン (中間体2-7、9.5 mg、0.043 mmol)、HATU (16 mg、0.043 mmol)、及びDIPEA (0.01 mL、0.072 mmol)をDMF (1.0 mL)に懸濁した後、常温で16時間攪拌した。反応液に蒸留水 (10 mL)を加えた後、EtOAc (20 mL × 2)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をMPLC (10% MeOH / DCM)に付し、白色の固体12 mg (44%)を収得した。

10

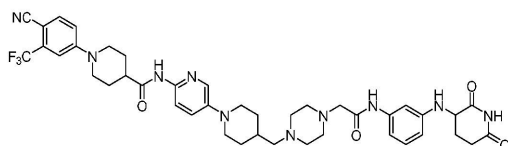
【実施例177】

【0624】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - ((4 - (2 - ((3 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル)アミノ)フェニル)アミノ) - 2 - オキソエチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化220】



【0625】

30

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エトキシ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドの代わりに、1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドを使用して実施例176の合成法と同様の方法で実施例177を合成した。

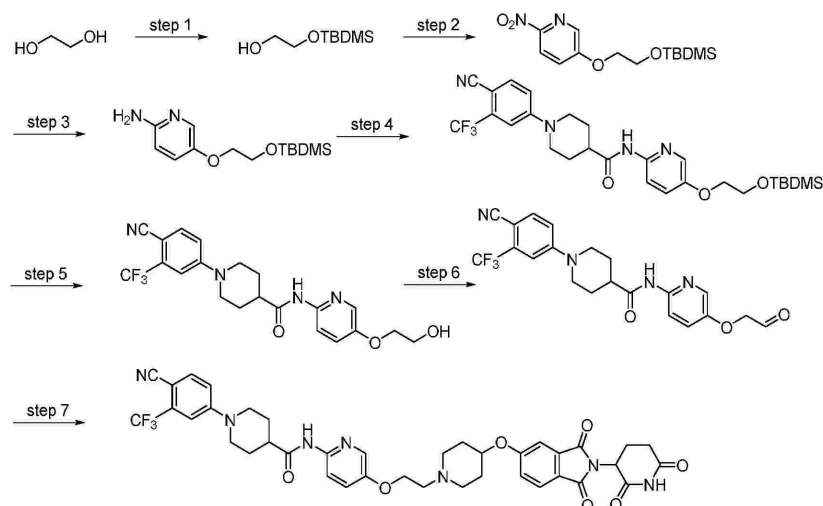
【実施例178】

【0626】

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (2 - (4 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)オキソ)ピペリジン - 1 - イル)エトキシ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 2 2 1】



10

【0 6 2 7】

ステップ 1 : 2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エタン - 1 - オールの合成

20

エタン - 1 , 2 - ジオール (5 0 0 m g 、 8 . 0 6 m m o l) を T H F に懸濁した後、6 0 % N a H (3 8 8 m g 、 9 . 6 7 m m o l) を 0 で加え、常温で 1 時間撹拌した。反応液に T B D M S C l (1 . 4 6 g 、 9 . 6 7 m m o l) を加えて室温で 1 6 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 0 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (3 0 % E t O A c / ヘキサン) に付し、白色の固体 6 6 5 m g (4 6 %) を収得した。

【0 6 2 8】

ステップ 2 : 5 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) - 2 - ニトロピリジンの合成

30

2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エタン - 1 - オール (6 2 9 m g 、 3 . 5 7 m m o l) 、 5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロピリジン (5 0 0 m g 、 3 . 5 7 m m o l) 、 及びトリフェニルホスフィン (1 . 1 3 g 、 4 . 2 8 m m o l) を T H F (1 5 . 0 m l) に懸濁した後、D E A D (0 . 6 7 m l 、 4 . 2 8 m m o l) を加えて 4 0 で 4 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (1 5 m l) を加えた後、E t O A c (2 5 m l × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を M P L C (3 0 % E t O A c / ヘキサン) に付し、無色の液体 6 5 0 m g (6 1 %) を収得した。m / z 2 9 9 . 1 4 [M + H] ⁺。

【0 6 2 9】

ステップ 3 : 5 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) ピリジン - 2 - アミンの合成

40

5 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) - 2 - ニトロピリジン (3 2 0 m g 、 1 . 0 7 m m o l) を M e O H (1 0 m l) に溶かした後、P d / C (1 0 w t % P d 、 6 4 m g) を入れて水素気流下、常温で 2 時間撹拌した。反応液を濾過及び濃縮して紫色の固体 (2 8 8 m g 、 1 0 0 %) を収得した。m / z 2 6 9 . 2 7 [M + H] ⁺。

【0 6 3 0】

ステップ 4 : N - (5 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

5 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) ピリジン - 2 -

50

アミン (288 mg、1.07 mmol)、1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 1 - 1、384 mg、1.29 mmol)、HATU (490 mg、1.29 mmol)、及び DIPEA (0.37 mL、2.14 mmol) を DMF (2.0 mL) に懸濁した後、常温で 16 時間撹拌した。反応液に蒸留水 (15 mL) を加えた後、EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、白色の固体 356 mg (61%) を収得した。m/z 549.23 [M + H]⁺。

【0631】

ステップ 5 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成
N - (5 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド (156 mg、0.284 mmol) を DCM (1.00 mL) に懸濁した後、HCl (4 M in dioxane) (0.36 mL、1.42 mmol) を加えて常温で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮して NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) を加えた後、DCM (20 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮して白色の固体 111 mg (90%) を収得した。m/z 435.27 [M + H]⁺。

【0632】

ステップ 6 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (2 - オキシエトキシ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成
1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド (61 mg、0.14 mmol) を DCM (5.0 mL) に懸濁した後、DMP (72 mg、0.17 mmol) を加えて常温で 2 時間撹拌した。反応液に Na₂S₂O₃ 水溶液 (10 mL) を加えた後、DCM (25 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (50% EtOAc / DCM) に付し、白色の固体 40 mg (66%) を収得した。m/z 433.21 [M + H]⁺。

【0633】

ステップ 7 : 1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (2 - (4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)オキシ)ピペリジン - 1 - イル)エトキシ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミドの合成

1 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - (5 - (2 - オキシエトキシ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - カルボキサミド (40 mg、0.093 mmol)、及び 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 (33 mg、0.093 mmol) を ACN (5.0 mL) に懸濁した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (59 mg、0.28 mmol) を加えて常温で 30 分間撹拌した。反応液に NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) を加えた後、EtOAc (10 mL × 2) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥してから濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を MPLC (10% MeOH / DCM) に付し、白色の固体 10 mg (14%) を収得した。

【0634】

上述した方法と同様にして、下記の実施例を合成した。

【0635】

10

20

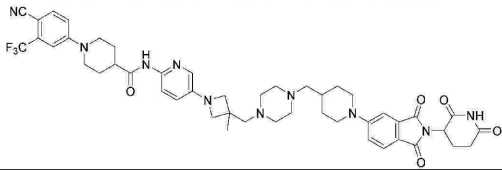
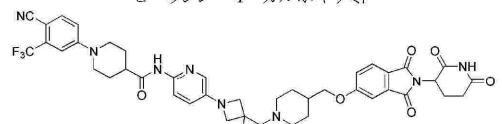
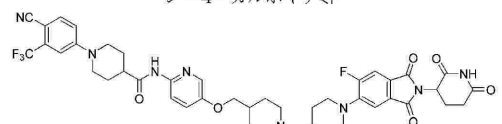
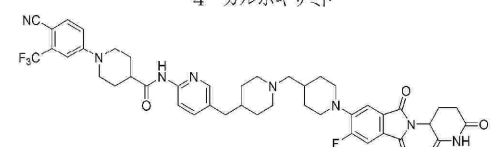
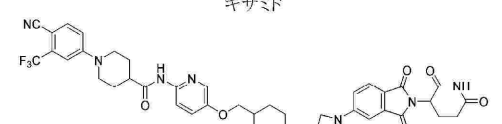
30

40

50

【表 6】

表 4

実施例番号 (化合物番号)	IUPAC名及び構造
179	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((4-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
180	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(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)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
181	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
182	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
183	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 

【 0 6 3 6 】

10

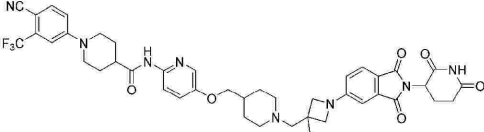
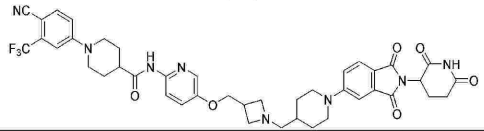
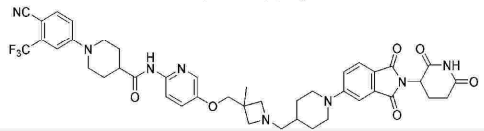
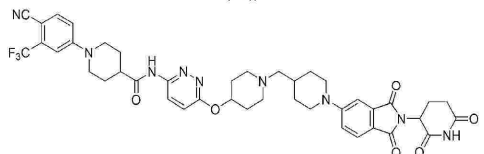
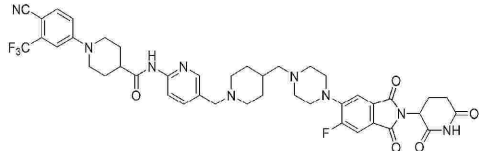
20

30

40

50

【表 7】

184	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキサソイン-5-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
185	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキサソイン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
186	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキサソイン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
187	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキサソイン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
188	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキサソイン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 

10

20





30

【 0 6 3 7 】

40

50

【表 8】

189	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキサソイン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)エチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
190	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキサソイン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)アゼチン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
191	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(3-((4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキサソイン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)アゼチン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
192	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキサソイン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 

10

20

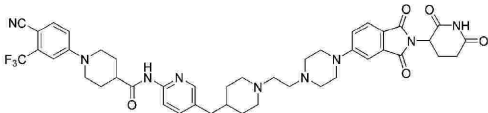
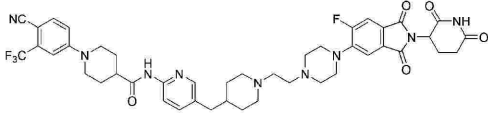
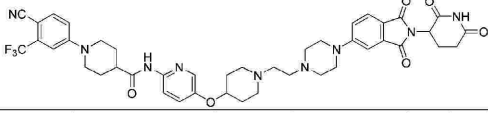
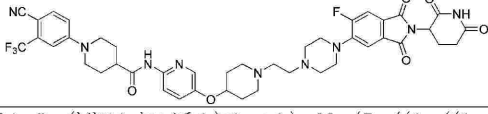
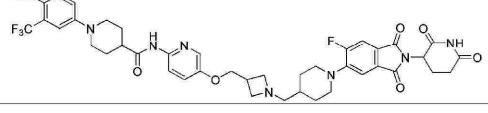
30

【 0 6 3 8 】

40

50

【表 9】

193	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
194	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
195	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキソ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
196	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(2-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキソ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	
197	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド	

10

20

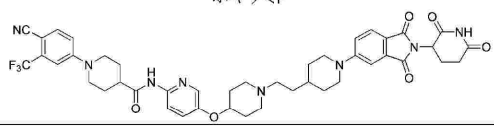
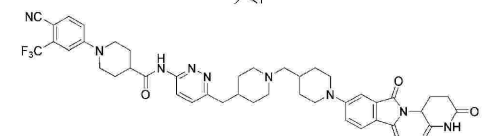
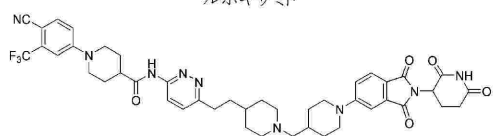
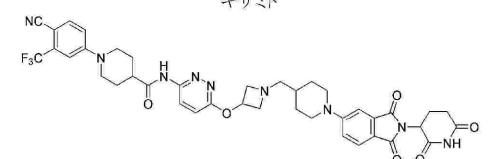
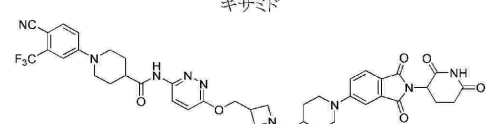
30

【 0 6 3 9 】

40

50

【表 1 0】

198	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-(2-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキサイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 
199	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-((1-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキサイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 
200	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-(2-(1-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキサイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)エチル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 
201	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-((1-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキサイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 
202	1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-((1-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキサイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 

10

20

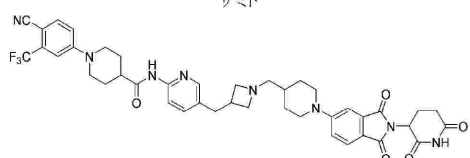
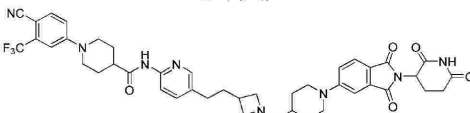
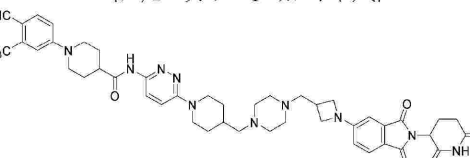
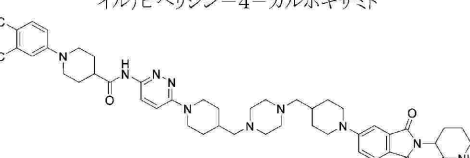
30

【 0 6 4 0】

40

50

【表 1 1】

203	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-((1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
204	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-(2-(1-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)エチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
205	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-(4-((4-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 
206	<p>1-(4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(6-(4-((4-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p> 

10

20

30

【0641】

上記のように合成した化合物のNMR及び/またはLC/MS測定結果を下記の表5にまとめて示した。

【0642】

40

50

【表 1 2】

表 5

実施例	NMR及び/またはMSデータ
1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 21.5, 2.1 Hz, 2H), 7.26 (ddd, J = 8.6, 5.9, 2.3 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.52-3.44 (m, J = 4.5 Hz, 4H), 3.05-2.97 (m, J = 11.5 Hz, 2H), 2.88 (ddd, J = 17.0, 13.9, 5.5 Hz, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 4H), 2.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 28.6, 11.1 Hz, 4H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 2H). m/z 812.32 [M+H] ⁺ .
2	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 21.2, 9.7 Hz, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 4H), 2.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, J = 21.1, 12.0 Hz, 2H), 1.28-1.19 (m, 2H). m/z 778.43 [M+H] ⁺ .
3	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, J = 9.9, 3.3 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.99-2.80 (m, 4H), 2.78-2.65 (m, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.23 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.87 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.39-1.29 (m, 2H), 0.86 (m, 2H). m/z 856.21 [M+H] ⁺ .
4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.60-9.37 (m, 1H), 8.39-8.30 (m, 1H), 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.73-3.54 (m, 4H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.98-2.74 (m, 3H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.55-2.31 (m, 8H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.87 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.39-1.23 (m, 3H). m/z 826.40 [M+H] ⁺ .
5	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 17.0, 9.2 Hz, 4H), 3.62 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.73 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.18 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.85 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.63 (dd, J = 21.0, 11.7 Hz, 2H), 1.21 (dd, J = 21.1, 11.7 Hz, 2H). m/z 869.24 [M+H] ⁺ .
6	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 4H), 3.60 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 11.9, 9.6 Hz, 2H), 2.56 (dd, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H), 2.47 (s, 4H), 2.23 (dd, J = 12.2, 7.1 Hz, 4H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.88 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.38-1.30 (m, 2H), 1.27 (d, J = 12.9 Hz, 2H). m/z 909.40 [M+H] ⁺ .
7	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.97 (dt, J = 13.0, 6.8 Hz, 4H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 12.8, 10.6 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 13.1, 9.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.22 (dd, J = 11.4, 7.2 Hz, 4H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.03 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.79 (s, 1H), 1.59 (s, 4H), 1.34 (dd, J = 16.5, 7.5 Hz, 2H), 1.28 (dt, J = 20.8, 7.1 Hz, 2H). m/z 875.34 [M+H] ⁺ .
8	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.37 (td, J = 13.1, 2.6 Hz, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 4H), 2.43-2.38 (m, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 4H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.89 (d, J = 12.9 Hz, 4H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H). m/z 927.50 [M+H] ⁺ .
9	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.44 (td, J = 13.2, 2.7 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 4H), 2.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17-2.07 (m, 3H), 1.98 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.72-1.61 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 2H). m/z 910.55 [M+H] ⁺ .

【 0 6 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

10	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.04-3.90 (m, 4H), 3.64 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 13.2, 2.8 Hz, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 3H), 2.60-2.42 (m, 6H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 4H), 2.16-2.07 (m, 3H), 1.89 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 2H). m/z 928.52 [M+H] ⁺ .
11	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 12.6, 8.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.60 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.10-3.02 (m, 3H), 2.92-2.79 (m, 3H), 2.79-2.65 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.06 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 1.92 (m, 6H), 0.87 (m, 2H). m/z 881.38 [M+H] ⁺ .
12	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.78-6.73 (m, 3H), 6.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.60 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 12.4 Hz, 4H), 2.94-2.79 (m, 3H), 2.76-2.64 (m, 8H), 2.49 (s, 12H), 2.23 (s, 4H), 2.04 (d, J = 13.4 Hz, 4H), 1.93-1.88 (m, 6H), 0.91-0.86 (m, 2H). m/z 847.29 [M+H] ⁺ .
13	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.63 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 6H), 2.32-2.21 (m, 4H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 5H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H). m/z 909.58 [M+H] ⁺ .
14	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.34 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 4H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.25 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.89 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 4H), 1.41-1.32 (m, 2H). m/z 895.55 [M+H] ⁺ .
15	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 4H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.25 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.89 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 4H), 1.41-1.32 (m, 2H). m/z 895.56 [M+H] ⁺ .
16	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.61 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 3.02 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.54-2.41 (m, 4H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 3H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 3H), 1.40-1.29 (m, 2H). m/z 909.61 [M+H] ⁺ .
17	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.61 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 3.02 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.54-2.41 (m, 4H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 3H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 3H), 1.40-1.29 (m, 2H). m/z 909.48 [M+H] ⁺ .
18	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.57 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.44-2.27 (m, 6H), 2.15 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.09-2.04 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 4H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 4H). m/z 927.41 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 4 4 】

40

50

【表 1 4】

19	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.28 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.71-3.55 (m, 15H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 3H), 2.61-2.50 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 5H), 2.43-2.34 (m, 3H), 2.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H). m/z 913.35 [M+H] ⁺ .
20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.65-9.51 (m, 1H), 8.40-8.31 (m, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.11-2.96 (m, 3H), 2.94-2.72 (m, 3H), 2.72-2.64 (m, 4H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.55-2.33 (m, 8H), 2.22 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.87 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 2H). m/z 899.42 [M+H] ⁺ .
21	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 4.91 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 4H), 3.60 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.54-2.28 (m, 9H), 2.23-2.16 (m, 4H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.37-1.29 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 2H). m/z 908.40 [M+H] ⁺ .
22	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.62 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 5H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 2H). m/z 894.50 [M+H] ⁺ .
23	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.47 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 3.99-3.89 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.02 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.91 (dd, J = 20.1, 9.6 Hz, 2H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 4H), 2.10-1.99 (m, 4H), 1.98-1.85 (m, 6H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.27-1.19 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 3H). m/z 923.56 [M+H] ⁺ .
24	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.69-9.63 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 3H), 2.92-2.78 (m, 3H), 2.74-2.55 (m, 8H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 5H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H). m/z 895.50 [M+H] ⁺ .
25	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.95 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 4H), 3.60 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.08-2.97 (m, 3H), 2.97-2.85 (m, 3H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 4H), 2.63-2.49 (m, 3H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 4H), 2.09-2.02 (m, 3H), 2.00-1.93 (m, 3H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 3H). m/z 923.53 [M+H] ⁺ .
26	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.63 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.95 (dd, J = 12.1, 5.2 Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 2H), 3.93 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 3H), 3.09-2.96 (m, 4H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 4H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.18 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 3H). m/z 895.51 [M+H] ⁺ .
27	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 4H), 3.53 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 3H), 2.88-2.70 (m, 3H), 2.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.51-2.33 (m, 8H), 2.19 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.31-1.18 (m, 2H). m/z 881.47 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 4 5 】

40

50

【表 1 5】

28	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.48 (d, J = 43.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 15.8, 8.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 3H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 3H), 2.93-2.70 (m, 3H), 2.66 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.62-2.28 (m, 12H), 2.25-2.09 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H). m/z 867.41 [M+H] ⁺ .
29	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.56 (d, J = 42.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.3, 4.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.03 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.59-3.51 (m, 3H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 3H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.64-2.30 (m, 12H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 1H). m/z 867.49 [M+H] ⁺ .
30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.47-9.32 (m, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 13.1 Hz, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 4H), 2.93-2.72 (m, 3H), 2.71-2.64 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.54-2.38 (m, 8H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 2H). m/z 853.45 [M+H] ⁺ .
31	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.2, 5.2 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.10-2.93 (m, 5H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.81-2.67 (m, 3H), 2.64 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.51-2.36 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 3H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H). m/z 867.45 [M+H] ⁺ .
32	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.60 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 4.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.55 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11-3.00 (m, 4H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.93-2.73 (m, 4H), 2.71-2.59 (m, 4H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 2H), 2.35-2.18 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 3H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 3H). m/z 867.52 [M+H] ⁺ .
33	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 3H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.63 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.86 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 11.4 Hz, 20H), 1.65 (dd, J = 20.9, 11.7 Hz, 2H), 1.23-1.16 (m, 2H). m/z 854.58 [M+H] ⁺ .
34	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.30 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 3H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.45 (s, 5H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.88 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.26 (s, 1H), 1.19 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 0.87 (m, 2H). m/z 896.57 [M+H] ⁺ .
35	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.93 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.61 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.01 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.53-2.39 (m, 5H), 2.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.87 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.38-1.28 (m, 2H). m/z 867.49 [M+H] ⁺ .
36	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.56 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 3H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63-2.33 (m, 9H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 2H). m/z 839.46 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 4 6 】

40

50

【表 1 6】

37	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.35 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 16.2, 7.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 16.2, 6.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.72 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 4H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.25 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H). m/z 882.46 [M+H] ⁺ .
38	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 3H), 2.42-2.23 (m, 6H), 2.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 3H), 1.30-1.22 (m, 2H). m/z 913.48 [M+H] ⁺ .
39	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.35 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 16.2, 7.1 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 16.2, 6.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.72 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 4H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.25 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H). m/z 882.37 [M+H] ⁺ .
40	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.48 (d, J = 28.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.87-2.72 (m, 3H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.65-2.51 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 4H), 1.99-1.86 (m, 4H), 1.78 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 3H). m/z 881.46 [M+H] ⁺ .
41	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.48 (d, J = 28.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.87-2.72 (m, 3H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.65-2.51 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 4H), 1.99-1.86 (m, 4H), 1.78 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 3H). m/z 881.47 [M+H] ⁺ .
42	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.02-3.89 (m, 4H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.08-2.94 (m, 4H), 2.94-2.82 (m, 3H), 2.82-2.63 (m, 5H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 4H), 2.00-1.88 (m, 6H), 1.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 3H). m/z 909.55 [M+H] ⁺ .
43	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 2H), 4.30 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 4H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 3H). m/z 896.60 [M+H] ⁺ .
44	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.30 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 3H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.16 (d, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.86 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 3H). m/z 910.68 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 4 7 】

40

50

【表 1 7】

45	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.36 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 2H), 4.30 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 4H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 3H). m/z 896.57 [M+H] ⁺ .
46	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.947 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.30 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 3H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.16 (d, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.86 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 3H). m/z 910.63 [M+H] ⁺ .
47	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 8.12-8.04 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.53-4.38 (m, 3H), 4.30 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 3H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 3H), 2.25-2.13 (m, 3H), 2.10-2.01 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.88 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.06-0.93 (m, 3H). m/z 910.46 [M+H] ⁺ .
48	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 8.12-8.04 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.53-4.38 (m, 3H), 4.30 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 3H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 3H), 2.25-2.13 (m, 3H), 2.10-2.01 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.88 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.06-0.93 (m, 3H). m/z 910.61 [M+H] ⁺ .
49	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.20 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.89 (dd, J = 9.9, 6.1 Hz, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.69 (dd, J = 19.6, 9.6 Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.41 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.95 (dd, J = 18.2, 6.7 Hz, 3H), 1.89-1.83 (m, 4H), 1.82 (s, 1H), 1.35 (dd, J = 12.1, 3.4 Hz, 2H). m/z 852.40 [M+H] ⁺ .
50	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, J = 13.2 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.43-3.33 (m, 4H), 3.09 (s, 4H), 2.97 (td, J = 13.1, 2.7 Hz, 2H), 2.92-2.86 (m, 4H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.43 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 4H), 1.83 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.35 (ddd, J = 15.7, 12.5, 3.7 Hz, 2H). m/z 818.36 [M+H] ⁺ .
51	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 13.9, 8.9 Hz, 4H), 3.43-3.36 (m, 4H), 3.37-3.31 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.29 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.85 (d, J = 24.1 Hz, 4H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.47 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 14.2 Hz, 5H). m/z 866.40 [M+H] ⁺ .
52	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.58 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.59 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.50-3.39 (m, 4H), 3.10 (s, 4H), 3.03 (dd, J = 17.6, 7.3 Hz, 2H), 2.95 (dd, J = 20.4, 8.9 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.39 (dd, J = 9.8, 5.4 Hz, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.90 (s, 4H), 1.84 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H). m/z 852.44 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 4 8 】

40

50

【表 1 8】

53	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.09 (s, 4H), 3.02 (dd, J = 17.6, 7.3 Hz, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.85 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 12.0, 9.9 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.40 (dd, J = 13.1, 7.7 Hz, 3H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.94 (dd, J = 16.1, 6.8 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 15.9 Hz, 4H), 1.83 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.35 (dd, J = 12.1, 3.2 Hz, 2H). m/z 852.38 [M+H] ⁺ .
54	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.43-3.30 (m, 5H), 3.08 (s, 4H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.80 (ddd, J = 25.2, 17.4, 4.6 Hz, 2H), 2.71 (dd, J = 17.3, 7.4 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.05 (dd, J = 14.4, 9.8 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 18.9 Hz, 4H), 1.61 (s, 4H), 1.49 (s, 1H), 1.36 (dd, J = 22.2, 11.4 Hz, 2H). m/z 870.44 [M+H] ⁺ .
55	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 13.9, 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 14.3, 8.8 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.44-3.34 (m, 6H), 3.09 (s, 4H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.88 (s, 4H), 1.84 (d, J = 12.6 Hz, 4H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H). m/z 868.38 [M+H] ⁺ .
56	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.86 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.59 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 5H), 3.15-3.03 (m, 4H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.68 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 6H), 1.46 (s, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H). m/z 852.40 [M+H] ⁺ .
57	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.86 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.43-3.34 (m, 4H), 3.14-3.09 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 4H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.68 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.41 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.17-2.13 (m, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 2.12-2.06 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 4H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 2H). m/z 853.37 [M+H] ⁺ .
58	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 4H), 3.08 (s, 4H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 3H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 3H), 1.96-1.81 (m, 6H), 1.49 (s, 1H), 1.42-1.32 (m, 2H). m/z 871.43 [M+H] ⁺ .
59	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.08 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 15.0, 8.0 Hz, 5H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.79 (d, J = 11.8 Hz, 2H). m/z 852.40 [M+H] ⁺ .
60	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.46-3.35 (m, 4H), 3.08 (s, 4H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.84-2.70 (m, 5H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.79 (d, J = 12.1 Hz, 2H). m/z 818.36 [M+H] ⁺ .
61	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.31 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.44-3.36 (m, 5H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 16.2, 8.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 4H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.56 (dd, J = 9.3, 5.2 Hz, 3H), 2.35 (dd, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 2.17-2.11 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.94 (dd, J = 16.2, 6.9 Hz, 2H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.73 (dd, J = 12.2, 8.4 Hz, 1H). m/z 838.40 [M+H] ⁺ .
62	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.53-3.36 (m, 6H), 3.34 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 16.3, 8.1 Hz, 1H), 3.10 (s, 4H), 3.07-2.96 (m, 4H), 2.94-2.69 (m, 4H), 2.68-2.42 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.14 (m, 3H), 2.06 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 1.94 (dd, J = 23.1, 12.2 Hz, 3H), 1.87 (s, 5H), 1.79-1.69 (m, 2H). m/z 838.34 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 4 9 】

40

50

【表 19】

63	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 12.9, 8.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 10.3, 3.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.06 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 3H), 1.61 (s, 2H), 1.33 (dd, J = 22.1, 11.2 Hz, 2H). m/z 852.35 [M+H] ⁺ .
64	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.32 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.60 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 13.1, 4.2 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.71 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.38 (s, 4H), 2.20 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.03 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.85 (s, 4H), 1.62 (s, 2H), 1.34 (dd, J = 22.7, 11.3 Hz, 2H). m/z 818.37 [M+H] ⁺ .
65	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.62 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.11 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.71 (s, 2H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 2H). m/z 842.47 [M+H] ⁺ .
66	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.59 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 10.2 Hz, 4H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 3H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.69 (ddd, J = 12.7, 10.2, 5.4 Hz, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.06 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.94 (td, J = 15.5, 4.0 Hz, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H). m/z 824.33 [M+H] ⁺ .
67	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.89 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.92-2.79 (m, 3H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.52 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.04 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H). m/z 790.37 [M+H] ⁺ .
68	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 15.1, 3.5 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 16.1, 10.4 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 4H), 2.24 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.06 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.87 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.62 (s, 4H), 1.58 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 1.37-1.31 (m, 2H). m/z 880.34 [M+H] ⁺ .
69	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.47-3.35 (m, 4H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.90 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 4H), 2.24 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.04 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.87 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.66-1.60 (m, 4H), 1.38-1.31 (m, 2H). m/z 846.32 [M+H] ⁺ .
70	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.60 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.24 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.06 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.93 (dd, J = 18.1, 6.6 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.75-1.59 (m, 8H), 1.36-1.28 (m, 2H). m/z 895.36 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 5 0 】

40

50

【表 2 0】

71	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 17.4, 7.2 Hz, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.61 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 2.51 (d, J = 18.6 Hz, 3H), 2.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.63 (s, 8H), 1.33 (d, J = 11.8 Hz, 2H). m/z 861.34 [M+H] ⁺ .
72	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.37 (td, J = 13.1, 2.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.90 (dd, J = 16.9, 3.3 Hz, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 4H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.98 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.39-1.30 (m, 2H). m/z 913.45 [M+H] ⁺ .
73	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.71 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 3.61 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 18.1, 6.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 4H), 2.52-2.40 (m, 4H), 2.22 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17-2.13 (m, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 2.12-2.07 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 4H), 1.87 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.38-1.29 (m, 2H). m/z 896.47 [M+H] ⁺ .
74	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 13.2, 2.7 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 4H), 2.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17-2.07 (m, 3H), 1.98 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.72-1.61 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 2H). m/z 914.52 [M+H] ⁺ .
75	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.2, 5.3 Hz, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.30 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.34 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 2H), 0.84 (s, 2H). m/z 882.56 [M+H] ⁺ .
76	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.61 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 3H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 4H), 2.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 3H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H). m/z 895.56 [M+H] ⁺ .
77	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.09 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.46 (s, 4H), 3.00 (t, J = 11.6 Hz, 3H), 2.89 (ddd, J = 17.0, 14.1, 5.5 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.59 (dt, J = 11.2, 8.2 Hz, 4H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 5H), 2.01 (dd, J = 13.2, 8.2 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.86 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.26 (s, 4H). m/z 867.50 [M+H] ⁺ .
78	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.76-3.66 (m, 4H), 3.59 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.57-3.51 (m, J = 7.0 Hz, 1H), 3.09-2.99 (m, 3H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 4H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H). m/z 854.50 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 5 1】

40

50

【表 2 1】

79	¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.61 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 6H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.68-2.55 (m, 6H), 2.46 (s, 7H), 2.27 (s, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.73 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.64 (dd, J = 20.9, 11.6 Hz, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.28-1.07 (m, 3H). m/z 881.52 [M+H] ⁺ .
80	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.20 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.76-3.64 (m, 4H), 3.61 (d, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.61 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.50 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.42-2.31 (m, 3H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.84 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, J = 12.0, 8.8 Hz, 2H). m/z 868.51 [M+H] ⁺ .
81	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.47-3.35 (m, 4H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.95-2.81 (m, 4H), 2.77-2.66 (m, 3H), 2.62-2.50 (m, 4H), 2.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.74 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 4H). m/z 909.51 [M+H] ⁺ .
82	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (d, J = 45.7 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 3H), 2.57-2.52 (m, 3H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 3H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 2H). m/z 895.42 [M+H] ⁺ .
83	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.61 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.44-3.36 (m, 4H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.44-2.36 (m, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 5H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 2H). m/z 895.24 [M+H] ⁺ .
84	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 4H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.07-3.01 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 3H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.14 (s, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.33-1.19 (m, 4H). m/z 854.50 [M+H] ⁺ .
85	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.49 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.59 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.29 (dd, J = 10.0, 2.6 Hz, 2H), 3.06-2.98 (m, 4H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.57 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.33 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.85 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H). m/z 838.38 [M+H] ⁺ .
86	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.33 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.48-3.39 (m, 4H), 3.04 (td, J = 13.1, 2.8 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 4H), 2.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.83 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.53 (dd, J = 14.5, 6.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.43-1.35 (m, 2H). m/z 826.32 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 5 2 】

40

50

【表 2 2】

87	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.81 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.61 (dd, J = 16.6, 7.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.30-1.21 (m, 2H). m/z 792.33 [M+H] ⁺ .
88	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.63 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.53-3.42 (m, 4H), 3.37 (td, J = 13.2, 2.7 Hz, 2H), 2.93-2.79 (m, 3H), 2.73 (ddd, J = 13.5, 11.8, 5.0 Hz, 4H), 2.62-2.57 (m, 3H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.39 (ddd, J = 20.5, 13.7, 9.2 Hz, 2H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.84 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.55-1.47 (m, 3H), 1.41 (dt, J = 19.8, 10.0 Hz, 2H). m/z 844.40 [M+H] ⁺ .
89	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.23 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.51-3.40 (m, 4H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.85 (ddd, J = 23.0, 16.8, 11.5 Hz, 3H), 2.77-2.68 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.13 (ddd, J = 24.8, 10.8, 6.3 Hz, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.83 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.54-1.46 (m, 3H), 1.43-1.37 (m, 2H). m/z 827.38 [M+H] ⁺ .
90	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 2.5 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 3.93 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.48-3.39 (m, 6H), 2.91-2.80 (m, 3H), 2.74 (dd, J = 9.7, 7.3 Hz, 2H), 2.64-2.57 (m, 4H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.39 (ddd, J = 26.9, 12.4, 4.9 Hz, 2H), 2.14-2.08 (m, 3H), 1.84 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.55-1.50 (m, 3H), 1.45-1.39 (m, 2H). m/z 845.35 [M+H] ⁺ .
91	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 3H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.68 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.64-2.48 (m, 6H), 2.40 (s, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 17.9, 7.4 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.80 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.39 (dd, J = 12.0, 8.5 Hz, 3H), 1.34-1.25 (m, 4H). m/z 909.55 [M+H] ⁺ .
92	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.60 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.92 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.61-2.48 (m, 4H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.84 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.26 (s, 2H), 0.91-0.82 (m, 2H). m/z 813.43 [M+H] ⁺ .
93	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.14 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.47-3.35 (m, 4H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 4H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.85 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.37-1.45 (m, 2H). m/z 826.23 [M+H] ⁺ .
94	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 3.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.4, 6.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 5.2, 2.5 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.66-6.63 (m, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.51-3.36 (m, 4H), 3.28 (dd, J = 16.0, 9.7 Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 3H), 2.75 (ddd, J = 15.2, 9.3, 4.3 Hz, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.14-2.10 (m, 1H), 2.07 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 2H), 1.91 (dd, J = 20.3, 8.6 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.79 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 8.1 Hz, 3H). m/z 866.46 [M+H] ⁺ .
95	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 3.95 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.59 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.89 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.75 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.50-2.21 (m, 6H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 3H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 4H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 1.41 (dd, J = 25.5, 14.0 Hz, 2H). m/z 866.53 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 5 3 】

40

50

【表 2 3】

96	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 4.32 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.92-3.77 (m, 4H), 3.60 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 4H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 4H), 1.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.53-1.47 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 2H). m/z 853.50 [M+H] ⁺ .
97	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 11.09 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 14.8, 5.8 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.45 (s, 7H), 3.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.00 (t, J = 11.6 Hz, 4H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.75 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 2.68-2.55 (m, 7H), 2.39 (d, J = 1.8 Hz, 5H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.86 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.65 (dd, J = 21.1, 12.0 Hz, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.24 (t, J = 11.6 Hz, 5H). m/z 881.52 [M+H] ⁺ .
98	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.78-3.68 (m, 4H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 4H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 2H). m/z 868.49 [M+H] ⁺ .
99	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.95 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.58 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 3H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.61 (s, 4H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H). m/z 881.54 [M+H] ⁺ .
100	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 4H), 3.58 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.81 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.73-1.59 (m, 4H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H). m/z 868.51 [M+H] ⁺ .
101	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 10.12 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.44 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 4H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.71 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 2H). m/z 852.49 [M+H] ⁺ .
102	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.25 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 11.9, 4.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.88 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.49-1.42 (m, 3H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 2H). m/z 854.51 [M+H] ⁺ .
103	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.10 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.93 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 6.3, 4.4 Hz, 4H), 3.53 (dd, J = 6.3, 4.4 Hz, 4H), 3.39 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 3.12 (s, 4H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.76 (m, 3H), 2.42 (s, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.88 (s, 4H), 1.79 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H). m/z 853.38 [M+H] ⁺ .
104	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.93 (dd, J = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.75-3.66 (m, 4H), 3.51-3.42 (m, 4H), 3.42-3.35 (m, 4H), 3.18 (s, 4H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 3H), 2.47 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.89 (s, 4H), 1.65-1.57 (m, 2H). m/z 819.34 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 5 4 】

40

50

【表 2 4】

105	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.95 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.77 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 2.70-2.56 (m, 9H), 2.42-2.31 (m, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.13 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.86 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H). m/z 870.57 [M+H] ⁺ .
106	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.10 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.68-2.55 (m, 7H), 2.41-2.26 (m, 6H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.14 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.24-1.12 (m, 4H). m/z 884.57 [M+H] ⁺ .
107	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.63 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 3H), 2.54-2.52 (m, 4H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.86 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 2H). m/z 823.51 [M+Na] ⁺ .
108	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.74 (s, 1H), 8.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.98 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 3H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.20 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 4H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 3H). m/z 898.57 [M+H] ⁺ .
109	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.74 (s, 1H), 8.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.98 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 3H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.20 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 4H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 3H). m/z 898.59 [M+H] ⁺ .
110	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 4H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 4H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 3H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H). m/z 869.47 [M+H] ⁺ .
111	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 10.52 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 17.5, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 2H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.62 (td, J = 15.1, 9.3 Hz, 2H), 3.24 (dd, J = 13.1, 6.3 Hz, 2H), 3.15-3.10 (m, 3H), 3.01 (td, J = 13.0, 2.7 Hz, 2H), 2.93-2.70 (m, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.93 (td, J = 15.4, 4.0 Hz, 2H), 1.77-1.64 (m, 4H), 1.51-1.41 (m, 2H). m/z 828.32 [M+H] ⁺ .
112	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 10.05 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 3.6 Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 1H), 6.82-6.65 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.91-2.68 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.46-2.25 (m, 7H), 2.25-2.09 (m, 7H), 2.03 (s, 1H), 1.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 1.26 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 0.91-0.80 (m, 2H). m/z 794.35 [M+H] ⁺ .
113	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 2H), 3.25-3.14 (m, 4H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.93-2.71 (m, 4H), 2.63-2.56 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.61 (dd, J = 14.9, 7.5 Hz, 2H), 1.51 (dd, J = 16.6, 12.8 Hz, 2H). m/z 801.40 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 5 5 】

40

50

【表 2 5】

114	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 3H), 2.63-2.57 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.52 (m, 2H). m/z 767.43 [M+H] ⁺ .
115	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 10.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 2H), 3.24-3.13 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.93-2.71 (m, 4H), 2.60 (dd, J = 13.9, 9.3 Hz, 4H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.06 (dd, J = 13.7, 3.7 Hz, 2H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.71 (m, 2H). m/z 787.41 [M+H] ⁺ .
116	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 10.15 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 4H), 2.99 (dd, J = 17.4, 5.5 Hz, 2H), 2.87-2.72 (m, 3H), 2.67-2.59 (m, 4H), 2.56 (dd, J = 11.1, 3.8 Hz, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.71 (m, 2H). m/z 753.37 [M+H] ⁺ .
117	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 4H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 4H), 1.73 (m, 3H). m/z 842.35 [M+H] ⁺ .
118	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 4H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 4H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 4H), 1.77-1.69 (m, 2H). m/z 808.38 [M+H] ⁺ .
119	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.99-3.86 (m, 4H), 3.18 (s, 4H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 4H), 2.45 (s, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.83 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.32 (m, 2H). m/z 826.24 [M+H] ⁺ .
120	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.00-3.84 (m, 4H), 3.28-3.12 (m, 4H), 3.02-2.93 (m, 3H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.84 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.51 (dd, J = 14.8, 7.0 Hz, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H). m/z 792.37 [M+H] ⁺ .
121	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.80 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 17.0, 7.7 Hz, 4H), 3.61 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 3.19 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.06 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.66 (dd, J = 12.9, 8.9 Hz, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H). m/z 852.46 [M+H] ⁺ .
122	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 17.1, 13.6 Hz, 4H), 3.71 (s, 4H), 3.05-2.92 (m, 5H), 2.92-2.68 (m, 4H), 2.49 (tt, J = 11.1, 3.8 Hz, 1H), 2.41-2.28 (m, 4H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.04 (dt, J = 14.2, 6.9 Hz, 2H), 1.98-1.85 (m, 5H), 1.82 (t, J = 5.3 Hz, 5H), 0.92-0.86 (m, 2H). m/z 818.37 [M+H] ⁺ .
123	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 12.9, 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.59-2.48 (m, 3H), 2.38 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 4H). m/z 824.29 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 5 6 】

40

50

【表 2 6】

124	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 10.43 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.10 (td, J = 7.9, 2.4 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 9.9, 3.2 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 7.9, 5.4 Hz, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.68 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.56 (m, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 13.1, 2.2 Hz, 2H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.76-1.58 (m, 2H). m/z 790.37 [M+H] ⁺ .
125	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.67 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.89 (d, J = 19.5 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 4H). m/z 838.38 [M+H] ⁺ .
126	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 6.1 Hz, 4H), 3.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.19 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.89 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 16.7, 5.0 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.39 (dd, J = 24.6, 9.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.77 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.66 (s, 4H). m/z 838.29 [M+H] ⁺ .
127	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.53-3.42 (m, 4H), 3.12-3.02 (m, 4H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.88 (ddd, J = 15.5, 9.5, 4.0 Hz, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.73 (ddd, J = 16.9, 13.6, 5.1 Hz, 1H), 2.51 (ddd, J = 10.9, 9.5, 3.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.07 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.81 (s, 4H), 1.29 (d, J = 10.9 Hz, 2H). m/z 852.35 [M+H] ⁺ .
128	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.4, 5.1 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.98 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.51-3.41 (m, 4H), 3.10 (s, 2H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, J = 16.7 Hz, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.73 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, J = 6.3 Hz, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 4H). m/z 824.30 [M+H] ⁺ .
129	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.1 Hz, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 4H), 2.90 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.85 (ddd, J = 17.3, 14.1, 6.2 Hz, 6H). m/z 866.34 [M+H] ⁺ .
130	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 3H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.18-4.04 (m, 4H), 3.92 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 4H), 2.99 (dd, J = 23.1, 11.0 Hz, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 4H), 2.18 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (dd, J = 13.4, 7.7 Hz, 1H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.17-1.06 (m, 2H), 0.94 (d, J = 12.1 Hz, 2H). m/z 869.40 [M+H] ⁺ .
131	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 12.6 Hz, 4H), 3.08-3.02 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.90 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.22-2.16 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 2.08 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.92 (dd, J = 12.5, 3.0 Hz, 4H), 1.75 (s, 4H). m/z 835.27 [M+H] ⁺ .
132	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.90 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 3H), 2.67 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.08 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.76 (d, J = 9.1 Hz, 2H). m/z 807.23 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 5 7 】

40

50

【表 2 7】

133	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.52 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.3, 5.2 Hz, 1H), 3.99-3.86 (m, 4H), 3.03 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 4H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 3H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.86 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 2H). m/z 839.38 [M+H] ⁺ .
134	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.93 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 4.96 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.44-3.32 (m, 4H), 3.27 (s, 4H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.75 (ddd, J = 16.5, 13.4, 4.9 Hz, 2H), 2.66 (tt, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 2.28-2.11 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 14.9, 4.3 Hz, 3H), 2.03-1.91 (m, 4H), 1.91-1.83 (m, 4H), 0.92-0.83 (m, 2H). m/z 793.21 [M+H] ⁺ .
135	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.91 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.00 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.00 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 4H), 2.97 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.92 (s, 4H), 2.84 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.61 (d, J = 19.5 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.29 (s, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.82 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.70 (s, 5H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.34 (s, 2H), 1.18 (d, J = 12.6 Hz, 2H). m/z 838.41 [M+H] ⁺ .
136	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 12.2 Hz, 6H), 2.96 (s, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 3H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.01 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 5H), 1.43 (s, 2H), 1.22-1.14 (m, 2H). m/z 856.41 [M+H] ⁺ .
137	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.23-4.11 (m, J = 14.9, 8.8 Hz, 3H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 4H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.94 (s, 4H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 3H), 2.38-2.27 (m, 3H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H). m/z 839.48 [M+H] ⁺ .
138	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.46-3.40 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 4H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.39-2.30 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H). m/z 852.42 [M+H] ⁺ .
139	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 5.20 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.37-3.30 (m, 4H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 4H), 2.55 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.84 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.56-1.50 (m, 4H), 1.42-1.37 (m, 2H). m/z 812.40 [M+H] ⁺ .
140	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.95-2.70 (m, 4H), 2.61 (dd, J = 27.1, 15.7 Hz, 6H), 2.37 (ddd, J = 21.5, 8.5, 5.1 Hz, 6H), 2.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.85 (t, J = 13.1 Hz, 4H), 1.77 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.54-1.41 (m, 3H), 1.23 (d, J = 12.0 Hz, 2H). m/z 881.46 [M+H] ⁺ .
141	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.86 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 13.2 Hz, 3H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.82 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.70-2.61 (m, 4H), 2.45-2.23 (m, 5H), 2.19 (dd, J = 26.3, 16.5 Hz, 1H), 2.16-2.06 (m, 3H), 2.02 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.86 (t, J = 24.5 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.47 (dd, J = 20.5, 11.3 Hz, 2H), 1.26-1.14 (m, 2H). m/z 899.52 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 5 8 】

40

50

【表 2 8】

142	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 5.02 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 3H), 3.88 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.80 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.43-2.25 (m, 6H), 2.10 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.82 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.54-1.39 (m, 2H), 1.27-1.12 (m, 2H), m/z 882.47 [M+H] ⁺ .
143	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.93 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.08 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 3H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 6H), 2.17-2.08 (m, 4H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.84 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.22-1.09 (m, 4H), m/z 895.42 [M+H] ⁺ .
144	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 9.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.08 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 5H), 2.42-2.32 (m, 6H), 2.22-2.07 (m, 8H), 2.04-1.92 (m, 5H), 1.76 (d, J = 13.4 Hz, 4H), 1.65-1.62 (m, 3H), m/z 913.52 [M+H] ⁺ .
145	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 15.1, 7.7 Hz, 3H), 3.86 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 22.5, 11.2 Hz, 3H), 2.61 (dd, J = 28.1, 18.5 Hz, 7H), 2.40-2.32 (m, 4H), 2.14 (s, 4H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 3H), 1.77 (d, J = 12.2 Hz, 4H), 1.67 (dd, J = 22.3, 10.6 Hz, 4H), 1.26-1.23 (m, 4H), m/z 896.55 [M+H] ⁺ .
146	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.53 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.59 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.95-2.77 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 12H), 2.23 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 4H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H), m/z 827.40 [M+H] ⁺ .
147	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.48 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 4H), 3.61 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 4H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.96 (dd, 4H), 1.91-1.79 (m, 5H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 2H), m/z 841.31 [M+H] ⁺ .
148	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.06 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.61-2.60 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 4H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.24 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 4H), m/z 799.40 [M+H] ⁺ .
149	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.92-2.77 (m, 4H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.44-2.42 (m, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 3H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.34-1.23 (m, 2H), m/z 813.35 [M+H] ⁺ .
150	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.43 (dd, J = 13.1, 8.2 Hz, 4H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 3H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 4H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.06 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.98 (dd, J = 19.3, 8.1 Hz, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H), m/z 842.46 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 5 9 】

40

50

【表 2 9】

151	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 4H), 3.03-2.93 (m, 3H), 2.89 (dd, J = 19.6, 3.1 Hz, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.69 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 2H). m/z 808.44 [M+H] ⁺ .
152	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 9.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.46-3.29 (m, 6H), 3.12-3.05 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 4H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 2H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H). m/z 842.49 [M+H] ⁺ .
153	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 53.2, 21.7 Hz, 6H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.92-2.81 (m, 3H), 2.78-2.65 (m, 6H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.80 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.70 (dd, J = 17.1, 11.0 Hz, 4H).
154	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 10.26 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.00-3.89 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.65 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.95-2.81 (m, 2H), 2.76 (dt, J = 22.0, 8.4 Hz, 3H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.93 (m, 9H), 1.81 (d, J = 11.0 Hz, 2H). m/z 866.38 [M+H] ⁺ .
155	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.45-3.33 (m, 4H), 3.11 (s, 4H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.64-1.54 (m, 4H). m/z 853.42 [M+H] ⁺ .
156	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.95 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.04 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.95-2.80 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 4H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, J = 13.2 Hz, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.82 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, J = 5.1 Hz, 2H), 1.33-1.24 (m, 2H). m/z 827.38 [M+H] ⁺ .
157	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.87 (s, 1H), 8.30-8.20 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 3.96-3.86 (m, 4H), 3.59 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 3H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 3H), 2.42 (s, 8H), 2.23-2.17 (m, 4H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 4H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.37-1.19 (m, 4H). m/z 910.56 [M+H] ⁺ .
158	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.61 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.90 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 2H). m/z 896.49 [M+H] ⁺ .
159	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 12.8, 3.4 Hz, 2H), 3.67-3.55 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 3H), 2.77-2.67 (m, 3H), 2.57-2.32 (m, 7H), 2.26-2.18 (m, 4H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 4H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.43-1.25 (m, 4H). m/z 928.56 [M+H] ⁺ .
160	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.28 (s, 3H), 7.62 (dd, J = 8.8, 0.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (dt, J = 12.8, 3.4 Hz, 2H), 3.71-3.55 (m, 5H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 5H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 2H). m/z 914.52 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 6 0 】

40

50

【表 3 0】

161	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.44-3.35 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.95-2.69 (m, 5H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 4H), 2.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 4H), 1.74 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 2H). m/z 826.41 [M+H] ⁺ .
162	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.68-9.08 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.00-3.86 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.53-2.25 (m, 8H), 2.19 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.87 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 2H). m/z 826.41 [M+H] ⁺ .
163	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.16-9.07 (m, 1H), 8.40-8.34 (m, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 4H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 6H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.71 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.24-1.14 (m, 2H). m/z 841.46 [M+H] ⁺ .
164	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.26-7.26 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.00-3.86 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.50 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.18-2.10 (m, 3H), 2.06 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.34-1.16 (m, 4H). m/z 825.29 [M+H] ⁺ .
165	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16-8.07 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 4H), 3.09-3.00 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.81-2.67 (m, 3H), 2.64-2.47 (m, 7H), 2.23 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 3H), 2.01-1.86 (m, 4H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 2H). m/z 840.44 [M+H] ⁺ .
166	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.22 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.01-3.90 (m, 4H), 3.10-3.01 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 3H), 2.65-2.50 (m, 7H), 2.50-2.38 (m, 4H), 2.21 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.34-1.20 (m, 2H). m/z 840.43 [M+H] ⁺ .
167	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.82-2.69 (m, 5H), 2.68-2.54 (m, 3H), 2.48-2.36 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 4H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H). m/z 758.39 [M+H] ⁺ .
168	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.16 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03-3.88 (m, 4H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.90-2.72 (m, 5H), 2.71-2.54 (m, 5H), 2.54-5.38 (m, 5H), 2.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.83-1.73 (s, 1H), 1.33-1.21 (m, 2H). m/z 856.36 [M+H] ⁺ .
169	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 4H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.89-2.73 (m, 3H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.21 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.95-1.87 (m, 3H), 1.83-1.71 (m, 3H), 1.33-1.21 (m, 2H). m/z 827.26 [M+H] ⁺ .
170	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.08-8.75 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, J = 8.8 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.96 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.95-2.77 (m, 5H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 4H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.94-1.86 (m, 3H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 2H). m/z 845.33 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 6 1】

40

50

【表 3 1】

171	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.14 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 3H), 2.93-2.74 (m, 3H), 2.75-2.65 (m, 4H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.86-1.76 (m, 2H). m/z 799.32 [M+H] ⁺ .
172	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.93-2.71 (m, 3H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.55 (s, 23H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 4H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 3H). m/z 813.32 [M+H] ⁺ .
173	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.61 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 4H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.90-2.68 (m, 3H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.44 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.34-1.20 (m, 2H). m/z 799.32 [M+H] ⁺ .
174	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.22 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.01-3.89 (m, 4H), 3.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 3H), 2.86-2.69 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.19 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 3H), 2.00-1.92 (m, 4H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 5H), 1.45-1.33 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 2H). m/z 841.38 [M+H] ⁺ .
175	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.16 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.99-3.88 (m, 4H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 3H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.17 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 3H), 2.00-1.84 (m, 6H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 2H). m/z 855.46 [M+H] ⁺ .
176	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.80-8.74 (m, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.16-3.03 (m, 4H), 2.92-2.86 (m, 3H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.73-2.62 (m, 8H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H). m/z 762.38 [M+H] ⁺ .
177	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.73 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.94 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.06 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.96 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 6H), 2.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H). m/z 815.38 [M+H] ⁺ .
178	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 4H), 2.96 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 3H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 4H). m/z 774.33 [M+H] ⁺ .
179	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.89 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 3.98-3.87 (m, 4H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.89-2.67 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.42 (s, 8H), 2.19 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.33-1.24 (m, 2H). m/z 895.56 [M+H] ⁺ .
180	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.66-3.56 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.83-2.70 (m, 3H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 4H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.48-1.35 (m, 5H). m/z 827.40 [M+H] ⁺ .

10

20

30

40

50

【 0 6 6 2 】

【表 3 2】

181	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.90-2.79 (m, 6H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 7H), 1.75-1.66 (m, 5H), 1.66-1.53 (m, 3H), 1.32-1.16 (m, 5H). m/z 859.40 [M+H] ⁺ .
182	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.61 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.93-2.70 (m, 7H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.48 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21-2.10 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.37-1.20 (m, 4H). m/z 843.37 [M+H] ⁺ .
183	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.82 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 3H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.88-2.72 (m, 3H), 2.67 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 4H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.45-1.35 (m, 2H). m/z 813.36 [M+H] ⁺ .
184	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.81 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.96-2.68 (m, 5H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.15-2.02 (m, 5H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 3H), 1.44-1.35 (m, 5H). m/z 827.42 [M+H] ⁺ .
185	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.98-3.86 (m, 4H), 3.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.14-2.99 (m, 4H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.89-2.68 (m, 3H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.34-1.21 (m, 2H). m/z 813.39 [M+H] ⁺ .
186	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.98-3.87 (m, 4H), 3.27 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 4H), 2.89-2.68 (m, 3H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.83 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.31-1.20 (m, 2H). m/z 827.42 [M+H] ⁺ .
187	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.28-5.19 (m, 1H), 4.95 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.04-3.90 (m, 4H), 3.13-3.03 (m, 2H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.74-2.63 (m, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 4H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 2H). m/z 828.40 [M+H] ⁺ .
188	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.32-3.18 (m, 4H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.97-2.68 (m, 5H), 2.63-2.50 (m, 5H), 2.24 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.26-1.16 (m, 2H). m/z 844.42 [M+H] ⁺ .
189	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 4H), 3.10-3.03 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 3H), 2.64-2.51 (m, 7H), 2.25 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.19-2.1 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 3H), 2.02-1.9 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H). m/z 858.48 [M+H] ⁺ .
190	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.27-7.27 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 4H), 3.10-2.99 (m, 3H), 2.92-2.82 (m, 3H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 5H), 2.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 4H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 2H). m/z 881.53 [M+H] ⁺ .

10

20

30

【 0 6 6 3 】

【表 3 3】

191	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32-3.22 (m, 4H), 3.08-2.97 (m, 3H), 2.94-2.71 (m, 5H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 5H), 2.25 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 3H). m/z 899.62 [M+H] ⁺ .
192	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.27-3.21 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.63-2.61 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 5H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 4H), 1.32-1.20 (m, 2H). m/z 844.48 [M+H] ⁺ .

40

【 0 6 6 4 】

実験例 1 :

アンドロゲン受容体 (A R) タンパク質分解能の測定

50

合成した実施例の化合物を LNCaP 細胞に処理した後、細胞内に存在する AR タンパク質の量を測定した。AR タンパク質の量は、ウェスタンブロッティング (Western Blotting) 検出法を使用して測定した。LNCaP 細胞を使用して進行した実験のプロトコルは以下の通りである。

【0665】

[培養] LNCaP 細胞を RPMI - 1640 MEDIUM (Hyclone、SH30027.01)、10% FBS (Hyclone、SV30207.02)、及び 1% ペニシリン - ストレプトマイシン (Welgene、LS202-02) 培地に再懸濁し、 3×10^5 / mL で 12 - ウェルプレートに 1 mL ずつ播種した。その後、3 日間培養した。

10

【0666】

[化合物処理] 最終化合物の処理濃度である 0.001、0.01、0.1 及び 1 μ M の 100x ストックである 0.1、1、10 及び 100 μ M の化合物を各ウェルの 1 mL 培地に 10 μ L ずつ処理し、20 時間後、細胞を収穫した。

【0667】

[細胞溶解] 1% SDS ライシスバッファー (Lysis Buffer) (50 mM Tris、1 mM EDTA、1% SDS、pH 8.0、0.5 mM PMSF、プロテアーゼ / ホスファターゼ阻害剤カクテル (Cell Signaling Technology、5872s)) を用いて細胞ペレットを懸濁した後、超音波処理 (70% AMP、5 サイクル (30 秒オン / 59 秒オフ)) を行った。4、15000 g、20 分間遠心分離して細胞ライセート (cell lysate) を収得した。

20

【0668】

[タンパク質定量] 96 - ウェルマイクロプレートを用いて BCA タンパク質アッセイ (SMARTTM BCA タンパク質アッセイキット、iNtRON Biotechnology、21071) を行った。96 - ウェルプレートのそれぞれのウェルに 5 μ L 細胞ライセート及び 5 μ L の 1% SDS ライシスバッファーを入れた後、200 μ L の BCA 試薬 (試薬 A : 試薬 B = 50 : 1) をさらに入れた。37 で 30 分間培養した後、室温で 10 分間冷やした。その後、562 nm の波長で吸光度を測定した。BSA 標準曲線 (0、0.125、0.25、0.5、1、2 mg / mL) を用いて未知のタンパク質濃度を測定した。細胞ライセート、1% SDS ライシスバッファー、4X BoltTM LDS サンプルバッファー (Invitrogen、B0008)、及び 10X BoltTM サンプル還元試薬 (Invitrogen、B0009) を混合して 70 で 10 分間沸騰させ、ウェスタンブロッティングサンプルを用意した。

30

【0669】

[電気泳動] BoltTM 4 - 12%、Bis - Tris、1.0 mm ミニプロテインゲル、17 - ウェル (Invitrogen、NW04127BOX) の各ウェルにタンパク質サンプル 8 μ g をそれぞれローディングした後、BoltTM MES SDS ランニングバッファー (Invitrogen、B0002) を用いて 200 V (一定電圧) 条件で 50 分間電気泳動を行った。

【0670】

40

[転写 (transfer)] 電気泳動を行ったゲルとトランスブロット TurboTM 転写スターターシステム (Bio - RAD、#17001918、ミニトロセルロース) を用いて 1.3 A (一定電流)、25 V (制限電圧) 条件で 15 分間転写を行った。タンパク質の転写を確認するため、ボンソー S (Ponceau - S) 溶液 (Sigma、P7170 - 1L) 15 mL を用いて 1 分間染色し、洗浄して転写程度を確認した。

【0671】

[ブロッキング] AR 検出用メンブレンを 5% スキムミルク / 0.2% TBST (スキムミルク : BD、232100 / 20X TBS : Biosesang、TR2008 - 100 - 00 / 10% ツイン 20 溶液 : Bio - RAD、#161 - 0781) で 45 分間ブロッキングした。GAPDH 及び - アクチン検出用メンブレンをオデッセイ (Od

50

y s s e y) ブロッキングバッファー: 0.1% T B S T = 1:1 (オデッセイブロッキングバッファー: L i - C O R B i o s c i e n c e s、927-50000) で45分間ブロッキングした。

【0672】

[抗体及び検出] 1次AR抗体(アンドロゲン受容体: C S T、5153s)を1:1000の比率で5%スキムミルク/0.2% T B S Tと混合して室温で3時間付着した。

1次 - アクチン抗体(G e n e T e x、629630)を1:2000の比率で5% B S A / 0.2% T B S Tと混合して室温で3時間付着した。1次G A P D H抗体(G e n e T e x、100118)を1:2000の比率で5% B S A / 0.2% T B S Tと混合して室温で3時間付着した。3時間後、T B S T (0.2% ツイン20)を使用して5分毎に3回ずつ洗浄した。AR抗体に対する2次抗体としてH R P 標識抗ウサギI g G 抗体(A n t i - r a b b i t I g G H R P - l i n k e d A n t i b o d y、C S T、7074s)を1:5000の比率で5%スキムミルク/0.2% T B S Tに混合して室温で45分間付着した。 - アクチン抗体及びG A P D H抗体に対する2次抗体としてI R D y e (登録商標) 800CWヤギ抗ウサギI g G 二次抗体(G o a t a n t i - R a b b i t I g G S e c o n d a r y A n t i b o d y)、I R D y e (登録商標) 680RDヤギ抗マウスI g G 二次抗体(G o a t a n t i - M o u s e I g G S e c o n d a r y A n t i b o d y) (L I - C O R、926-32211、926-68070)を1:10000の比率で5% B S A / 0.2% T B S Tに混合して室温で45分間付着した。45分後、T B S T (0.2% ツイン20)を使用して5分毎に5回ずつ洗浄した。S u p e r S i g n a l TM W e s t P i c o P l u s 化学発光基質(T h e r m o S c i e n t i f i c、34580)を用いてメンブレンに反応させた後、O d y s s e y (登録商標) F c イメージングシステム(L I - C O R、2800)を用いて検出した。

【0673】

評価結果を下記の表6にまとめて示した。

【0674】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

表 6

実施例番号	AR分解(%)			
	0.01 μM	0.1 μM	1 μM	10 μM
1	55	98	99	99
2	-9	68	97	96
3	45	98	96	
4	24	86	96	
5	82	97	97	97
6	83	99	99	97
7	87	99	99	94
8	37	87	95	
9	62	95	95	
10	9	52	74	
11	76	97	97	93
12	52	95	97	94
13	59	91	94	
14	72	98	97	
15	60	97	98	
16	50	94	97	
17	44	90	90	
18	36	93	95	
19	42	93	96	
20	67	97	97	
21	47	50	63	
22	1	24	49	
23	69	98	97	
24	53	96	95	
25	73	98	98	
26	75	98	98	
27	78	97	97	
28	82	96	95	
29	80	97	97	
30	78	99	97	
31	67	99	97	
32	62	99	99	
33	54	90	72	
34	88	99	96	
35	71	97	95	
36	66	94	94	
37	51	93	90	

【 0 6 7 5】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

38	44	93	97	
39	80	98	95	
40	43	94	94	
41	62	93	86	
42	65	96	94	
43	68	94	83	
44	80	98	93	
45	66	95	87	
46	70	97	91	
47	65	95	89	
48	59	94	87	
49	68	98	99	99
50	61	97	99	98
51	33	85	94	
52	50	91	97	
53	27	89	93	
54	60	95	98	
55	34	69	95	
56	-8	87	95	
57	43	85	96	
58	16	41	77	
59	9	32	47	68
60	16	32	32	66
61	57	94.5	97.5	96
62	69	95	96	87.5
63	45	94	98.5	94.5
64	71.5	97	98.5	98.5
65	55	80	82	63
66	75.5	95.5	97	94
67	46	90	88	86
68	66	91	90	85
69	40	83	85	82
70	85	99	99	97
71	75	97	98	98
72	59	94	97	
73	55	88	92	
74	20	66	83	
75	82	97	90	
76	36	85	88	
77	46	96	97	
78	49	88	71	
79	31	94	95	
80	34	90	57	
81	44	87	96	
82	33	87	95	
83	25	87	96	
84	59	89	88	
85	24	89	92	
86	65	94	96	
87	30	88	90	
88	35	87	96	
89	35	73	91	
90	23	57	82	
91	48	96	98	

10

20

30

【 0 6 7 6 】

40

50

【表 3 6】

92	53	67	96	
93	-11	55	68	
94	75	98	98	
95	62	96	97	
96	71	93	91	
97	39	93	96	
98	48	89	76	
99	70	98	96	
100	31	84	89	
101	63	95	95	
102	35	90	92	
103	-9	15	44	58
104	-2	-5	36	59
105	43	82	92	
106	32	86	96	
107	44	85	93	
108	51	85	89	
109	30	82	83	
110	56	89	88	
111	29	70	67	67
112	9	55	50	48
113	55	92	87	
114	41	89	91	
115	18	89	87	
116	24	43	53	
117	35	84	94	
118	34	62	88	
119	21	90	26	
120	0	88	96	
121	81	98	98	
122	71	76	74	
123	55	91	97	
124	52	88	96	
125	25	84	92	
126	51	89	96	
127	34	52	66	
128	28	43	61	
129	11	42	71	
130	78	95	95	93
131	28	66	82	87
132	31	67	72	77
133	60	93	98	
134	56	87	96	92
135	35	94	85	
136	38	92	91	
137	46	86	82	
138	52	95	90	
139	30	92	84	
140	87	98	95	
141	66	92	90	
142	55	87	83	
143	73	97	97	
144	43	84	95	
145	20	84	88	

10

20

30

【 0 6 7 7 】

40

50

【表 3 7】

146	67	97	98	
147	68	96	97	
148	27	87	93	
149	56	97	97	
150	55	97	99	
151	-14	76	92	
152	-46	28	29	
153	56	95	97	
154	26	86	91	
155	38	89	98	
156	35	76	96	
157	0	33	78	
158	-7	27	65	
159	-16	-5	84	
160	-19	4	71	
161	9	58	86	
162	62	95	97	
163	-14	60	78	
164	79	96	97	
165	42	87	95	
166	69	96	97	
167	25	67	85	
168	73	97	99	
169	85	99	99	
170	52	90	97	
171	69	93	95	
172	56	91	91	
173	58	90	92	
174	73	91	95	
175	70	95	97	
176	-2	-22	16	
177	14	37	35	
178	23	64	87	
179	73	98	97	
180	36	97	98	
181	75	93	97	
182	72	96	98	
183	72	87	93	
184	72	91	97	
185	85	97	99	
186	66	94	96	
187	63	90		
188	1	45		
189	8	79		
190	-11	61		
191	3	84		
192	-11	15	67	

【0 6 7 8】

表 6 に示されたように、本発明による化合物はアンドロゲン受容体の分解において良好な活性を示した。

【0 6 7 9】

特に、アンドロゲン受容体タンパク質分解活性などの多様な面において、実施例 6、1 1、1 4、1 5、1 8、1 9、2 0、3 4、3 5、3 8、4 3、4 4、4 9、6 6、7 0、7 5、8 6、1 2 1、1 3 3、1 4 0、1 4 3、1 4 6、1 4 7、1 6 4、1 6 9、1 7 0、1 7 3、1 7 4、1 7 5、1 8 1、1 8 2、1 8 5、1 8 7、及び 1 9 7 の化合物が好ましかった。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 H
C 0 7 D	471/10	(2006.01)	C 0 7 D	471/10	1 0 1
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
C 0 7 D	487/10	(2006.01)	C 0 7 D	487/10	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 3 7

大韓民国 ソウル ソンパ - グ ドンナム - ロ 1 9 3 2 0 3 ドン 1 1 0 3 ホ

(72)発明者

リュ ジェ ホ

大韓民国 キョンギ - ド ソンナム - シ ブندان - グ パンギョウォン - ロ 3 0 ボン - ギル 4 - 8

(72)発明者

アン ジョン ミン

大韓民国 インチョン ヨンス - グ ソンドクァハク - ロ 1 6 ボン - ギル 1 3 - 1 8 1 ドン 1 2 1 8 ホ

(72)発明者

チェ ユ リ

大韓民国 インチョン ヨンス - グ ソンドクァハク - ロ 2 8 ボン - ギル 8 5 3 1 ホ

(72)発明者

イ ホ ヒョン

大韓民国 キョンギ - ド シフン - シ クァンコクジ - ロ 2 2 2 3 1 1 ドン 1 6 0 2 ホ

(72)発明者

チャン ミ ヨン

大韓民国 キョンギ - ド アンサン - シ サンノク - グ ソクサムマル - ロ 9 5 - 1 2 0 2 ホ

(72)発明者

ウ イェ ジン

大韓民国 キョンギ - ド ソンナム - シ チュンウォン - グ ウネン - ロ 3 8 ボン - ギル 4 2 0 1 ホ

(72)発明者

キム ハンウル

大韓民国 キョンギ - ド アンサン - シ サンノク - グ チュンジャン - ロ 4 5 2 1 0 1 ドン 4 0 7 ホ

(72)発明者

キム ジ ヨン

大韓民国 キョンギ - ド ソンナム - シ スジョン - グ ウィレスンファン - ロ 5 3 3 6 0 3 ドン 2 1 1 ホ

(72)発明者

バク ジ ユン

大韓民国 キョンギ - ド ソンナム - シ チュンウォン - グ パクソク - ロ 8 5 ボン - ギル 3 2

審査官

澤田 浩平

(56)参考文献

特表 2 0 2 2 - 5 4 9 2 2 2 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 2 0 / 0 2 1 6 4 5 0 (U S , A 1)

中国特許出願公開第 1 1 1 2 8 5 8 5 1 (C N , A)

中国特許出願公開第 1 0 9 9 2 8 9 5 6 (C N , A)

特表 2 0 2 0 - 5 1 4 2 5 2 (J P , A)

特表 2 0 2 0 - 5 0 4 7 4 1 (J P , A)

国際公開第 2 0 2 0 / 1 3 2 0 1 4 (W O , A 1)

特表 2 0 2 0 - 5 0 6 9 2 2 (J P , A)

中国特許出願公開第 1 1 0 9 0 3 3 4 5 (C N , A)

特表 2 0 1 9 - 5 3 0 7 1 5 (J P , A)

特開 2 0 0 2 - 0 8 8 0 7 3 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K , A 6 1 P , C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)