(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-546095
(P2024-546095A)
(43)公表日　令和6年12月17日(2024.12.17)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07K	*5/00 (2006.01)*	C07K	5/00	4C084
A61K	*38/05 (2006.01)*	A61K	38/05	4C086
A61K	*45/00 (2006.01)*	A61K	45/00	4H045
A61P	*35/00 (2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*35/02 (2006.01)*	A61P	35/02	

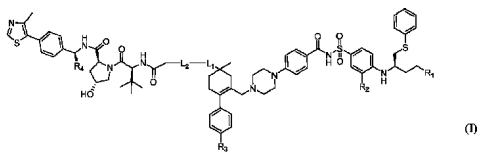
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全494頁）　最終頁に続く

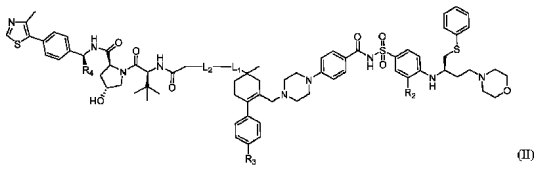
(21)出願番号　特願2024-533954(P2024-533954)
(86)(22)出願日　令和4年12月8日(2022.12.8)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月2日(2024.8.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/052228
(87)国際公開番号　WO2023/107606
(87)国際公開日　令和5年6月15日(2023.6.15)
(31)優先権主張番号　63/287,962
(32)優先日　令和3年12月9日(2021.12.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　500360769
ユニバーシティ オブ フロリダ リサーチ ファウンデーション，インコーポレイティド
アメリカ合衆国，フロリダ ３２６１１－５５００，ゲインズビル，グラインター ホール ２２３
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡 亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田 直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀 明代
(74)代理人　100208580
弁理士　三好 玲奈
最終頁に続く

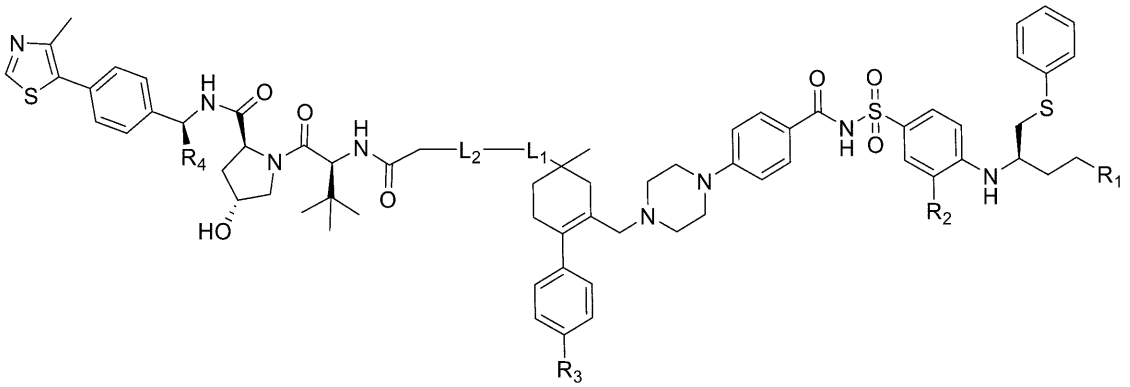
(54)【発明の名称】　癌の処置のためのＢＣＬ－ＸＬ／ＢＣＬ－２二重分解物

(57)【要約】
化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）、それらの作用機序、および増殖活性を調節する方法、ならびに本明細書で提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）を使用して疾患および障害を処置する方法が提供される。


(I)

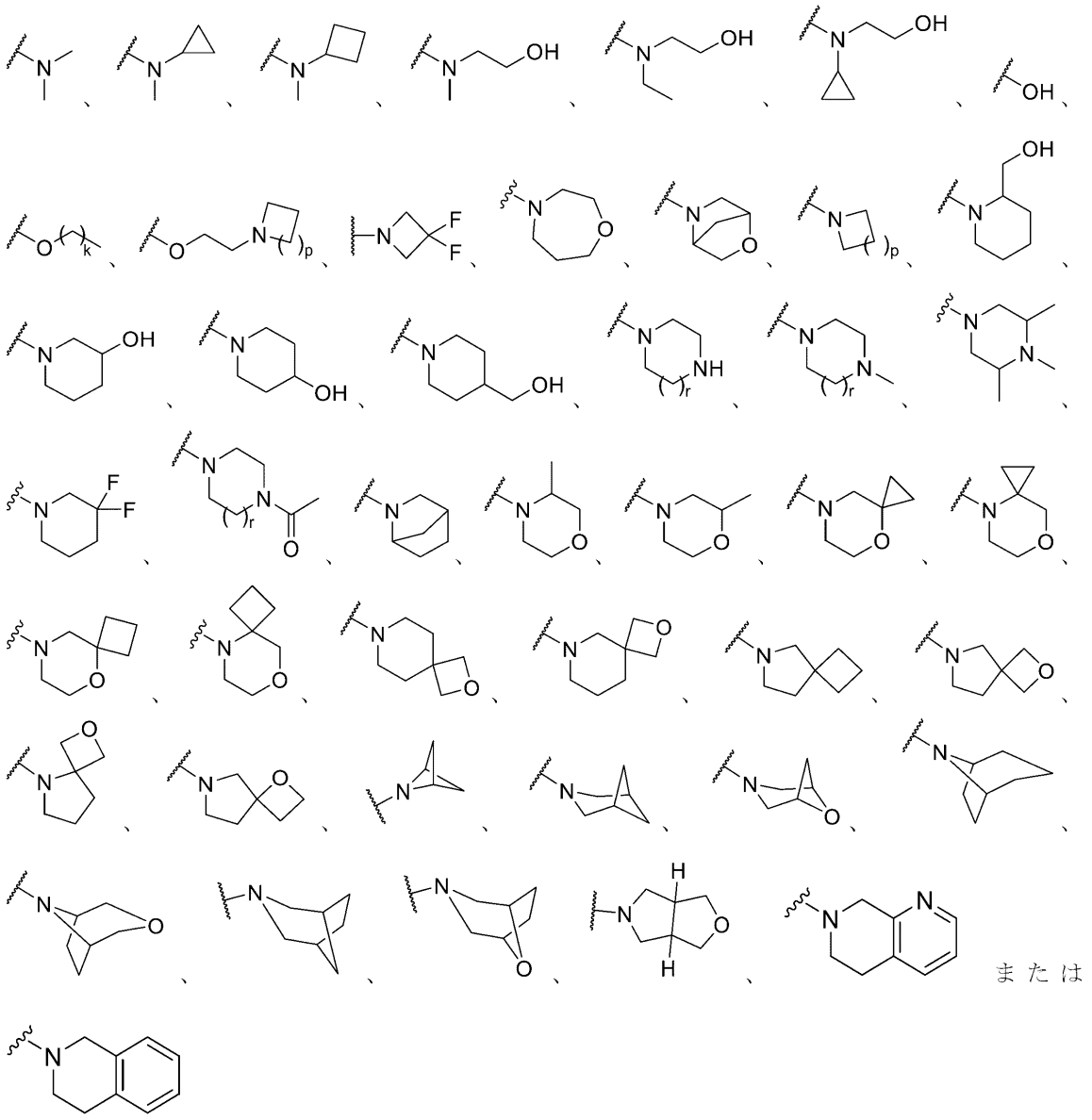

(II)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩：
【化１】



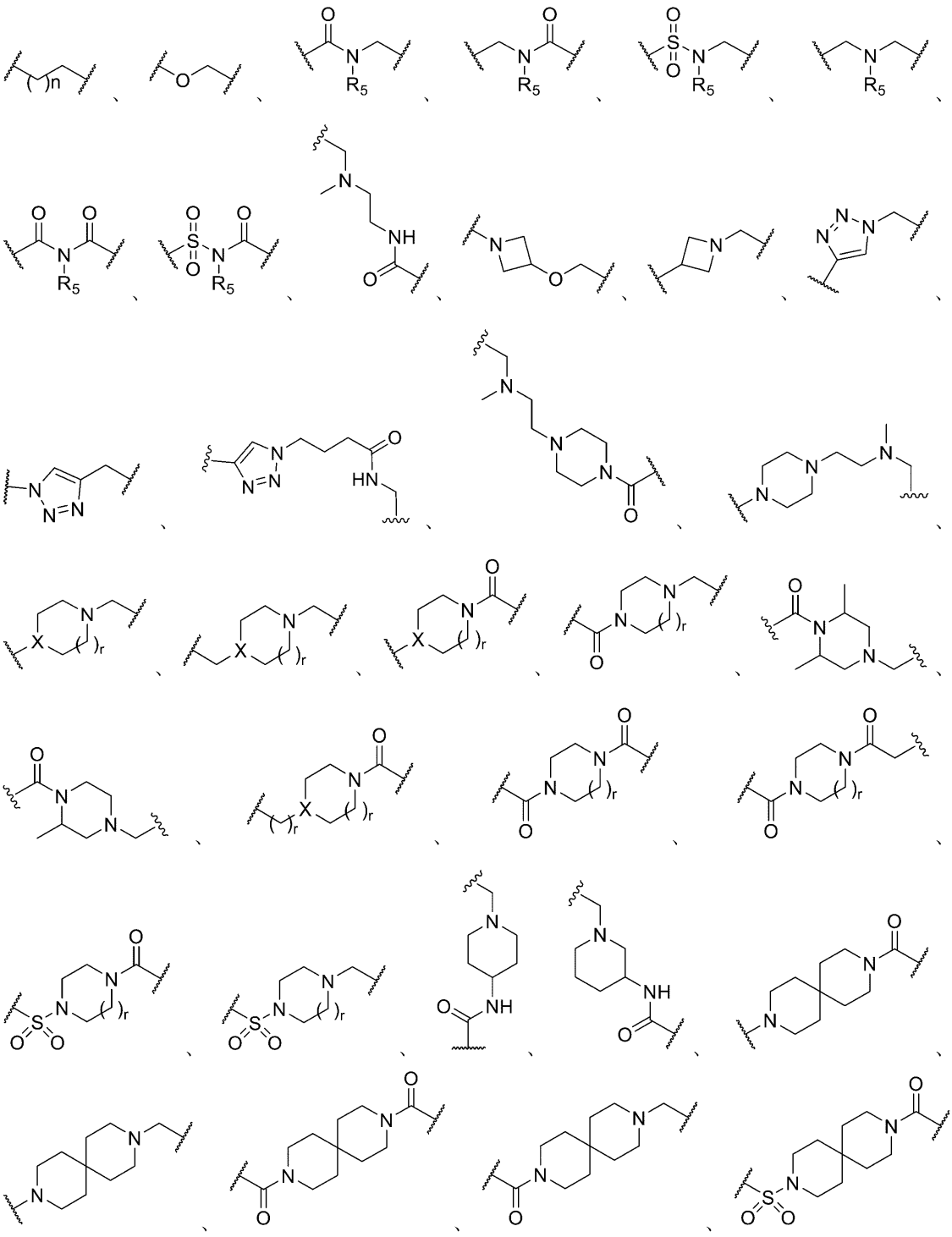
式（Ｉ）、
（式中、Ｒ１は、

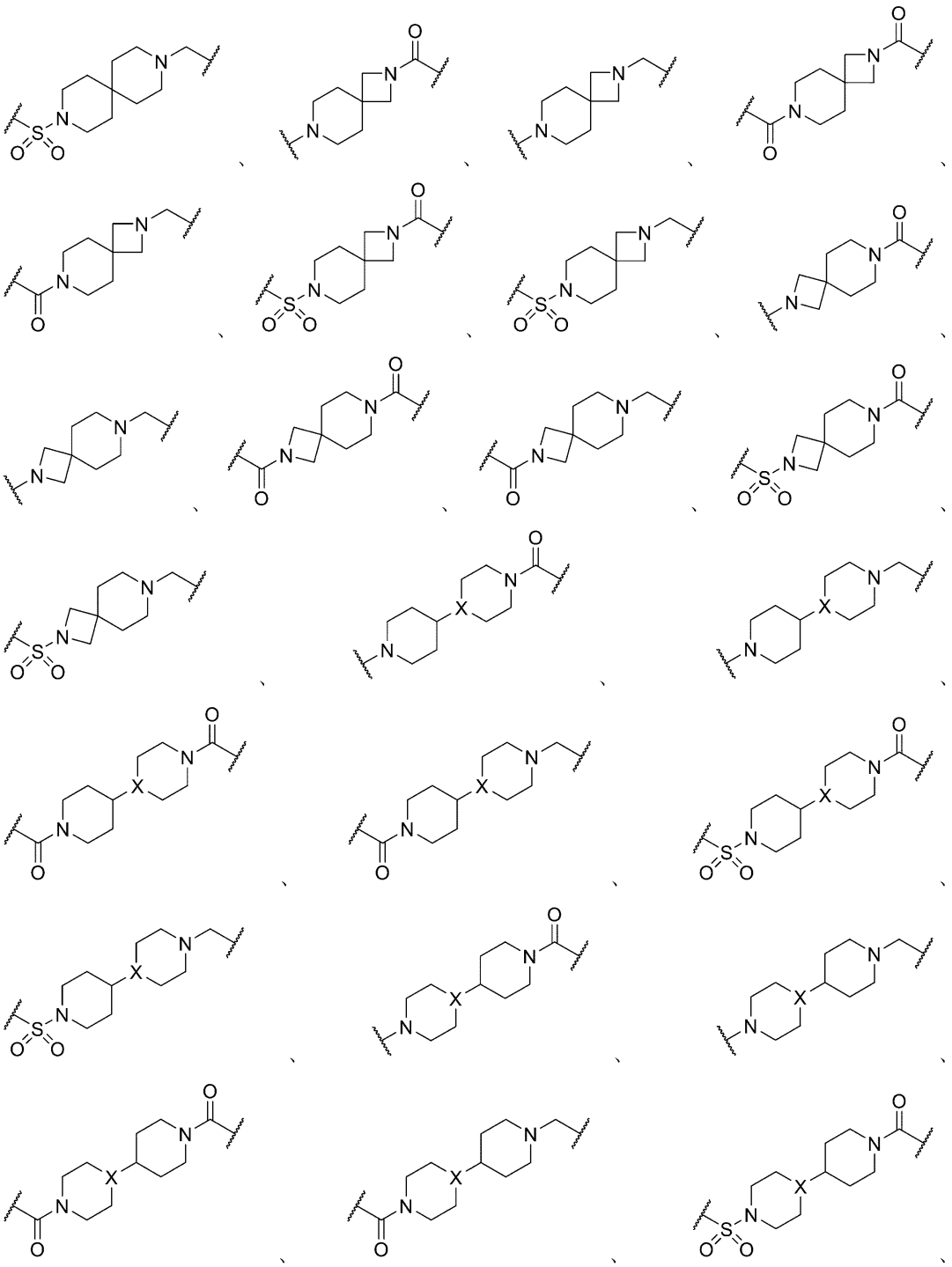
【化２】

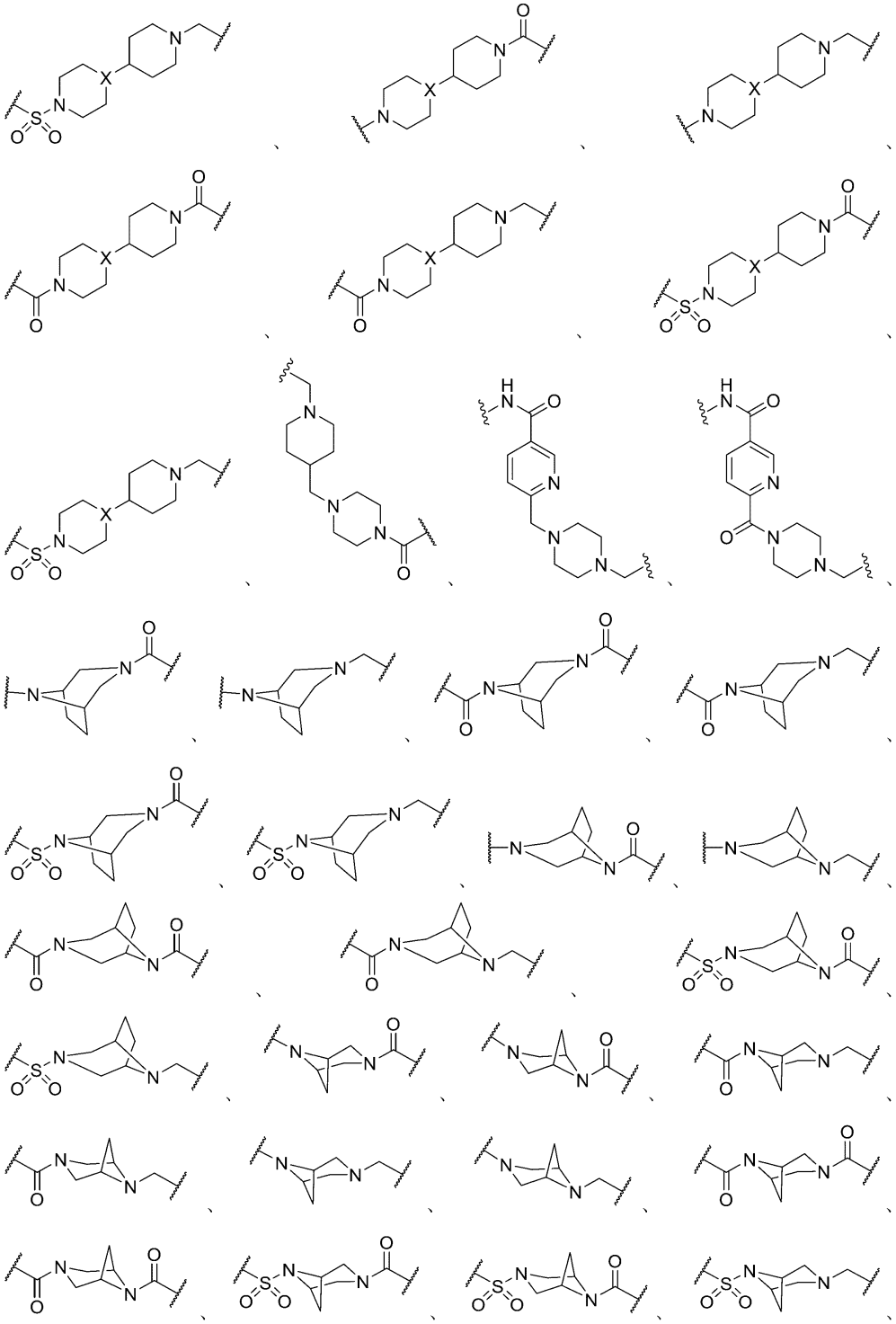


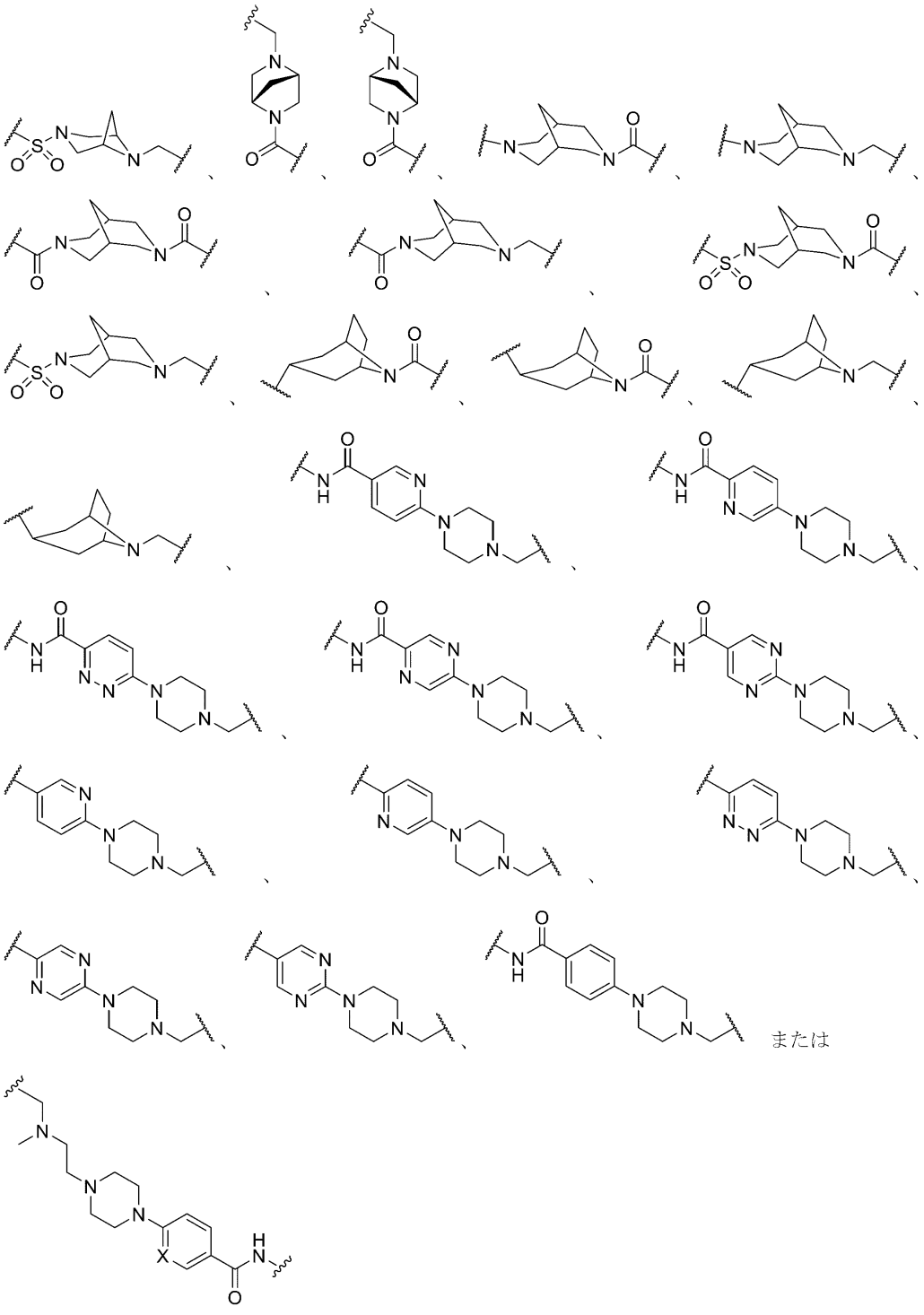
であり、
R_2は、NO_2、$SO-_2CF_3$またはSO_2CF_2Clであり、
R_3は、Cl、F、CF_2H、CFH_2またはCF_3であり、
R_4は、HまたはCH$_3$であり、
L_1は、

【化３】







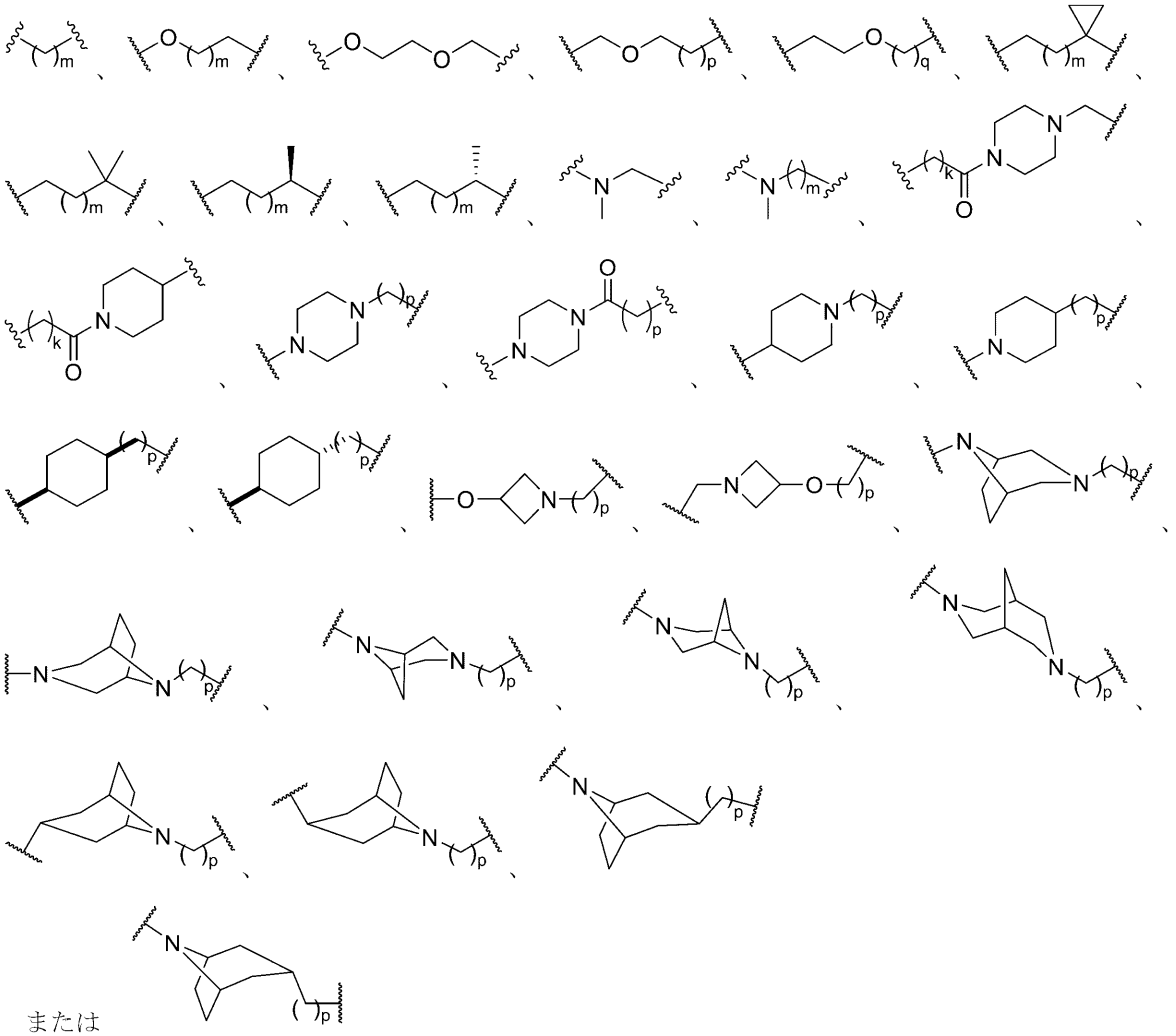


または

であり、

L_2は、結合、

【化４】

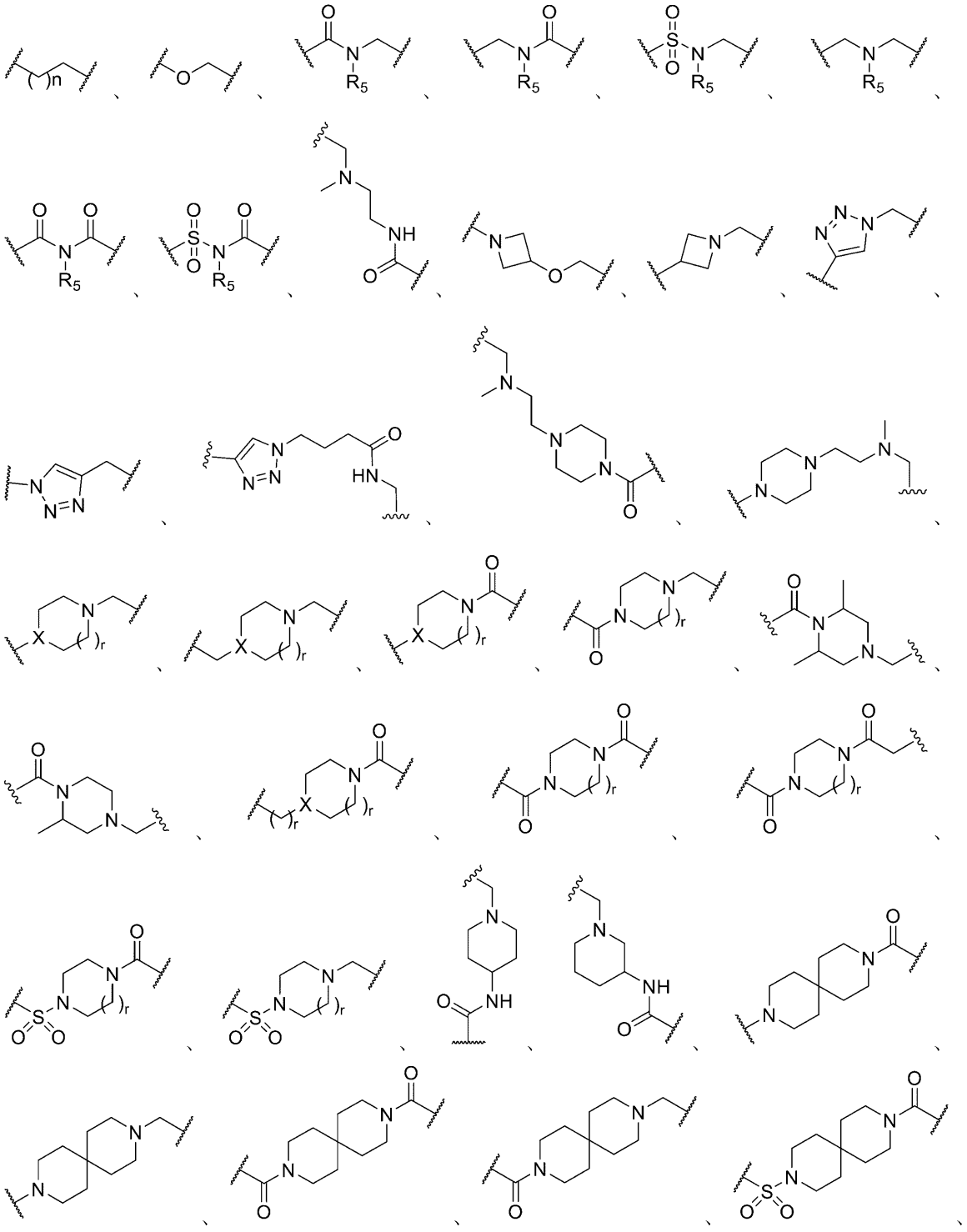


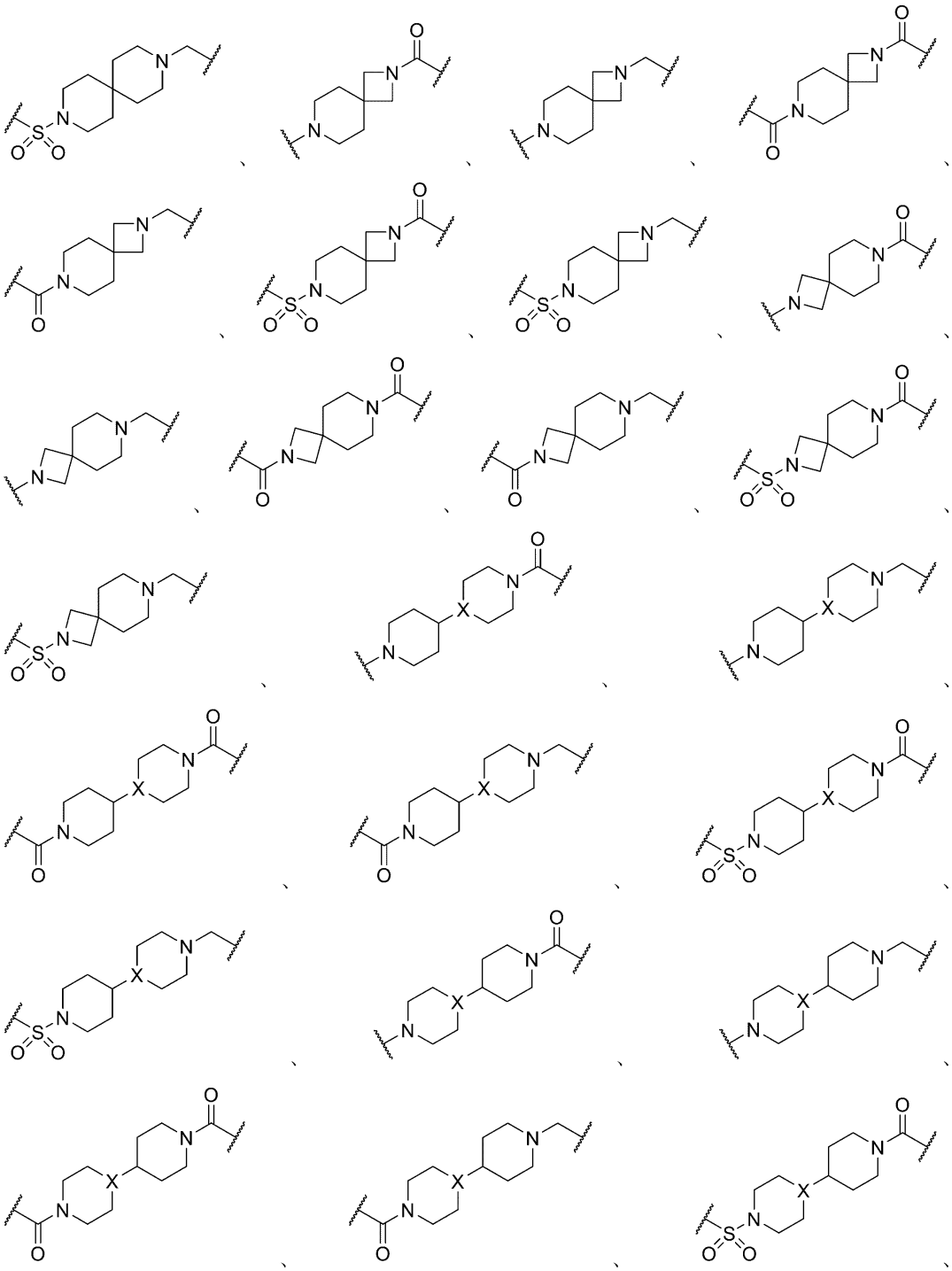
または

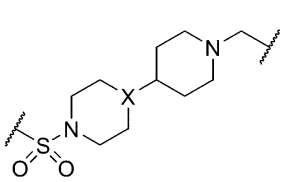
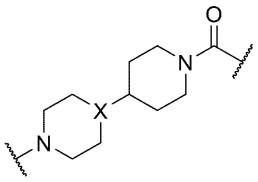
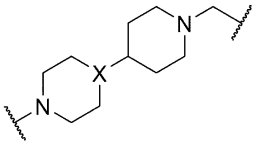
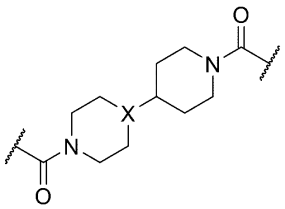
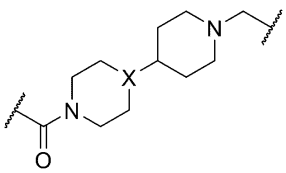
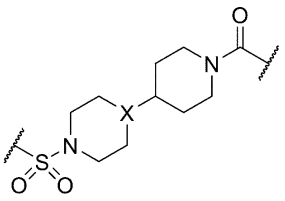
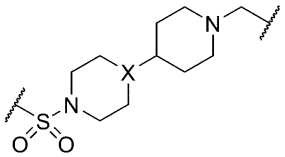
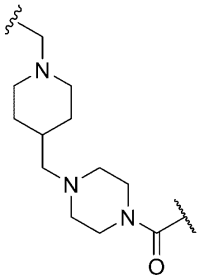
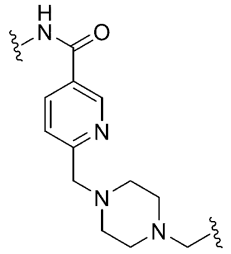
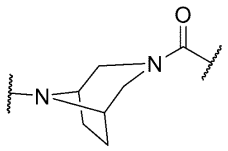
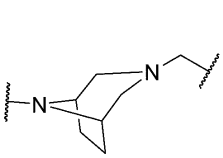
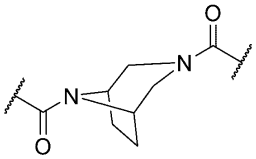
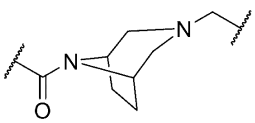
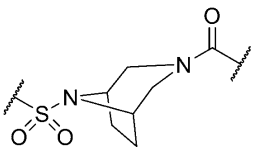
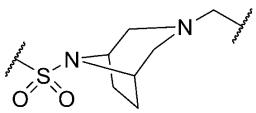
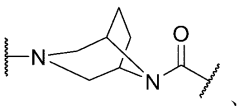
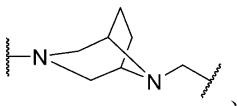
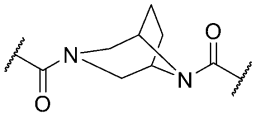
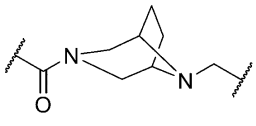
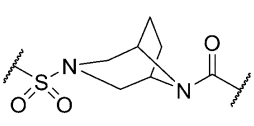
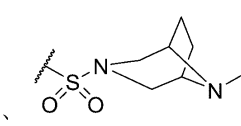
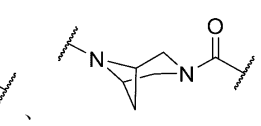
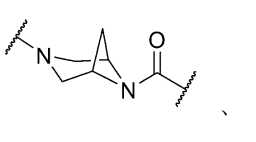
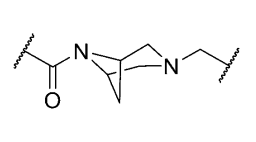
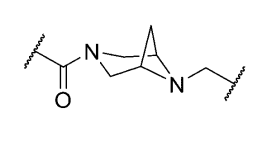
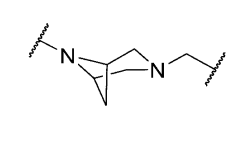
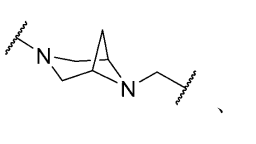
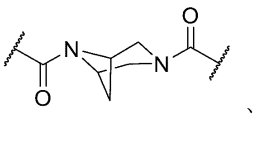
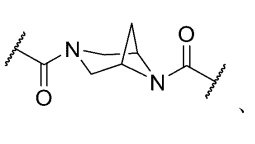
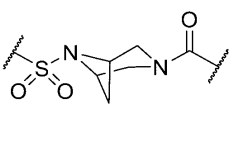
であり、
各Ｘは、独立して、ＣＨまたはＮであり、
各ｋは、独立して、０、１、２、３、４、５または６であり、
各ｍは、独立して、２、３、４、５、６または７であり、
各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０であり、
各ｐは、独立して、０、１、２、３または４であり、
各ｑは、独立して、１、２または３であり、
各ｒは、独立して、１または２であり
R_5は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである）。

【請求項２】
L_1が

【化５】





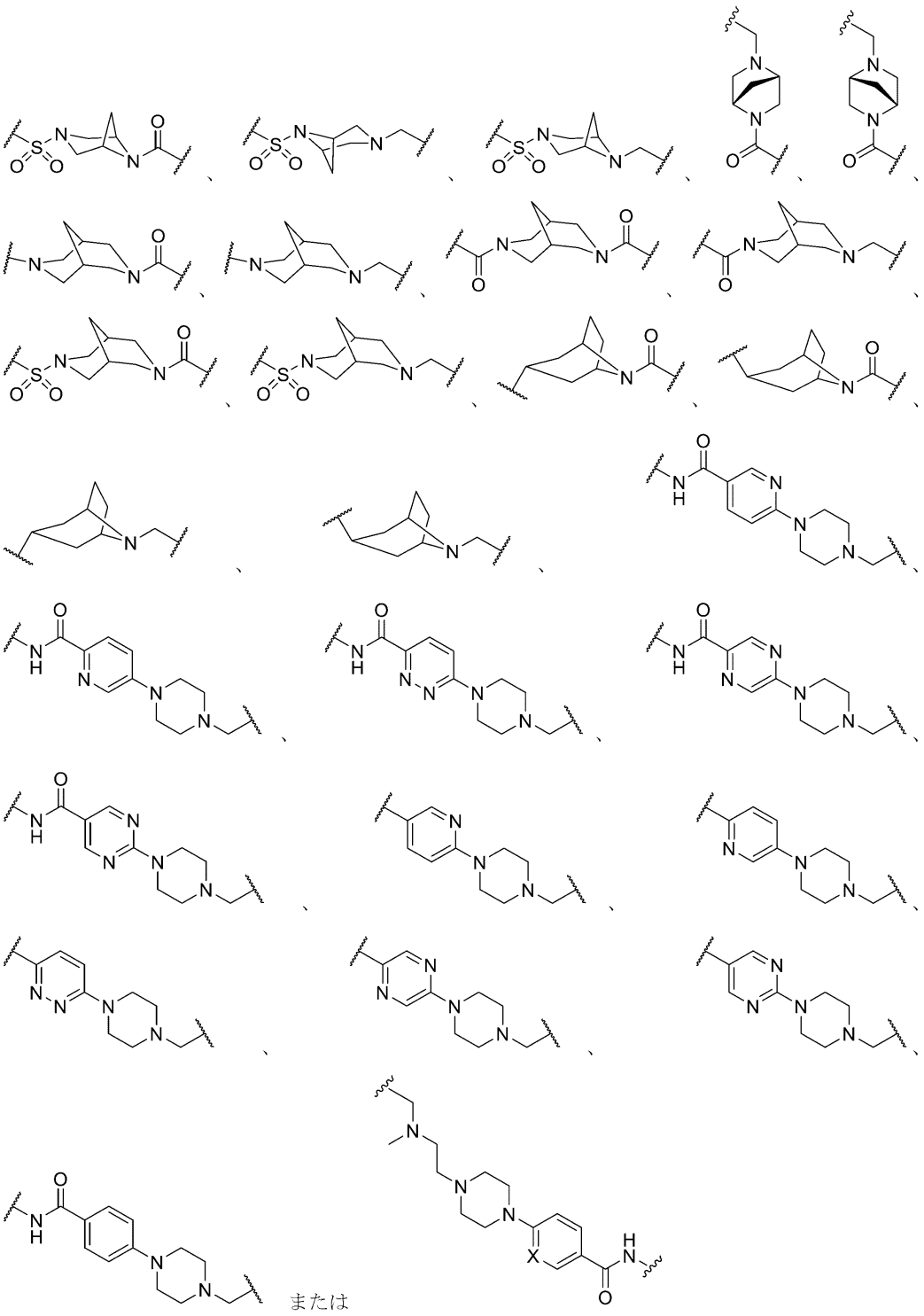

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

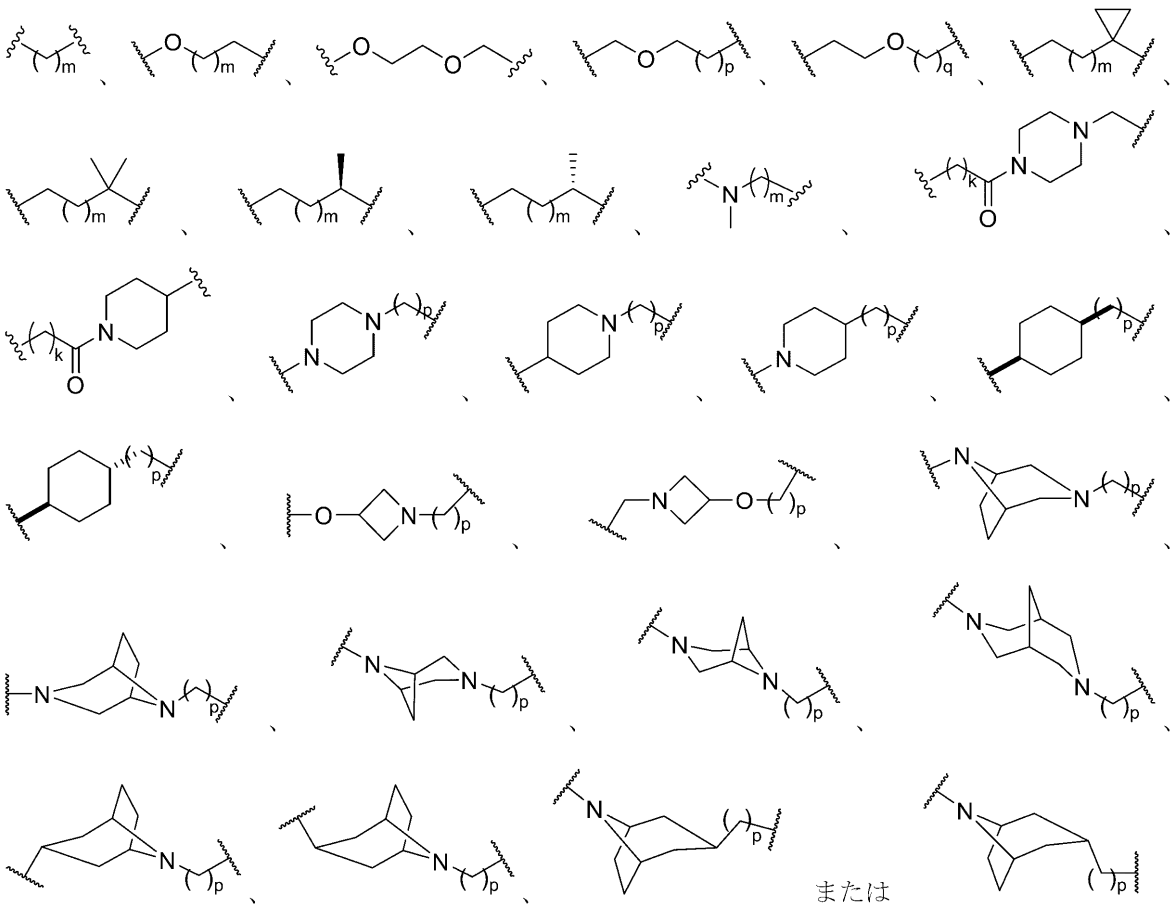
、

、



であり、
L_2が結合、

【化６】

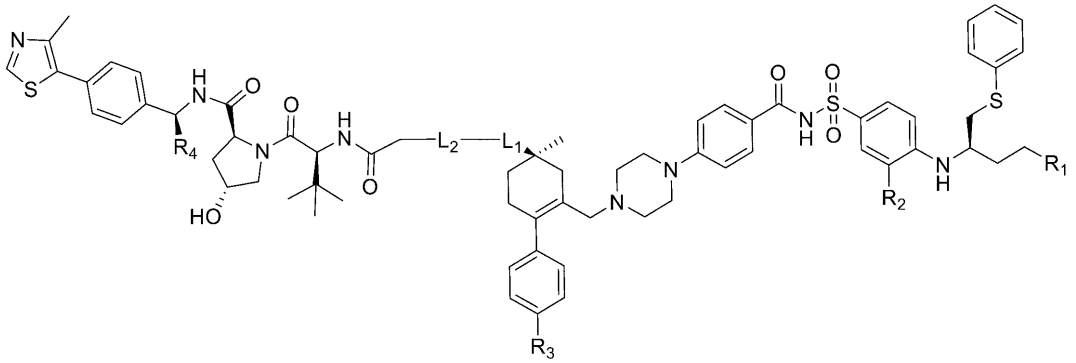


である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

前記化合物が、以下の式のものである、請求項１もしくは２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化７】

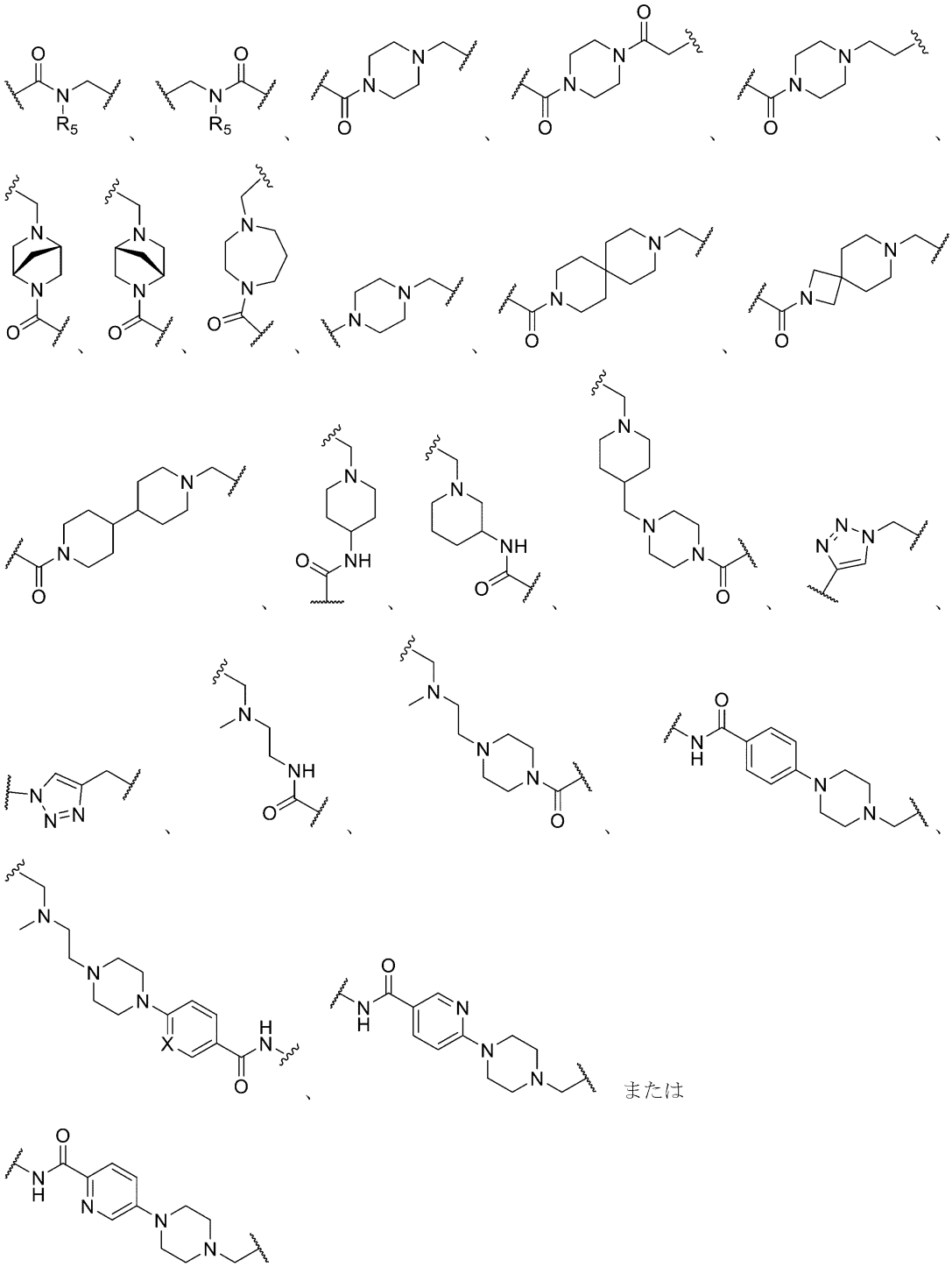


式（Ｉ－Ａ）。

【請求項４】

Ｌ１が

【化８】



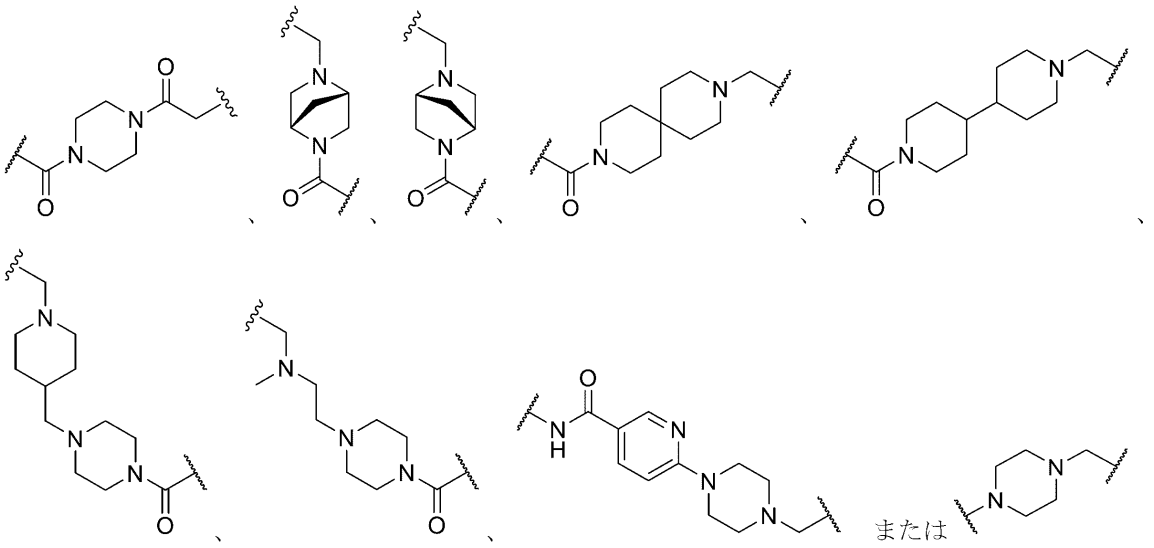
または

である、請求項１～３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される塩。

【請求項５】

L_1が

【化９】

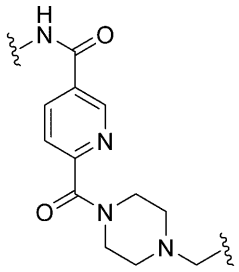


である、請求項４に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６】

Ｌ１が

【化１０】

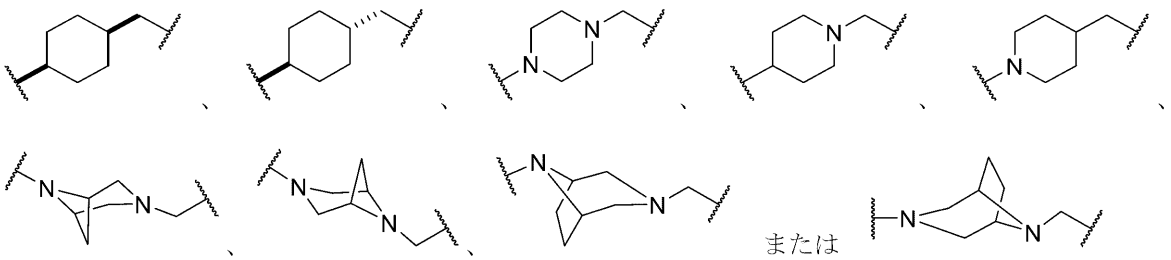


である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７】

Ｌ２が

【化１１】

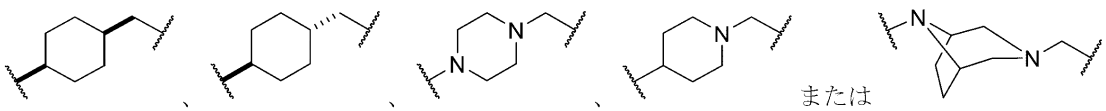


である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８】

Ｌ２が

【化１２】

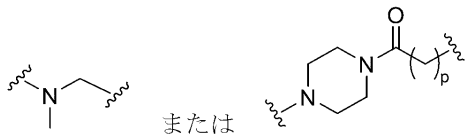


である、請求項７に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項９】

L_2が

【化１３】

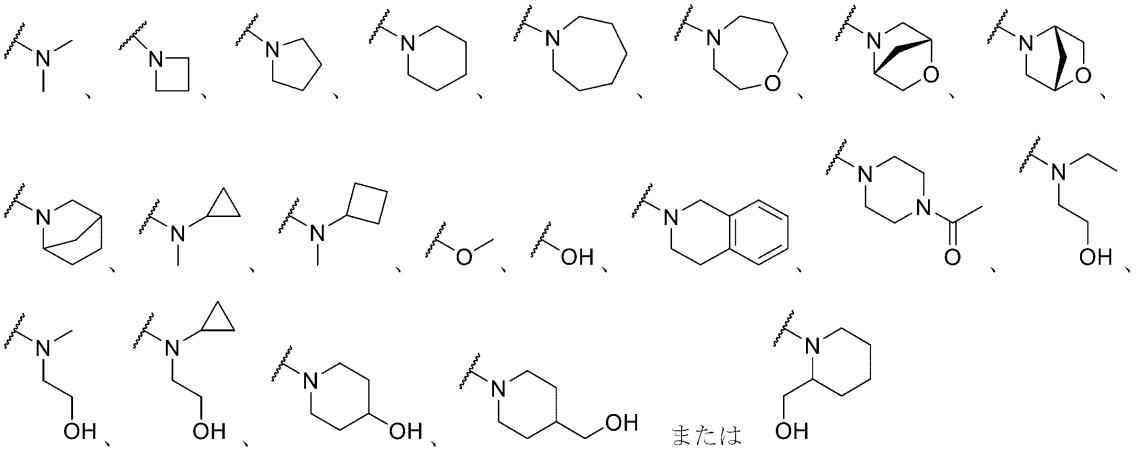


である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１０】

R_1が

【化１４】

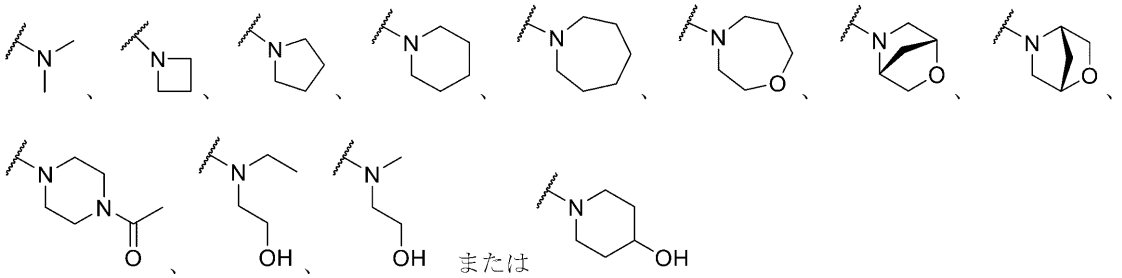


である、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

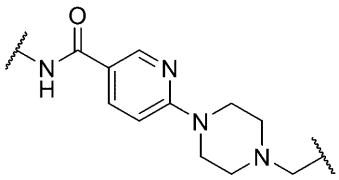
【請求項１１】

R_1が

【化１５】

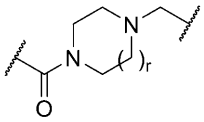


である、請求項１０に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
L_1が
【化１６】



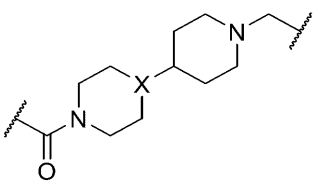
であり、L_2が結合または
【化１７】

である、請求項１、１０もしくは１１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
L_1が
【化１８】



であり、L_2が
【化１９】

である、請求項１、１０もしくは１１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
L_1が
【化２０】



であり、L_2が

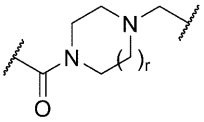
【化２１】

である、請求項１、１０もしくは１１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１５】

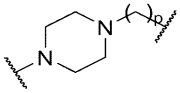
L_1が

【化２２】



であり、L_2が

【化２３】



である、請求項１、１０もしくは１１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

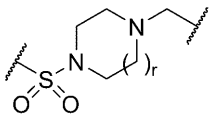
【請求項１６】

L_2が

【化２４】

（例えば、ｍは１である）であり、L_1が

【化２５】



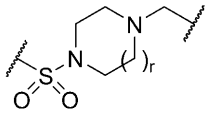
（例えば、ｒは１である）であるか、

L_2が

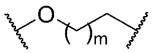
【化２６】

（例えば、ｍは３である）であり、L_1が

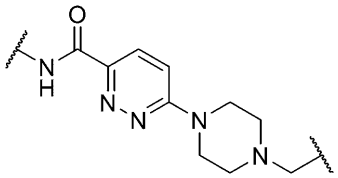
【化２７】



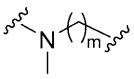
（例えば、ｒは１である）であるか、
L_2が
【化２８】



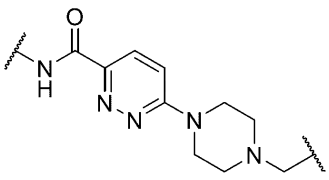
（例えば、ｍは２である）であり、L_1が
【化２９】



であるか、
L_2が
【化３０】



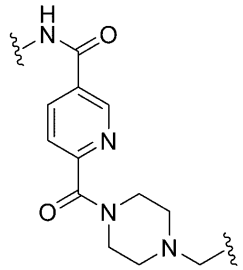
（例えば、ｍは３である）であり、L_1が
【化３１】



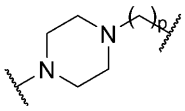
であるか、
L_2が
【化３２】

（例えば、ｍは４である）であり、L_1が

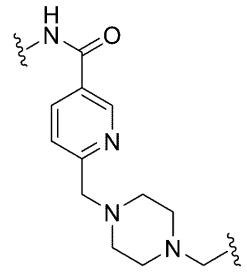
【化３３】



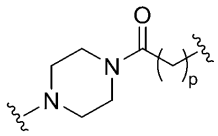
であるか、
L_2が
【化３４】



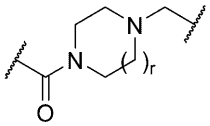
（例えば、ｐは２である）であり、L_1が
【化３５】



であるか、
L_2が
【化３６】



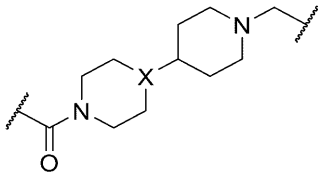
（例えば、ｐは１である）であり、L_1が
【化３７】



（例えば、ｒは１である）であるか、
L_2が
【化３８】

（例えば、ｍは３である）であり、Ｌ$_1$が

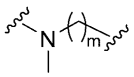
【化３９】



（例えば、ＸはＣＨである）であるか、

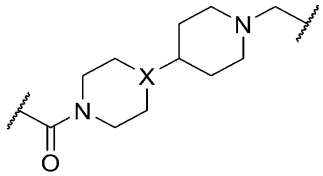
Ｌ$_2$が

【化４０】



（例えば、ｍは２である）であり、Ｌ$_1$が

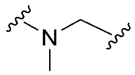
【化４１】



（例えば、ＸはＣＨである）であるか、

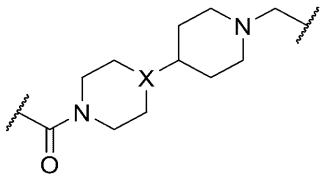
Ｌ$_2$が

【化４２】



であり、Ｌ$_1$が

【化４３】



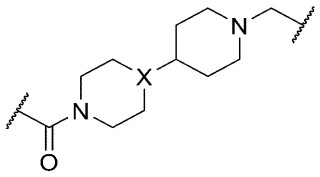
（例えば、ＸはＣＨである）であるか、

Ｌ$_2$が

【化４４】

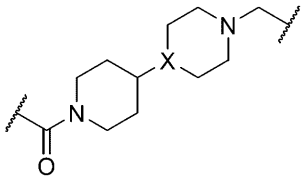
（例えば、ｍは３である）であり、Ｌ$_1$が

【化４５】



（例えば、ＸはＮである）であるか、または
Ｌ$_2$が
【化４６】

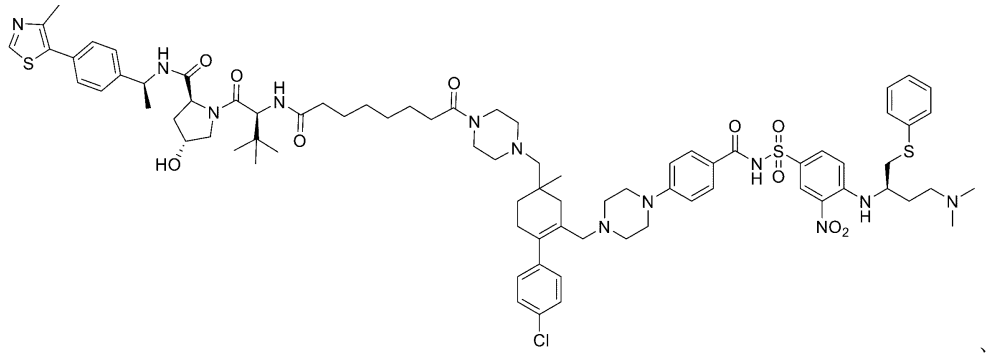
（例えば、ｍは３である）であり、Ｌ$_1$が
【化４７】



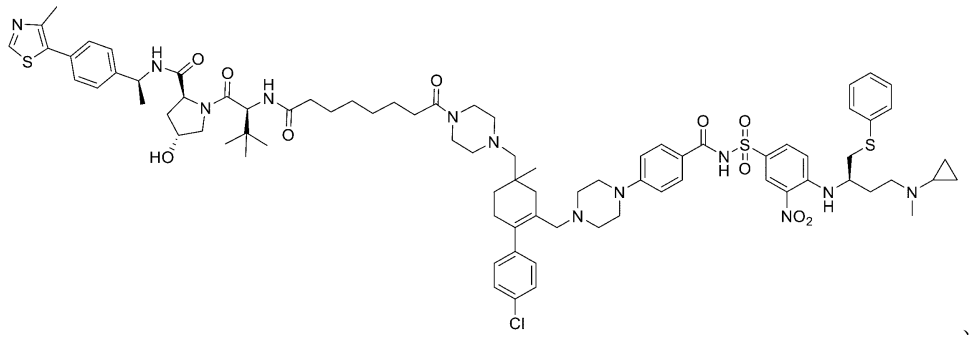
（例えば、ＸはＮである）である、請求項１、１０もしくは１１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１７】
Ｒ$_2$がＮＯ$_2$である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１８】
Ｒ$_2$がＳＯ－$_2$ＣＦ$_3$である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１９】
Ｒ$_3$が、Ｆ、ＣｌまたはＣＦ$_3$である、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２０】
Ｒ$_3$がＣｌである、請求項１９に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２１】
Ｒ$_4$がＣＨ$_3$である、請求項１～２０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される塩。
【請求項２２】
Ｒ$_4$がＨである、請求項１～２０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される塩。
【請求項２３】
Ｒ$_5$がＨである、請求項１～２２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される塩。
【請求項２４】
Ｒ$_5$が、置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルである、請求項１～２２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される塩。
【請求項２５】
Ｒ$_5$がＣＨ$_3$である、請求項２４に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】

ＸがＮである、請求項１～２５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される塩。
【請求項２７】
ＸがＣＨである、請求項１～２５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される塩。
【請求項２８】
ｒが１である、請求項１～２７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される塩。
【請求項２９】
ｒが２である、請求項１～２７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される塩。
【請求項３０】
前記化合物が、

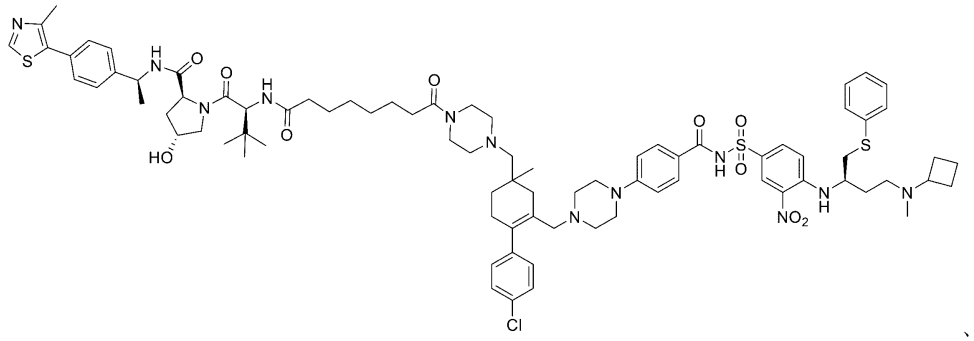
【表１】



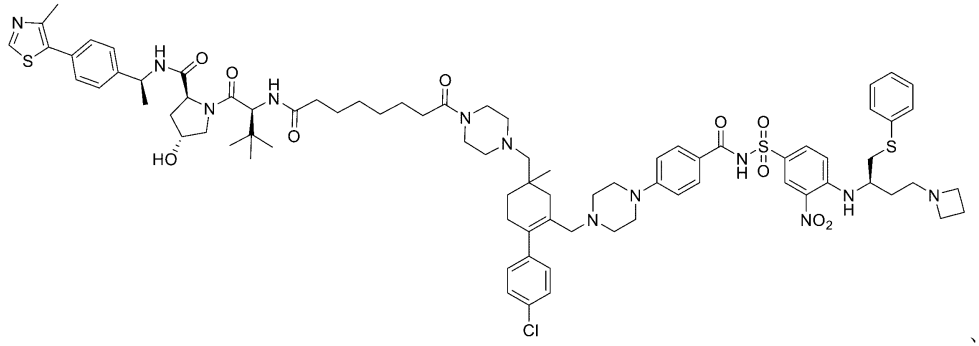
、



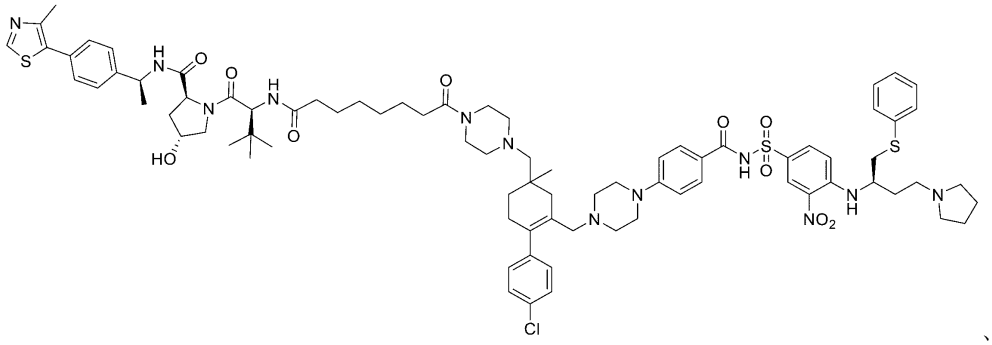
、

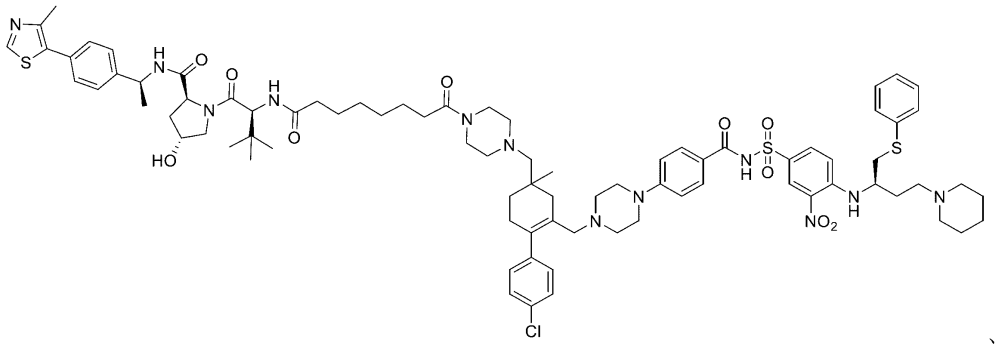


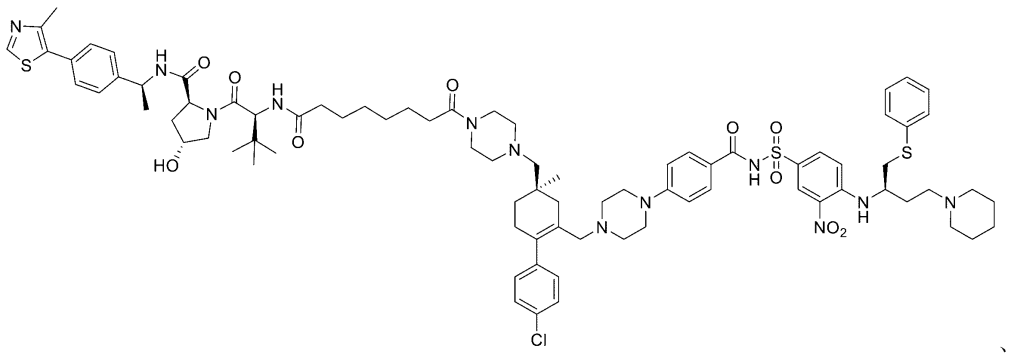
、

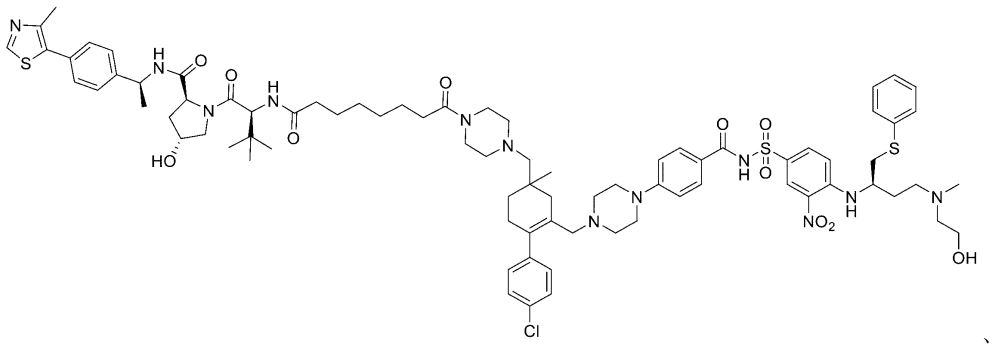


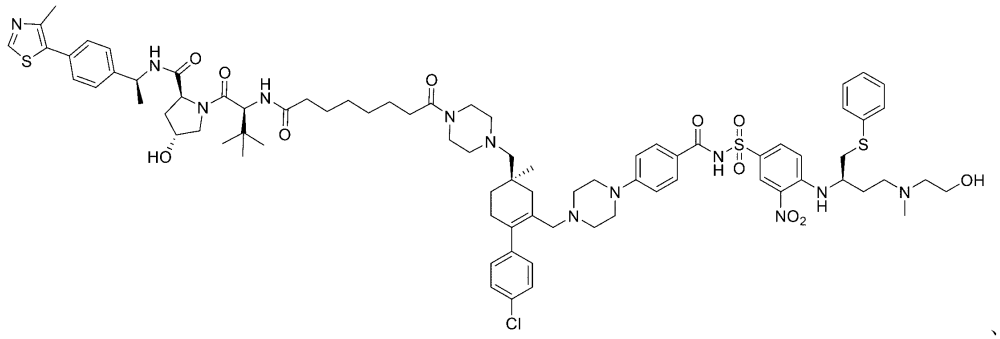
、

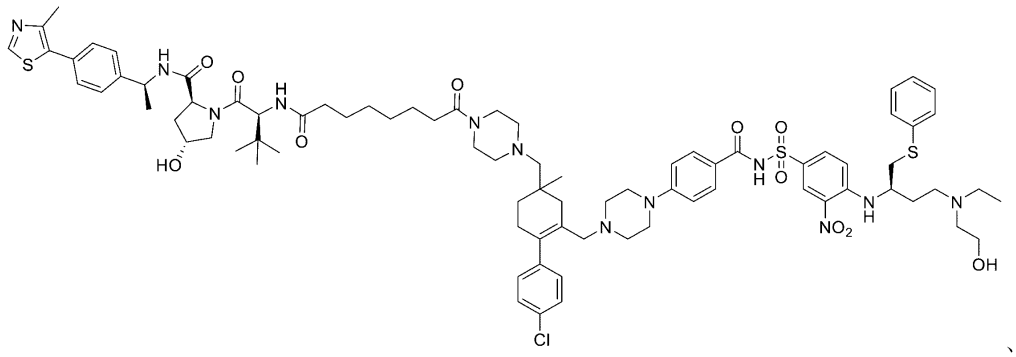


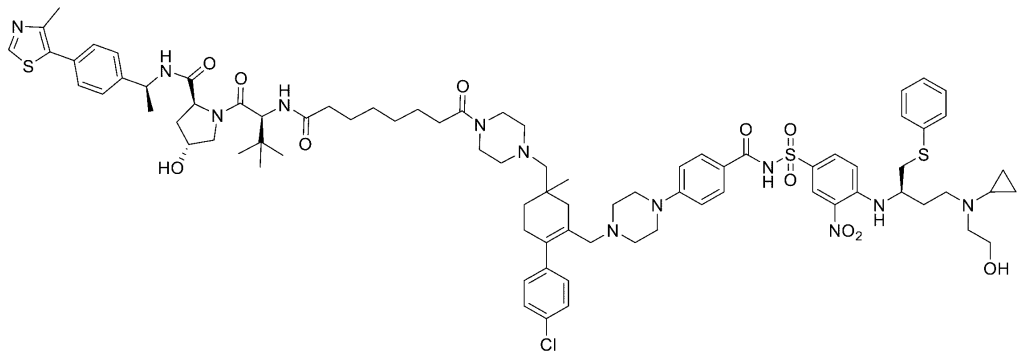


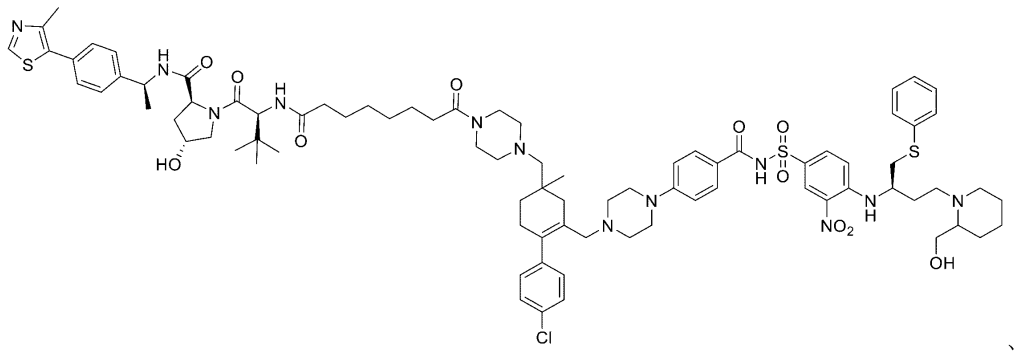


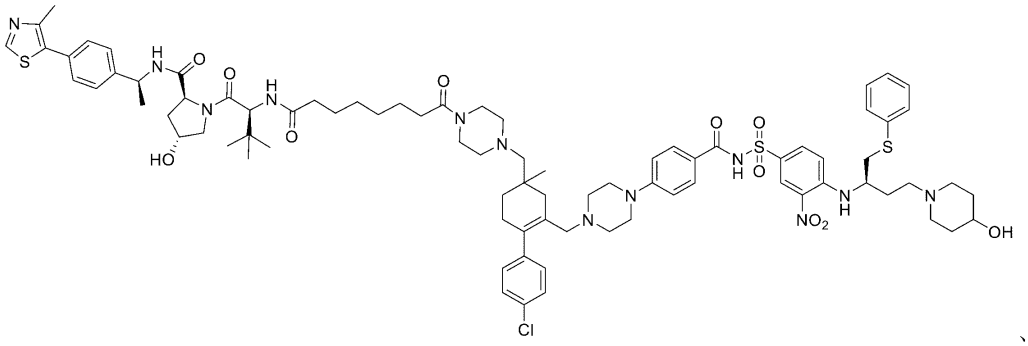




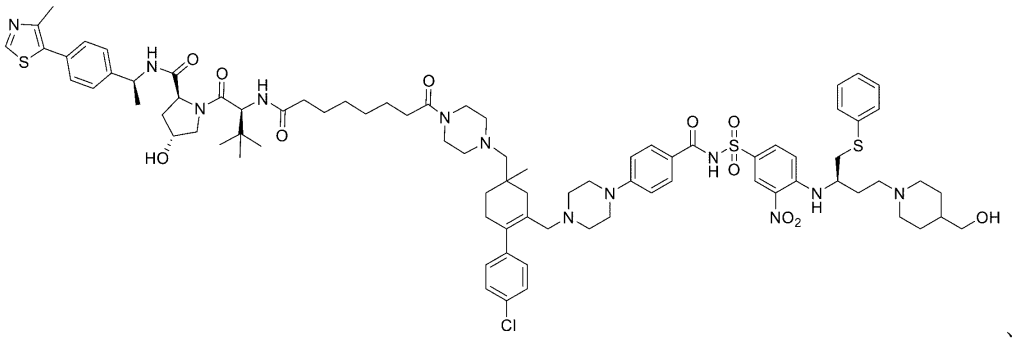




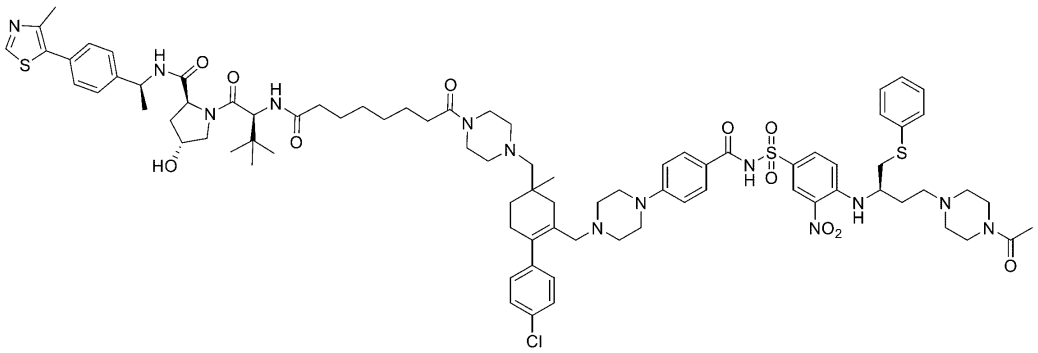




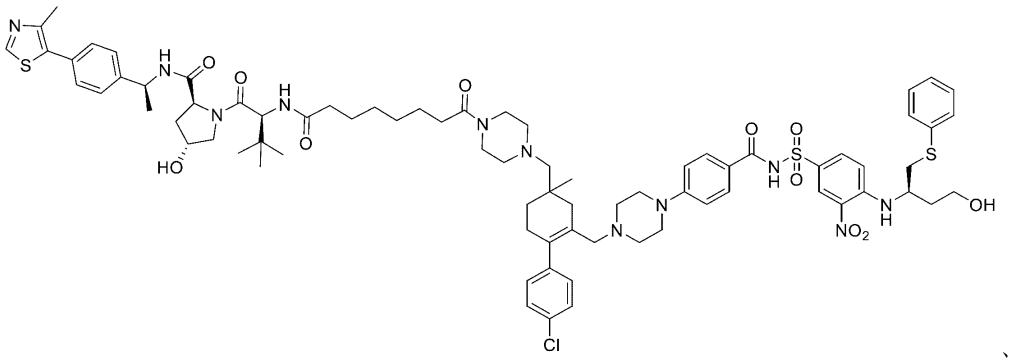
、



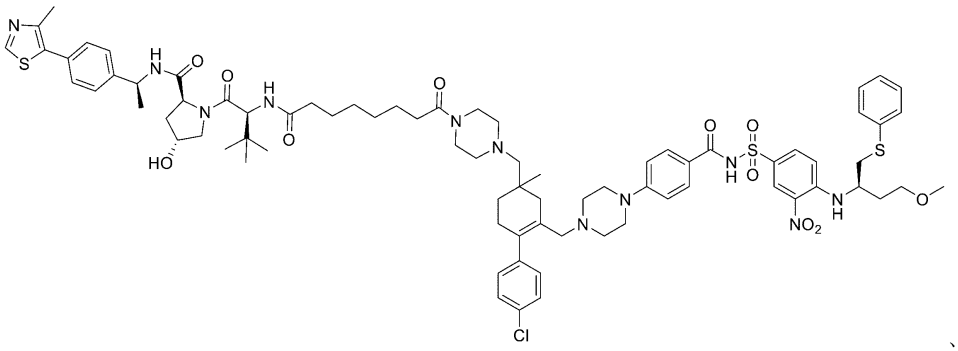
、

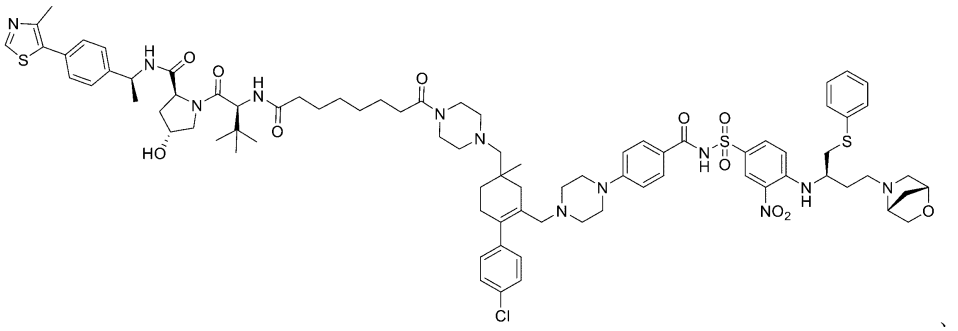


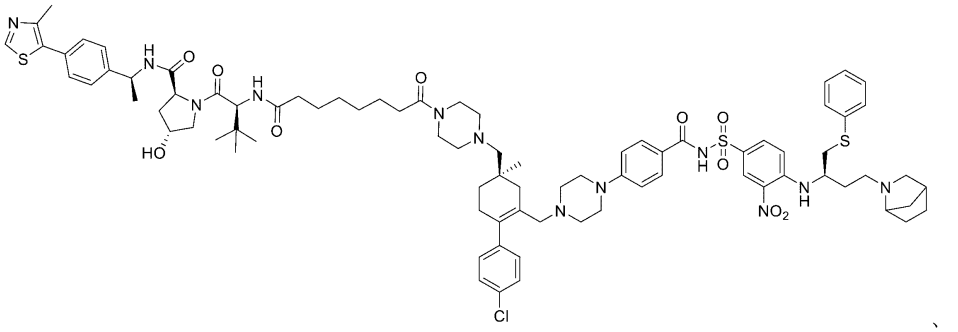
、

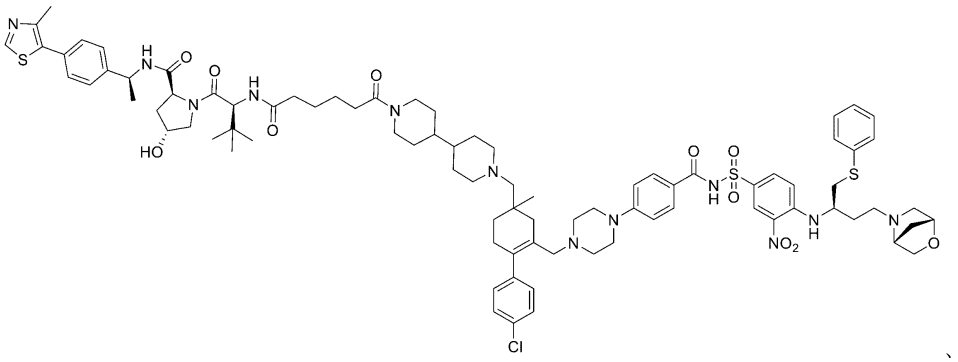


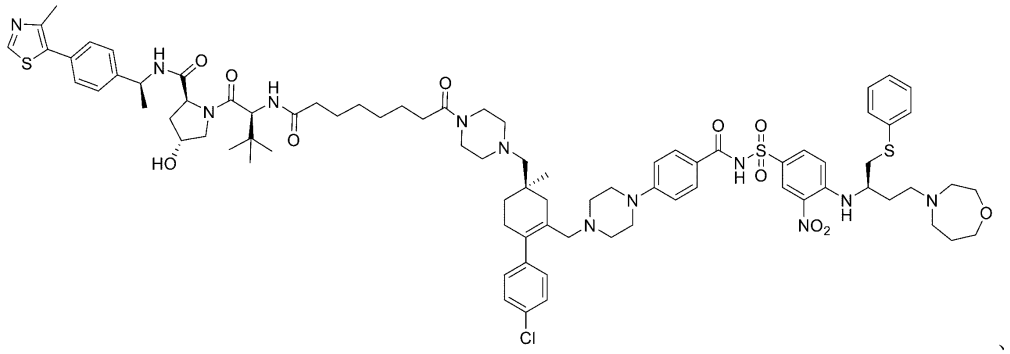
、

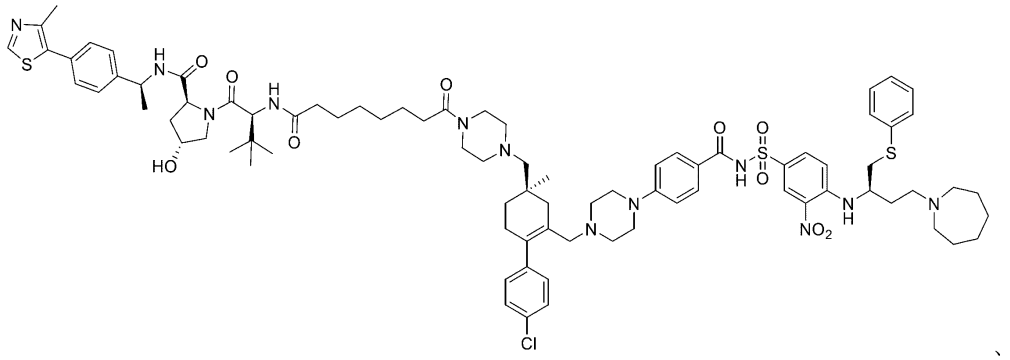


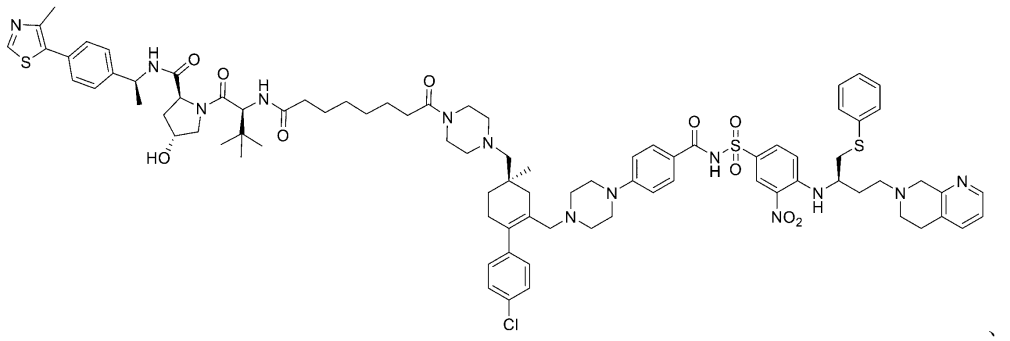


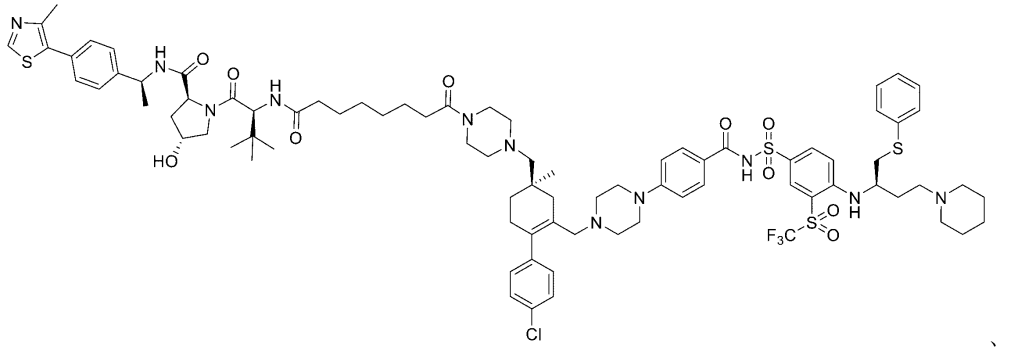


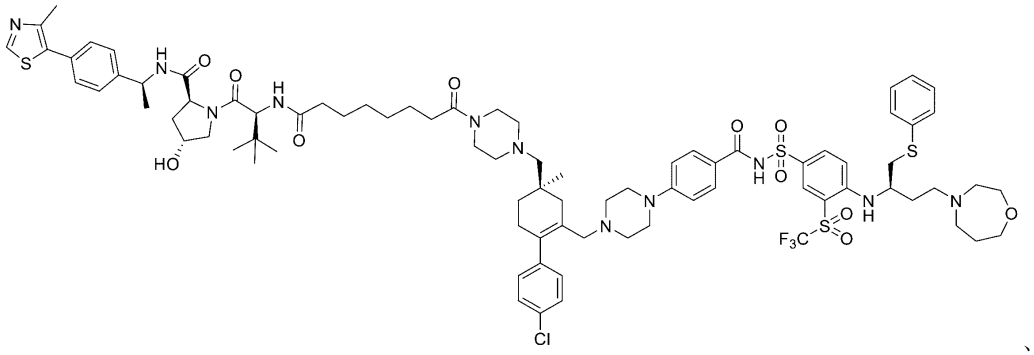


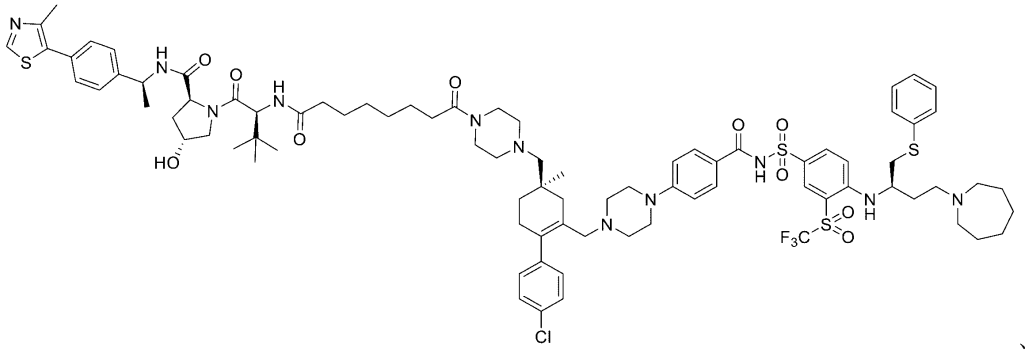


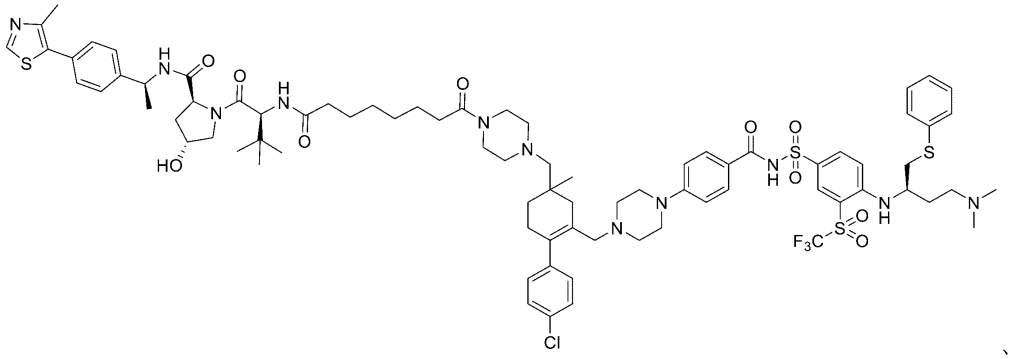


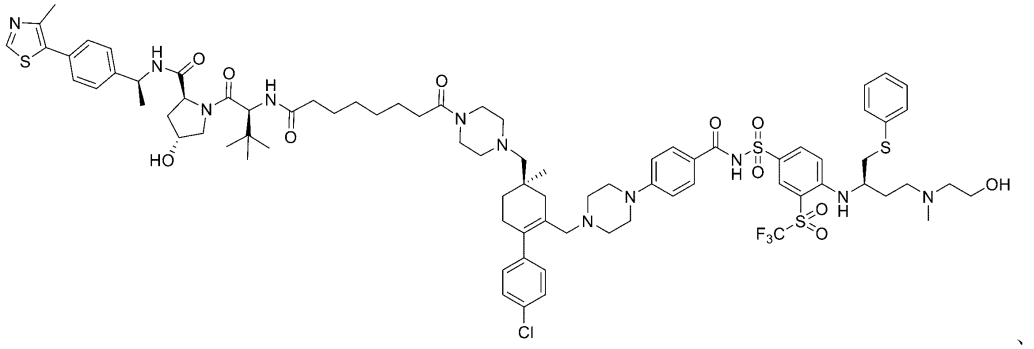


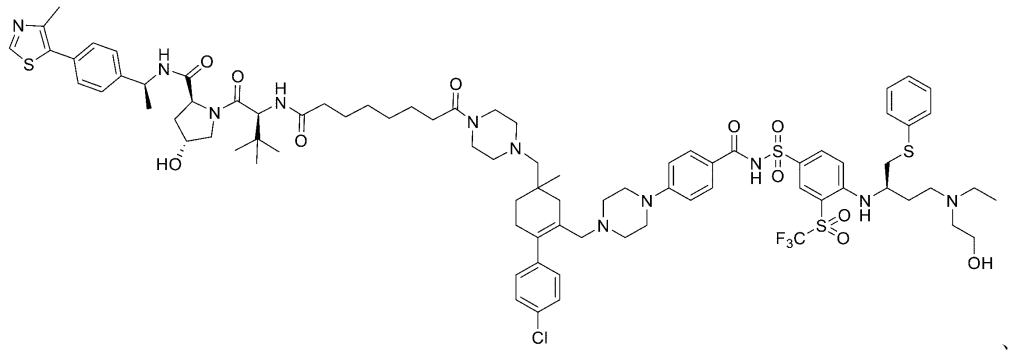


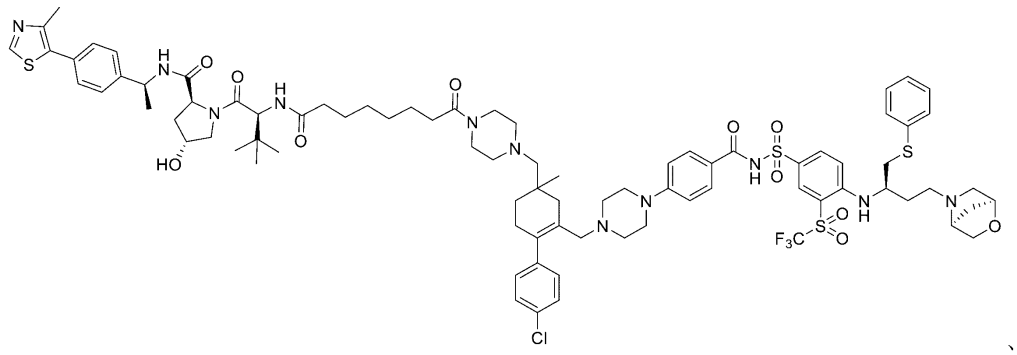


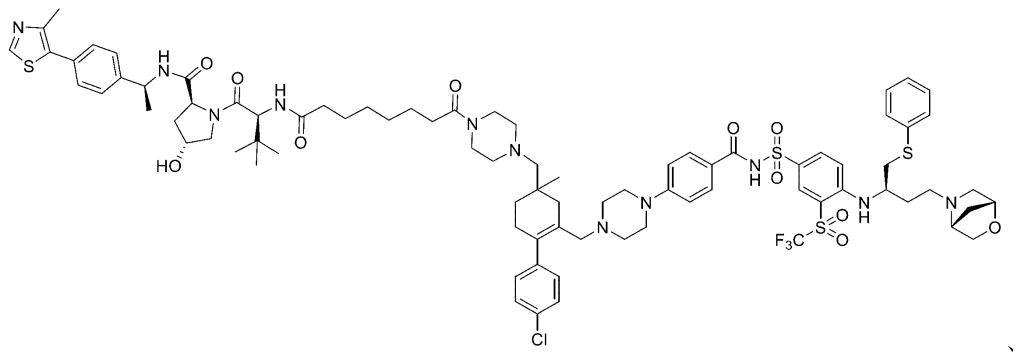


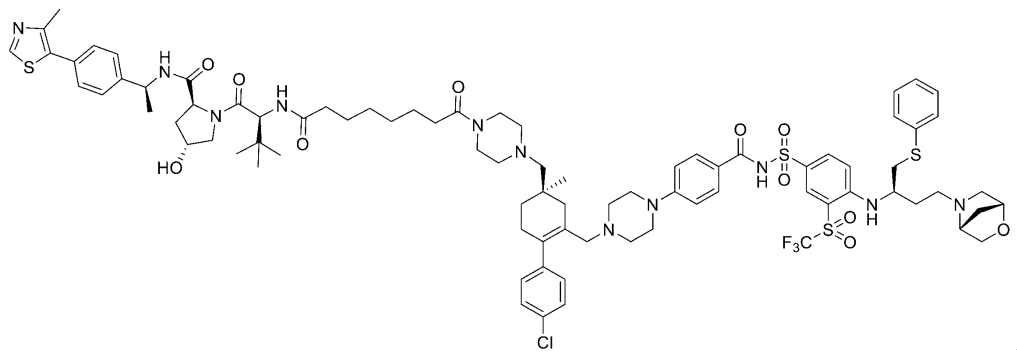


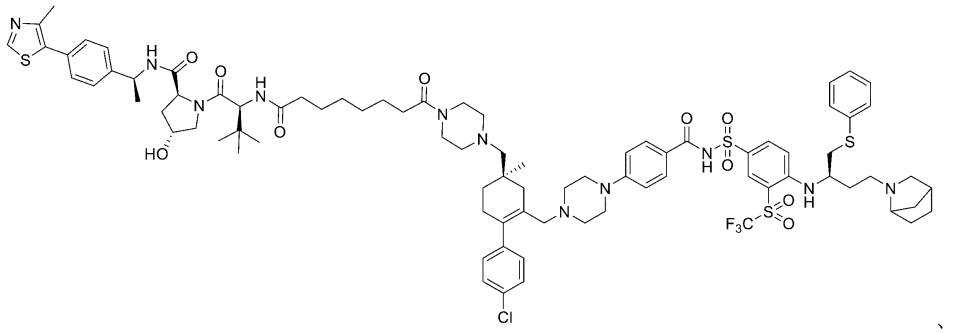


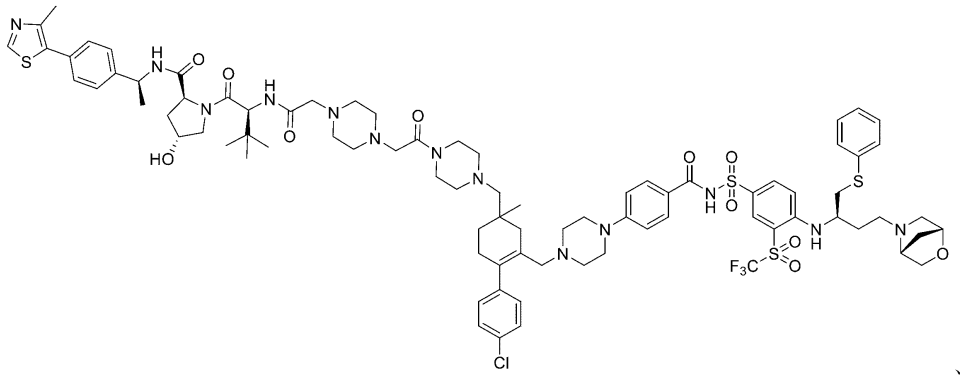


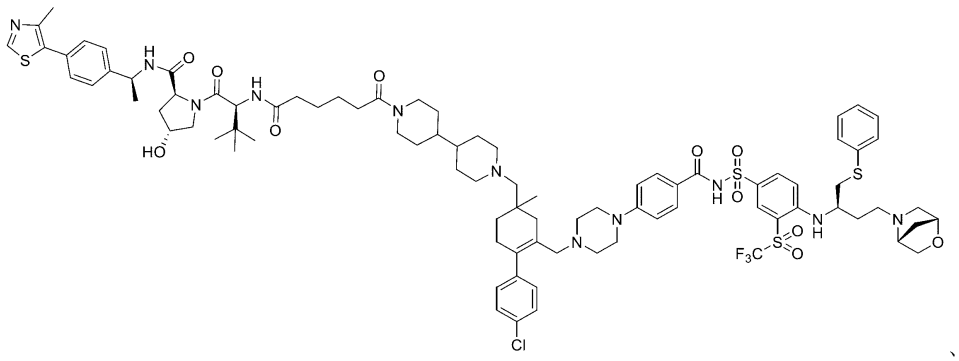


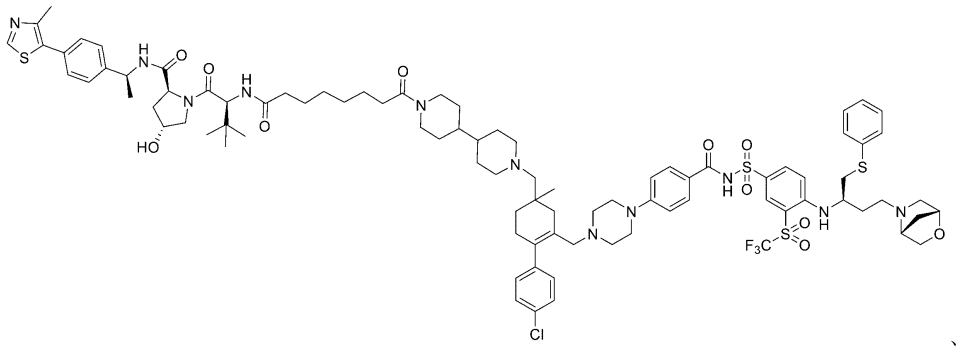


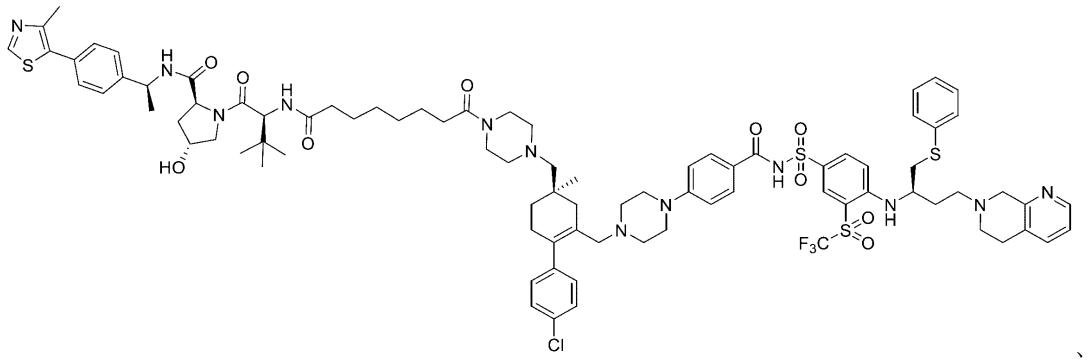




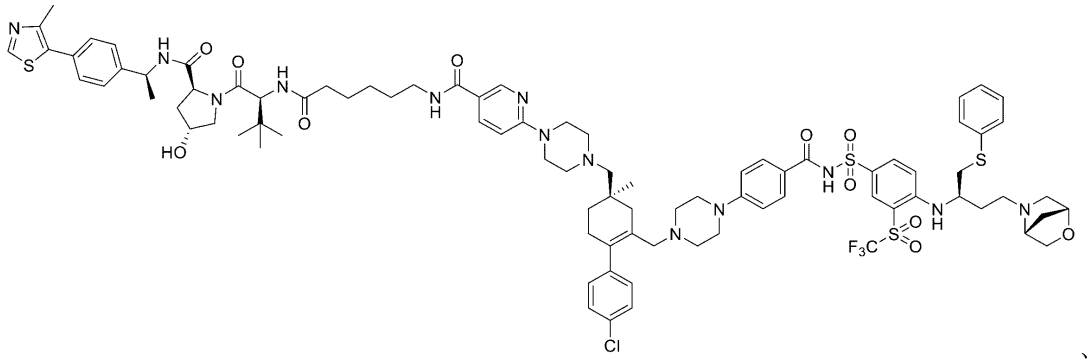




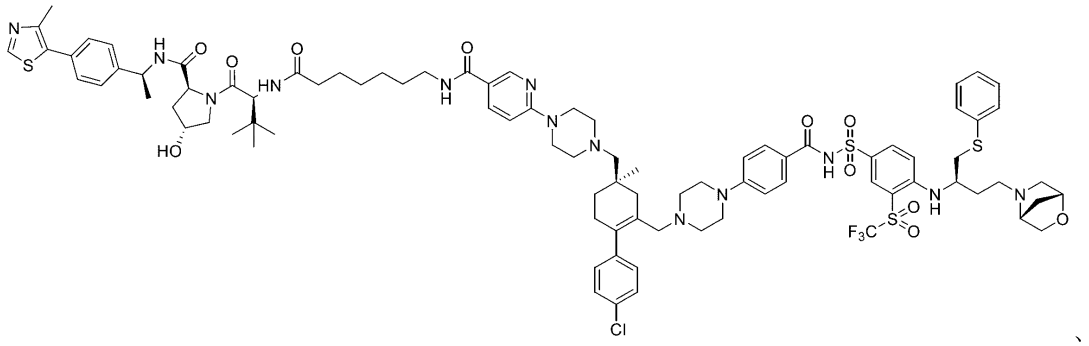




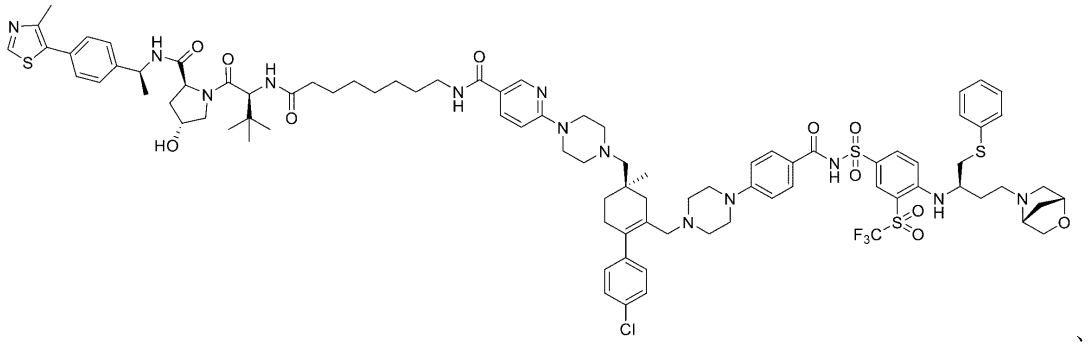
、



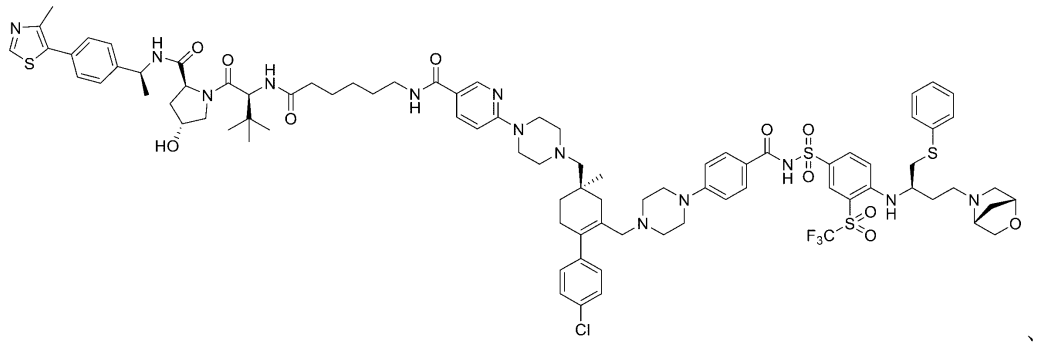
、

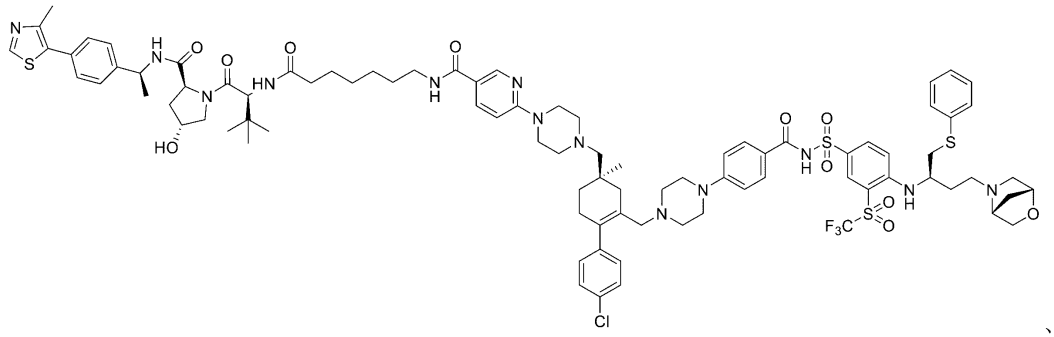


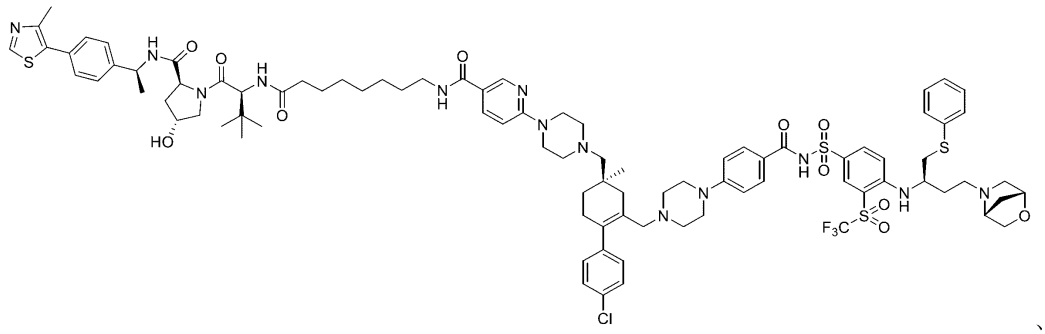
、

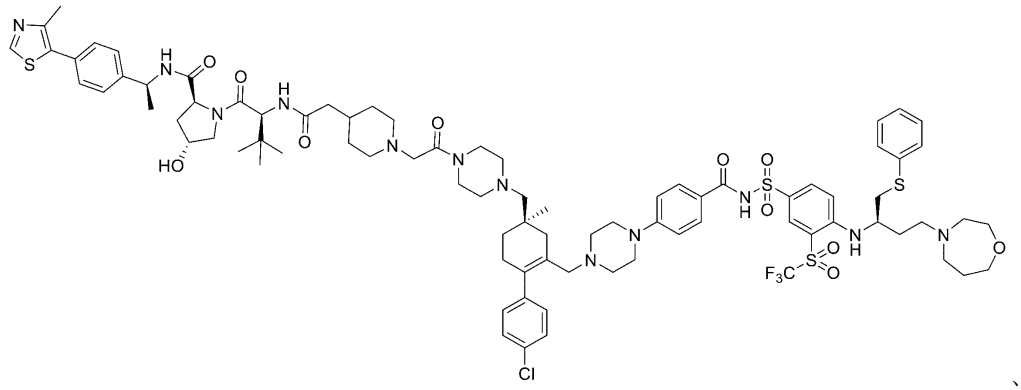


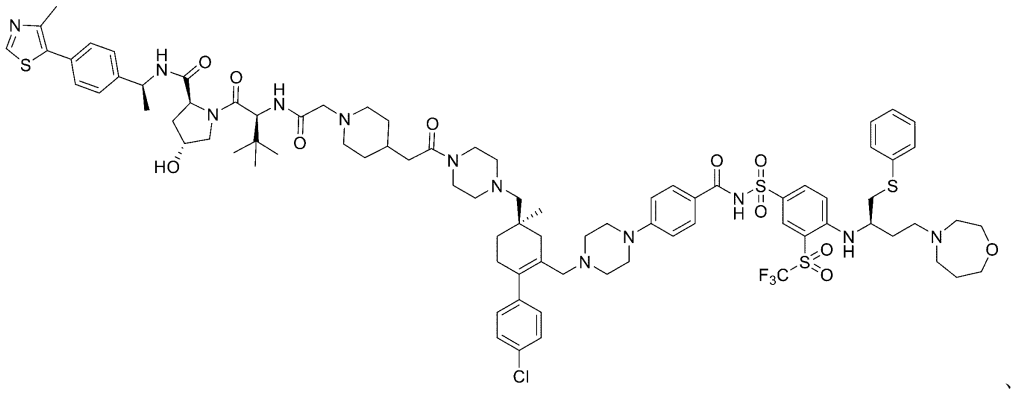
、

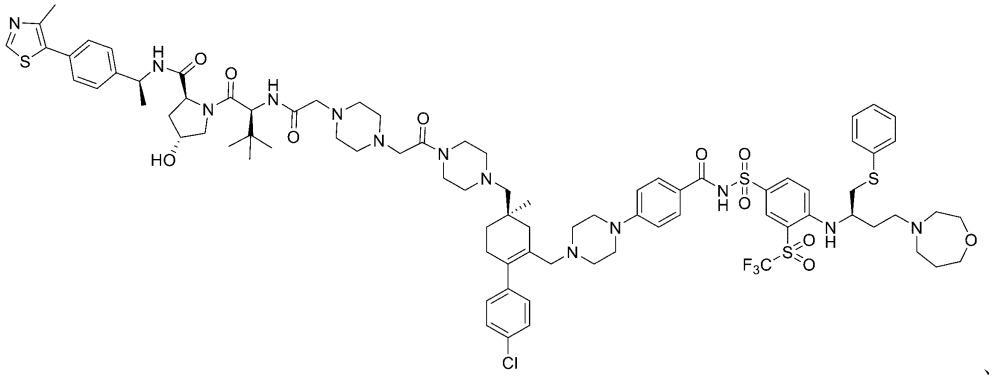


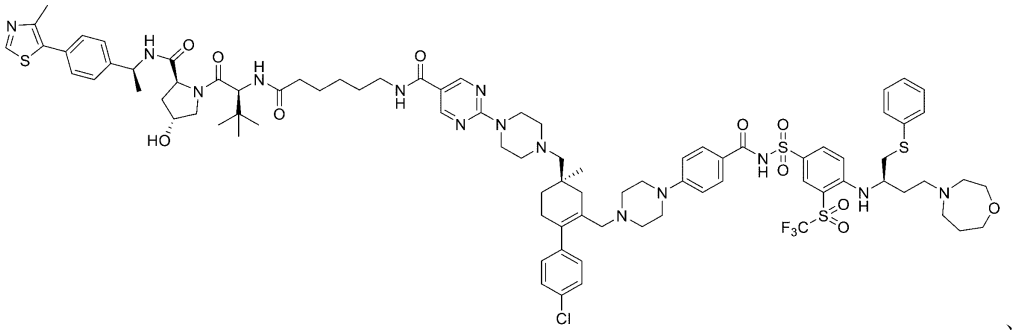


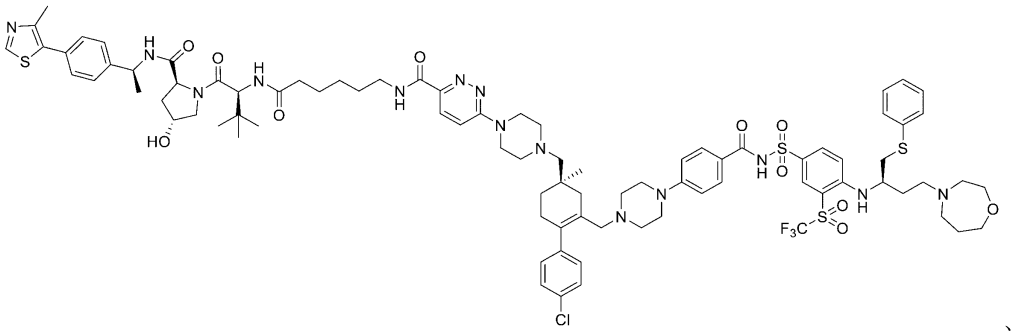


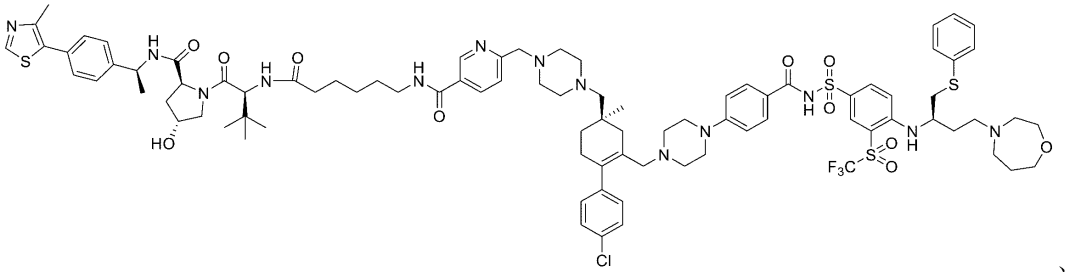




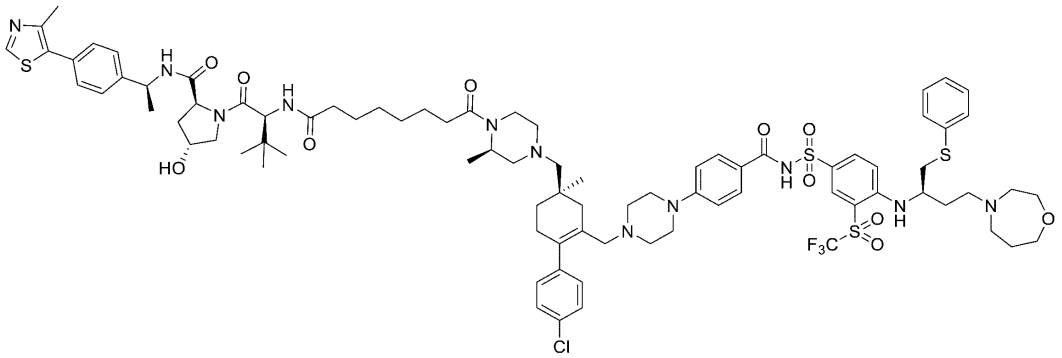




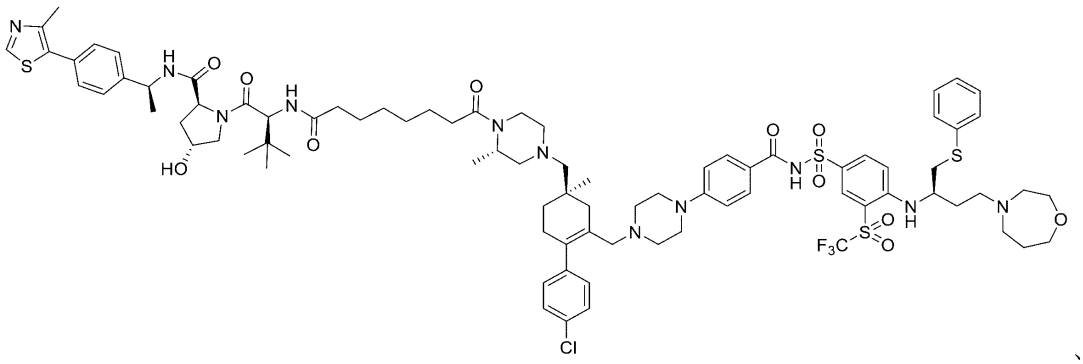




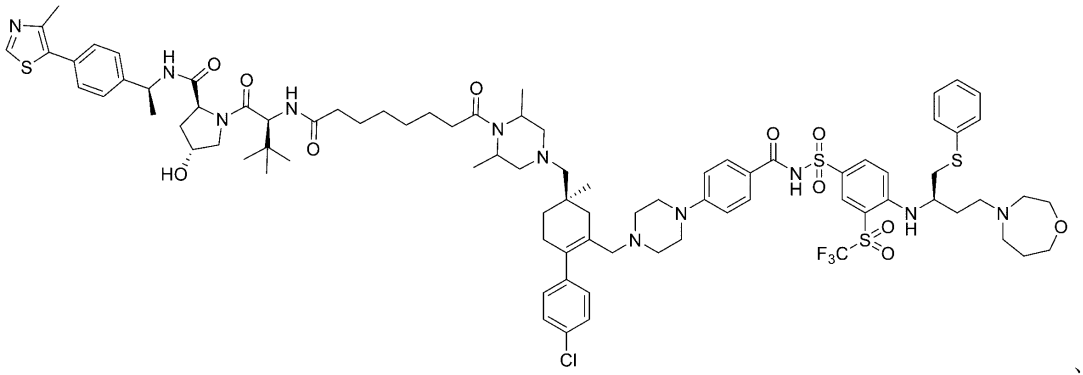
、



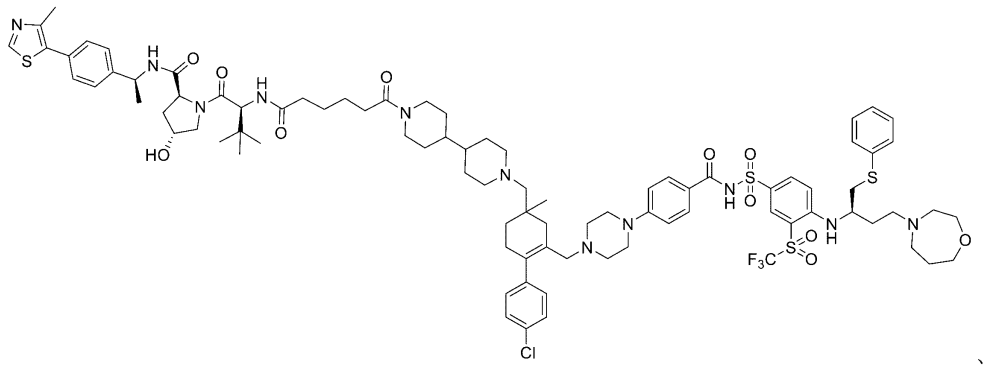
、

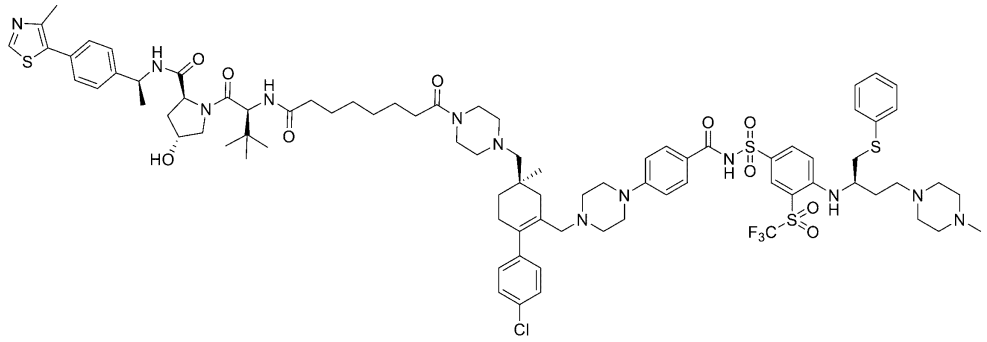


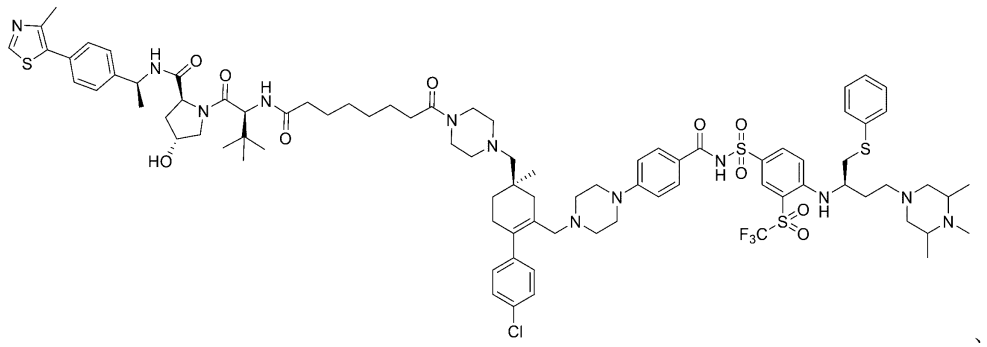
、

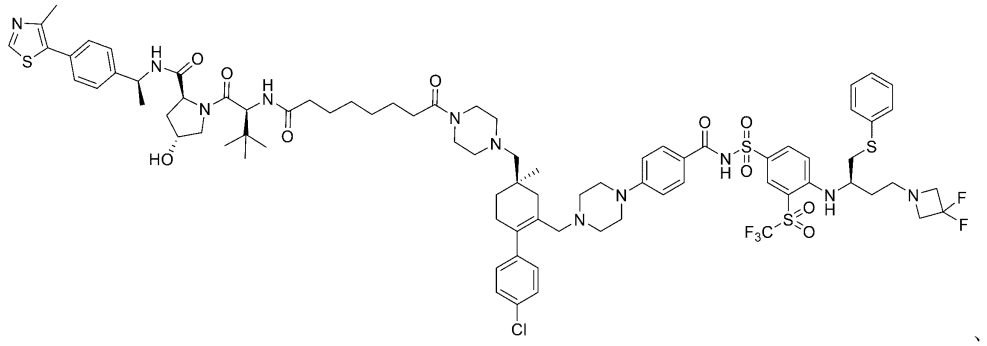


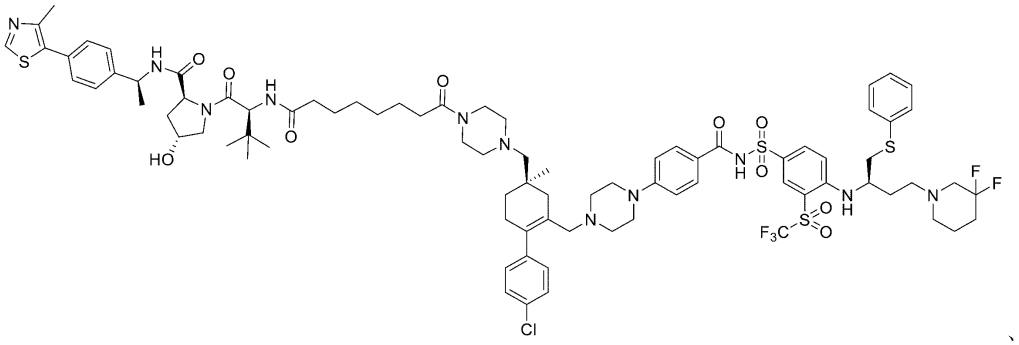
、



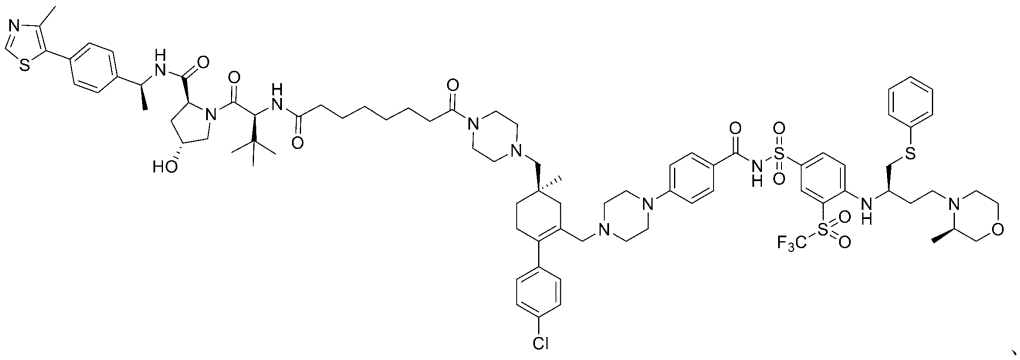




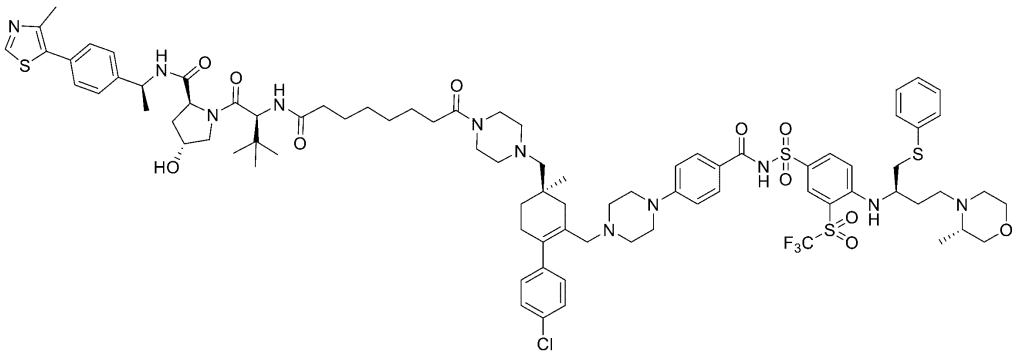




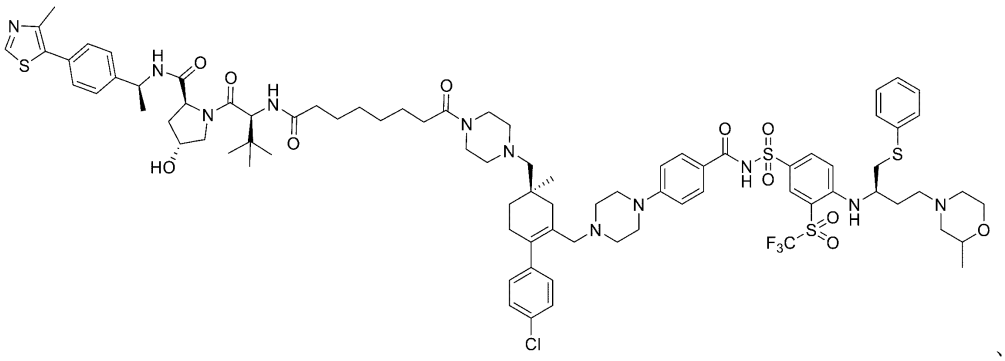
、



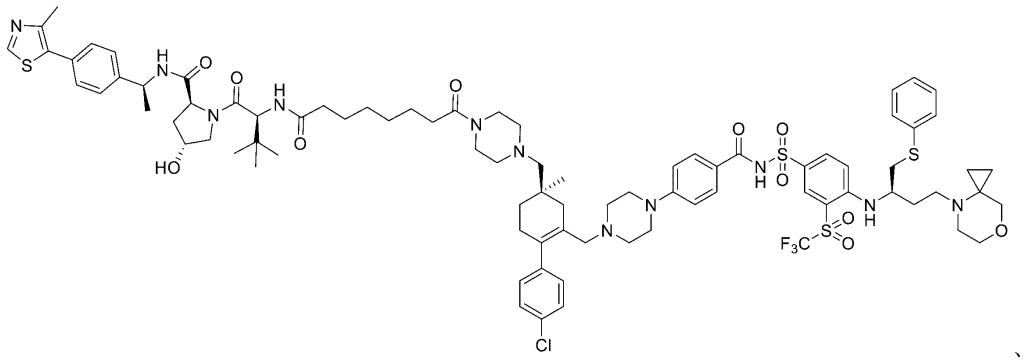
、

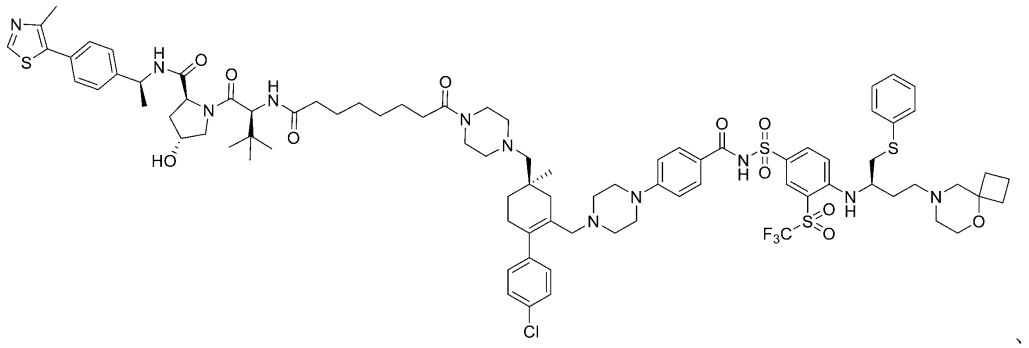


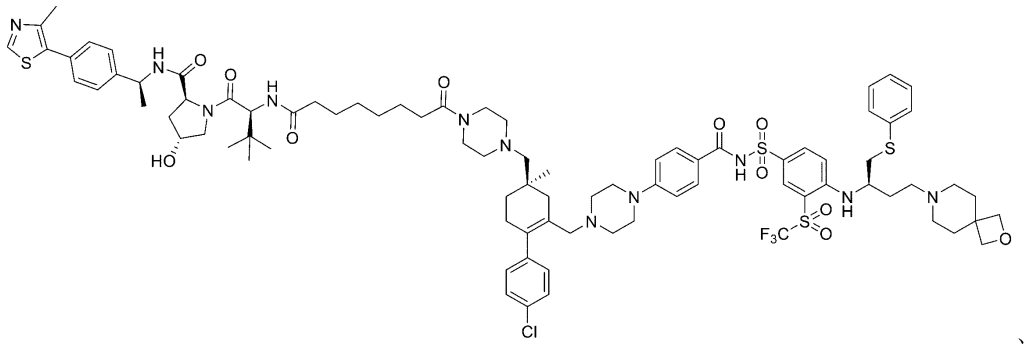
、

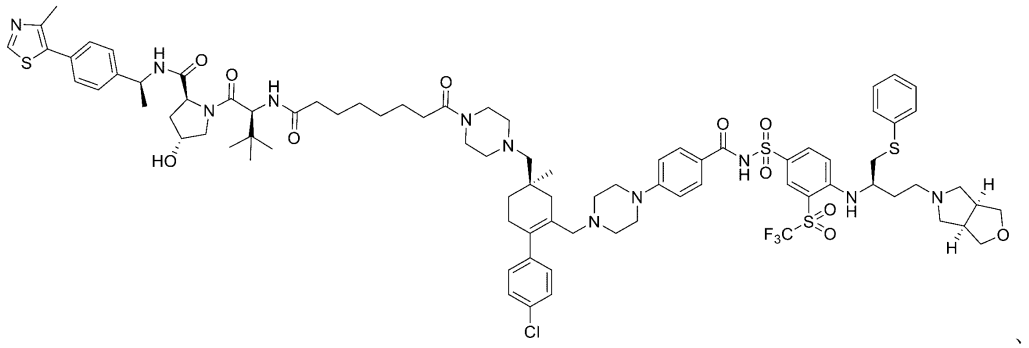


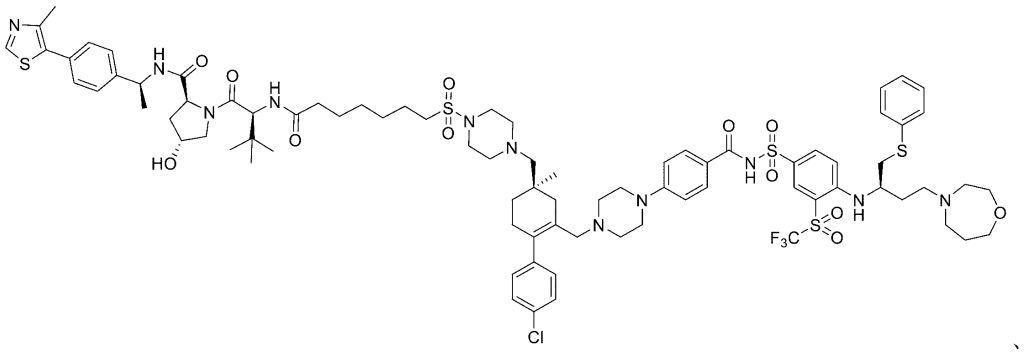
、

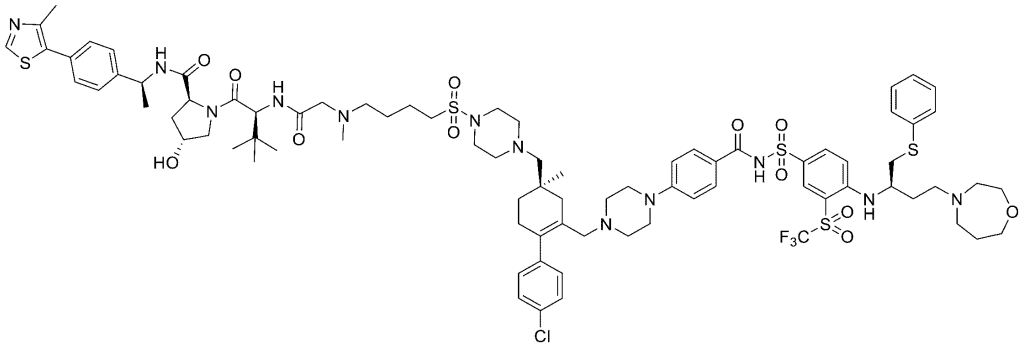


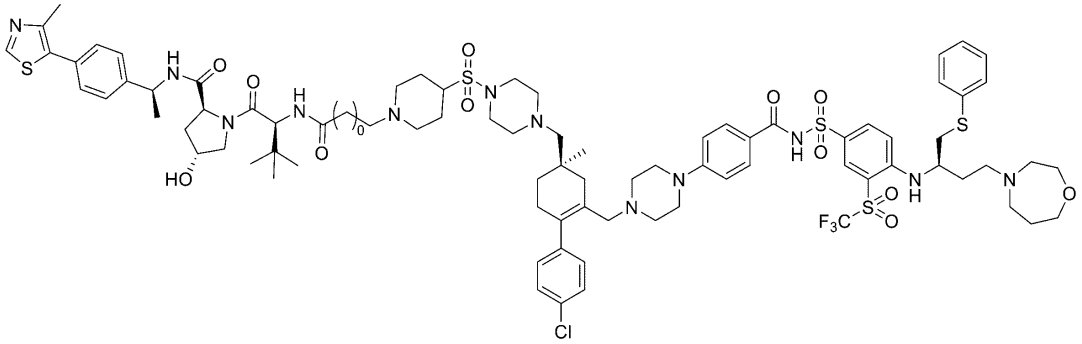


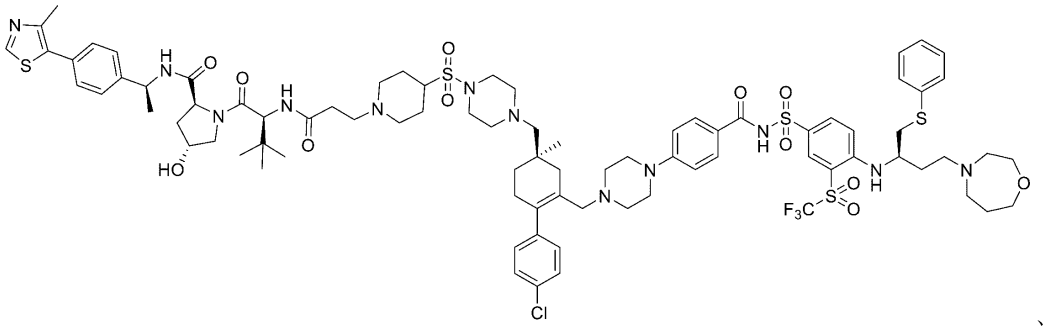


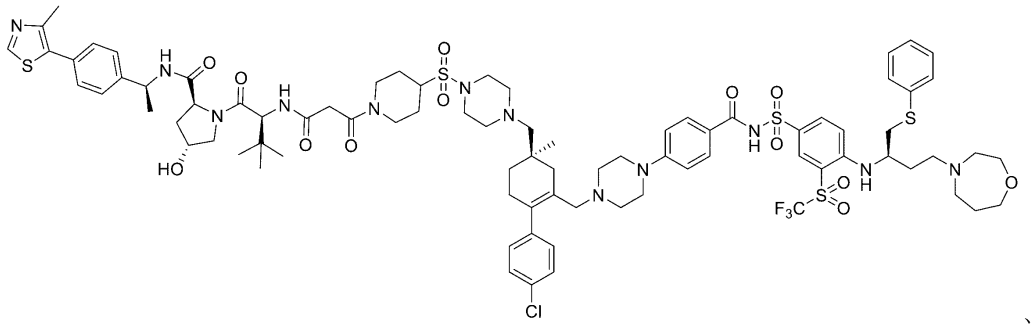


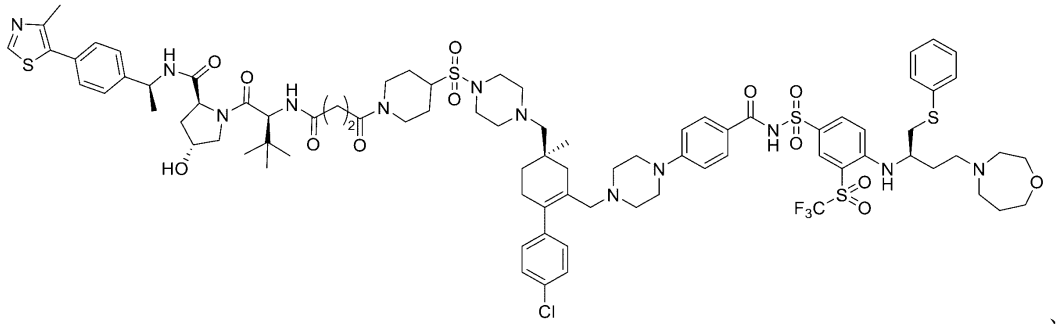


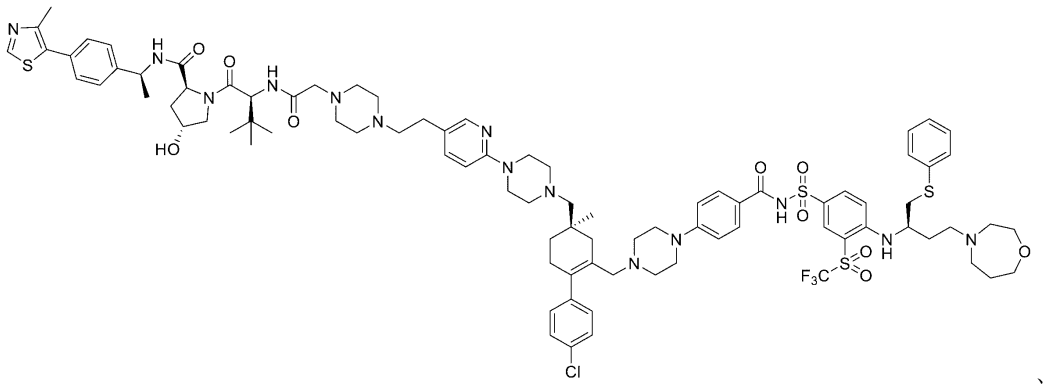


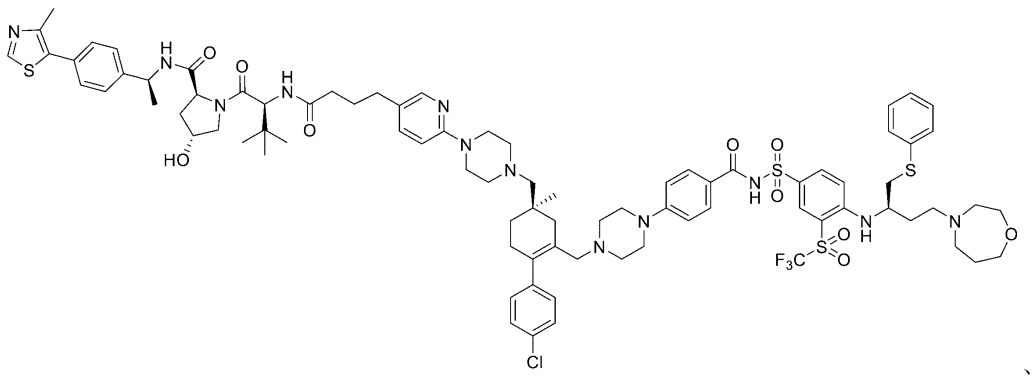


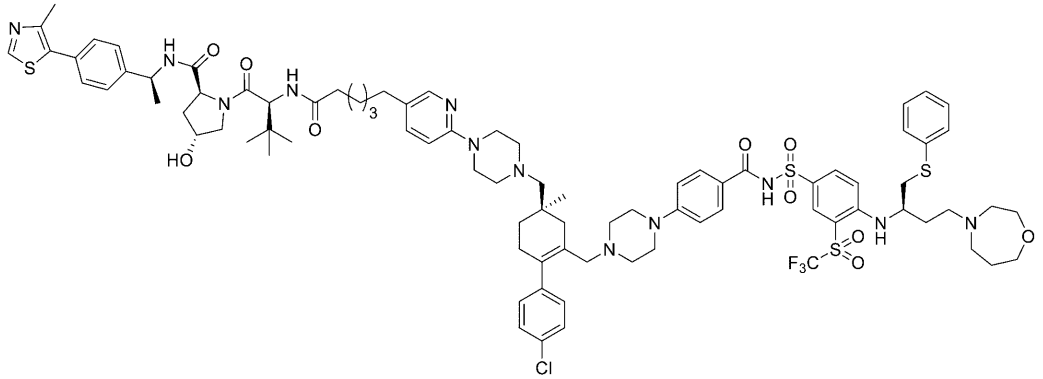




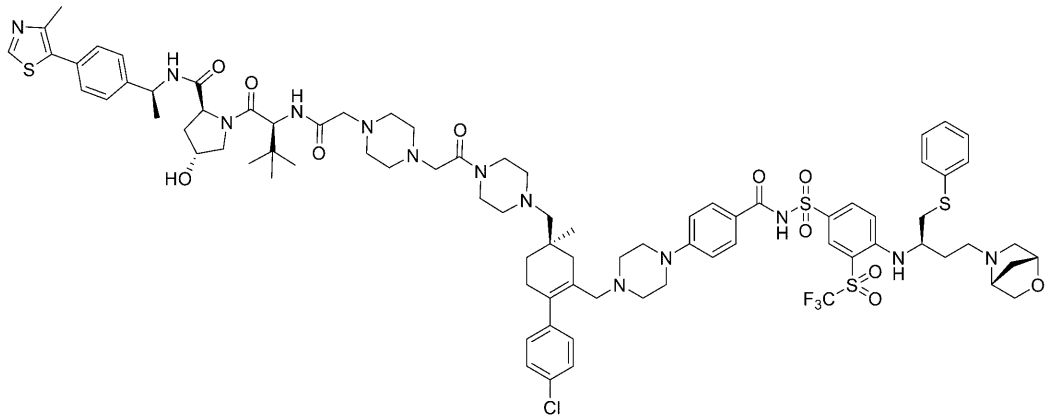








もしくは



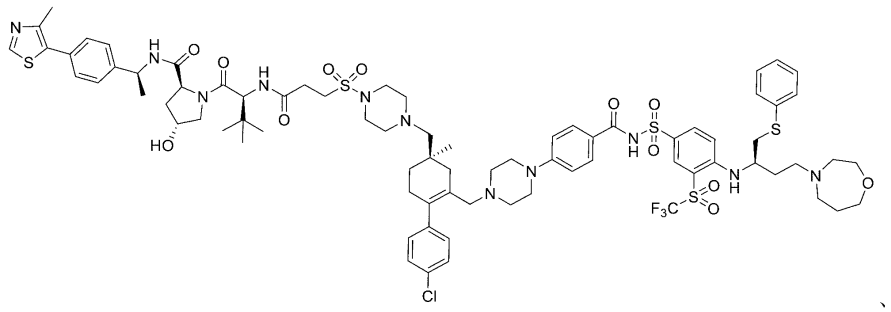
、

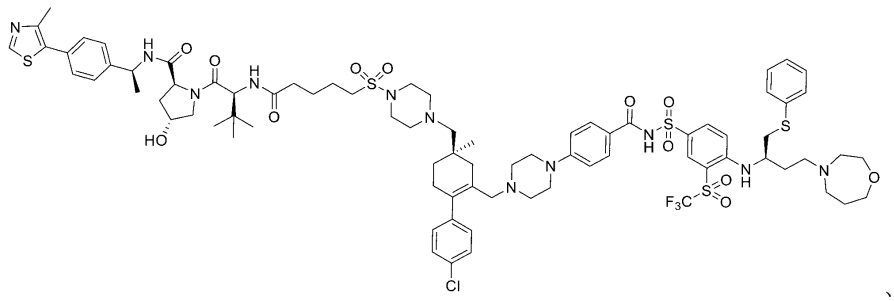
またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

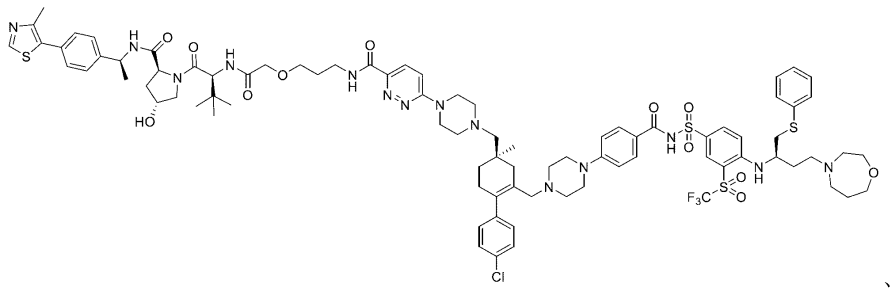
【請求項３１】

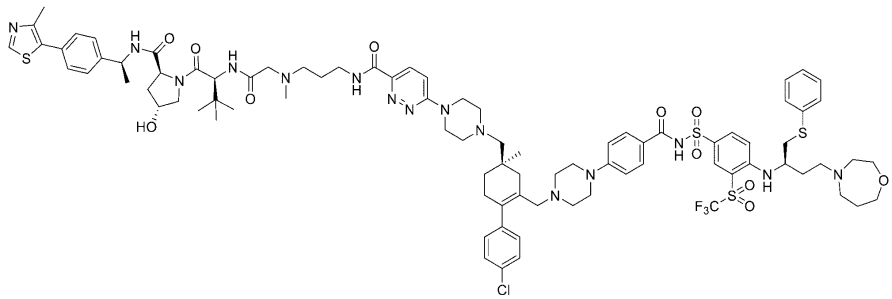
前記化合物が、

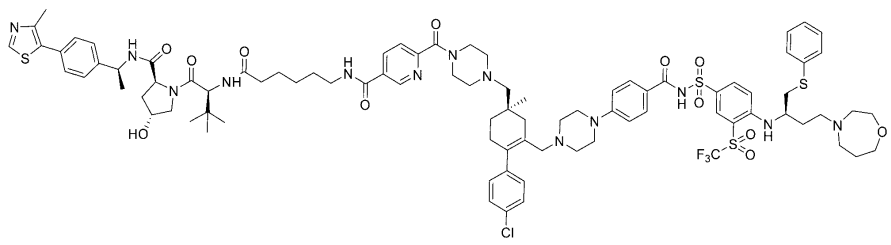
【表２】

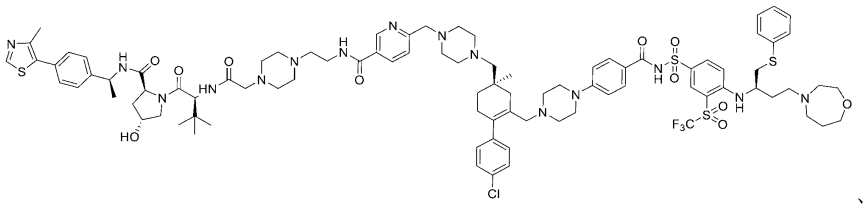

、


、

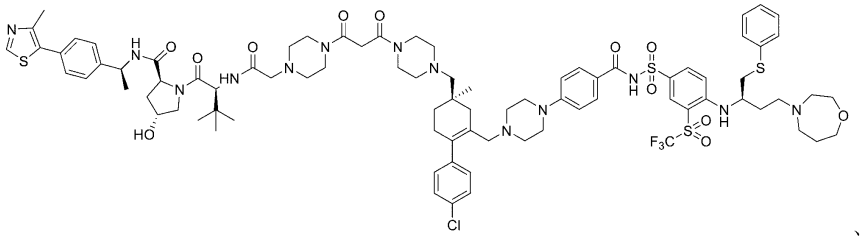

、


、

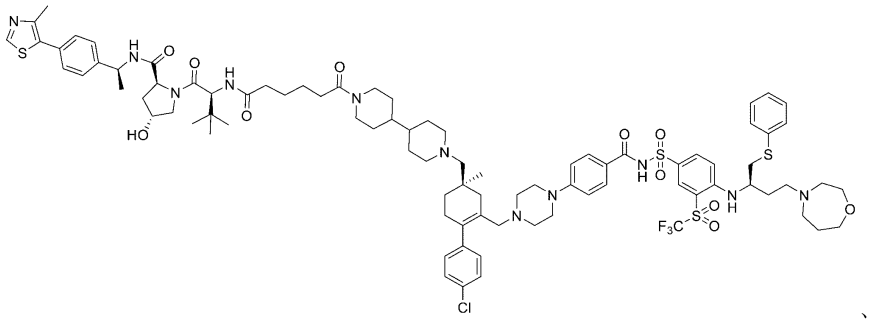

、



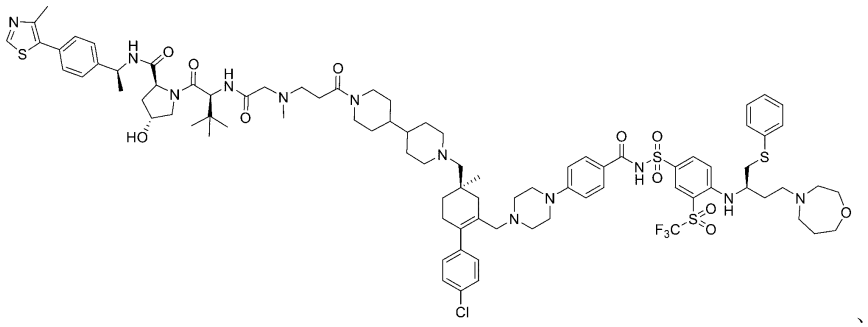
、



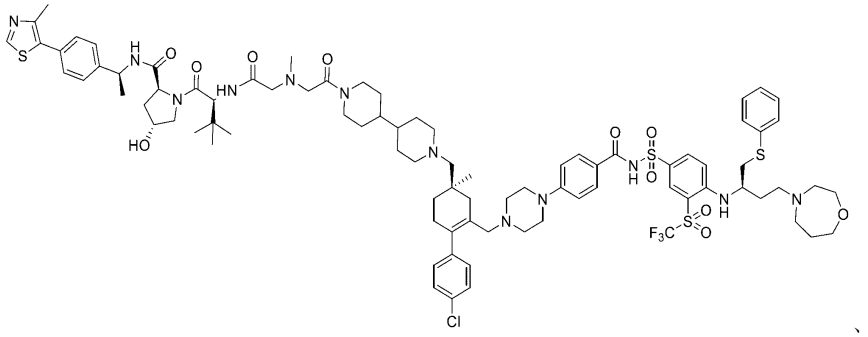
、



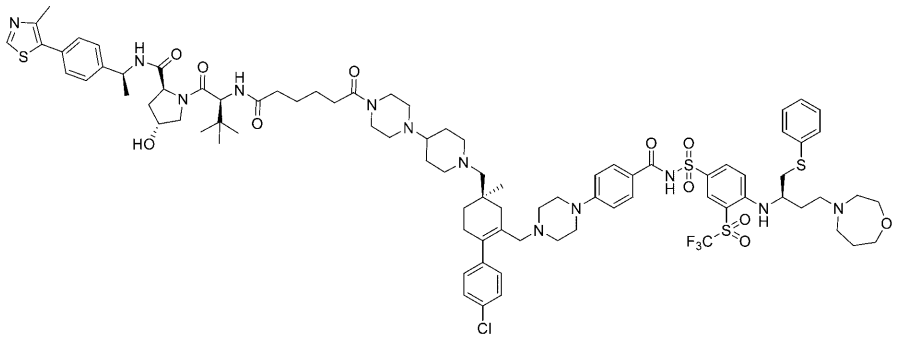
、



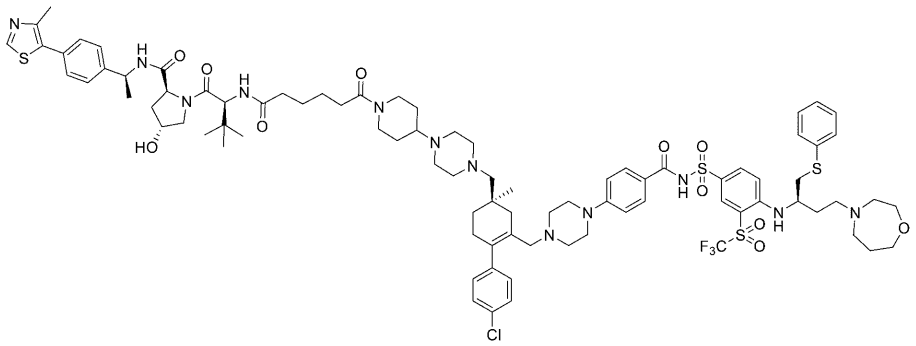
、



、



もしくは



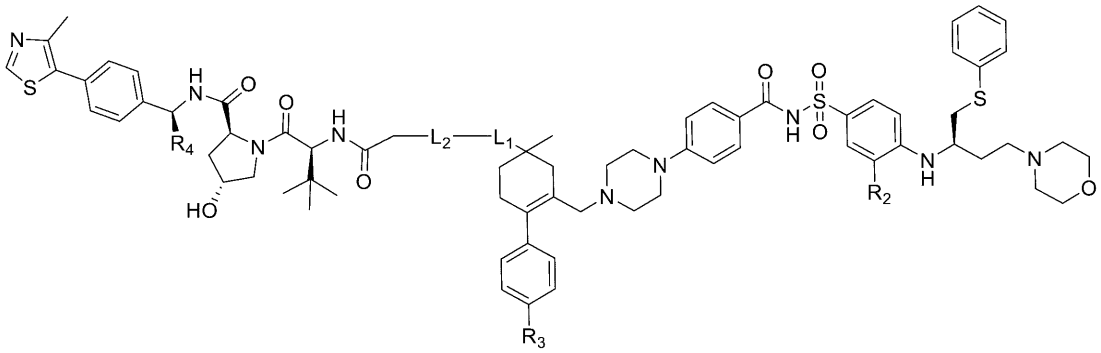
、

またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３２】

式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化４８】



式（ＩＩ）、

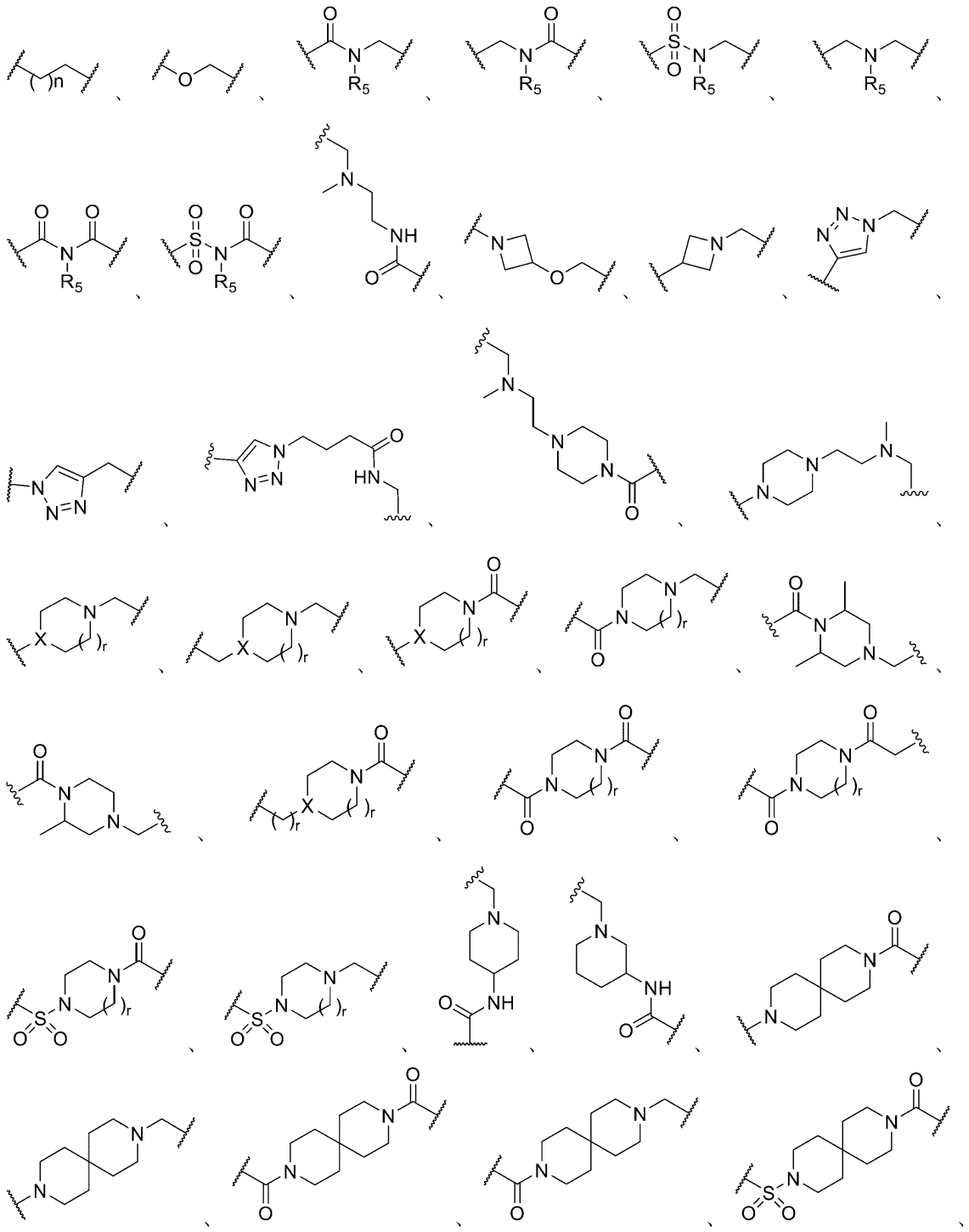
（式中、Ｒ２は、ＮＯ２、ＳＯ－２ＣＦ３またはＳＯ２ＣＦ２Ｃｌであり、

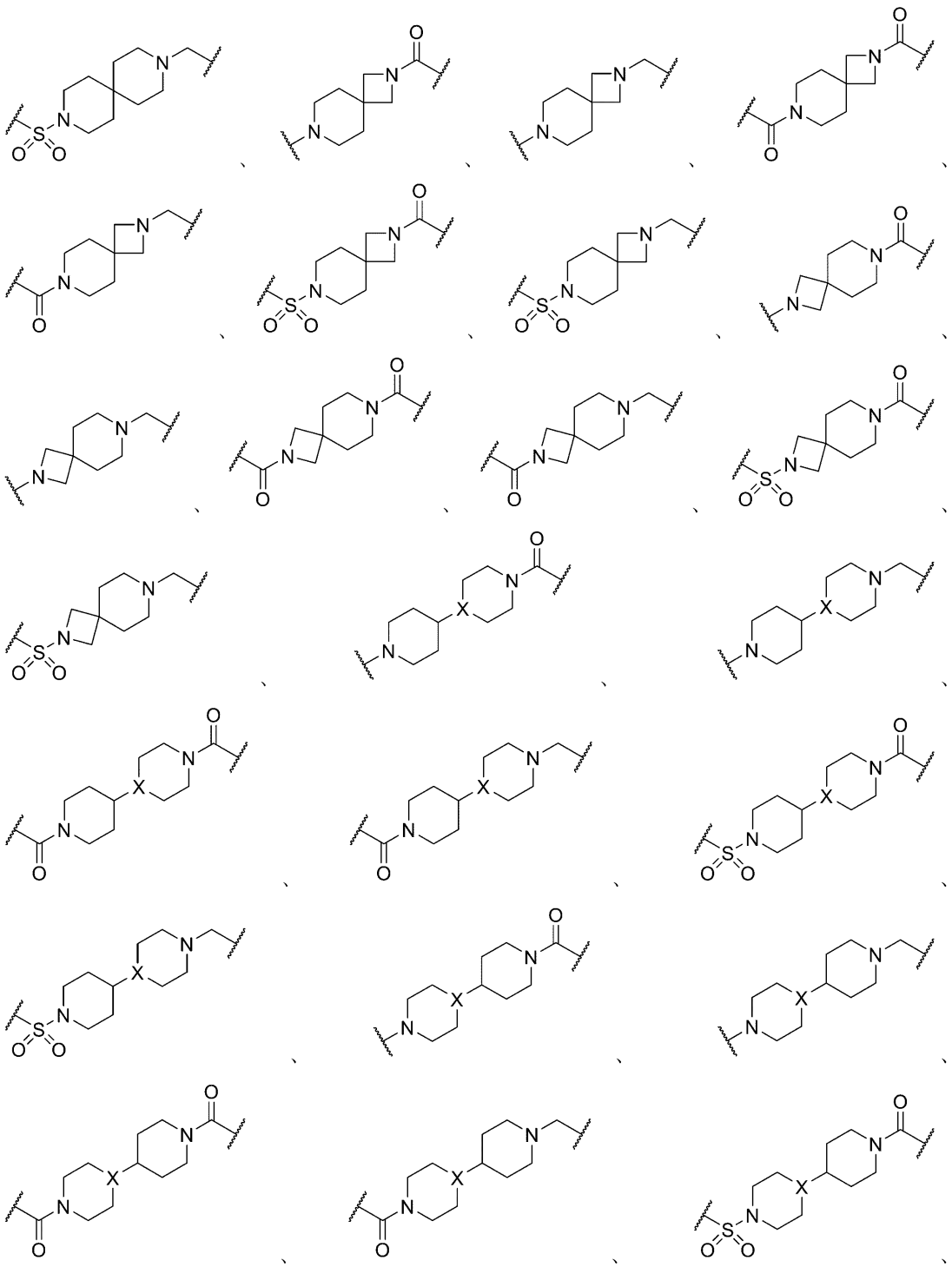
Ｒ３は、Ｃｌ、Ｆ、ＣＦ２Ｈ、ＣＦＨ２またはＣＦ３であり、

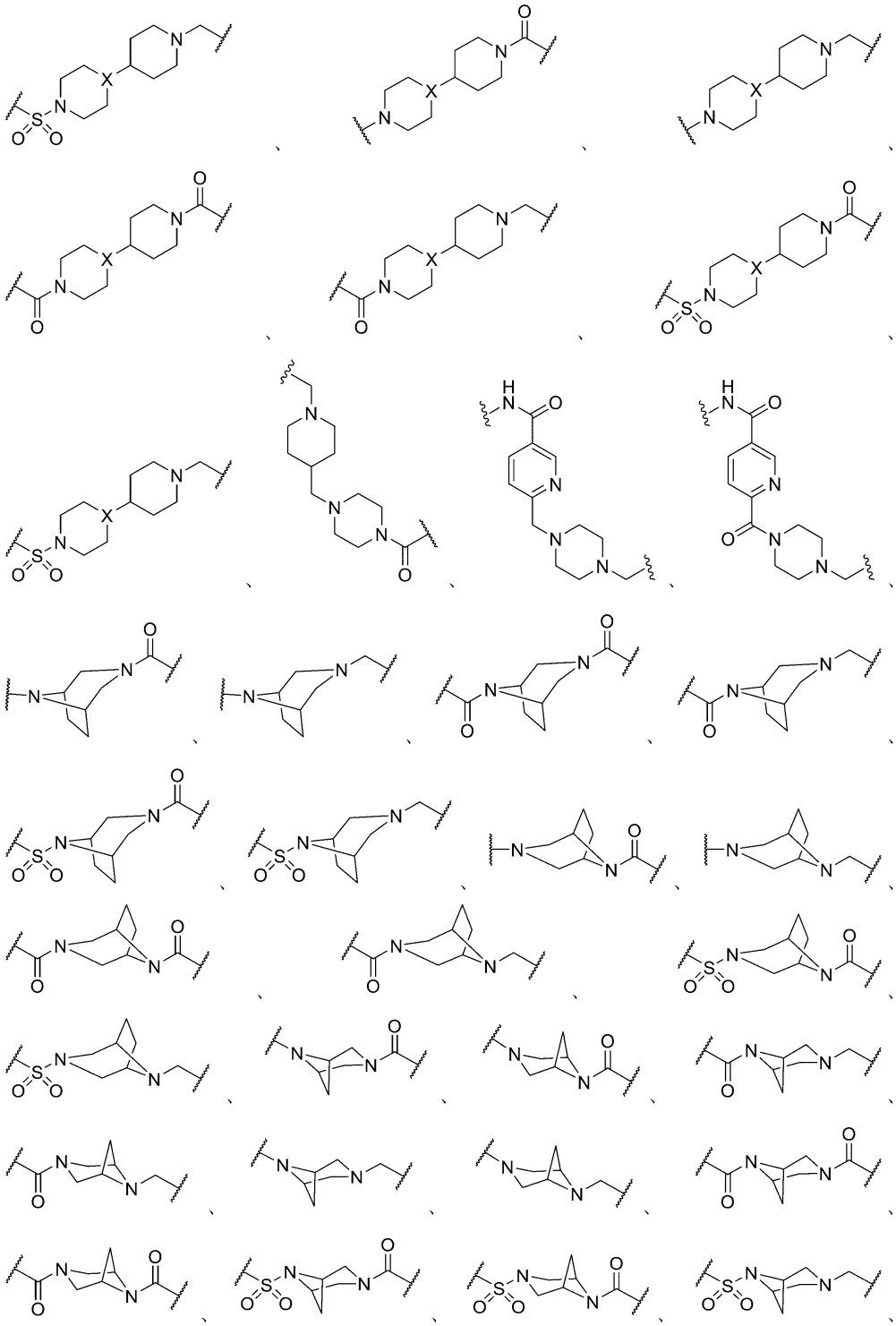
Ｒ４は、ＨまたはＣＨ３であり、

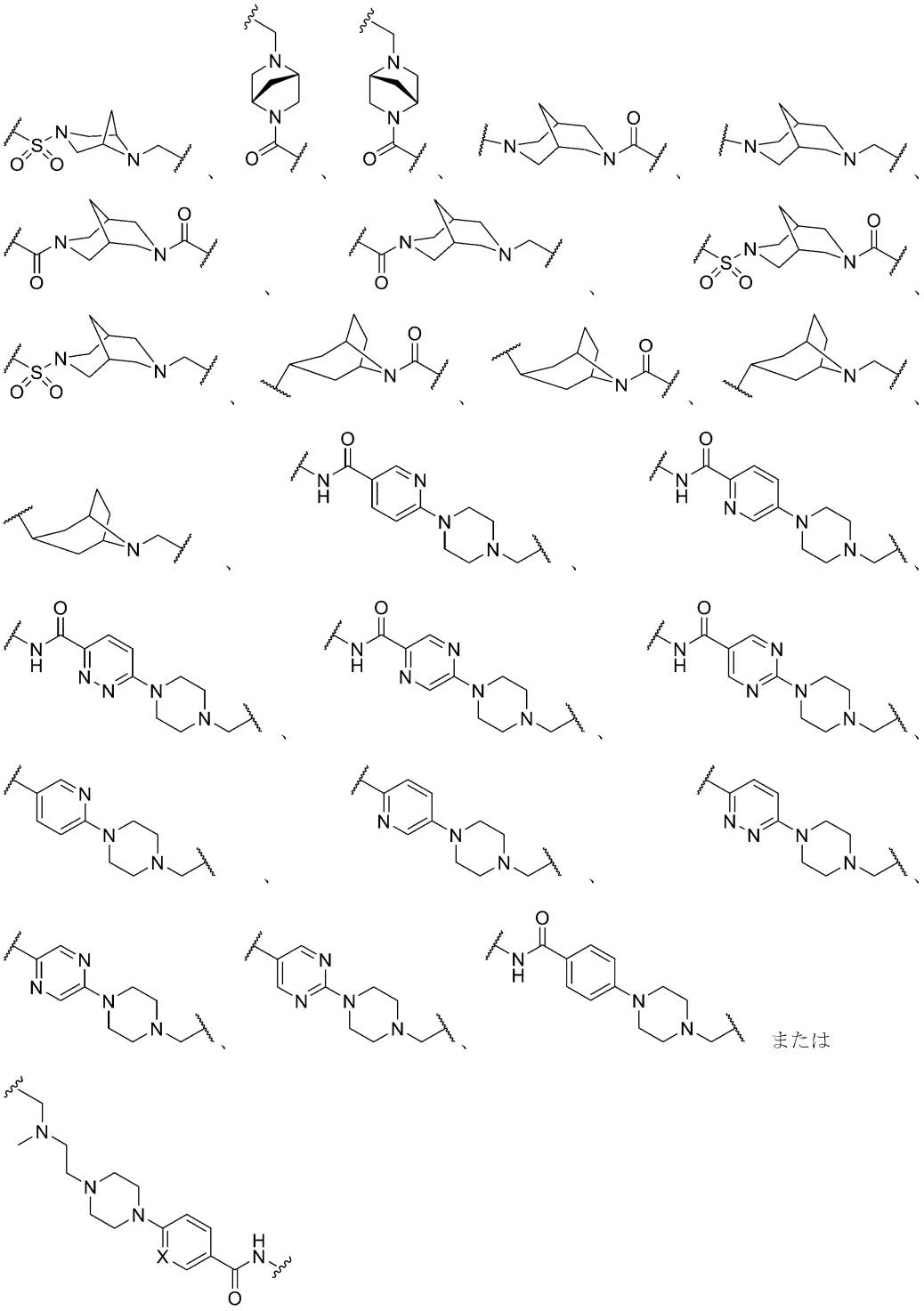
Ｌ１は、

【化４９】







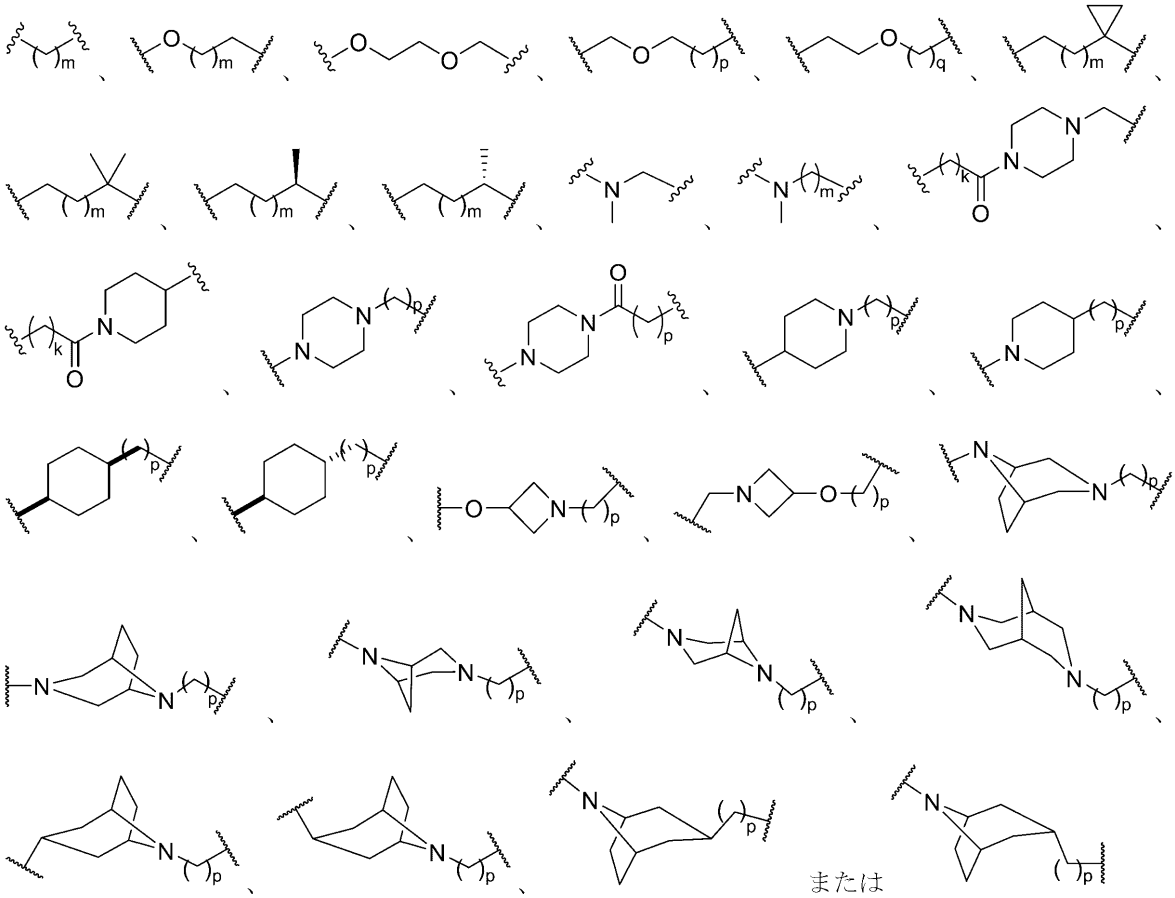


または

であり、

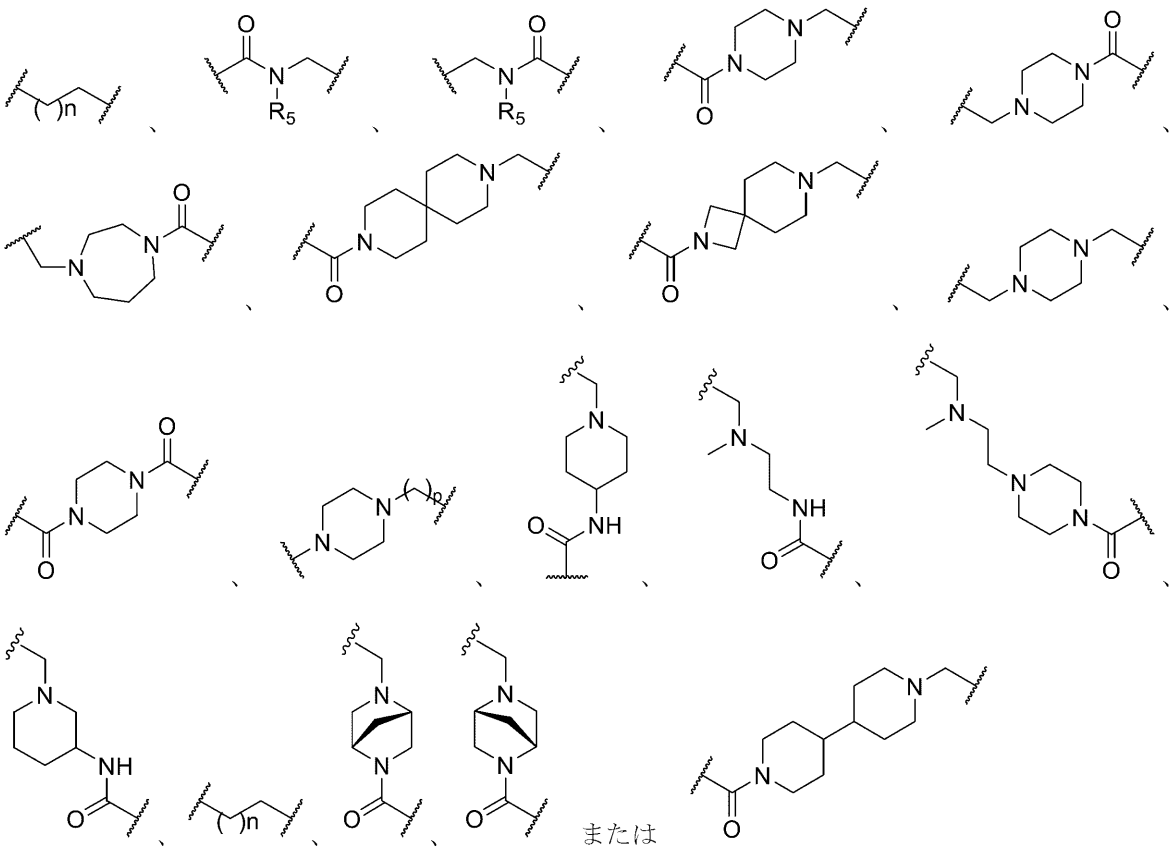
L_2は、結合、

【化５０】



であり、
各Ｘは、独立して、ＣＨまたはＮであり、
各ｋは、独立して、０、１、２、３、４、５または６であり、
各ｍは、独立して、２、３、４、５、６または７であり、
各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０であり、
各ｐは、独立して、０、１、２、３または４であり、
各ｑは、独立して、１、２または３であり、
各ｒは、独立して、１または２であり、
R_5は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルであり、
ただし、R_2が$SO-_2CF_3$であり、L_1が

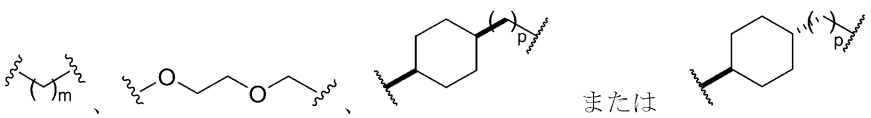
【化５１】



または

である場合、Ｌ$_2$は、結合、

【化５２】



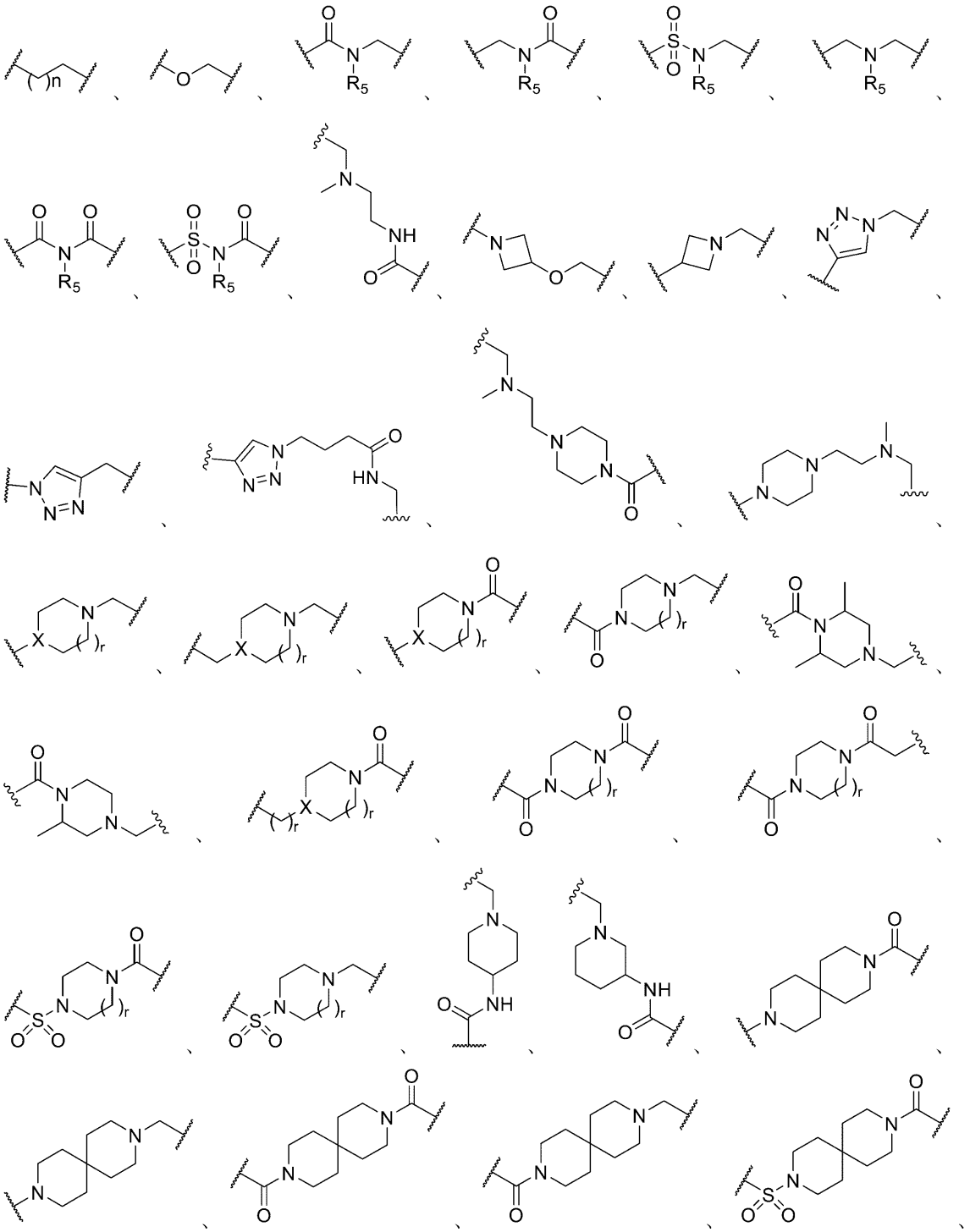
または

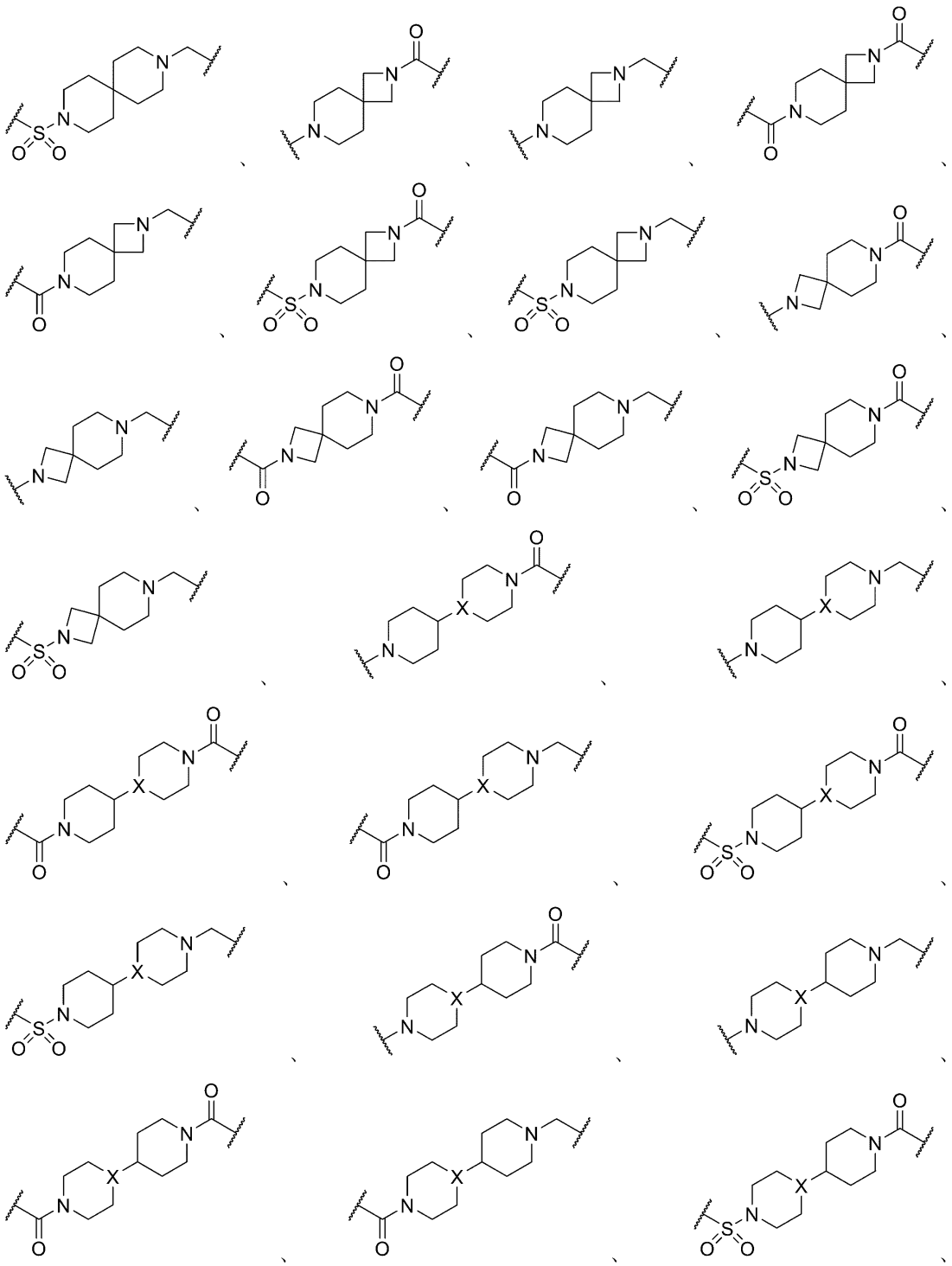
ではない）。

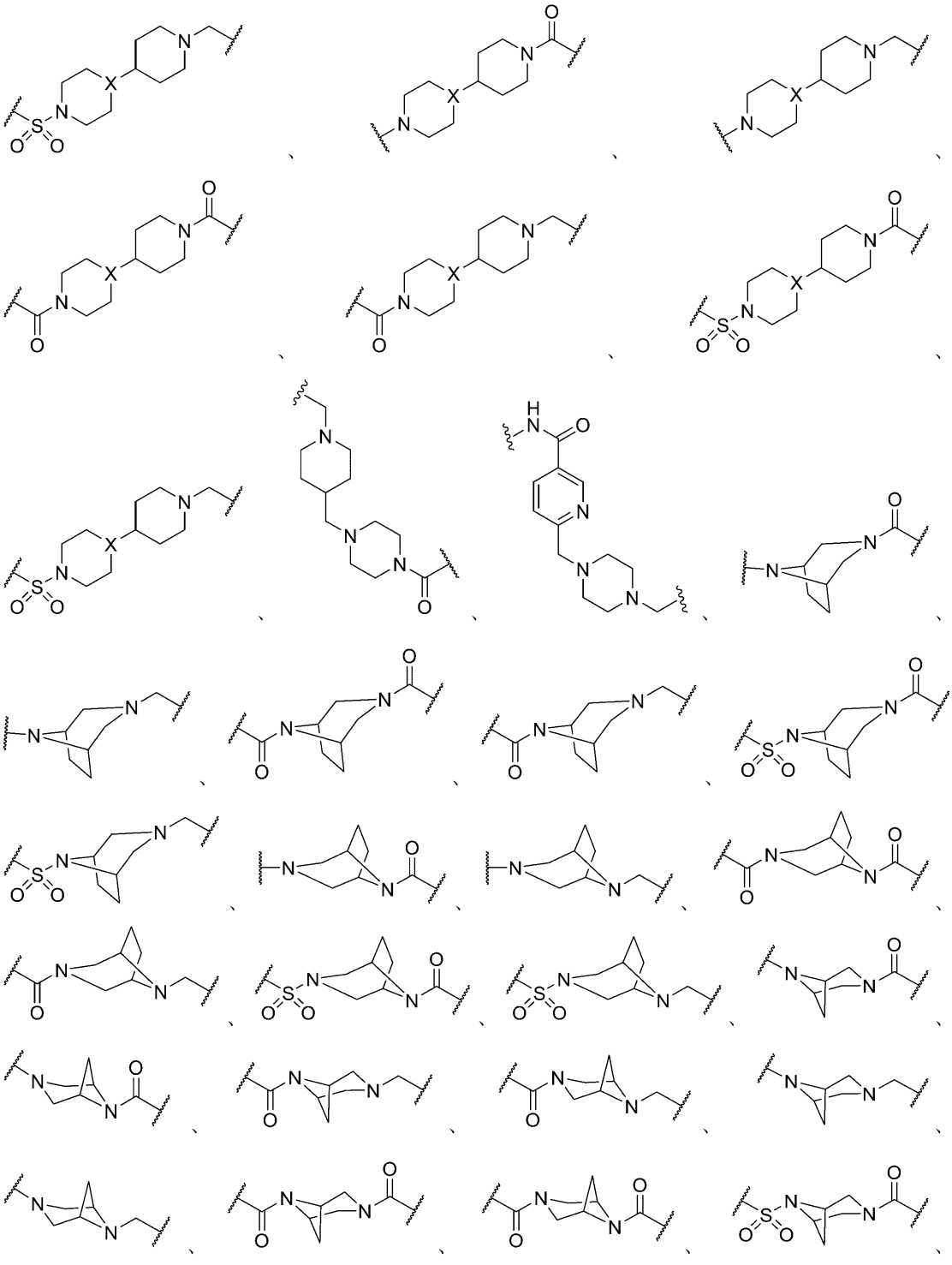
【請求項３３】

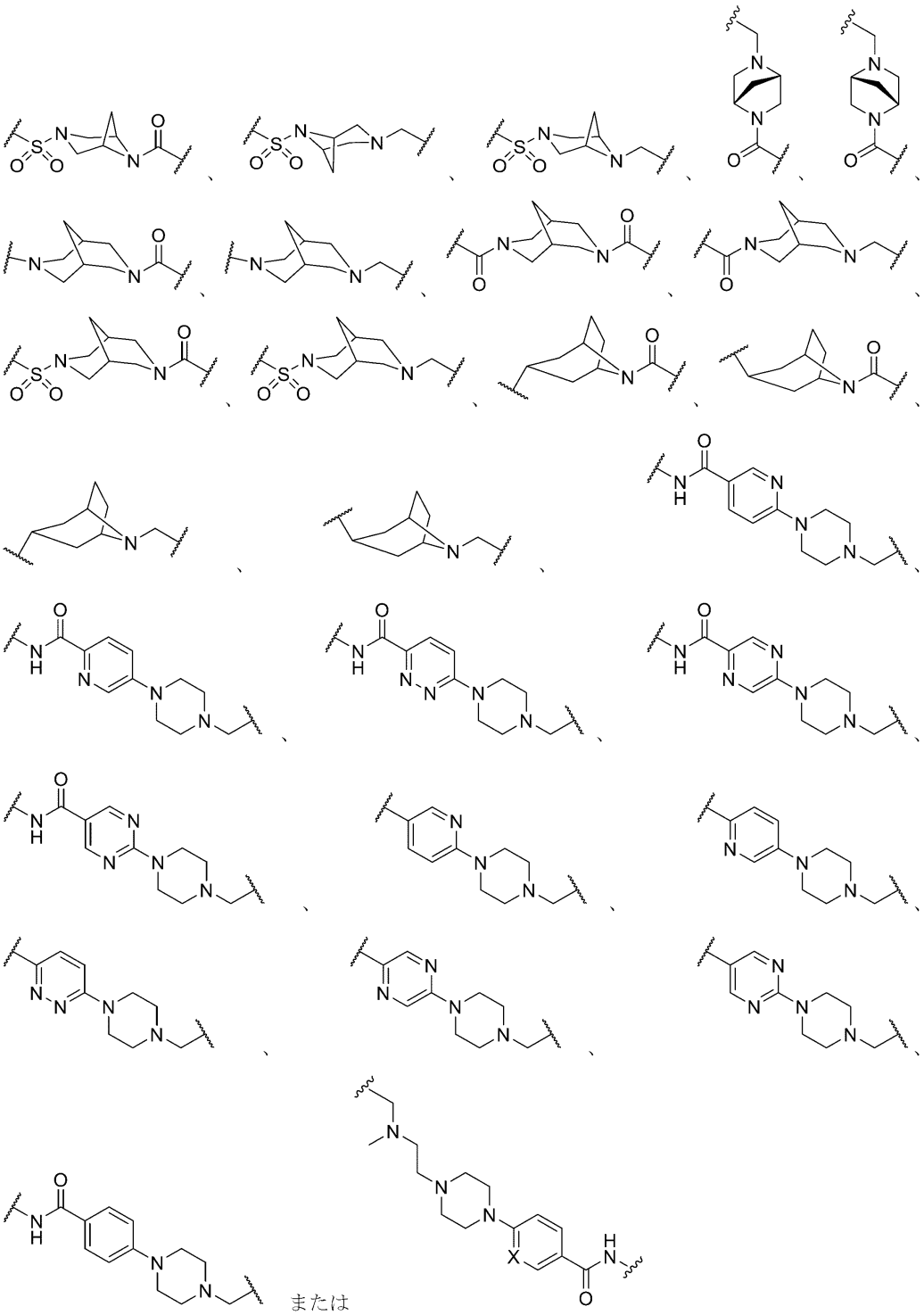
Ｌ$_1$が

【化５３】



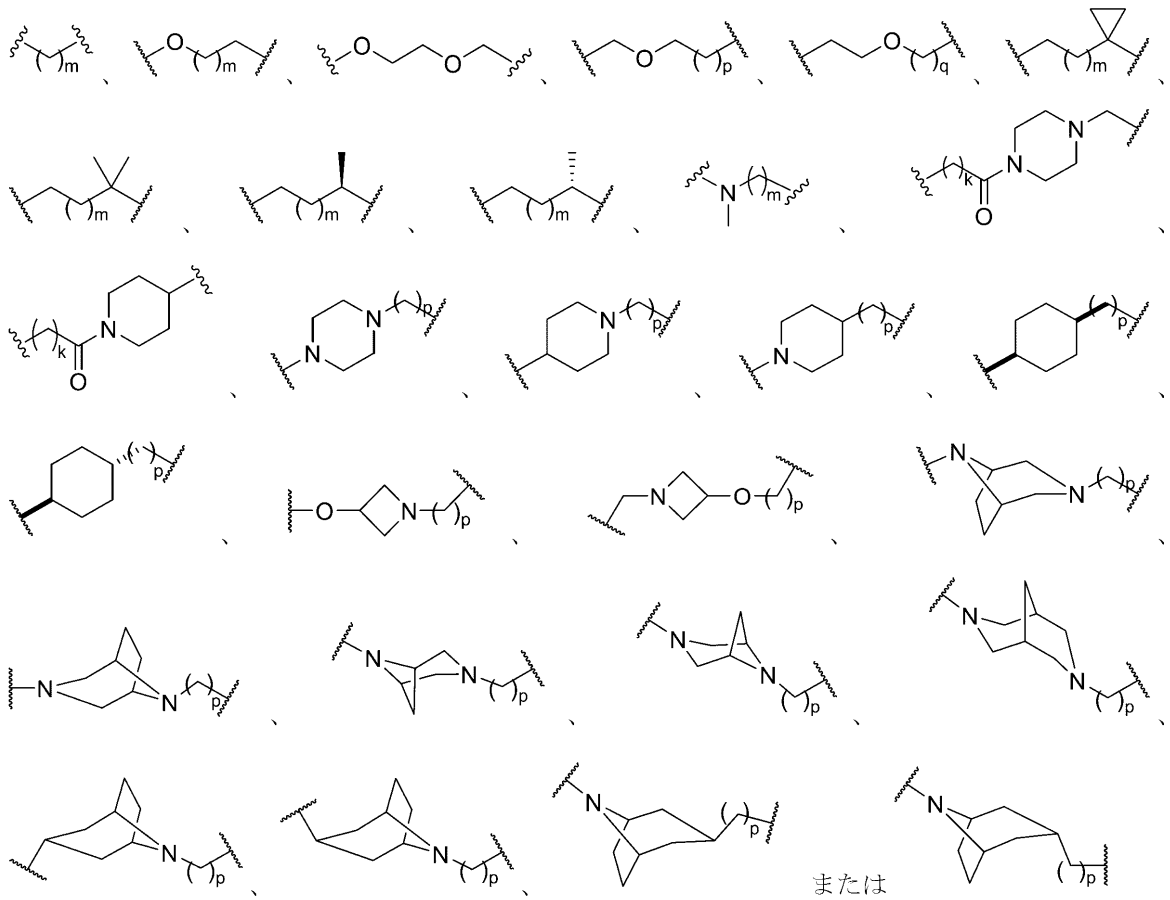






であり、
L_2が結合、

【化５４】

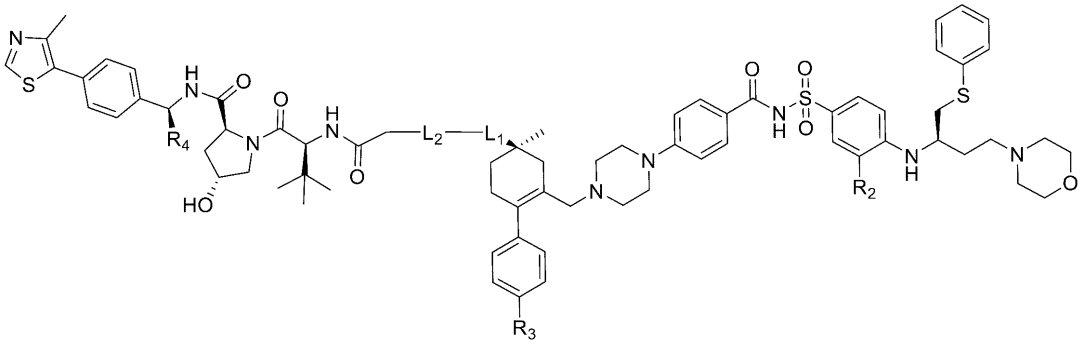


である、請求項３２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３４】

前記化合物が、以下の式のものである、請求項３２もしくは３３に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化５５】

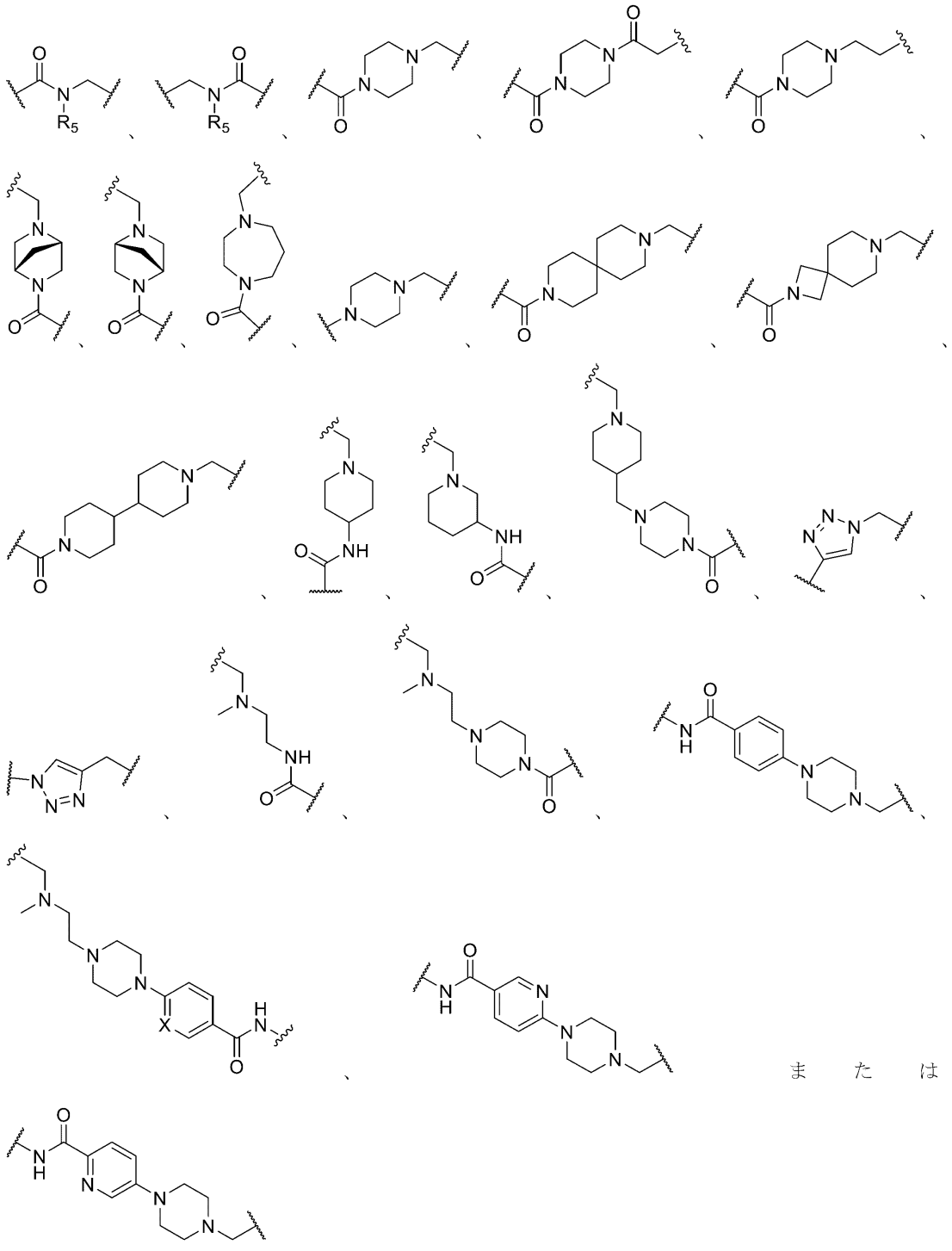


式（ＩＩ－Ａ）。

【請求項３５】

Ｌ１が

【化５６】

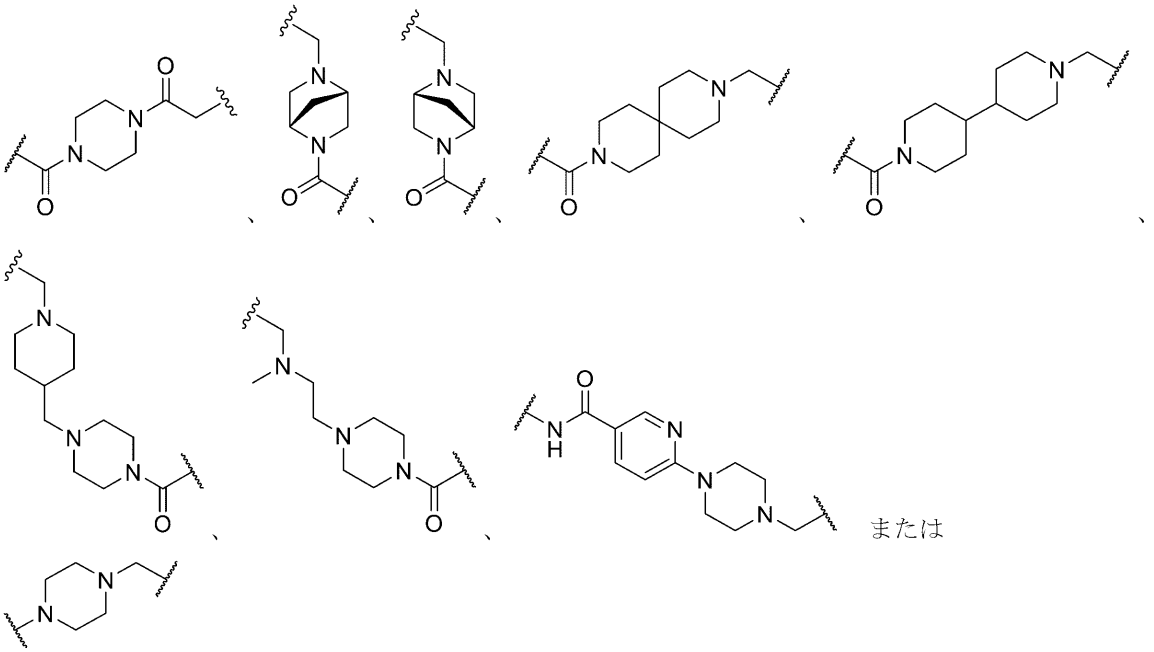


である、請求項３２～３４のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３６】

L_1が

【化５７】

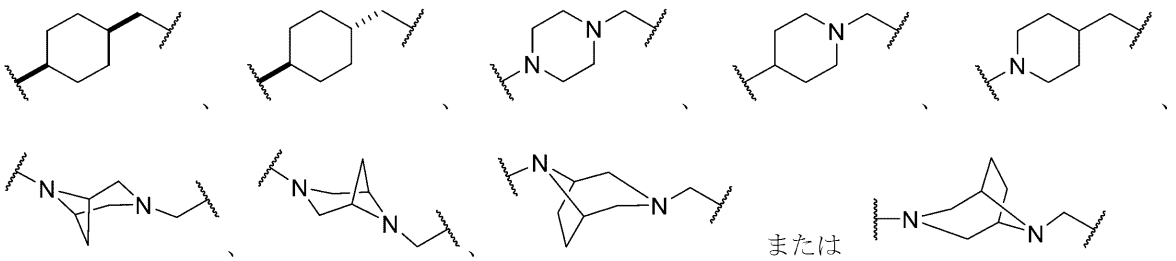


である、請求項３５に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３７】

L_2が

【化５８】

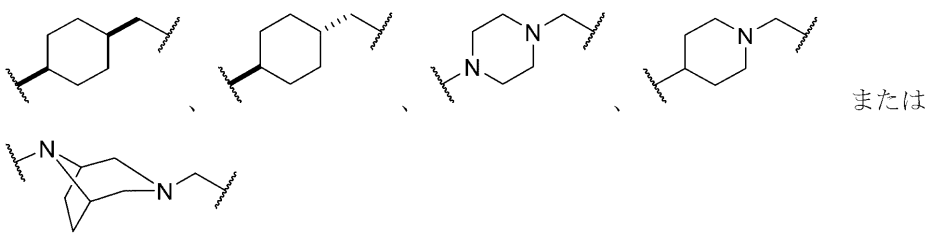


である、請求項３２～３６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３８】

L_2が

【化５９】

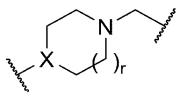


である、請求項３７に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３９】

L_1が

【化６０】

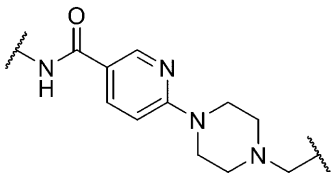


であり、ＸがＮであり、ｒが１である、請求項３２～３４および３７～３８のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４０】

L_1が

【化６１】



であり、L_2が結合または

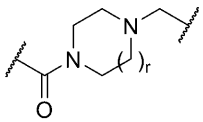
【化６２】

である、請求項３２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４１】

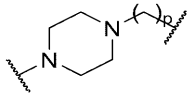
L_1が

【化６３】



であり、L_2が

【化６４】



である、請求項３２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４２】

R_2がNO_2である、請求項３２～４１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される塩。

【請求項４３】

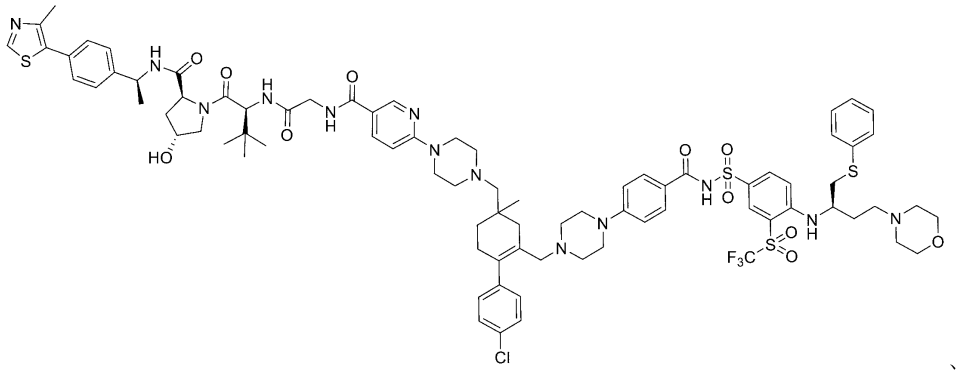
R_2が$SO-_2CF_3$である、請求項３２～４１のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４４】

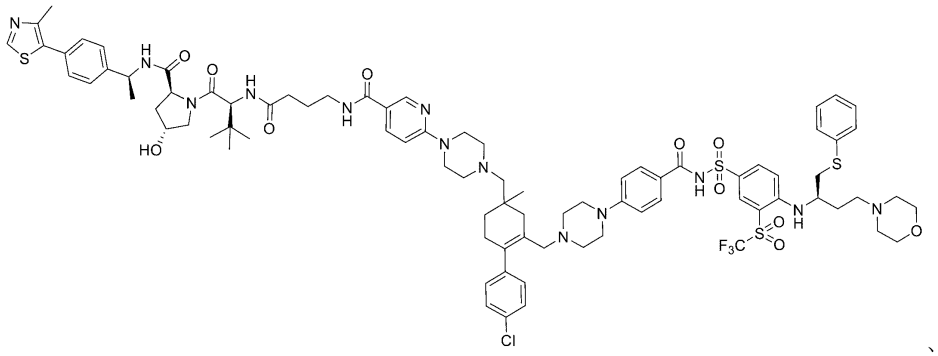
R_3が、Ｆ、ＣｌまたはＣＦ$_3$である、請求項３２～４３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４５】
R_3がＣｌである、請求項４４に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４６】
R_4がCH_3である、請求項３２～４５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される塩。
【請求項４７】
R_4がＨである、請求項３２～４５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される塩。
【請求項４８】
R_5がＨである、請求項３２～４７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される塩。
【請求項４９】
R_5が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルである、請求項３２～４７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される塩。
【請求項５０】
R_5がCH_3である、請求項４９に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５１】
ＸがＮである、請求項３２～５０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される塩。
【請求項５２】
ＸがＣＨである、請求項３２～５０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される塩。
【請求項５３】
ｒが１である、請求項３２～５２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される塩。
【請求項５４】
ｒが２である、請求項３２～５２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される塩。
【請求項５５】
前記化合物が、

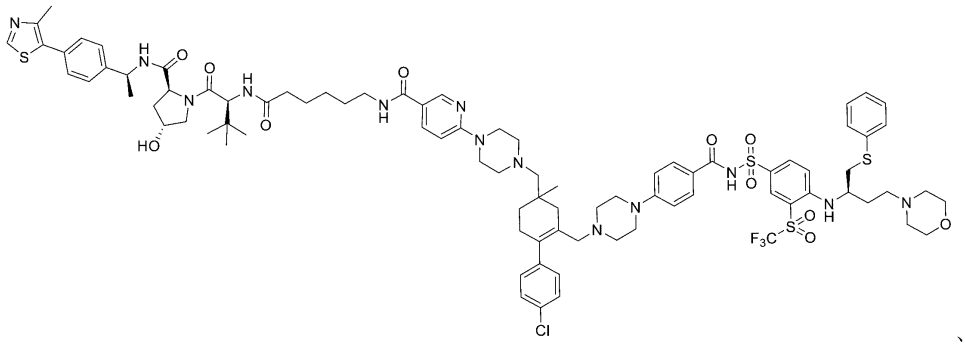
【表３】



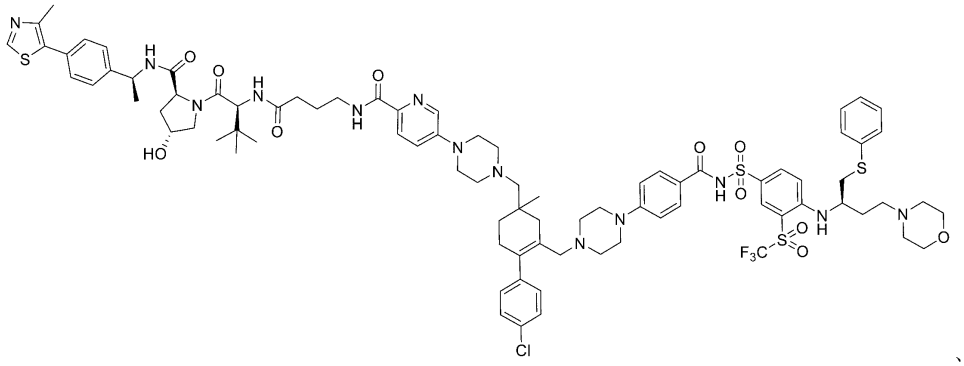
、



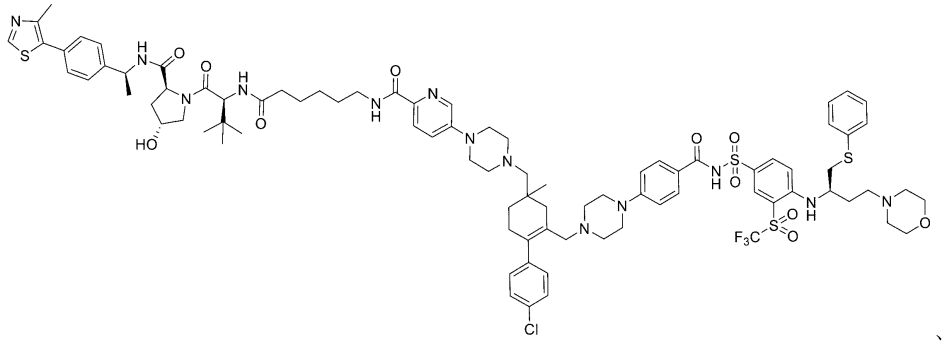
、

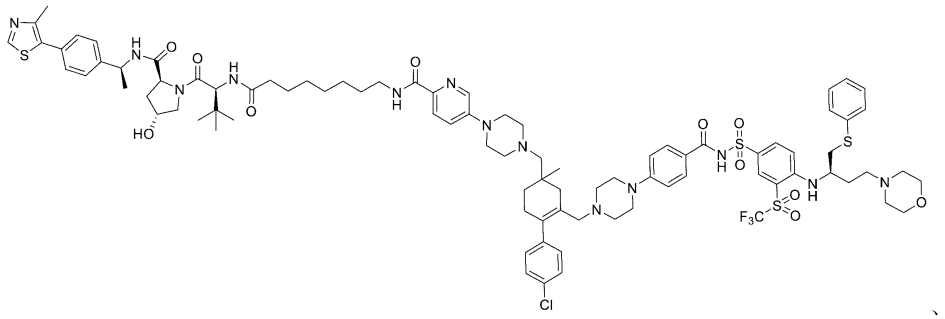


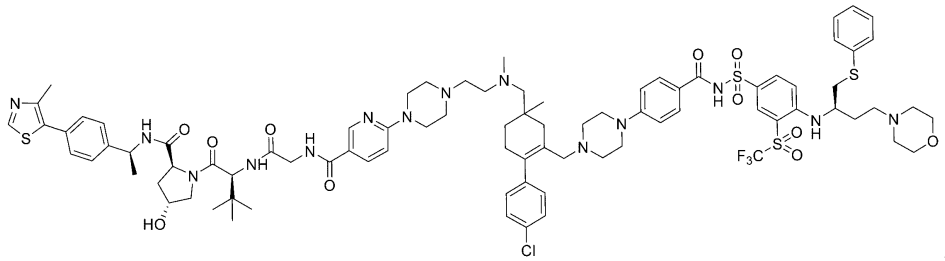
、

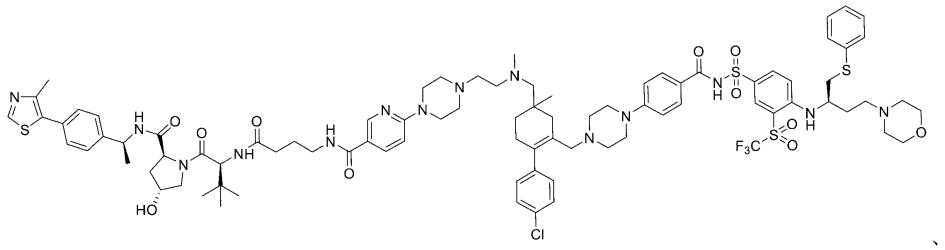


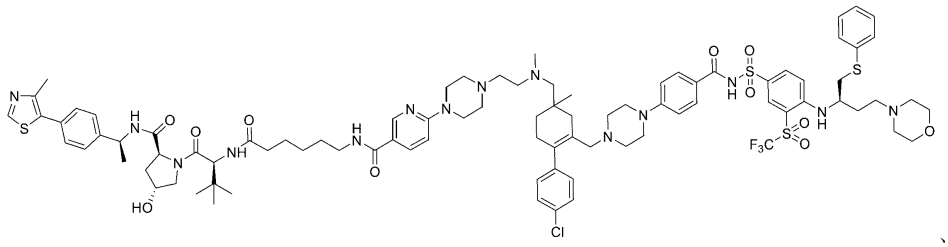
、

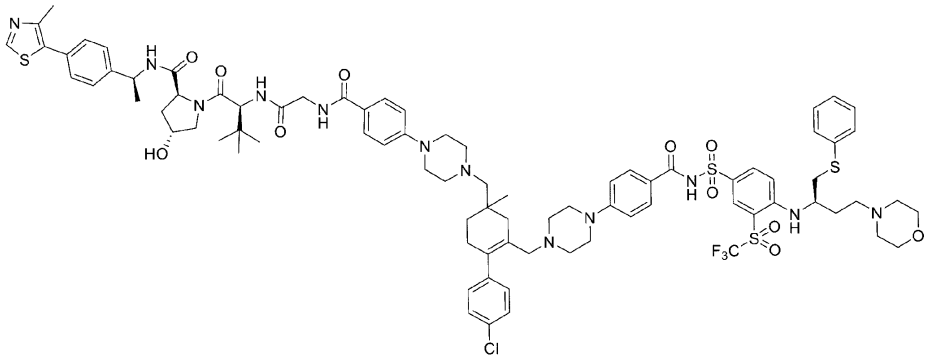


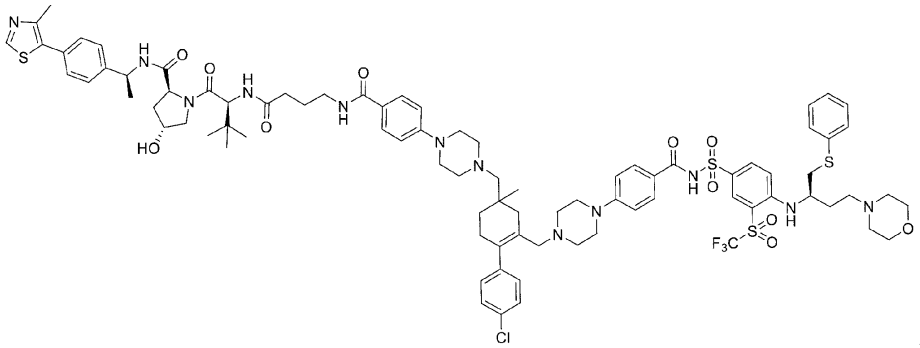


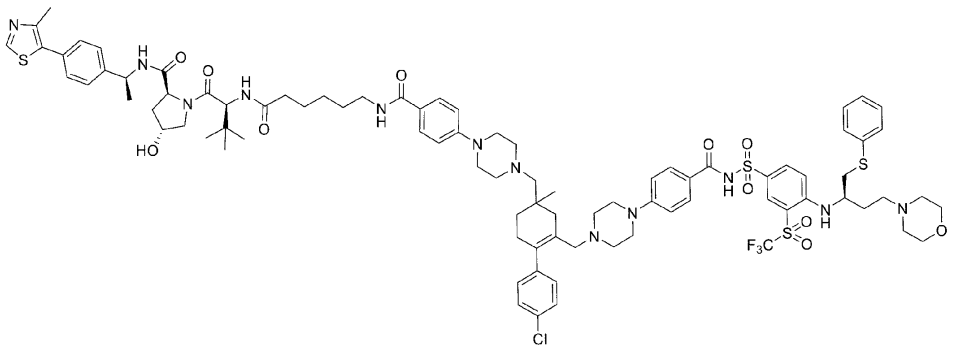


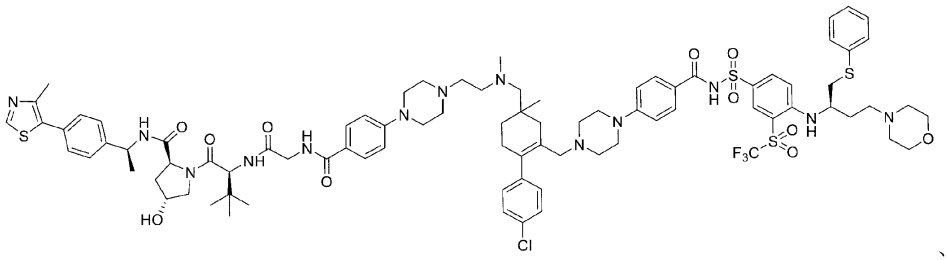


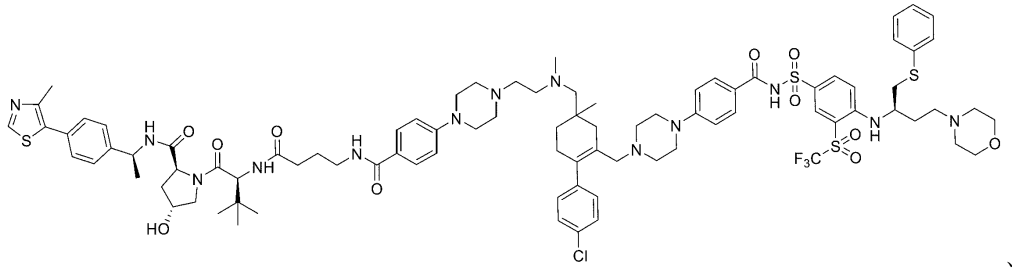


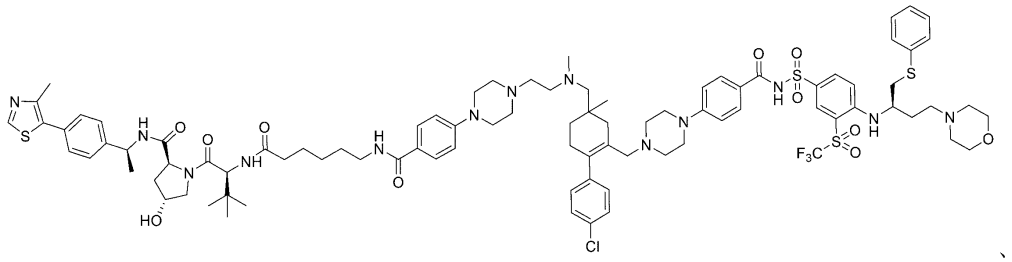


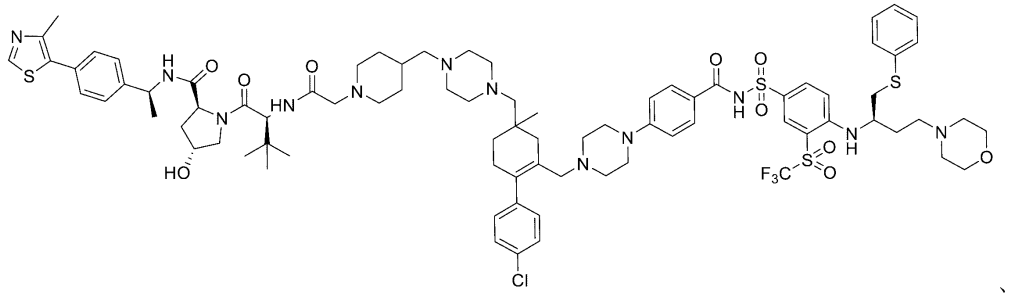


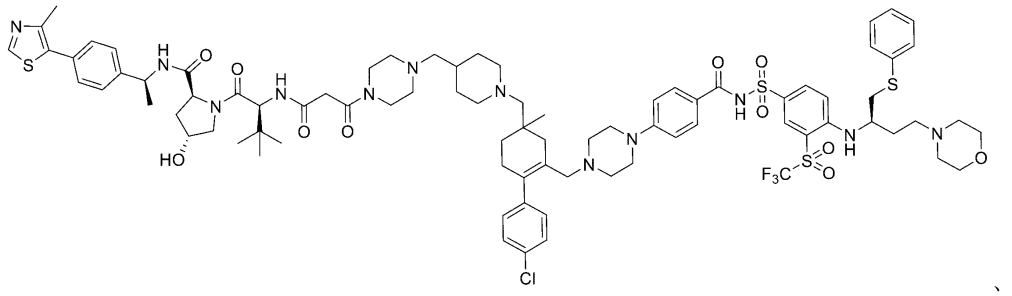


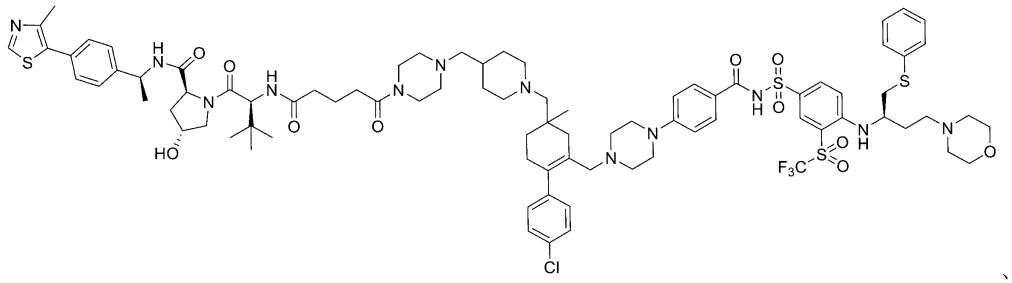


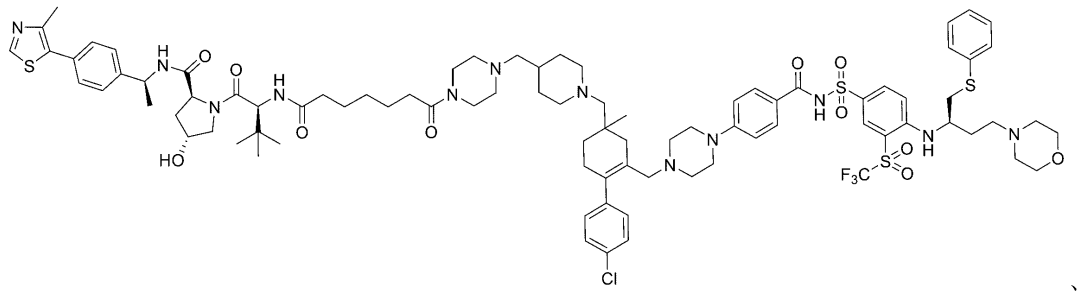




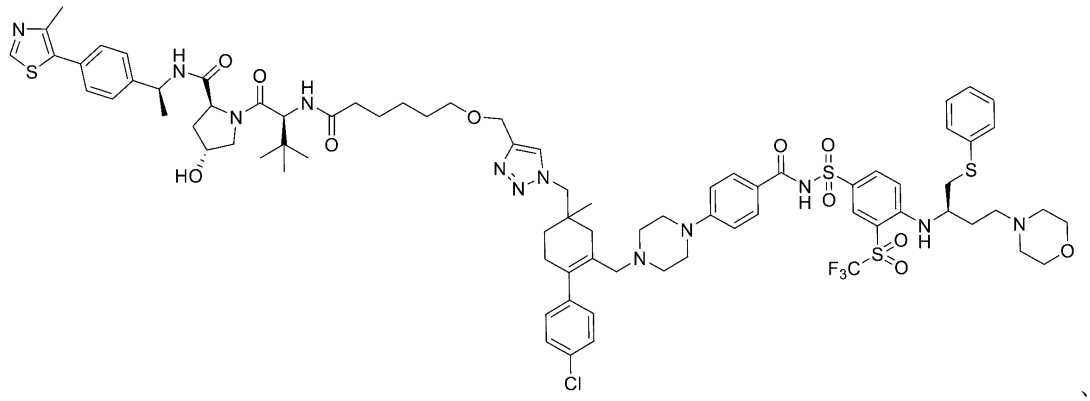




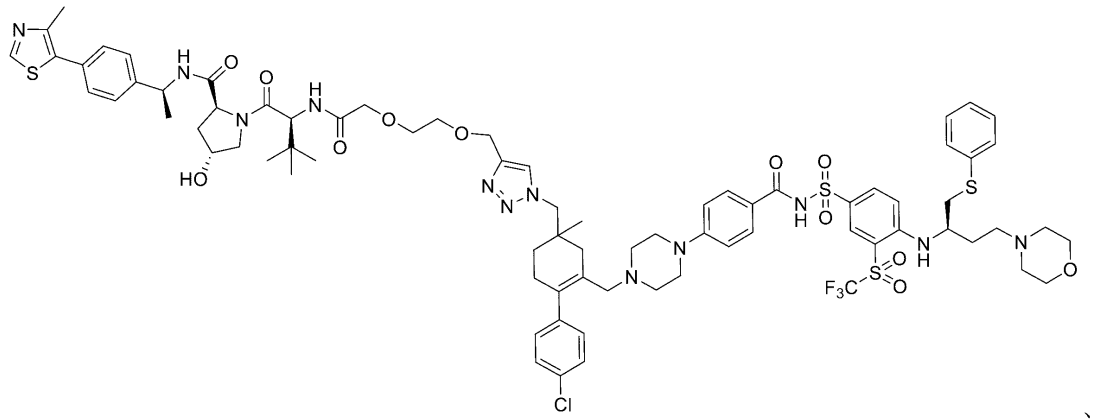




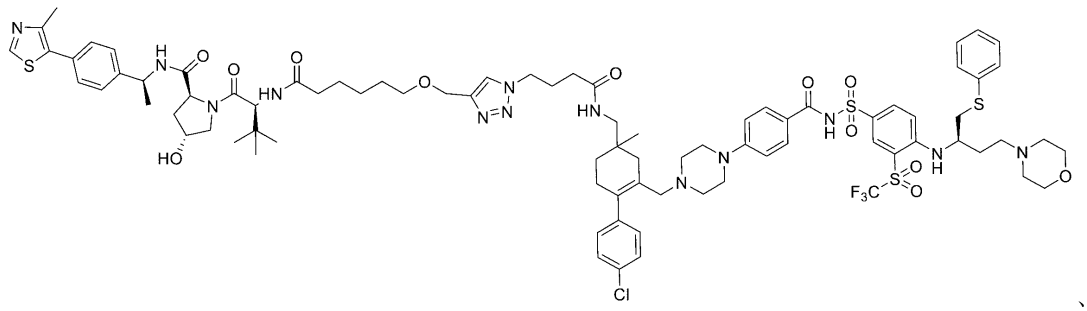
、



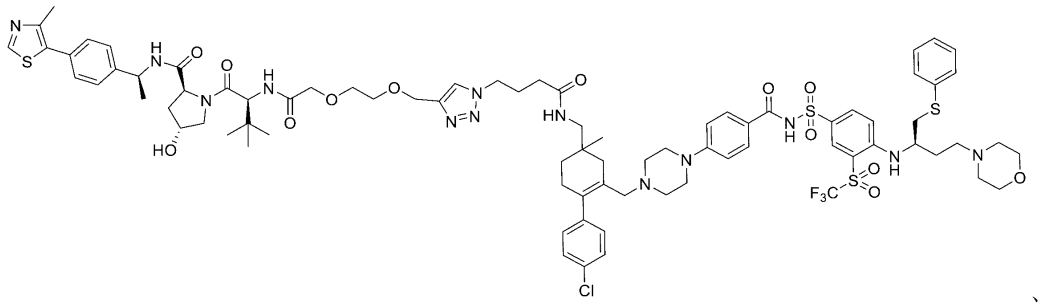
、



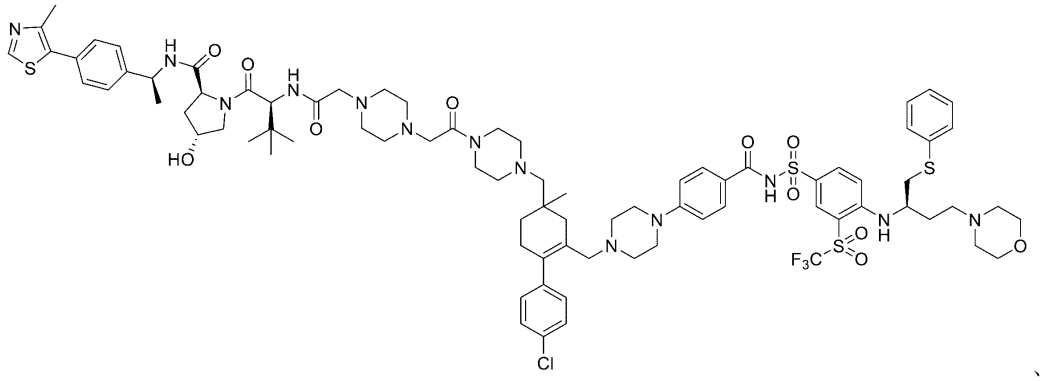
、



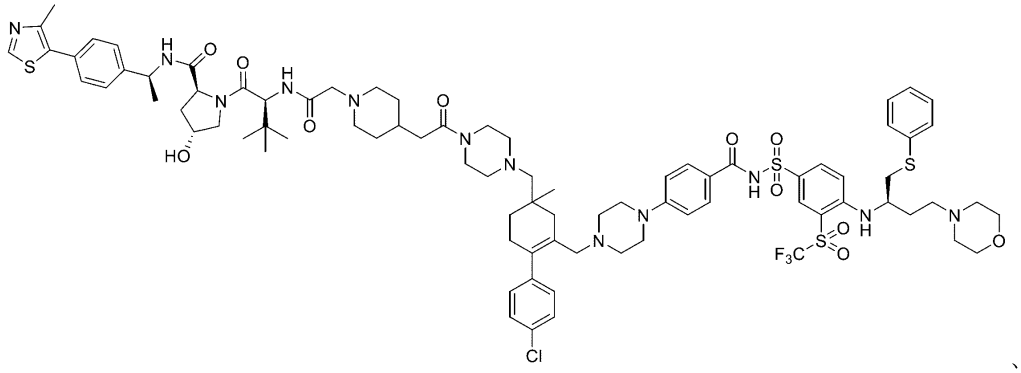
、



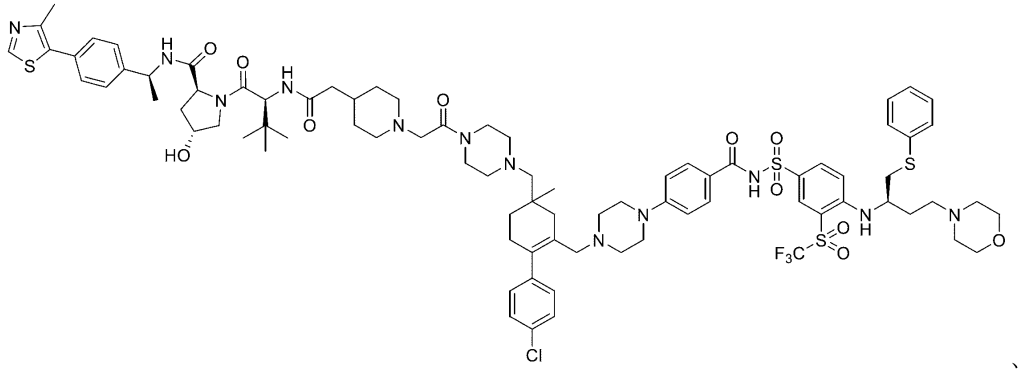
、



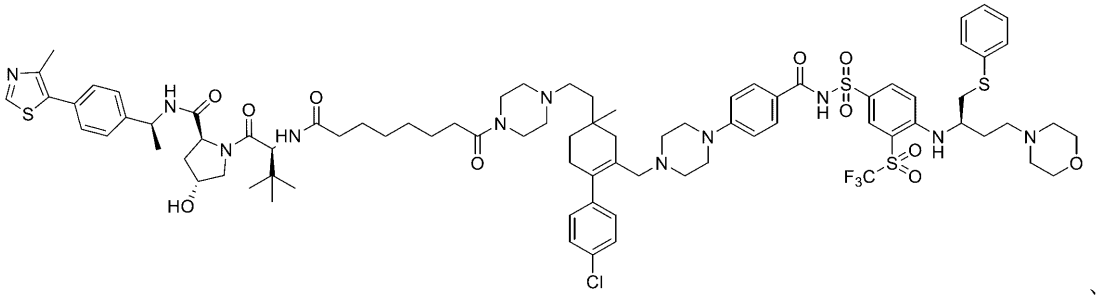
、



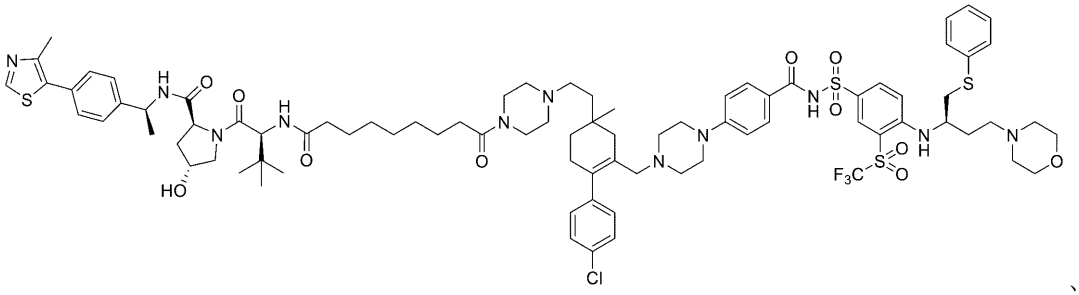
、



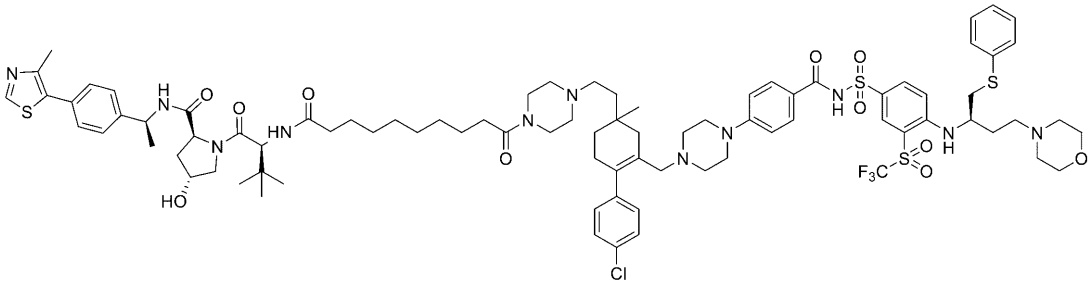
、



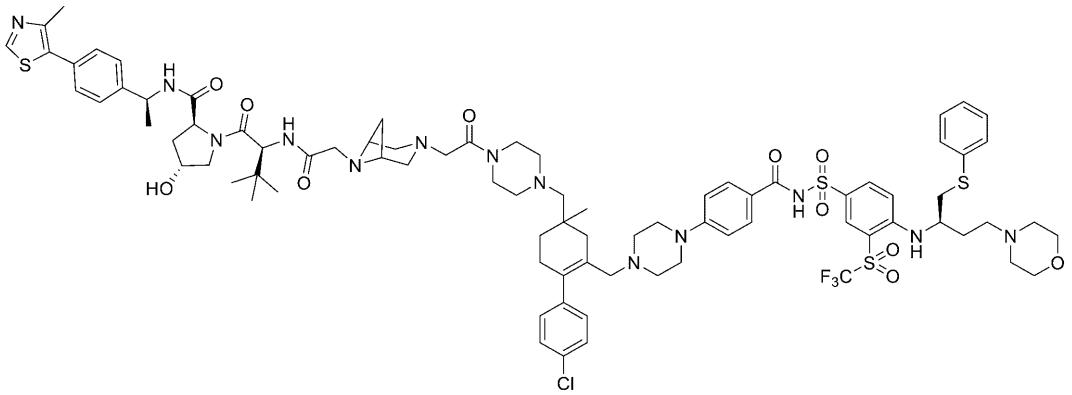
、



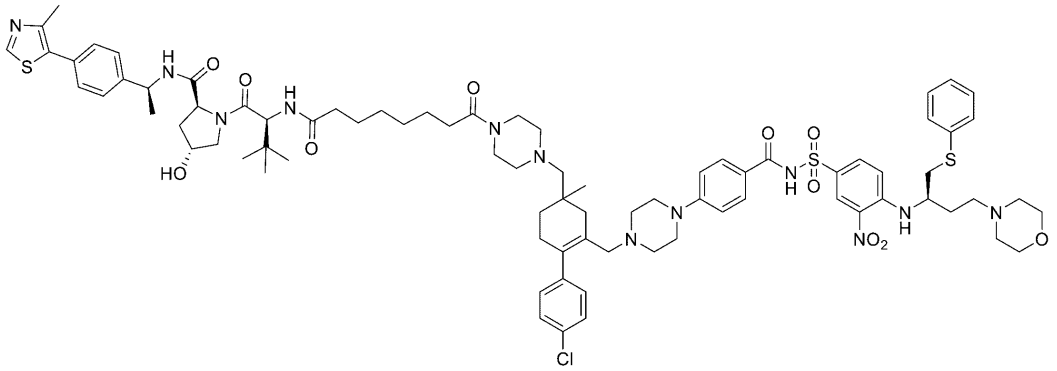
、



、



もしくは



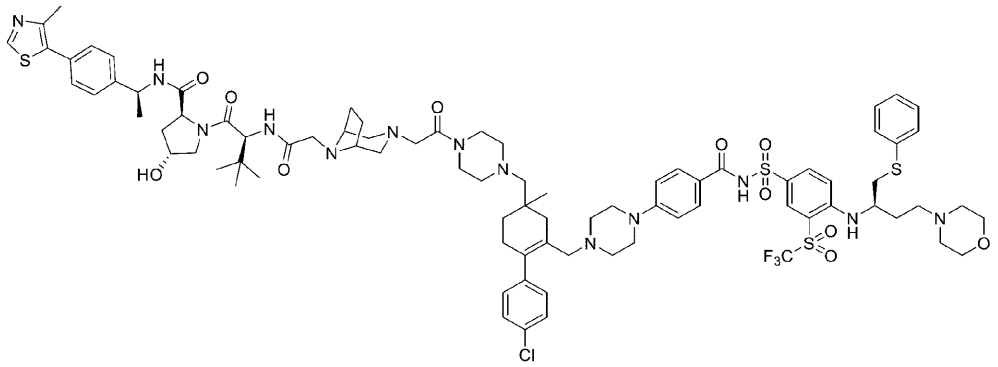
;

またはその薬学的に許容される塩である、請求項３２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５６】

前記化合物が、

【化６５】



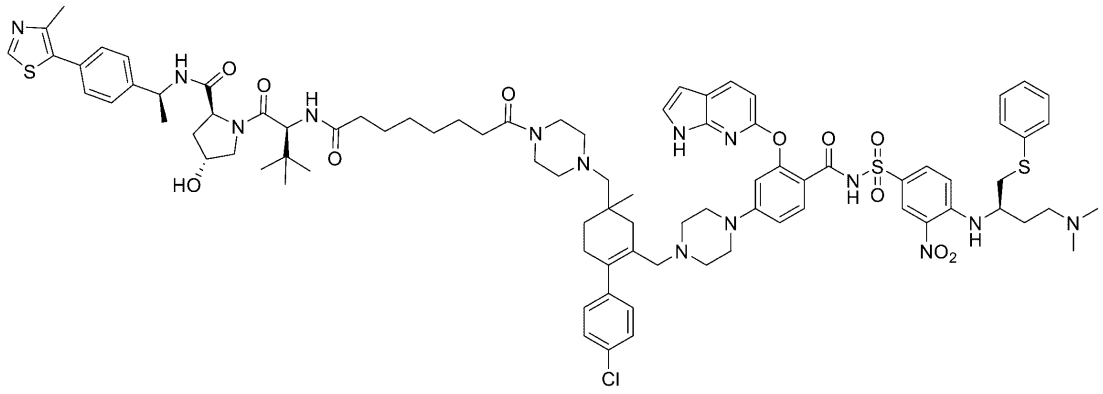
、

またはその薬学的に許容される塩である、請求項３２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５７】

式：

【化６６】



、

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５８】
請求項１～５７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される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項５９】
追加の薬剤をさらに含む、請求項５８に記載の医薬組成物。
【請求項６０】
前記追加の薬剤が、抗癌剤である、請求項５９に記載の医薬組成物。
【請求項６１】
前記抗癌剤が、アルキル化剤、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質、抗細胞骨格剤、トポイソメラーゼ阻害剤、抗ホルモン剤、標的治療剤、光線力学的治療剤またはそれらの組み合わせである、請求項６０に記載の医薬組成物。
【請求項６２】
Ｂｃｌ－２タンパク質を分解する方法であって、有効量の請求項１～５７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される塩を投与することを含む、方法。
【請求項６３】
前記化合物が、インビトロで投与される、請求項６２に記載の方法。
【請求項６４】
前記化合物が、インビボで投与される、請求項６２に記載の方法。
【請求項６５】
前記化合物を対象に投与することをさらに含む、請求項６２に記載の方法。
【請求項６６】
疾患または障害の処置を必要とする対象の疾患または障害を処置する方法であって、有効量の請求項１～５７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される塩を投与することを含む、方法。
【請求項６７】
疾患または障害に罹患しているかまたは罹患しやすい対象を処置する方法であって、有効量の請求項１～５７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される塩を投与することを含む、方法。
【請求項６８】
前記疾患が、癌である、請求項６６または６７に記載の方法。
【請求項６９】
前記癌が、固形腫瘍である、請求項６８に記載の方法。
【請求項７０】
前記癌が、慢性リンパ性白血病である、請求項６８に記載の方法。
【請求項７１】
前記癌が、急性リンパ芽球性白血病である、請求項６８に記載の方法。
【請求項７２】
Ｂｃｌ－２媒介癌の処置を必要とする対象のＢｃｌ－２媒介癌を処置する方法であって、有効量の請求項１～５７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される塩を投与することを含み、前記化合物の血小板毒性が、他のＢｃｌ－２阻害剤の血小板毒性よりも低い、方法。
【請求項７３】
Ｂｃｌ－２媒介癌に罹患しているかまたは罹患しやすい対象を処置する方法であって、有効量の請求項１～５７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される塩を投与することを含み、前記化合物の血小板毒性が、他のＢｃｌ－２阻害剤の血小板毒性よりも低い、方法。
【請求項７４】
前記Ｂｃｌ－２媒介癌が、慢性リンパ性白血病である、請求項７２または７３に記載の方法。
【請求項７５】

前記Ｂｃｌ－２媒介癌が、固形腫瘍である、請求項７２または７３に記載の方法。
【請求項７６】
前記Ｂｃｌ－２媒介癌が、小細胞肺癌である、請求項７５に記載の方法。
【請求項７７】
前記他のＢｃｌ－２阻害剤が、ベネトクラックスまたはＡＢＴ－２６３である、請求項７２～７６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７８】
Ｂｃｌ－２媒介癌の処置を必要とする対象のＢｃｌ－２媒介癌を処置する方法であって、有効量の請求項１～５７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される塩を投与することを含み、前記化合物の抗癌活性（ＩＣ$_{50}$）に対するヒト血小板毒性（ＩＣ$_{50}$）の比が１より大きい、方法。
【請求項７９】
Ｂｃｌ－２媒介癌に罹患しているかまたは罹患しやすい対象を処置する方法であって、有効量の請求項１～５７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される塩を投与することを含み、前記化合物の抗癌活性（ＩＣ$_{50}$）に対するヒト血小板毒性（ＩＣ$_{50}$）の比が１より大きい、方法。
【請求項８０】
前記Ｂｃｌ－２媒介癌が、慢性リンパ性白血病である、請求項７８または７９に記載の方法。
【請求項８１】
前記Ｂｃｌ－２媒介癌が、固形腫瘍である、請求項７８または７９に記載の方法。
【請求項８２】
前記Ｂｃｌ－２媒介癌が、小細胞肺癌である、請求項８１に記載の方法。
【請求項８３】
前記抗癌活性が、ＭＯＬＴ－４細胞において測定される、請求項７８～８２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８４】
前記抗癌活性が、ＲＳ４細胞において測定される、請求項７８～８２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８５】
前記抗癌活性が、ＲＳ４細胞よりもＭＯＬＴ－４細胞において高い、請求項７８～８４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８６】
前記抗癌活性が、ＭＯＬＴ－４細胞よりもＲＳ４細胞において高い、請求項７８～８４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８７】
前記比が、２．５よりも大きいか、５よりも大きいか、１０よりも大きいか、２０よりも大きいか、４０よりも大きいか、６０よりも大きいか、８０よりも大きいか、１００よりも大きいか、１５０よりも大きいか、２００よりも大きいか、２５０よりも大きいか、３００よりも大きいか、３５０よりも大きいか、４００よりも大きいか、４５０よりも大きいか、または５００よりも大きい、請求項７８～８６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８８】
前記対象が、哺乳動物である、請求項６５～８７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８９】
前記対象が、ヒトである、請求項８８に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本特許出願は、２０２１年１２月９日に出願された米国仮特許出願第６３／２８７９６

２号の優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
政府支援情報
本発明は、国立衛生研究所によって授与された助成金番号Ｒ０１　ＣＡ２４２００３およびＲ０１　ＣＡ２４１１９１の下で政府の支援を受けてなされた。政府は、本発明に一定の権利を有する。
【背景技術】
【０００３】
アポトーシス促進メンバーおよび抗アポトーシスメンバーからなるＢ細胞リンパ腫２（Ｂｃｌ－２）タンパク質ファミリーは、内因性アポトーシス経路の調節を通して細胞運命を決定する上で重要な役割を果たす。Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－ｘＬ、Ｂｃｌ－ｗおよびＭｃｌ－１などの抗アポトーシスＢｃｌ－２ファミリータンパク質は、多くの癌において上方制御され、腫瘍の開始、進行、ならびに化学療法および標的療法に対する耐性に関連する。したがって、これらの抗アポトーシスＢｃｌ－２タンパク質は、新規抗癌剤の開発のための魅力的な標的である（Ｌｅｓｓｅｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ　７：９８９－１０００，２００８；Ｖｏｇｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　Ｄｅａｔｈ　Ｄｉｆｆｅｒ　２００９；１６：３６０－３６７；Ｄｅｌｂｒｉｄｇｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｃａｎｃｅｒ　１６：９９－１０９，２０１６）。多数のＢｃｌ－２小分子阻害剤が報告されている（Ｂａｊｗａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ　Ｔｈｅｒ　Ｐａｔｅｎｔｓ　２２：３７－５５，２０１２；Ｖｏｇｌｅｒ，Ａｄｖ　Ｍｅｄ．１－１４，２０１４；Ａｓｈｋｅｎａｚｉ　ｅｔ　ａｌ．，１６：２７３－２８４，２０１７）。以下は、薬物開発の様々な段階で研究されているＢｃｌ－２小分子阻害剤のうちのいくつかである：ＡＢＴ－７３７（米国特許出願公開第２００７００７２８６０号明細書）、ナビトクラックス（ＡＢＴ－２６３、国際公開第２００９１５５３８６号パンフレット）、ベネトクラックス（ＡＢＴ－１９９、国際公開第２０１０１３８５８８号パンフレット）、オバトクラックス（ＧＸ１５－０７０、国際公開第２００４１０６３２８号パンフレット）、（－）－ゴシポール（ＡＴ－１０１、国際公開第２００２０９７０５３号パンフレット）、サブトクラックス（ＢＩ－９７Ｃ１、国際公開第２０１０１２０９４３号パンフレット）、ＴＷ－３７（国際公開第２００６０２３７７８号パンフレット）、ＢＭ－１２５２（ＡＰＧ－１２５２）およびＡ－１１５５４６３（国際公開第２０１００８０５０３号パンフレット）。
【０００４】
選択的Ｂｃｌ－２阻害剤であるベネトクラックスは、１７ｐ欠失を伴う慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）の処置について２０１６年にＦＤＡによって承認された。ベネトクラックスは、オンターゲット血小板毒性を回避するために、Ｂｃｌ－ｘＬよりもＢｃｌ－２に対して高い選択性を有するように設計された（Ｓｏｕｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｍｅｄ　１９：２０２－２０８，２０１３）。血小板は、その生存率を維持するためにＢｃｌ－ｘＬに依存しているため、ＡＢＴ－７３７（Ｓｃｈｏｅｎｗａｅｌｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ　１１８：１６６３－１６７４，２０１１）、ＡＢＴ－２６３（Ｔｓｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　６８：３４２１－３４２８，２００８；Ｒｏｂｅｒｔｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒｉ　Ｊ　Ｈａｅｍａｔｏｌ　１７０：６６９－６７８，２０１５）、ＢＭ－１１９７（Ｂａｉ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＬｏＳ　ＯＮＥ　９：ｅ９９４０４，２０１４）またはＡ－１１５５４６３（Ｔａｏ　ｅｔ　ａｌ．，ＡＣＳ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ　Ｌｅｔｔ　５：１０８８－１０９３，２０１４）で処置された動物および／またはヒトにおいて、Ｂｃｌ－ｘＬのその阻害に起因する用量制限血小板減少症が観察されている。しかしながら、多くのＣＬＬ患者は、ベネトクラックスに耐性であり（Ｒｏｂｅｒｔｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ　３７４：３１１－３２２，２０１６）、微小環境生存シグナルによるＢｃｌ－ｘＬの上方制御が耐性について説明可能な主要構成成分として同定されており、これはベネトクラックス耐性ＣＬＬ細胞の死滅におけるＢｃｌ－２／Ｂｃｌ－ｘＬ二重阻害剤ＡＢＴ－２６３の高い有効性と一致している（Ｏｐｐｅ

ｒｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ　１２８：９３４－９４７，２０１６）。加えて、Ｂｃｌ－ｘＬは、一般に、固形腫瘍においてＢｃｌ－２よりも高頻度に過剰発現される。重要なことに、いくつかの固形および血液悪性腫瘍に対して、単一薬剤として、または他の抗腫瘍剤と組み合わせて、ＡＢＴ－２６３の前臨床および臨床試験から有望な結果が実証されている（Ｄｅｌｂｒｉｄｇｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｃａｎｃｅｒ　１６：９９－１０９，２０１６）。したがって、Ｂｃｌ－ｘＬ／Ｂｃｌ－２二重阻害剤の抗腫瘍汎用性および有効性を保持することができ、同時にそれらのオンターゲット血小板毒性を免れる戦略を開発することが非常に望ましい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【特許文献１】米国特許出願公開第２００７００７２８６０号明細書
【特許文献２】国際公開第２００９１５５３８６号パンフレット
【特許文献３】国際公開第２０１０１３８５８８号パンフレット
【特許文献４】国際公開第２００４１０６３２８号パンフレット
【特許文献５】国際公開第２００２０９７０５３号パンフレット
【特許文献６】国際公開第２０１０１２０９４３号パンフレット
【特許文献７】国際公開第２００６０２３７７８号パンフレット
【特許文献８】国際公開第２０１００８０５０３号パンフレット

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Ｌｅｓｓｅｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ　７：９８９－１０００，２００８
【非特許文献２】Ｖｏｇｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　Ｄｅａｔｈ　Ｄｉｆｆｅｒ　２００９；１６：３６０－３６７
【非特許文献３】Ｄｅｌｂｒｉｄｇｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｃａｎｃｅｒ　１６：９９－１０９，２０１６
【非特許文献４】Ｂａｊｗａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ　Ｔｈｅｒ　Ｐａｔｅｎｔｓ　２２：３７－５５，２０１２
【非特許文献５】Ｖｏｇｌｅｒ，Ａｄｖ　Ｍｅｄ．１－１４，２０１４
【非特許文献６】Ａｓｈｋｅｎａｚｉ　ｅｔ　ａｌ．，１６：２７３－２８４，２０１７
【非特許文献７】Ｓｏｕｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ　Ｍｅｄ　１９：２０２－２０８，２０１３
【非特許文献８】Ｓｃｈｏｅｎｗａｅｌｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ　１１８：１６６３－１６７４，２０１１
【非特許文献９】Ｔｓｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　６８：３４２１－３４２８，２００８
【非特許文献１０】Ｒｏｂｅｒｔｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒｉ　Ｊ　Ｈａｅｍａｔｏｌ　１７０：６６９－６７８，２０１５
【非特許文献１１】Ｂａｉ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＬｏＳ　ＯＮＥ　９：ｅ９９４０４，２０１４
【非特許文献１２】Ｔａｏ　ｅｔ　ａｌ．，ＡＣＳ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ　Ｌｅｔｔ　５：１０８８－１０９３，２０１４
【非特許文献１３】Ｒｏｂｅｒｔｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ　３７４：３１１－３２２，２０１６
【非特許文献１４】Ｏｐｐｅｒｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ　１２８：９３４－９４７，２０１６

【発明の概要】

【０００７】

したがって、Ｂｃｌ－ｘＬ／Ｂｃｌ－２二重阻害剤の抗腫瘍汎用性および有効性を保持することができ、同時にそれらのオンターゲット血小板毒性を回避する化合物を開発する

必要がある。

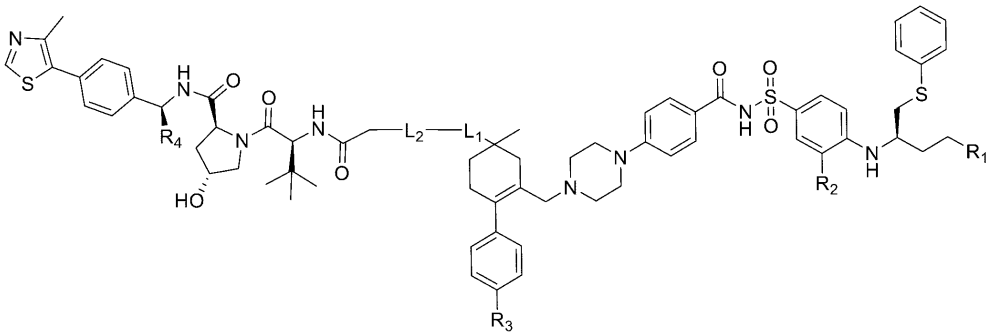
【０００８】

化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）、それらの作用機序、および増殖活性を調節する方法、ならびに本明細書で提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）を使用して疾患および障害を処置する方法が提供される。一態様では、疾患または障害は、癌である。別の態様では、癌は、Ｂｃｌ－２媒介癌である。

【０００９】

別の態様では、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグが本明細書で提供される：

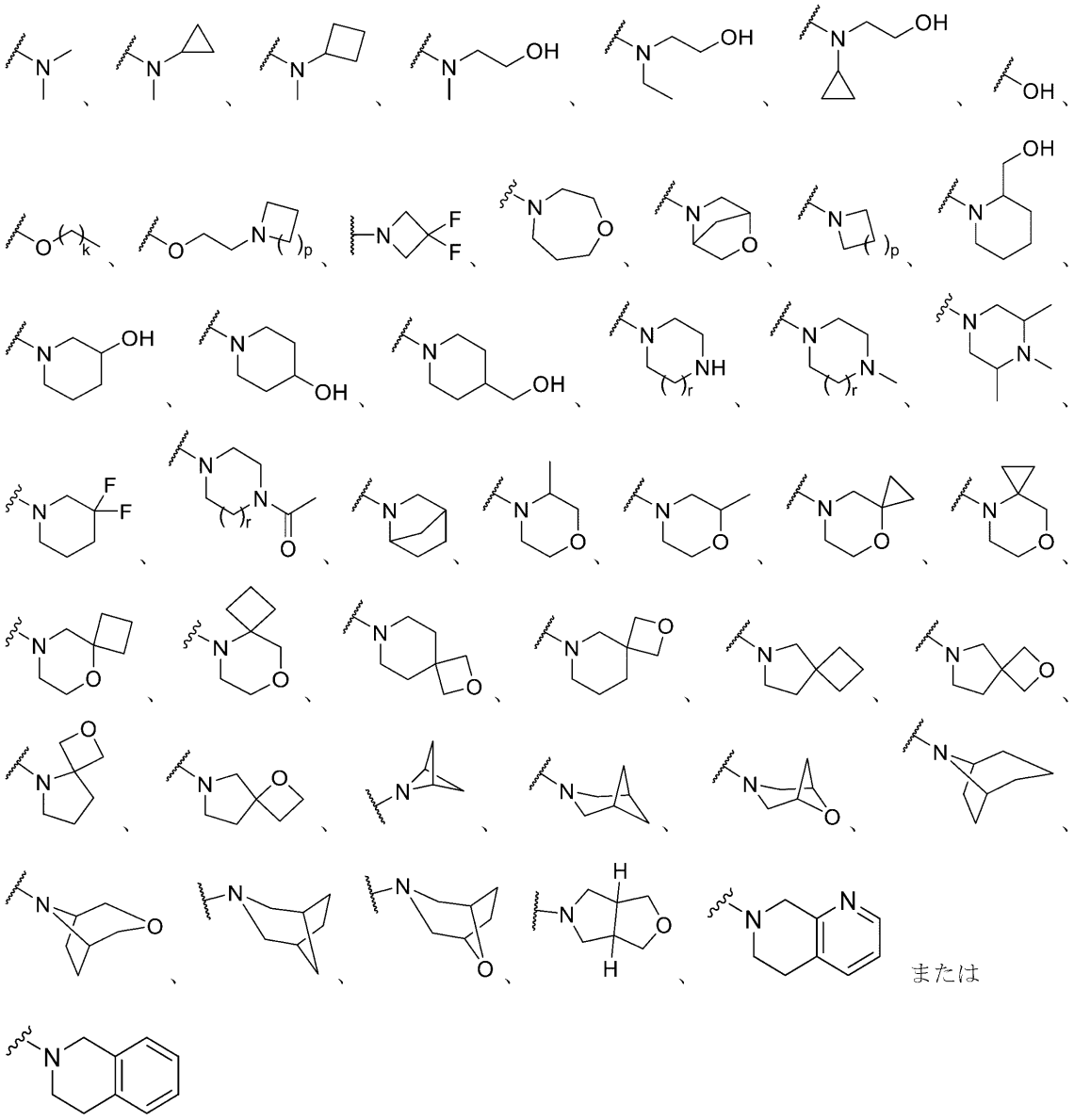
【化１】



式（Ｉ）、

（式中、Ｒ１は、

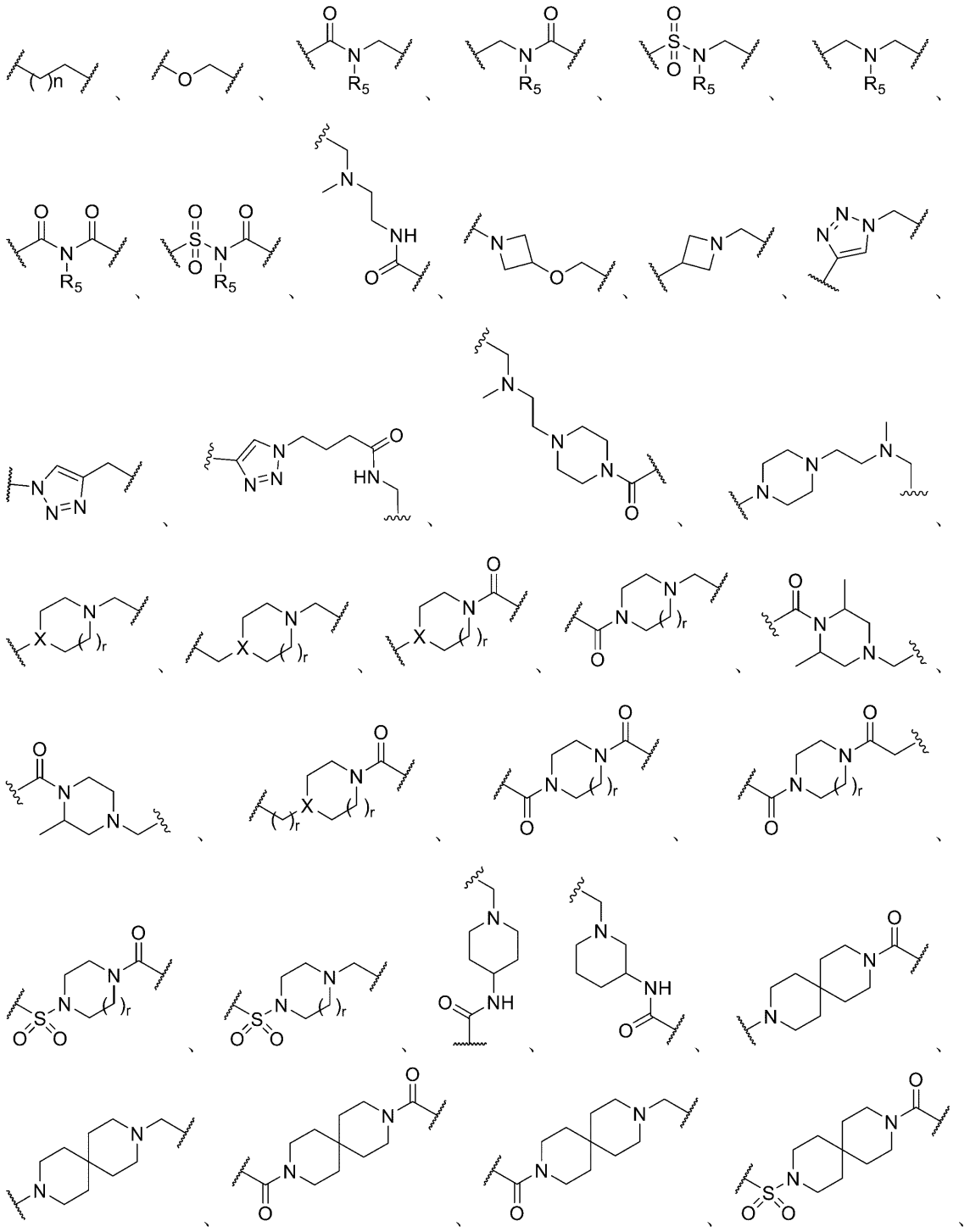
【化２】

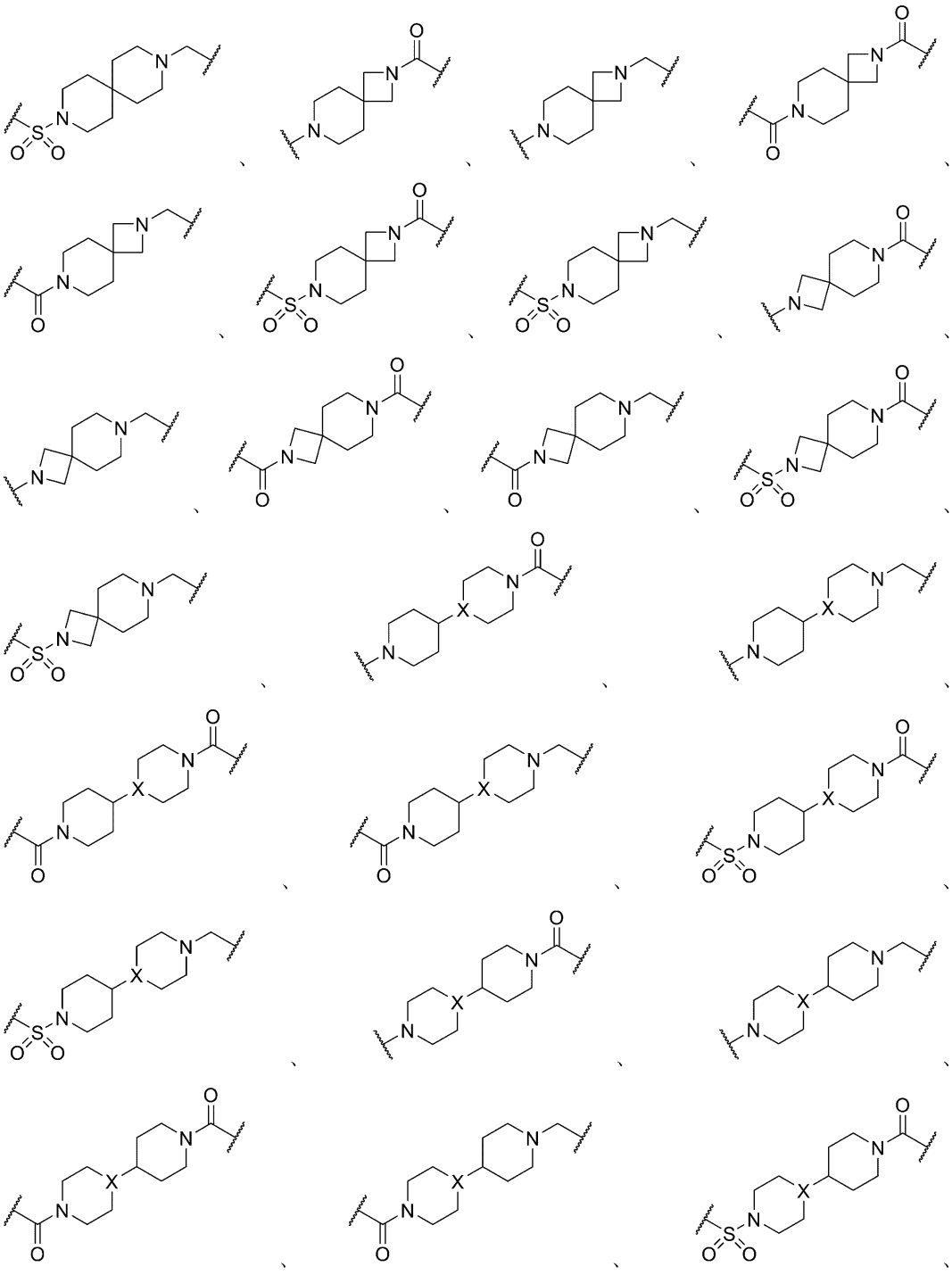


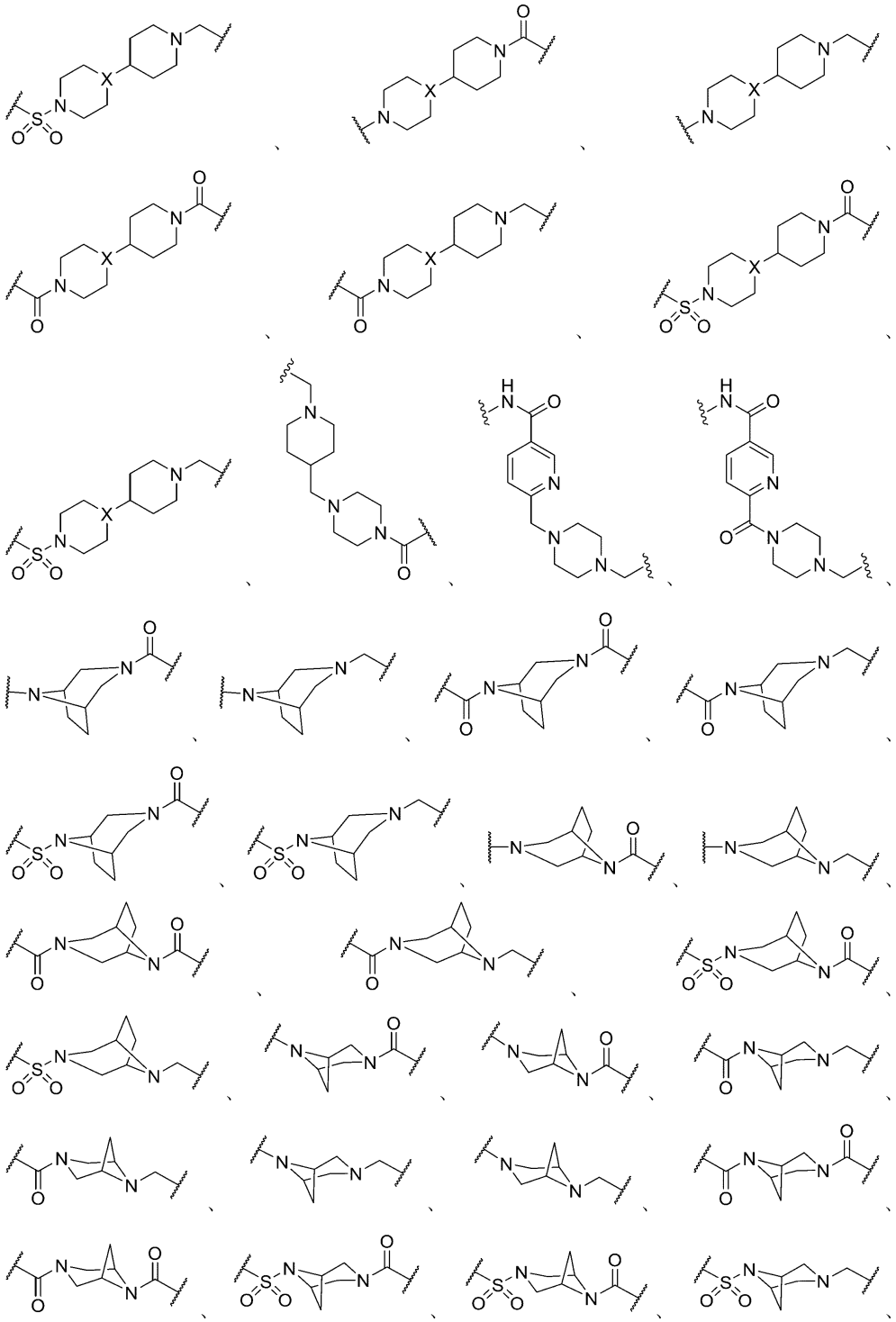
または

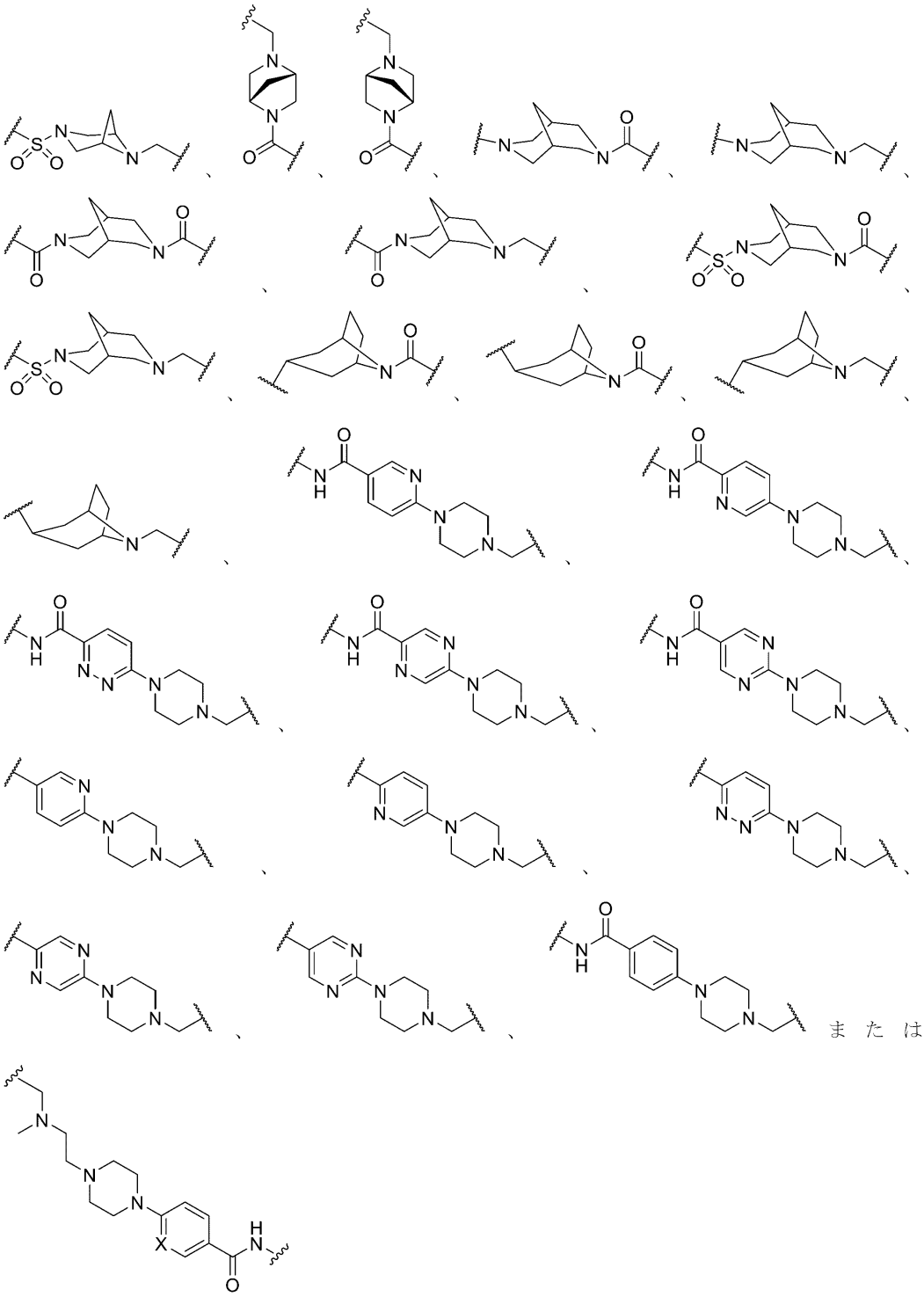
であり、
R_2は、NO_2、$SO-_2CF_3$またはSO_2CF_2Clであり、
R_3は、Cl、F、CF_2H、CFH_2またはCF_3であり、
R_4は、HまたはCH_3であり、
L_1は、

【化３】





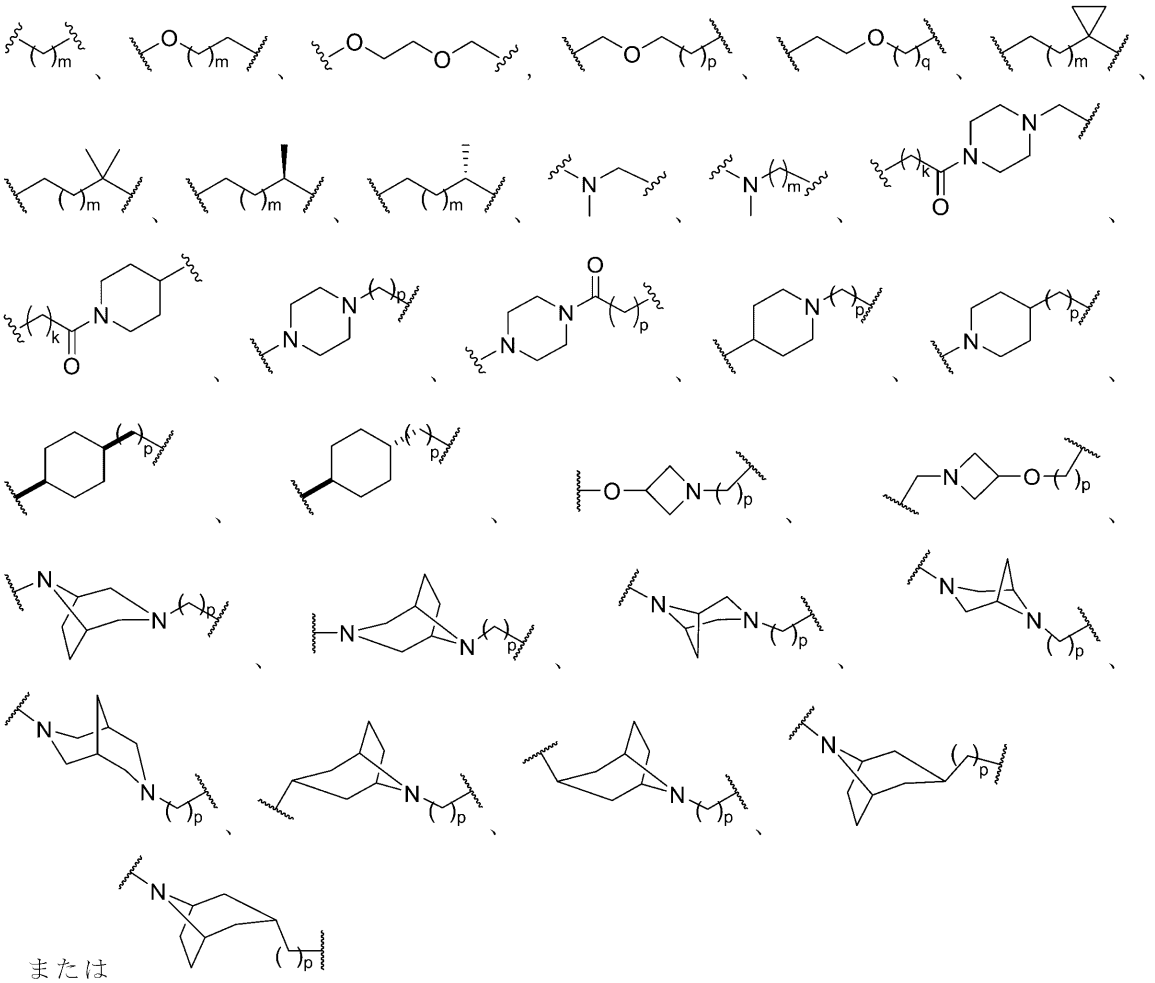




または

であり、
L_2は結合、

【化４】



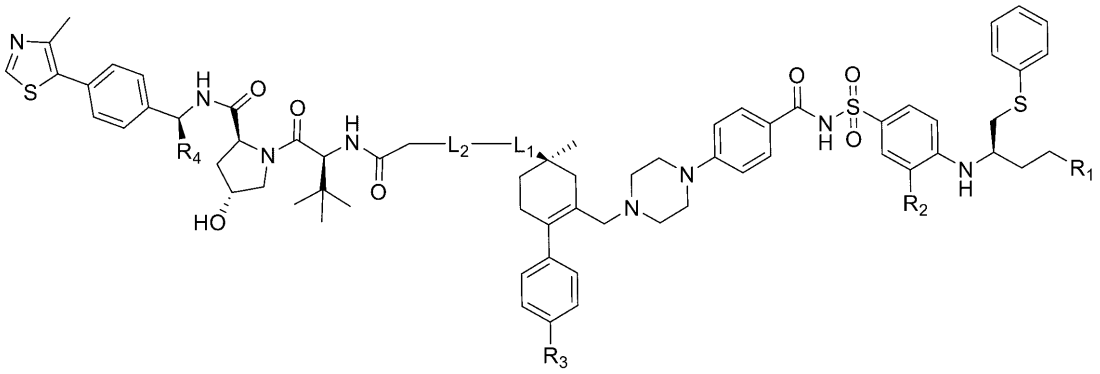
または

であり、
各Ｘは、独立して、ＣＨまたはＮであり、
各ｋは、独立して、０、１、２、３、４、５または６であり、
各ｍは、独立して、２、３、４、５、６または７であり、
各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０であり、
各ｐは、独立して、０、１、２、３または４であり、
各ｑは、独立して、１、２または３であり、
各ｒは、独立して、１または２であり、
R_5は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである）。

【００１０】

別の態様では、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグは、式（Ｉ－Ａ）のものである：

【化５】

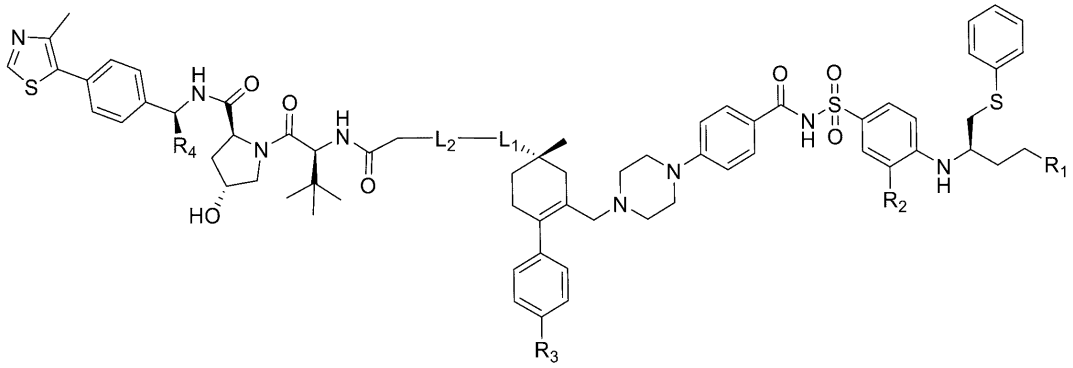


式（Ｉ－Ａ）。

【００１１】

別の態様では、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグは、式（Ｉ－Ｂ）のものである：

【化６】

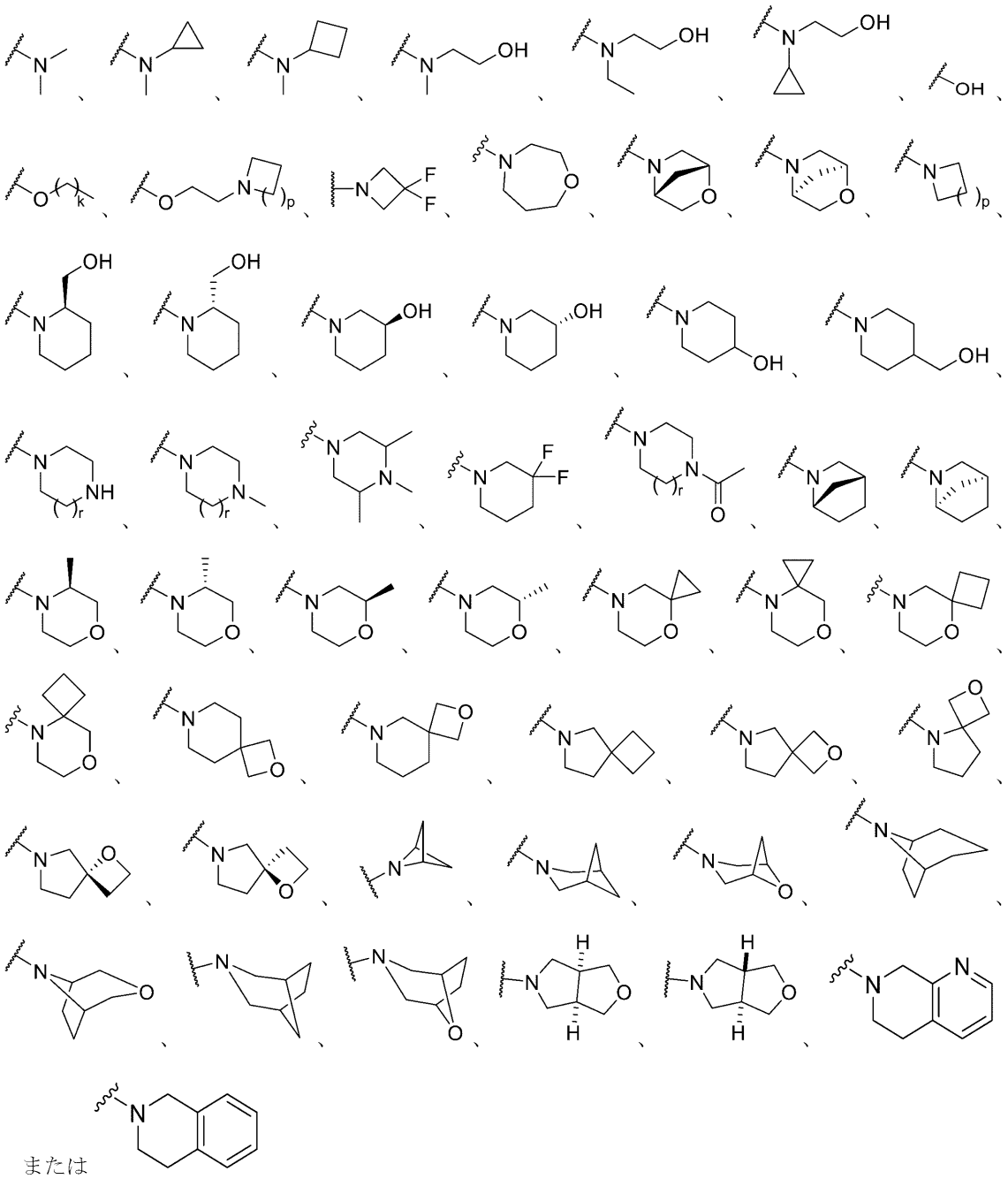


式（Ｉ－Ｂ）。

【００１２】

一態様では、R_1は、

【化７】



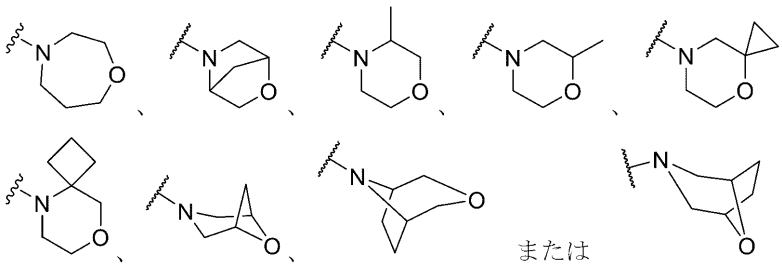
または

である。

【００１３】

別の態様では、R_1は、

【化８】

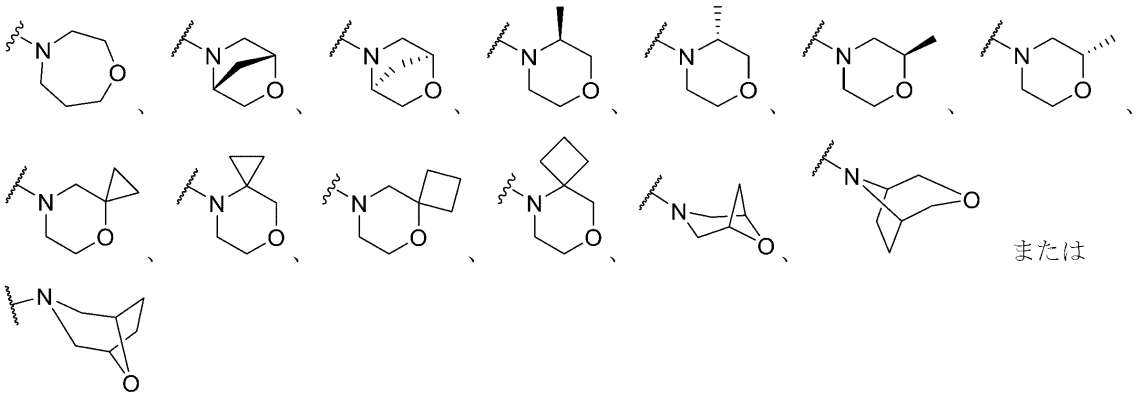


である。

【００１４】

別の態様では、R_1は、

【化９】

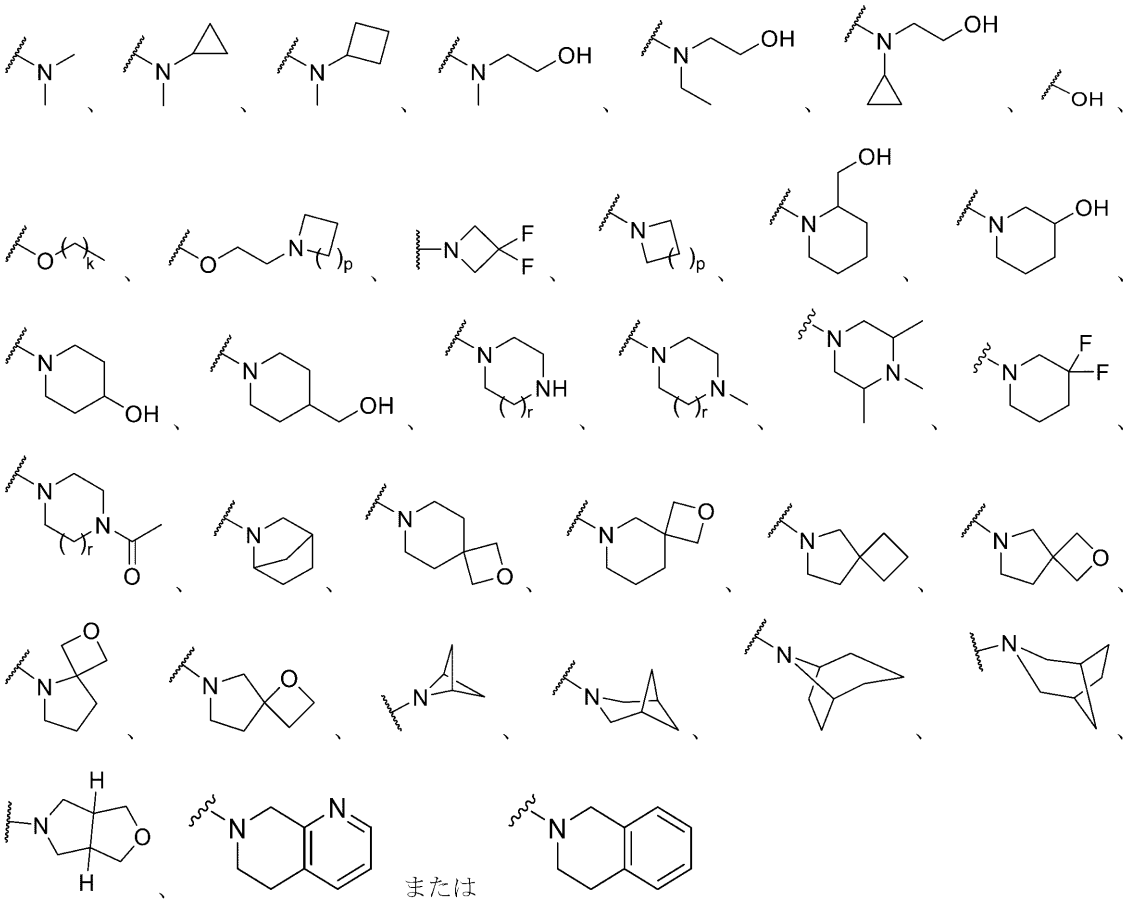


である。

【００１５】

別の態様では、R_1は、

【化１０】



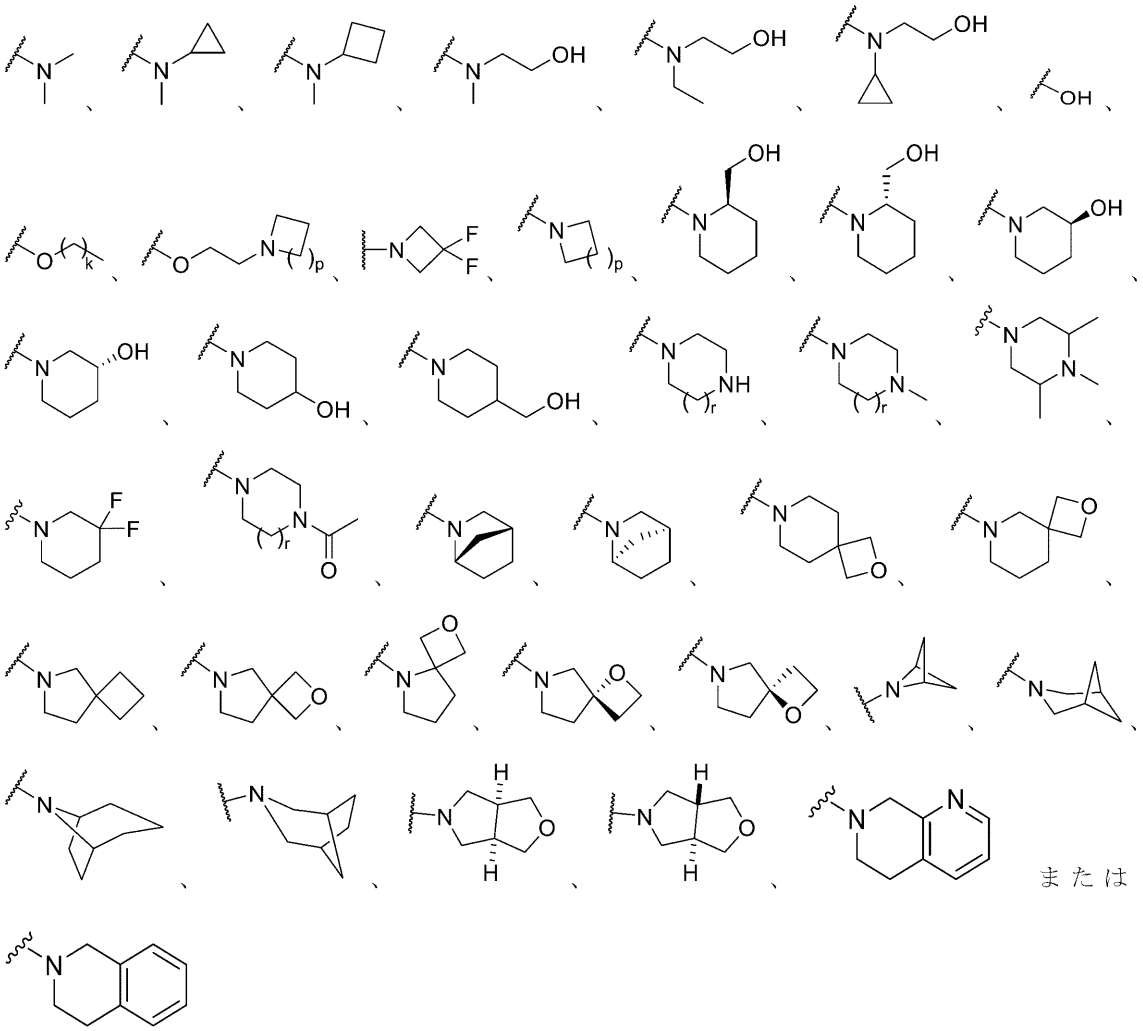
または

である。

【００１６】

別の態様では、Ｒ１は、

【化１１】

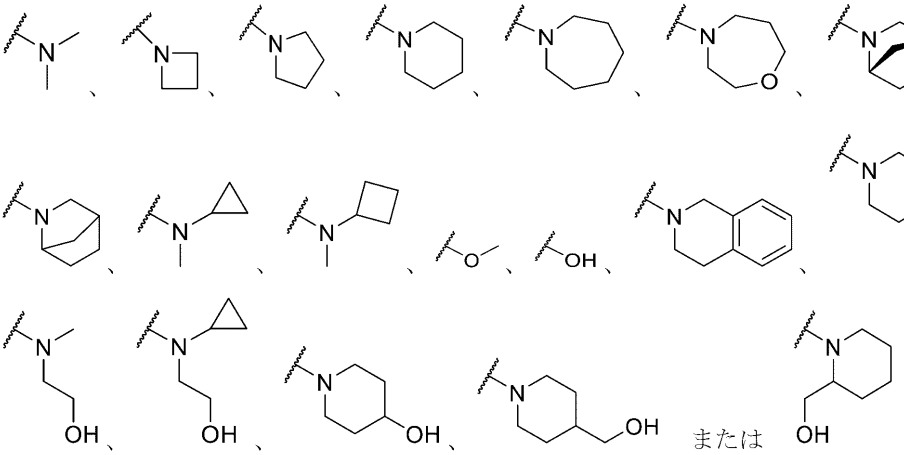


である。

【００１７】

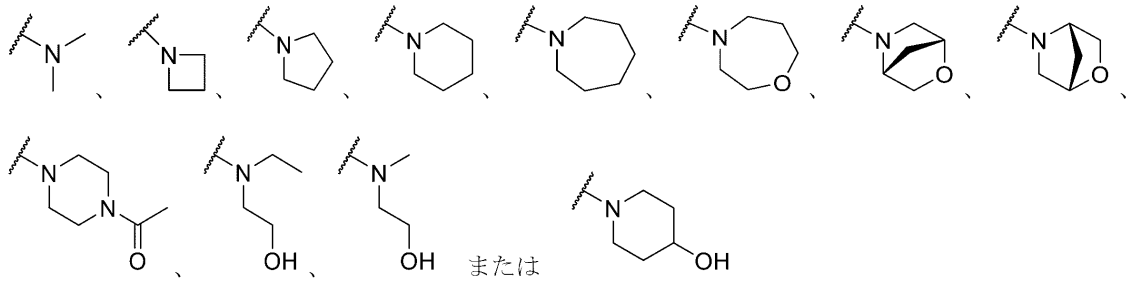
別の態様では、Ｒ１は、

【化１２】



である。別の態様では、Ｒ１は、

【化１３】



である。

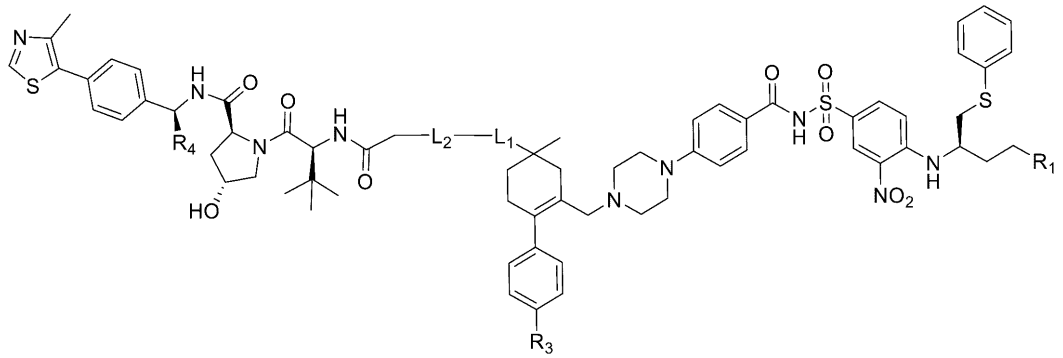
【００１８】

一態様では、R_2は、NO_2、SO_2CF_3またはSO_2CF_2Clである。一態様では、R_2は、NO_2またはSO_2CF_3である。一態様では、R_2は、NO_2またはSO_2CF_2Clである。一態様では、R_2は、SO_2CF_3またはSO_2CF_2Clである。一態様では、R_2は、NO_2である。別の態様では、R_2は、SO_2CF_3である。一態様では、R_2は、SO_2CF_2Clである。

【００１９】

別の態様では、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグは、式（Ｉ－Ｃ）のものである：

【化１４】

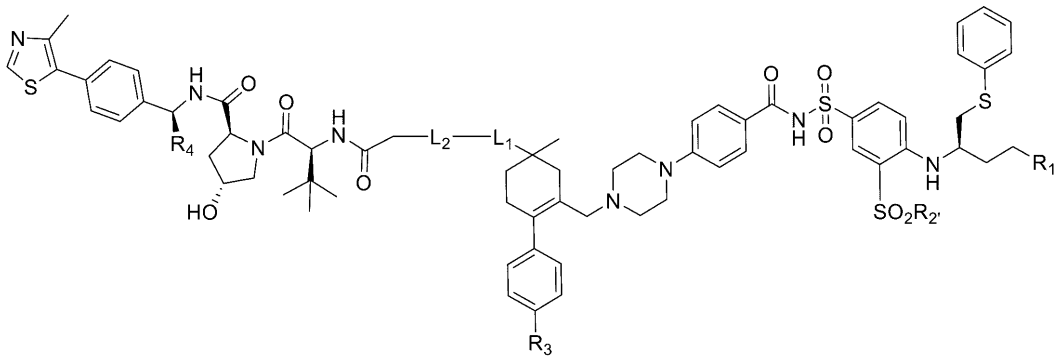


式（Ｉ－Ｃ）。

【００２０】

別の態様では、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグは、式（Ｉ－Ｄ）のものである：

【化１５】



式（Ｉ－Ｄ）

（式中、R_2はＣＦ$_3$またはＣＦ$_2$Ｃｌである）。

【００２１】

一態様では、R_3は、Ｃｌ、Ｆ、ＣＦＨ$_2$、ＣＦ$_2$ＨまたはＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、R_3は、Ｆ、ＣＦＨ$_2$、ＣＦ$_2$ＨまたはＣＦ$_3$である。ある特定の実施形態では、R_3は、ＣＦＨ$_2$、ＣＦ$_2$ＨまたはＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、R_3は、Ｃｌ、Ｆ、またはＣＦ$_3$である。ある特定の実施形態では、R_3は、ＣｌまたはＦである。いくつかの実施形態では、R_3は、ＣＦ$_3$またはＦである。ある特定の実施形態では、R_3は、Ｃｌである。いくつかの実施形態では、R_3は、Ｆである。ある特定の実施形態では、R_3は、ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、R_3は、ＣＦ$_2$Ｈである。ある特定の実施形態では、R_3は、ＣＦＨ$_2$である。

【００２２】

一態様では、R_4は、ＨまたはＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、R_4は、Ｈである。ある特定の実施形態では、R_4は、ＣＨ$_3$である。

【００２３】

一態様では、R_5は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは置換されていてもよいシクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは置換されていてもよいアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、置換されたアルキルまたは置換されたシクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈ、非置換アルキルまたは非置換シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは非置換シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、非置換アルキルまたは非置換シクロアルキルである。

【００２４】

ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、または置換されていてもよいＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは置換されていてもよいＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキルまたは置換されていてもよいＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈ、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキルまたは非置換Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは非置換Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキルまたは非置換Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シ

クロアルキルである。

【００２５】

ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、H、置換されていてもよいC_1-C_6アルキル、または置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、Hまたは置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Hまたは置換されていてもよいC_1-C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルまたは置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、H、非置換C_1-C_6アルキルまたは非置換C_3-C_7シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、Hまたは非置換C_3-C_7シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Hまたは非置換C_1-C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、非置換C_1-C_6アルキルまたは非置換C_3-C_7シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。いくつかの実施形態では、R_5は、H、CH_3またはCH_2CH_3である。いくつかの実施形態では、R_5は、HまたはCH_3である。いくつかの実施形態では、R_5は、CH_3またはCH_2CH_3である。

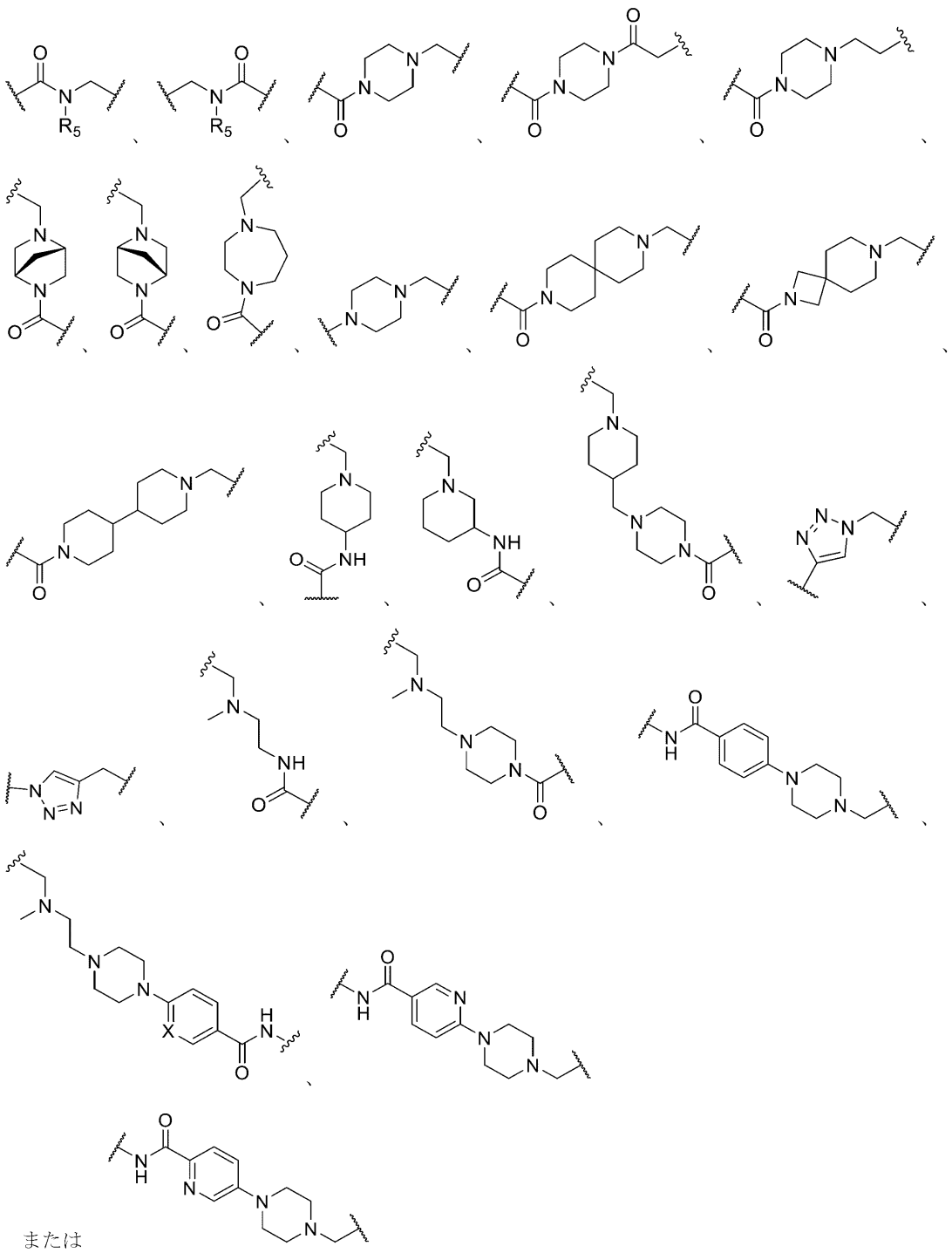
【００２６】

ある特定の実施形態では、R_5は、Hである。いくつかの実施形態では、R_5は、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、非置換C_1-C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、CH_3である。ある特定の実施形態では、R_5は、CH_2CH_3である。いくつかの実施形態では、R_5は、置換されていてもよいC_3-C_7シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、非置換C_3-C_7シクロアルキルである。

【００２７】

いくつかの実施形態では、L_1は、

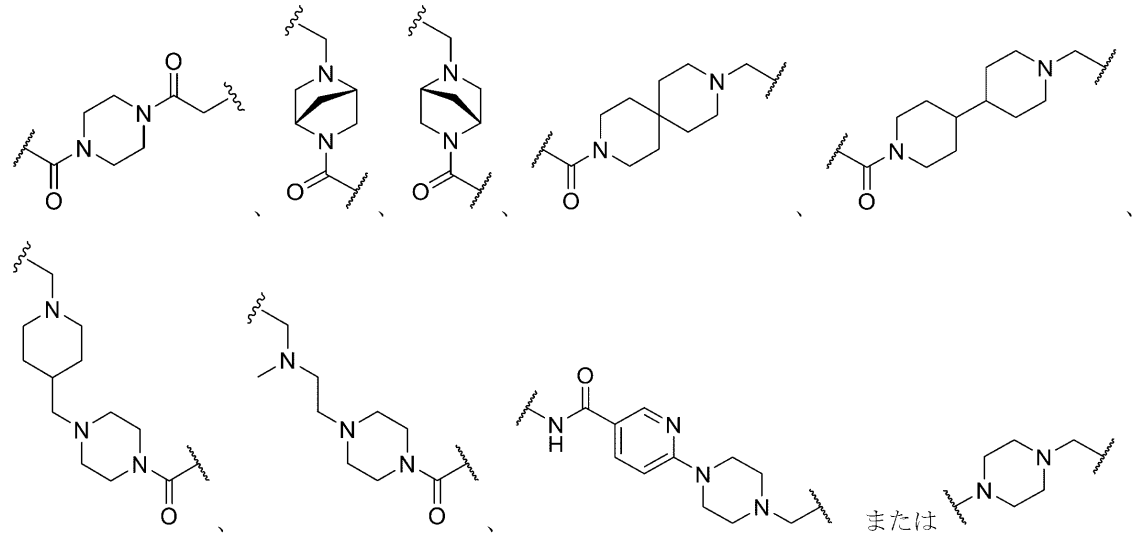
【化１６】



または

である。いくつかの実施形態では、L_1は、

【化１７】

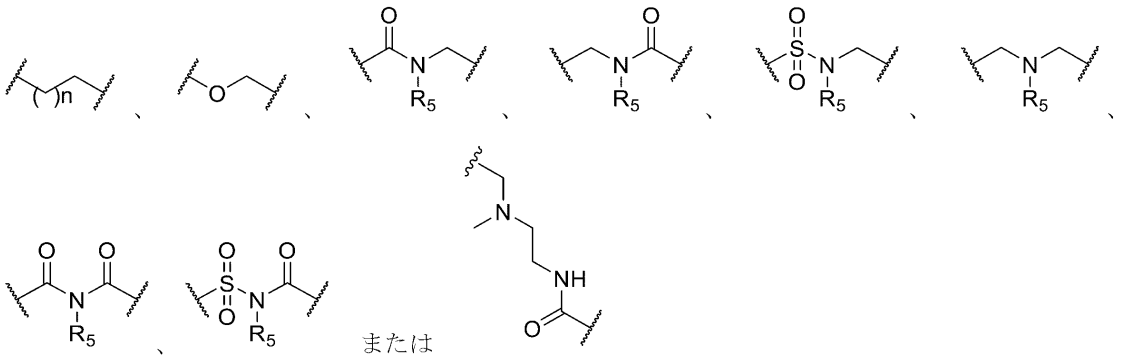


である。

【００２８】

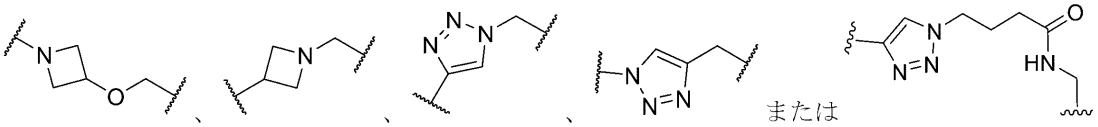
いくつかの実施形態では、L_1は、

【化１８】



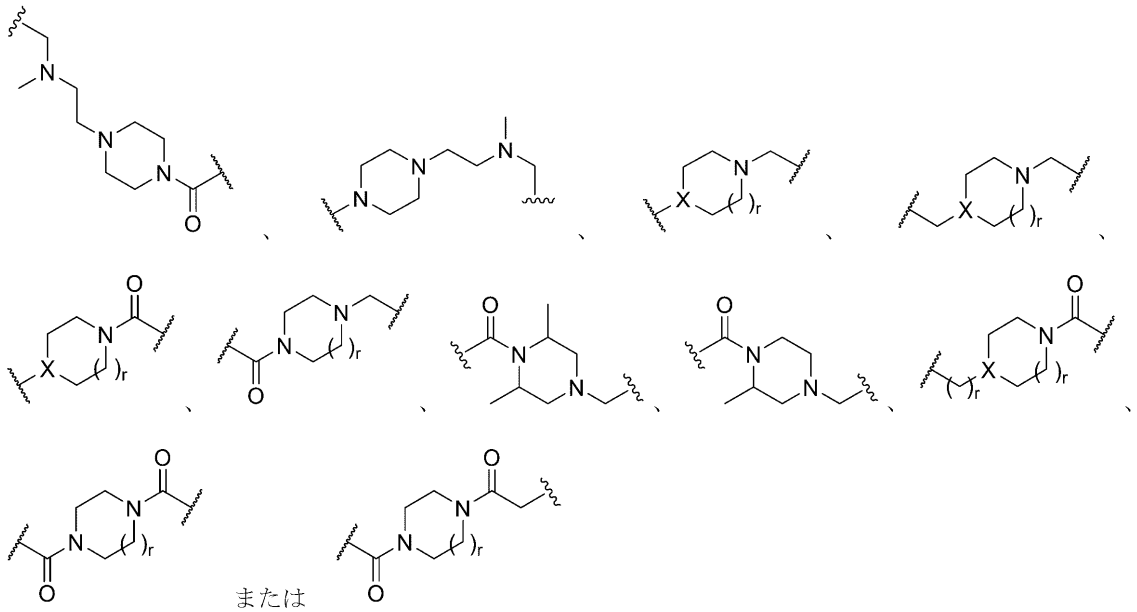
である。いくつかの実施形態では、L_1は、

【化１９】



である。いくつかの実施形態では、L_1は、

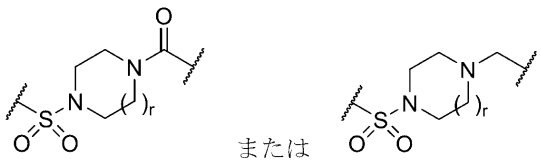
【化２０】



または

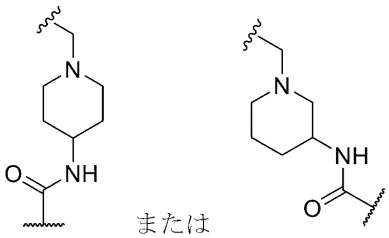
である。いくつかの実施形態では、Ｌ１は、

【化２１】



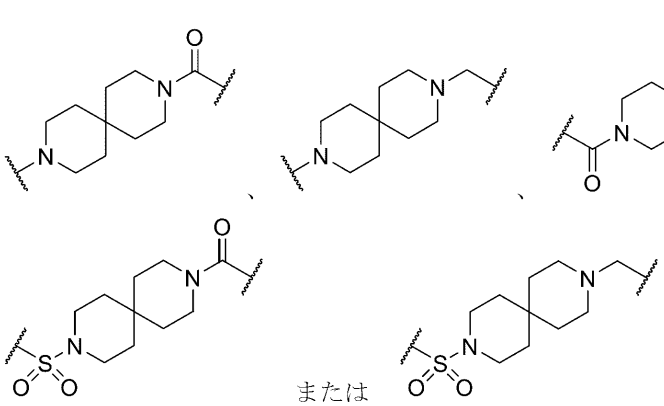
である。いくつかの実施形態では、Ｌ１は、

【化２２】



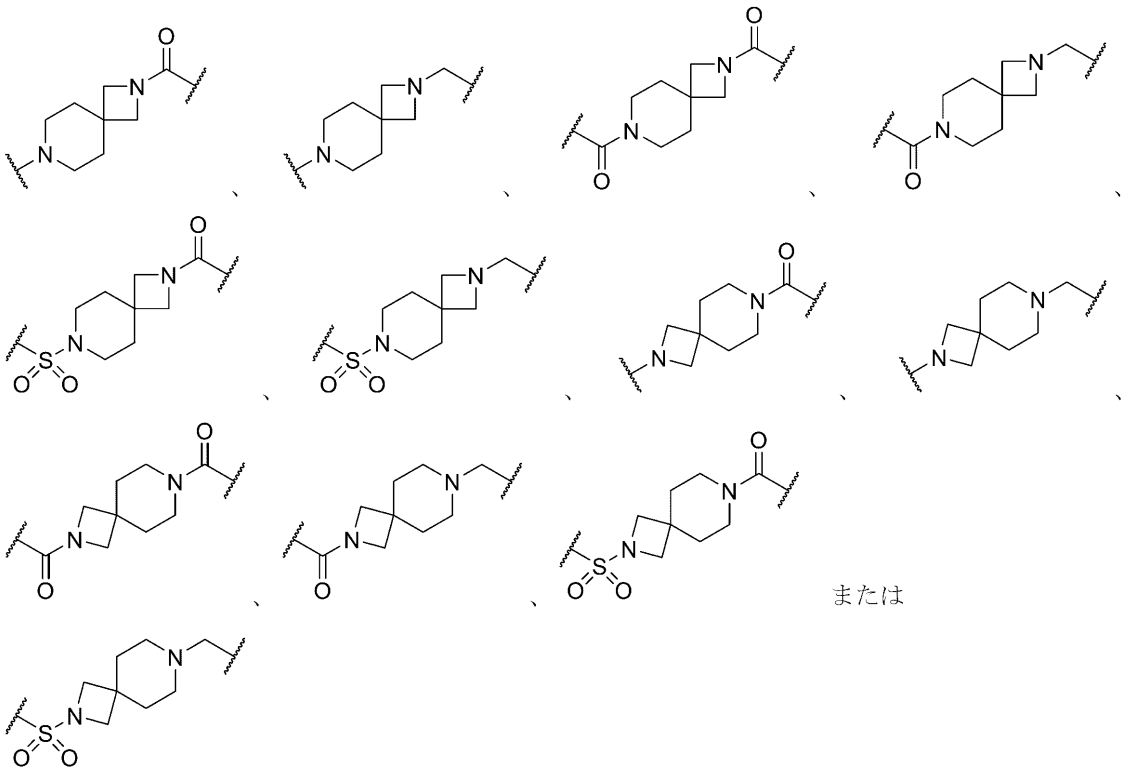
である。いくつかの実施形態では、Ｌ１は、

【化２３】



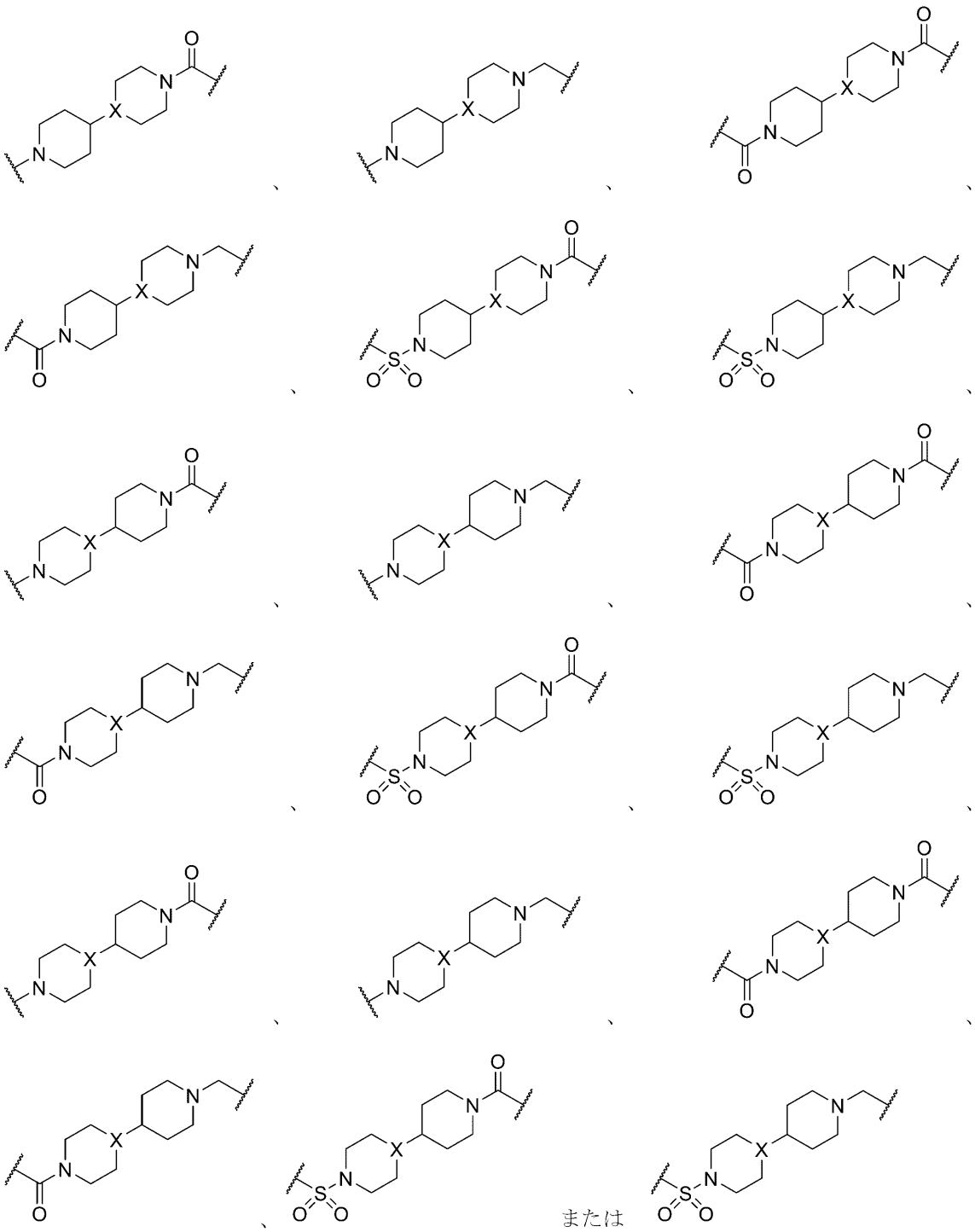
である。いくつかの実施形態では、L_1は、

【化２４】



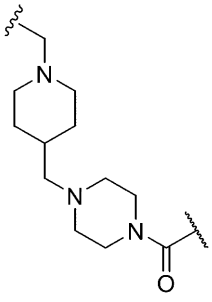
である。いくつかの実施形態では、L_1は、

【化２５】

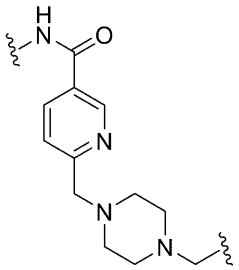


である。いくつかの実施形態では、Ｌ１は、

【化２６】

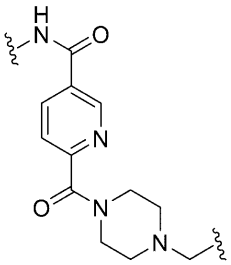


または



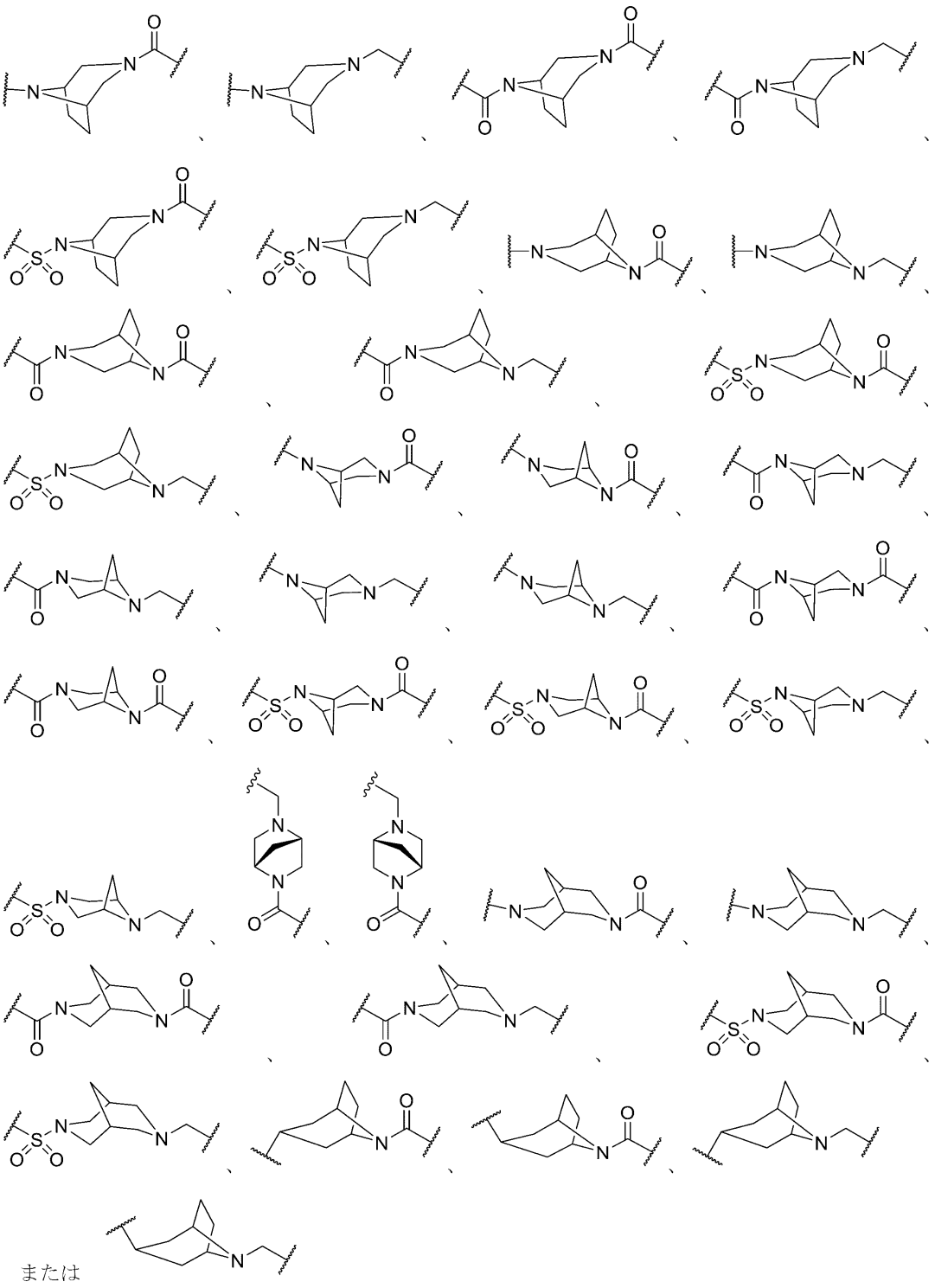
である。ある特定の実施形態では、Ｌ１は、

【化２７】



であり、いくつかの実施形態では、Ｌ１は、

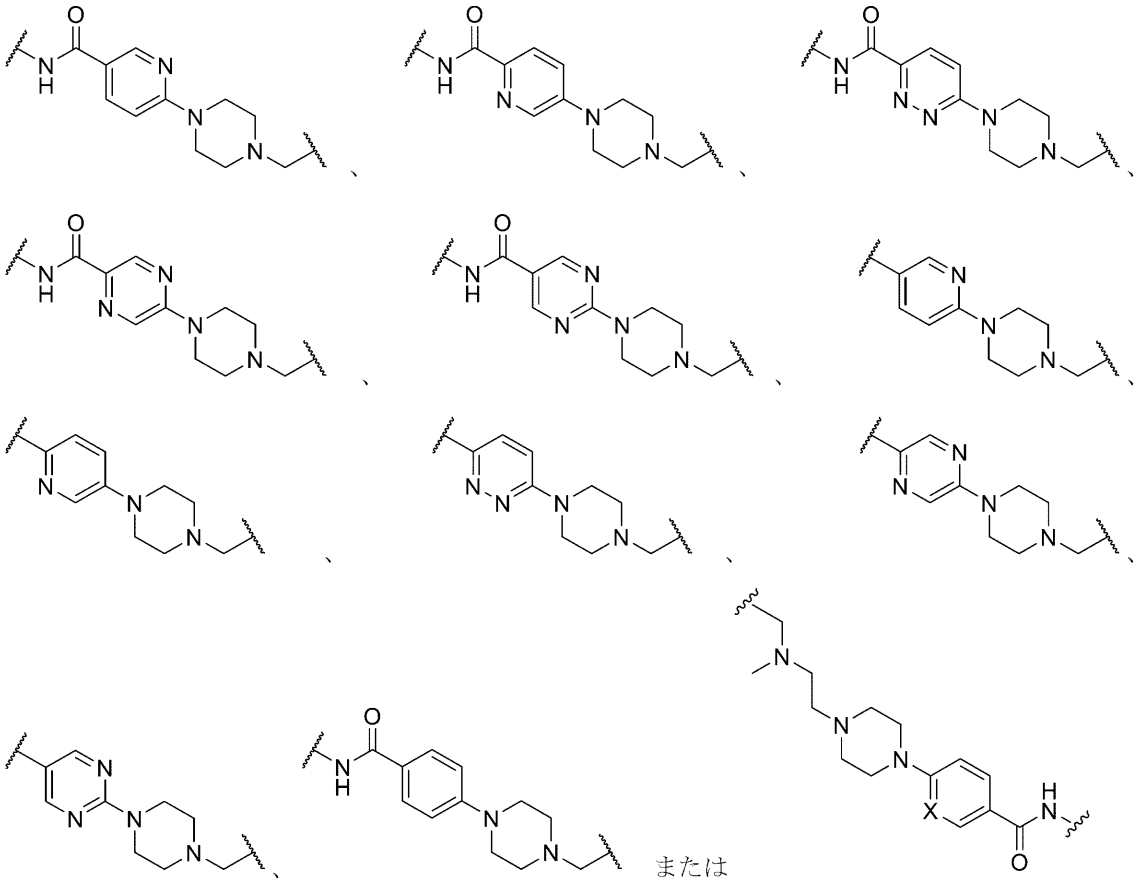
【化２８】



または

である。いくつかの実施形態では、L_1は、

【化２９】

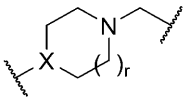


である。

【００２９】

一態様では、L_1は、

【化３０】

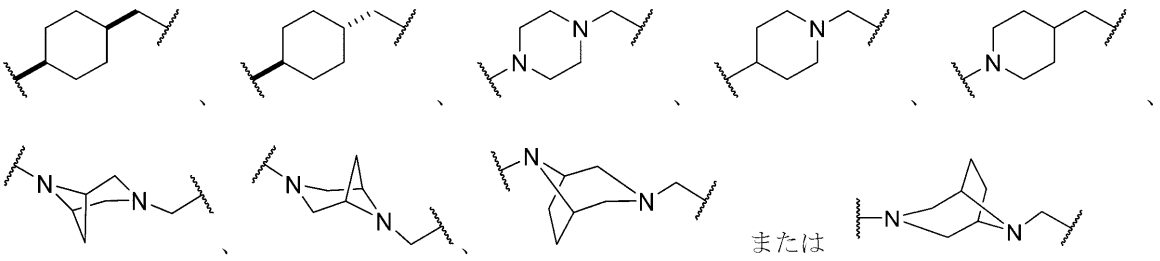


であり、ＸはＮであり、ｒは１である。

【００３０】

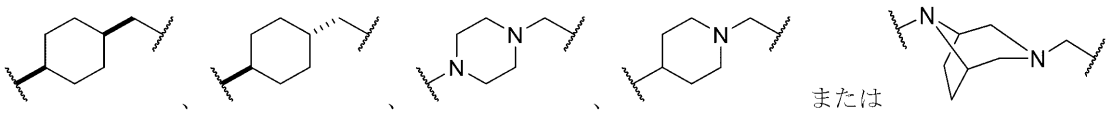
いくつかの実施形態では、L_2は、

【化３１】



である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化３２】

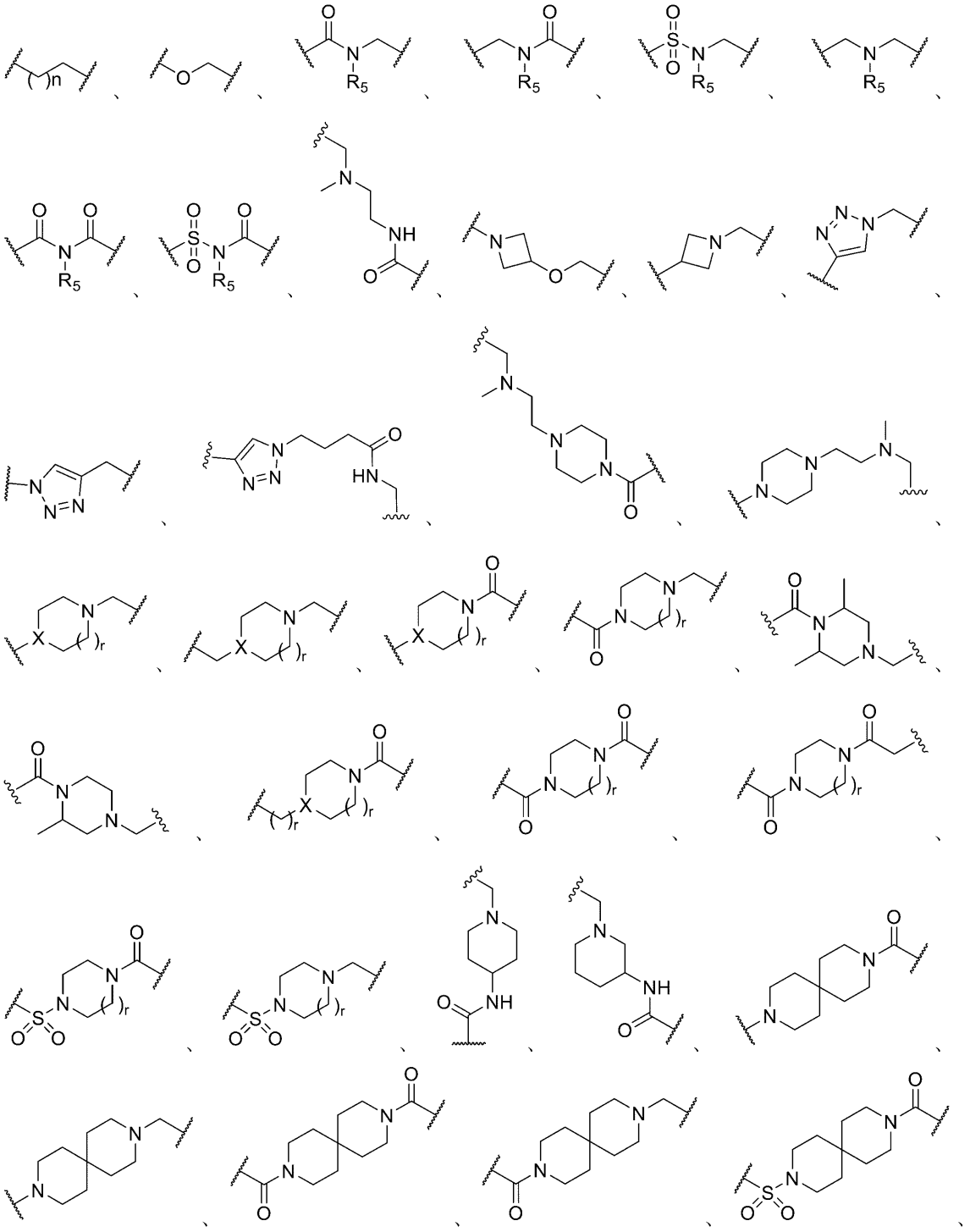


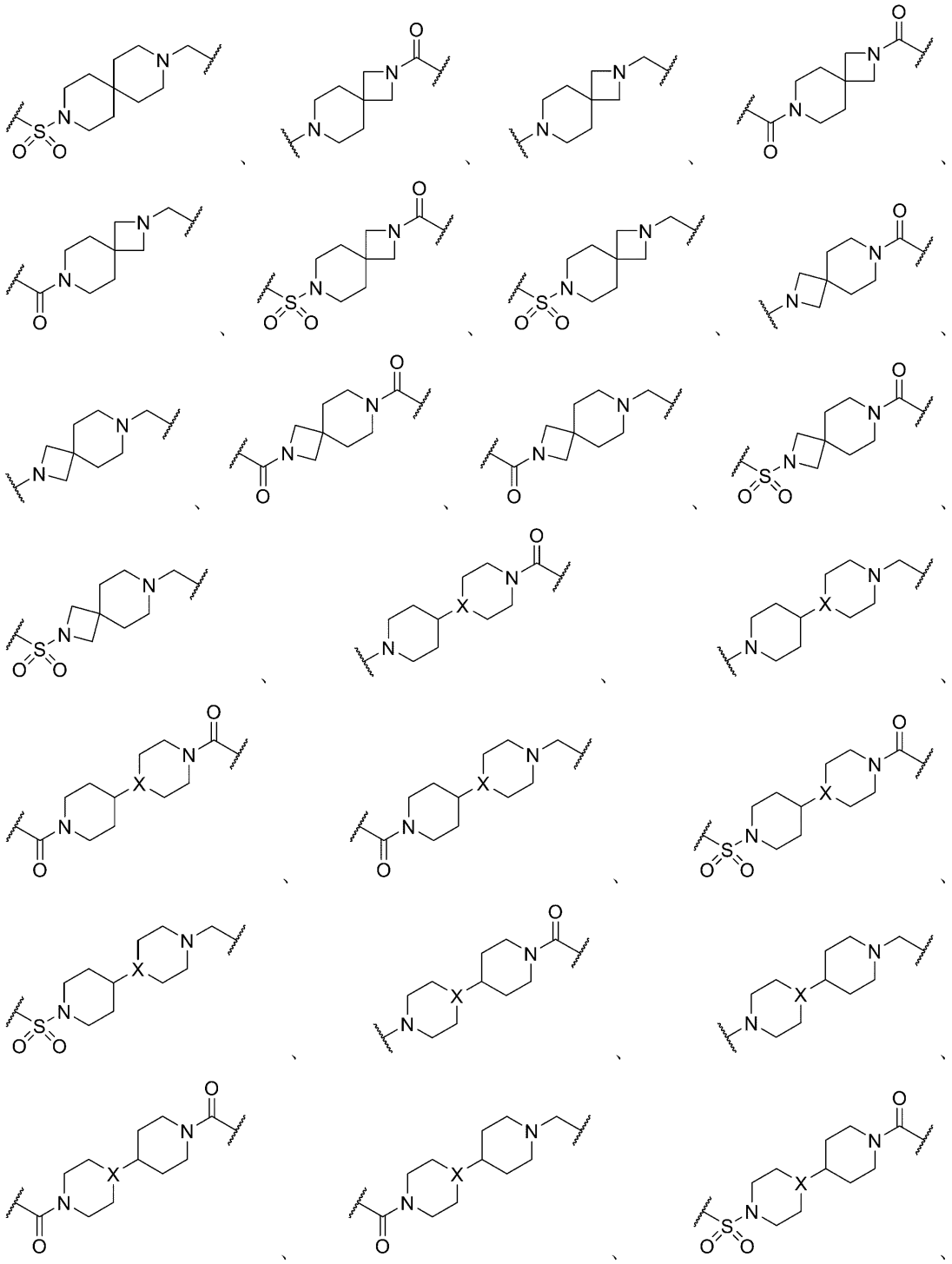
である。

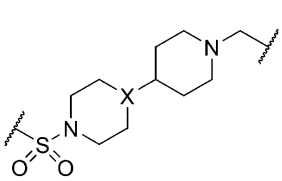
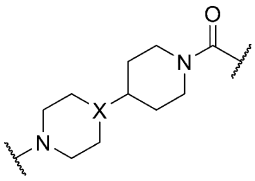
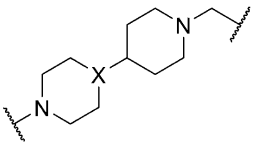
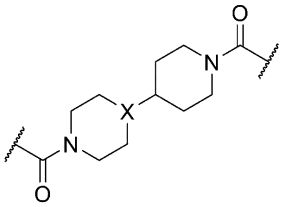
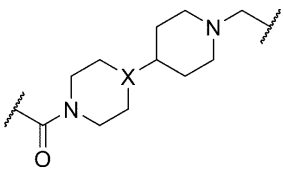
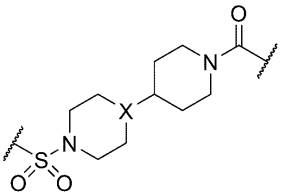
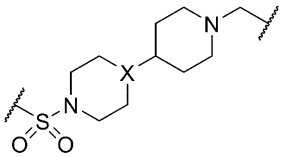
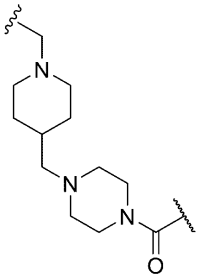
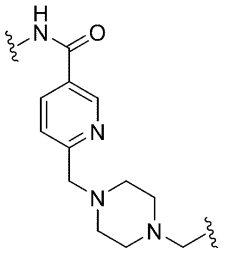
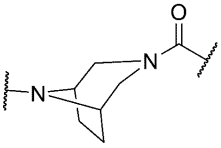
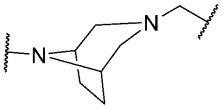
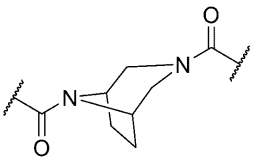
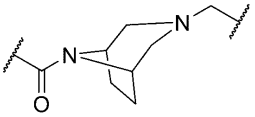
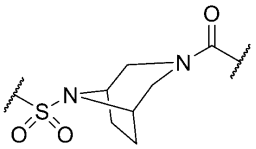
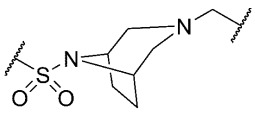
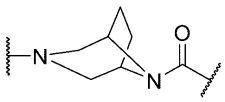
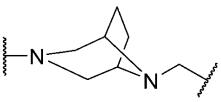
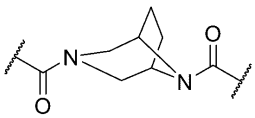
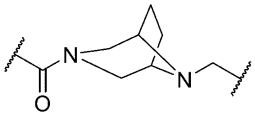
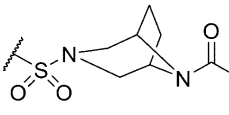
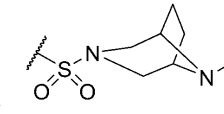
【００３１】

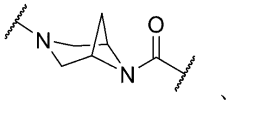
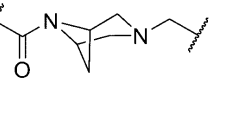
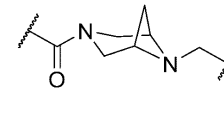
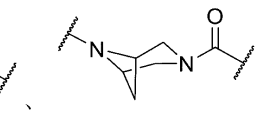
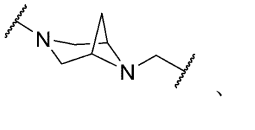
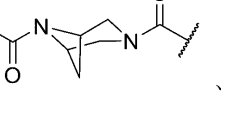
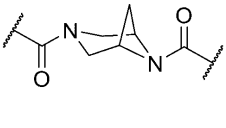
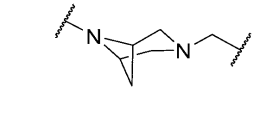
いくつかの実施形態では、Ｌ$_1$は、

【化３３】



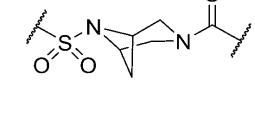



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

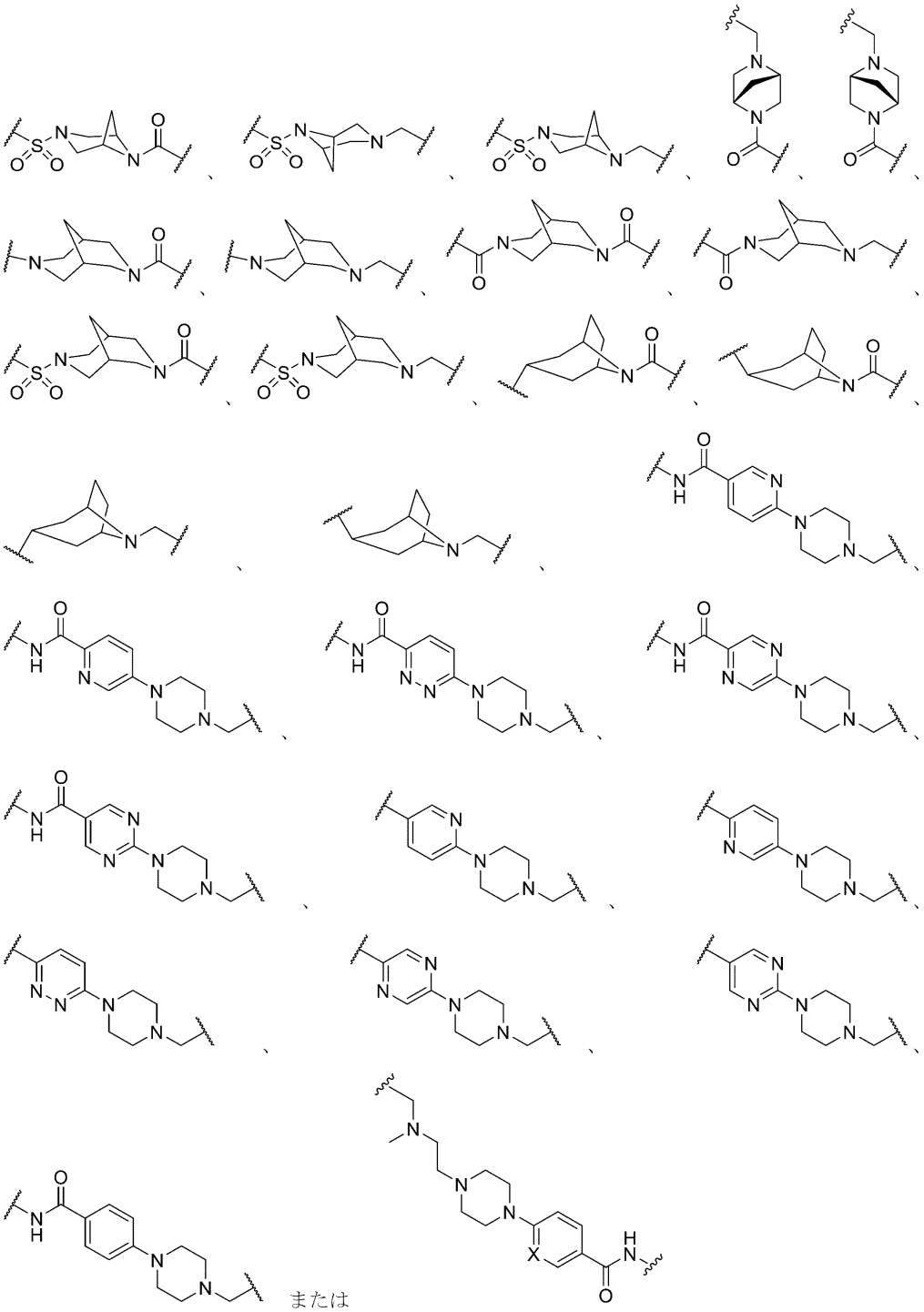
、

、

、

、

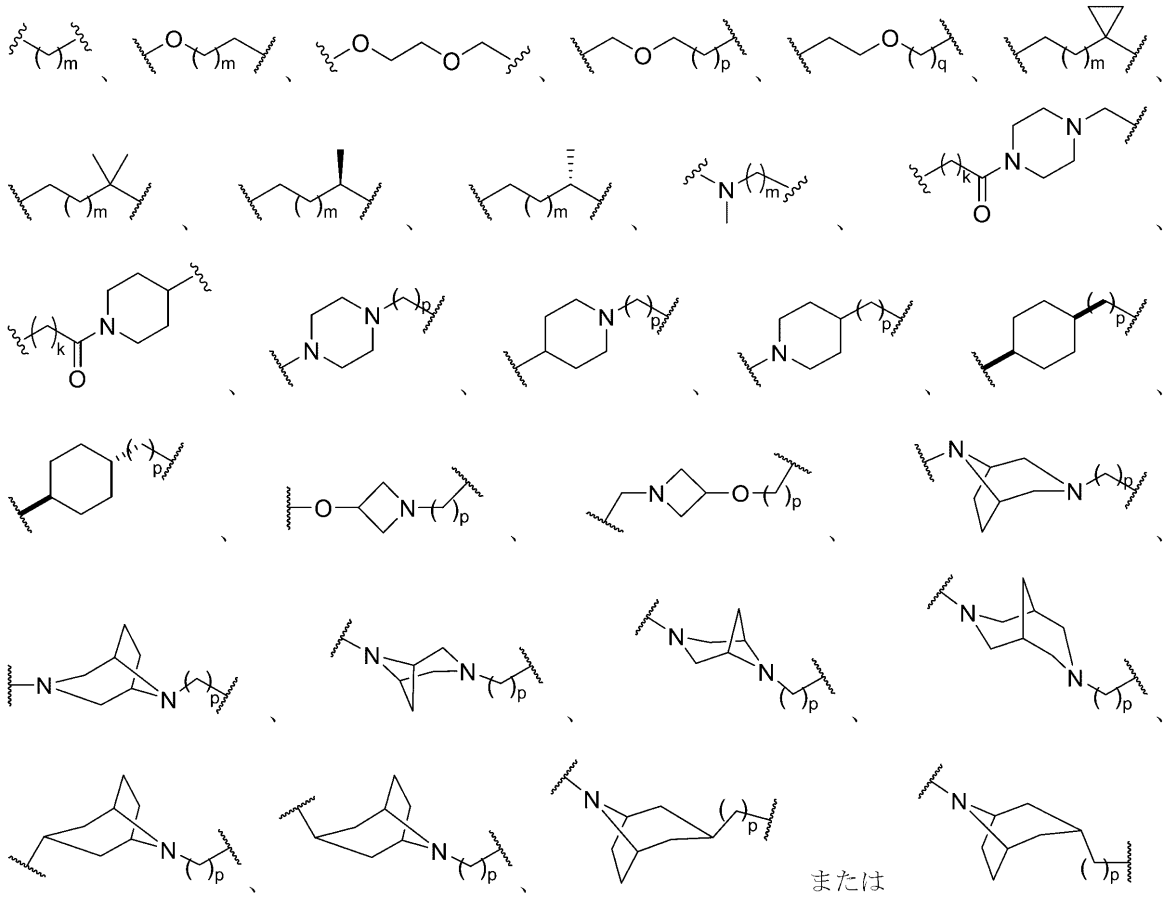
、



または

であり、
L_2は、結合、

【化３４】

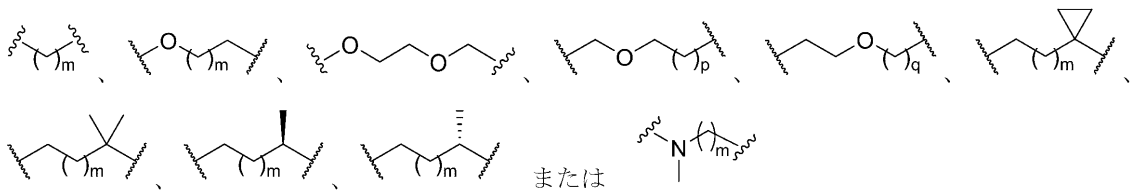


である。

【００３２】

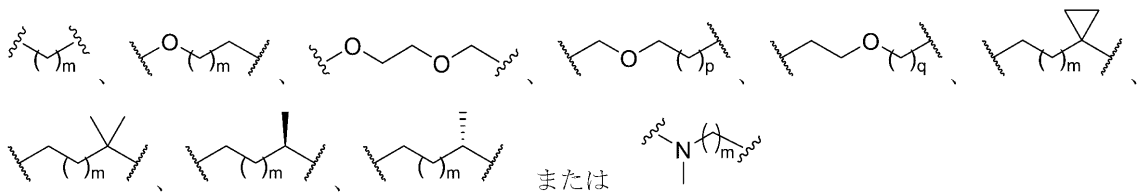
いくつかの実施形態では、L_2は、結合、

【化３５】



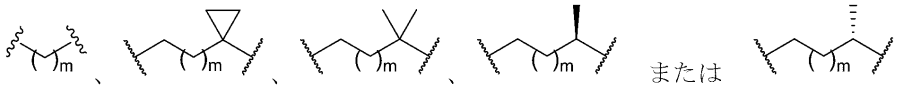
である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化３６】



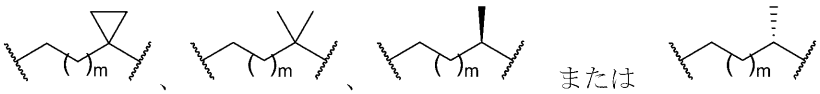
である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化３７】



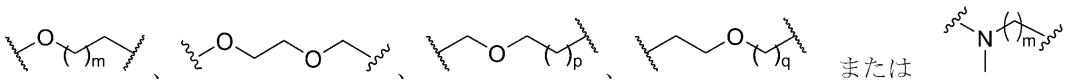
である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化３８】



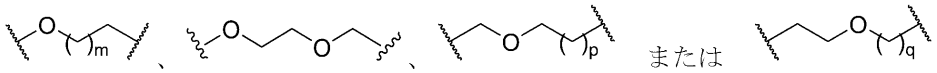
である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化３９】



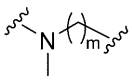
である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化４０】



である。いくつかの実施形態では、L_1は、

【化４１】



である。いくつかの実施形態では、L_2は、結合である。いくつかの実施形態では、L_2は、

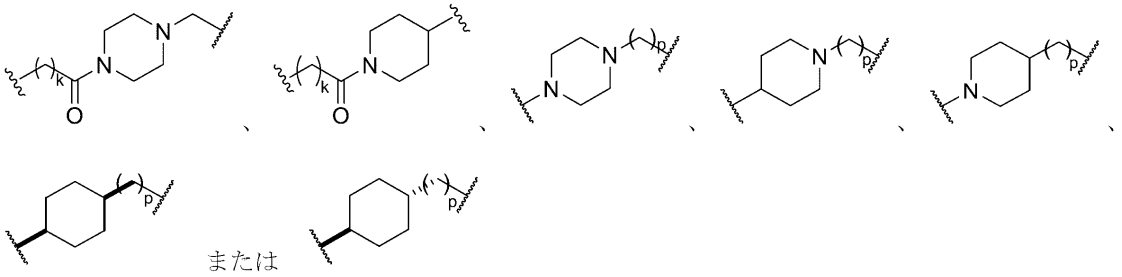
【化４２】

である。

【００３３】

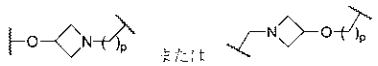
いくつかの実施形態では、L_2は、

【化４３】



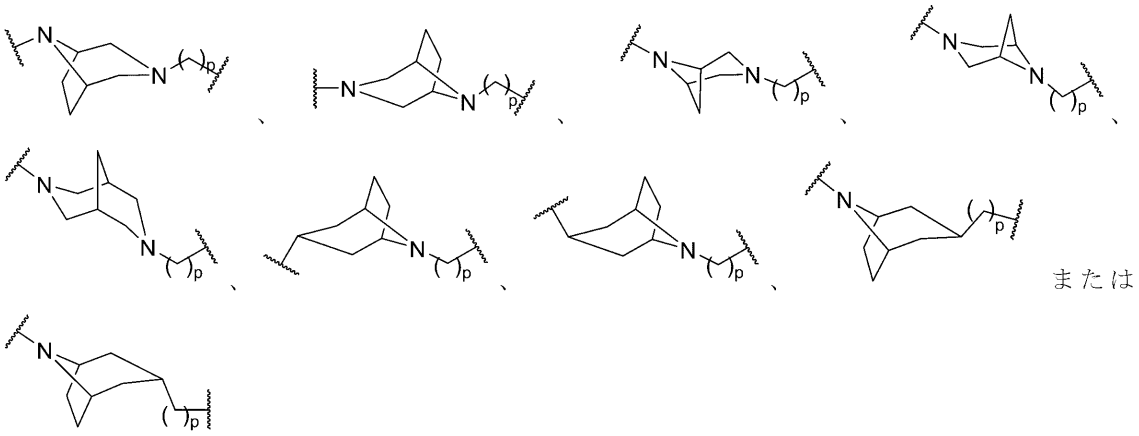
である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化４４】



である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化４５】

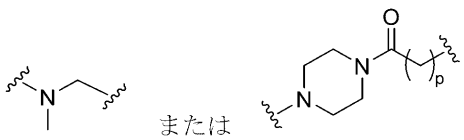


である。

【００３４】

いくつかの実施形態では、L_2は、

【化４６】



である。

【００３５】

本明細書で定義されるように、Ｘは、独立して、ＣＨまたはＮである。いくつかの実施形態では、Ｘは、ＣＨである。ある特定の実施形態では、Ｘは、Ｎである。

【００３６】

本明細書で定義されるように、各ｋは、独立して、０、１、２、３、４、５または６である。ある特定の実施形態では、各ｋは、独立して、０、１、２、３、４または５である。いくつかの実施形態では、各ｋは、独立して、０、１、２、３または４である。ある特定の実施形態では、各ｋは、独立して、０、１、２または３である。いくつかの実施形態では、各ｋは、独立して、０、１または２である。ある特定の実施形態では、各ｋは、独立して、３、４、５または６である。いくつかの実施形態では、各ｋは、独立して、１、２、３、４、５または６である。ある特定の実施形態では、ｋは、０である。いくつかの実施形態では、ｋは、１である。ある特定の実施形態では、ｋは、２である。いくつかの実施形態では、ｋは、３である。ある特定の実施形態では、ｋは、４である。いくつかの実施形態では、ｋは、５である。いくつかの実施形態では、ｋは、６である。

【００３７】

一態様では、各ｍは、独立して、２、３、４、５、６または７である。いくつかの実施形態では、各ｍは、独立して、２、３、４、５または６である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、３、４、５、６または７である。いくつかの実施形態では、各ｍは

、独立して、２、３、４または５である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、３、４、５または６である。いくつかの実施形態では、各ｍは、独立して、４、５、６または７である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、２、３または４である。いくつかの実施形態では、各ｍは、独立して、３、４または５である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、４、５または６である。いくつかの実施形態では、各ｍは、５、６または７である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、２または３である。いくつかの実施形態では、各ｍは、独立して、３または４である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、４または５である。いくつかの実施形態では、各ｍは、独立して、５または６である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、６または７である。いくつかの実施形態では、ｍは、１である。ある特定の実施形態では、ｍは、２である。いくつかの実施形態では、ｍは、３である。ある特定の実施形態では、ｍは、４である。いくつかの実施形態では、ｍは、５である。ある特定の実施形態では、ｍは、６である。いくつかの実施形態では、ｍは、７である。

【００３８】

一態様では、各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８または９である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７または８である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８または９である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、２、３、４、５、６、７、８、９または１０である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、０、１、２、３、４または５である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、１、２、３、４、５または６である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、２、３、４、５、６または７である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、３、４、５、６、７または８である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、４、５、６、７、８または９である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、５、６、７、８、９または１０である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、０、１、２、３または４である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、１、２、３、４または５である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、２、３、４、５または６である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、３、４、５、６または７である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、０、１、２または３である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、１、２、３または４である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、２、３、４または５である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、３、４、５または６である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、４、５、６または７である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、５、６、７または８である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、６、７、８または９である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、７、８、９または１０である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、０、１または２である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、１、２または３である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、２、３または４である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、３、４または５である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、４、５または６である。いくつかの実施形態では、各ｎは、５、６または７である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、５、６または７である。いくつかの実施形態では、各ｎは、７、８または９である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、８、９または１０である。いくつかの実施形態では、ｎは、０または１である。いくつかの実施形態では、ｎは、１または２である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、２または３である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、３または４である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、４または５である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、５または６である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、６または７である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、７または８である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独

立して、８または９である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、９または１０である。ある特定の実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。ある特定の実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。ある特定の実施形態では、ｎは、４である。いくつかの実施形態では、ｎは、５である。ある特定の実施形態では、ｎは、６である。いくつかの実施形態では、ｎは、７である。ある特定の実施形態では、ｎは、８である。いくつかの実施形態では、ｎは、９である。ある特定の実施形態では、ｎは、１０である。

【００３９】

一態様では、各ｐは、独立して、０、１、２、３または４である。いくつかの実施形態では、各ｐは、独立して、０、１、２または３である。ある特定の実施形態では、各ｐは、独立して、１、２、３または４である。いくつかの実施形態では、各ｐは、独立して、０、１または２である。ある特定の実施形態では、各ｐは、独立して、１、２または３である。いくつかの実施形態では、各ｐは、独立して、２、３または４である。ある特定の実施形態では、各ｐは、独立して、０または１である。いくつかの実施形態では、各ｐは、独立して、１または２である。ある特定の実施形態では、各ｐは、独立して、２または３である。いくつかの実施形態では、各ｐは、独立して、３または４である。ある特定の実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。ある特定の実施形態では、ｐは、２である。いくつかの実施形態では、ｐは、３である。ある特定の実施形態では、ｐは、４である。

【００４０】

一態様では、各ｑは、独立して、１、２または３である。ある特定の実施形態では、各ｑは、独立して、１または２である。いくつかの実施形態では、各ｑは、独立して、２または３である。ある特定の実施形態では、ｑは、１である。いくつかの実施形態では、ｑは、２である。ある特定の実施形態では、ｑは、３である。

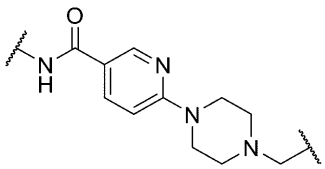
【００４１】

一態様では、各ｒは、独立して、１または２である。いくつかの実施形態では、ｒは、１である。ある特定の実施形態では、ｒは、２である。

【００４２】

一態様では、L_1は、

【化４７】

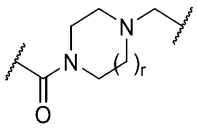


であり、L_2は、結合または

【化４８】

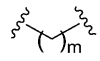
である。別の態様では、L_1は、

【化４９】

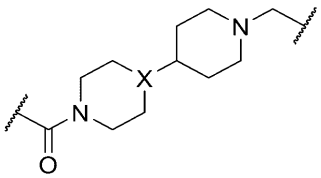


であり、L_2は、

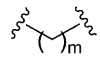
【化５０】



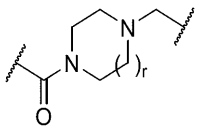
である。別の態様では、Ｌ$_1$は、
【化５１】



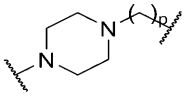
であり、Ｌ$_2$は、
【化５２】



である。別の態様では、Ｌ$_1$は、
【化５３】

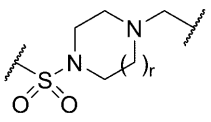


であり、Ｌ$_2$は、
【化５４】



である。
【００４３】
いくつかの実施形態では、Ｌ$_2$は、
【化５５】

（例えば、ｍは１である）であり、Ｌ$_1$は、
【化５６】

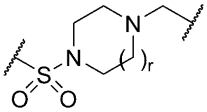


（例えば、ｒは１であり）である。いくつかの実施形態では、Ｌ$_2$は、

【化５７】

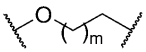
（例えば、ｍは３である）であり、Ｌ$_1$は、

【化５８】



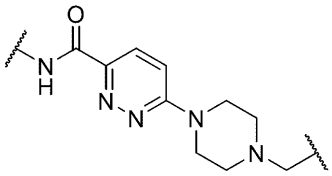
（例えば、ｒは１である）である。いくつかの実施形態では、Ｌ$_2$は、

【化５９】



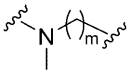
（例えば、ｍは２である）であり、Ｌ$_1$は、

【化６０】



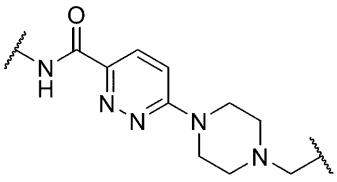
である。いくつかの実施形態では、Ｌ$_2$は、

【化６１】



（例えば、ｍは３である）であり、Ｌ$_1$は、

【化６２】

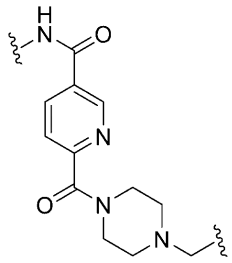


である。いくつかの実施形態では、Ｌ$_2$は、

【化６３】

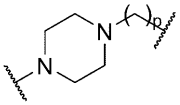
（例えば、ｍは４である）であり、Ｌ$_1$は、

【化６４】



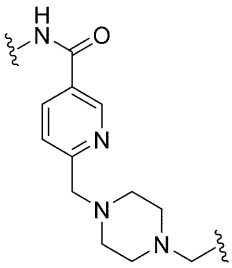
である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化６５】



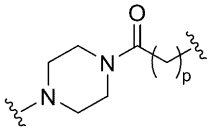
（例えば、ｐは２である）であり、L_1は、

【化６６】



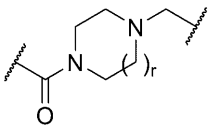
である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化６７】



（例えば、ｐは１である）であり、L_1は、

【化６８】

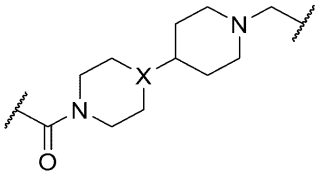


（例えば、ｒは１である）である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化６９】

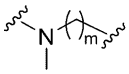
（例えば、ｍは３である）であり、L_1は、

【化７０】



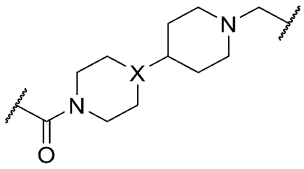
（例えば、ＸはＣＨである）である。いくつかの実施形態では、Ｌ$_2$は、

【化７１】



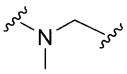
（例えば、ｍは２である）であり、Ｌ$_1$は、

【化７２】



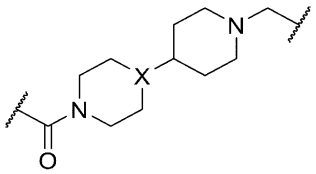
（例えば、ＸはＣＨである）である。いくつかの実施形態では、Ｌ$_2$は、

【化７３】



であり、Ｌ$_1$は、

【化７４】

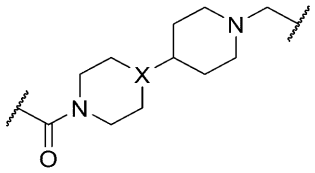


（例えば、ＸはＣＨである）である。いくつかの実施形態では、Ｌ$_2$は、

【化７５】

（例えば、ｍは３である）であり、Ｌ$_1$は、

【化７６】

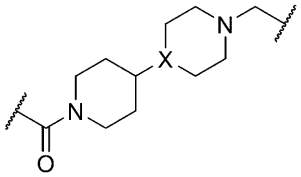


（例えば、ＸはＮである）である。いくつかの実施形態では、Ｌ$_2$は、

【化７７】

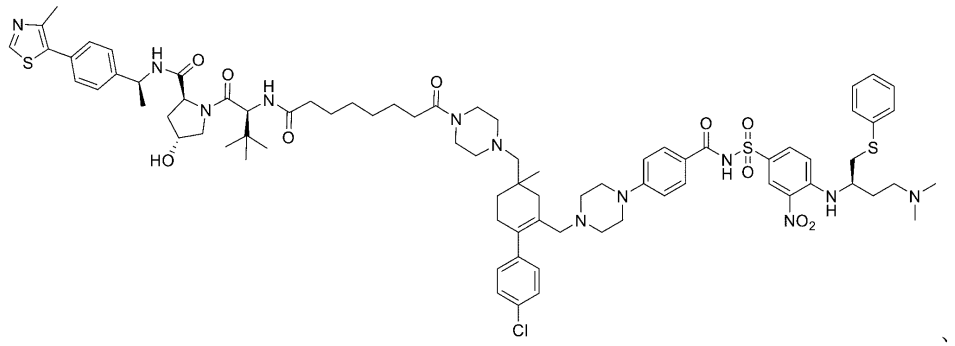
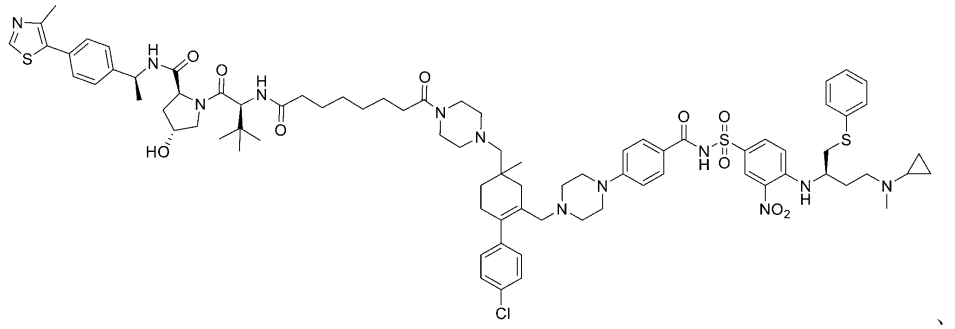
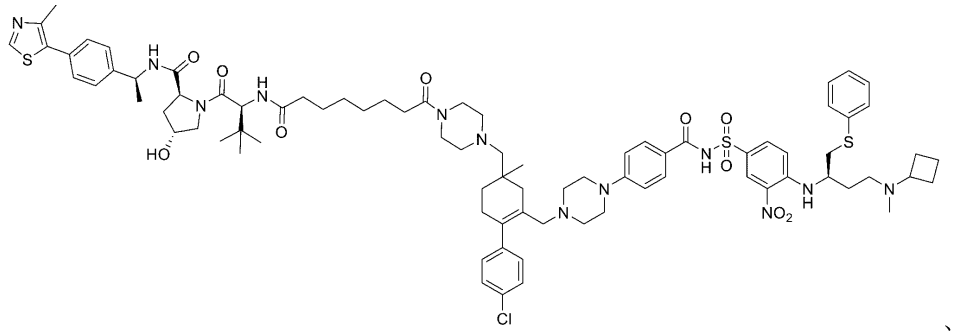
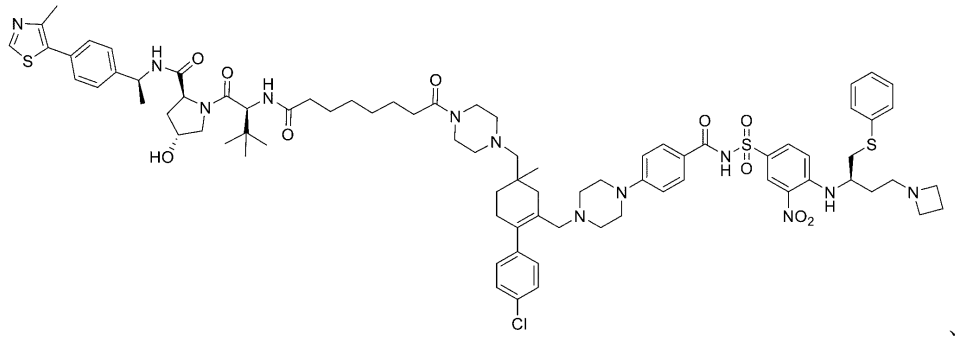
（例えば、ｍは３である）であり、Ｌ$_1$は、

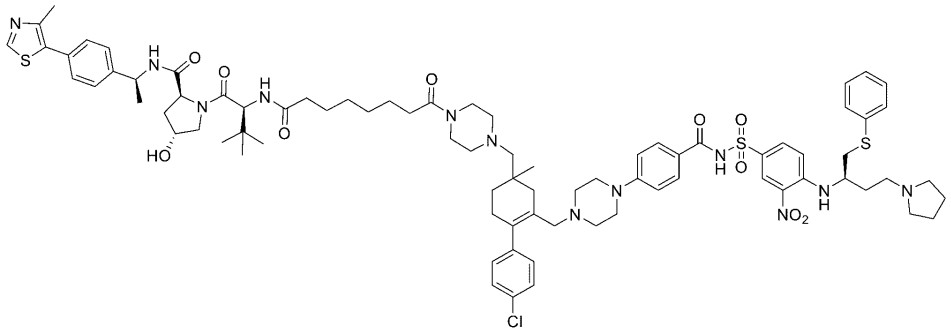
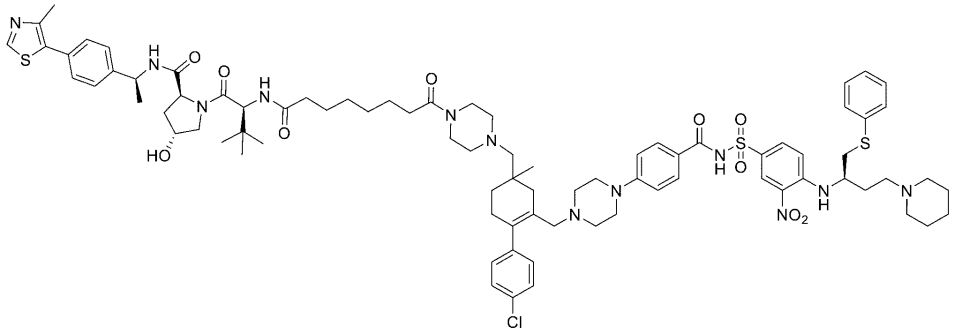
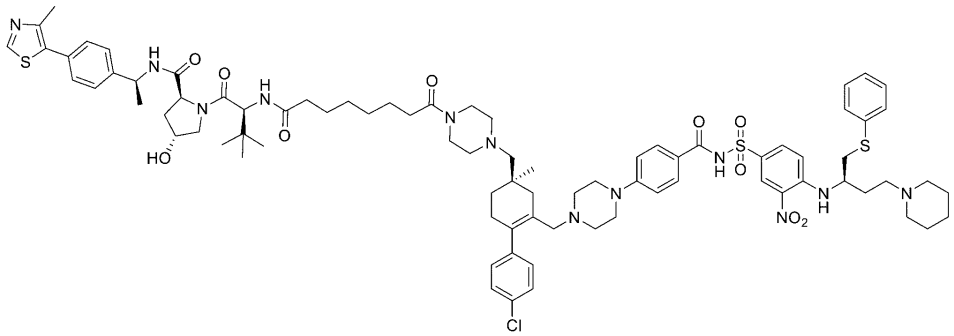
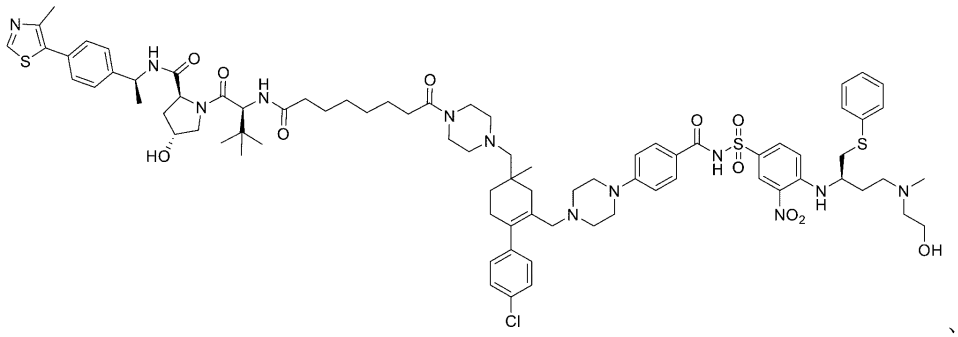
【化７８】

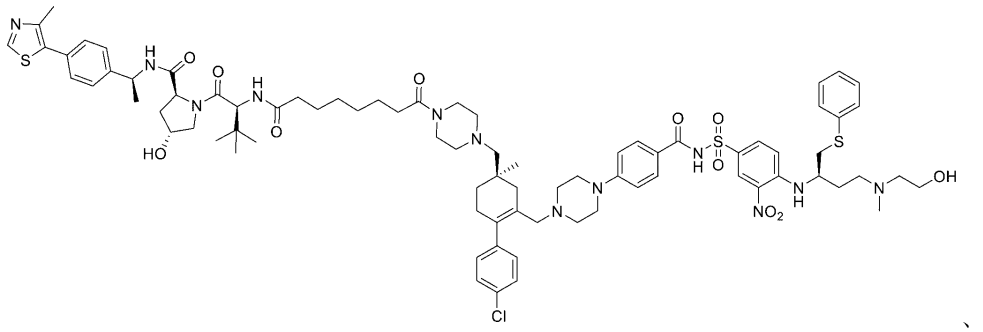
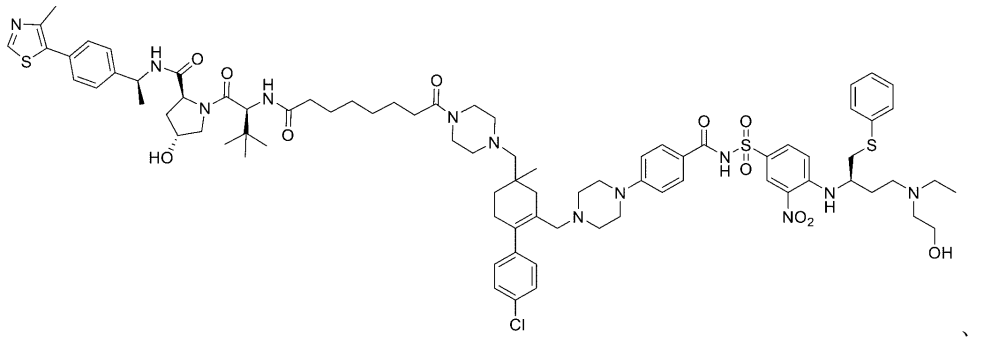
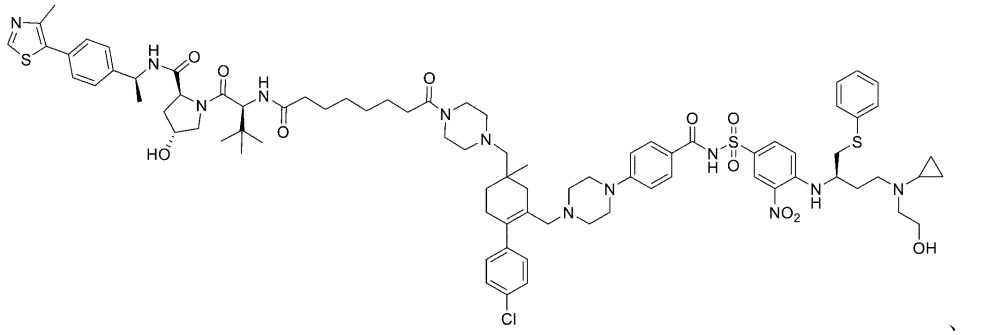
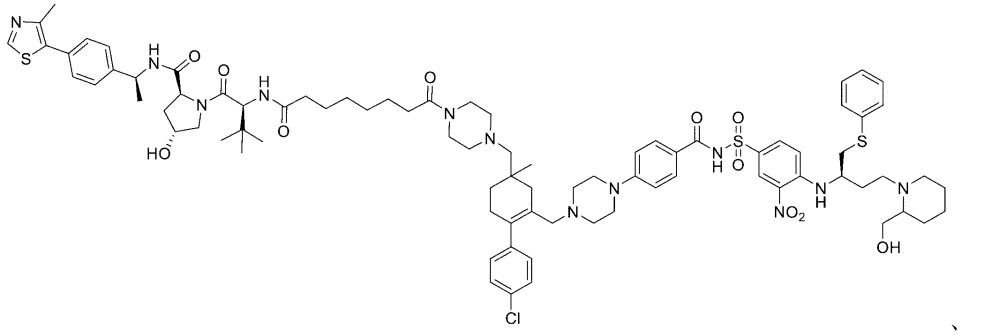


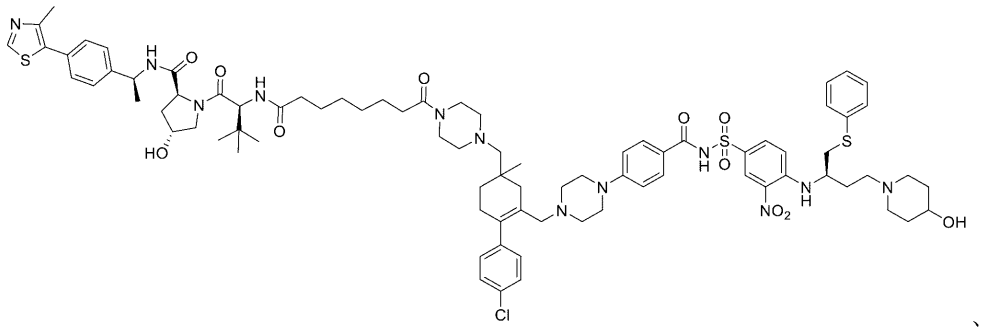
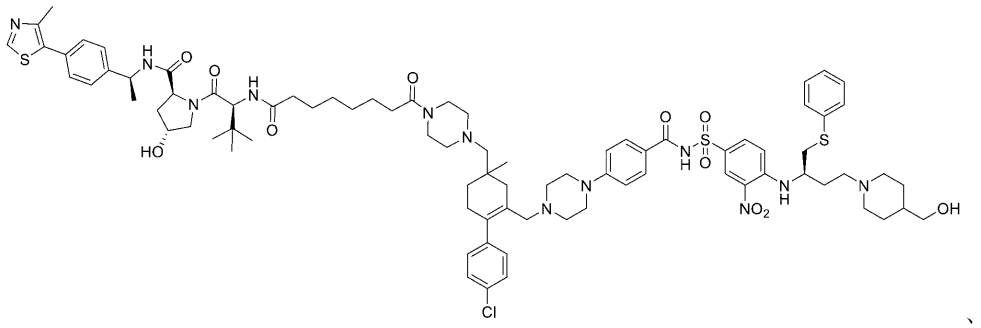
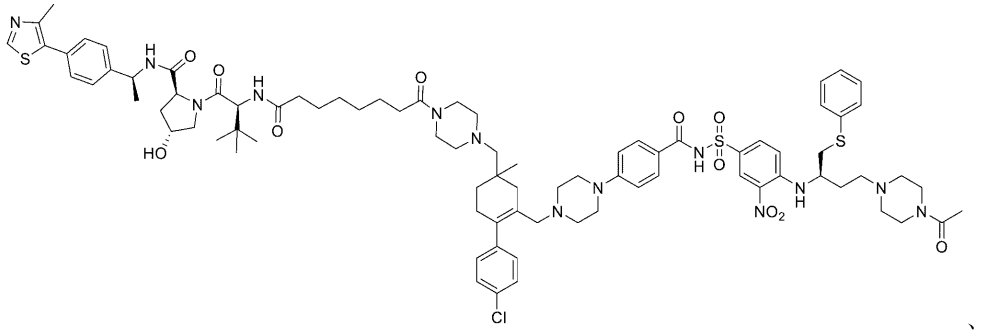
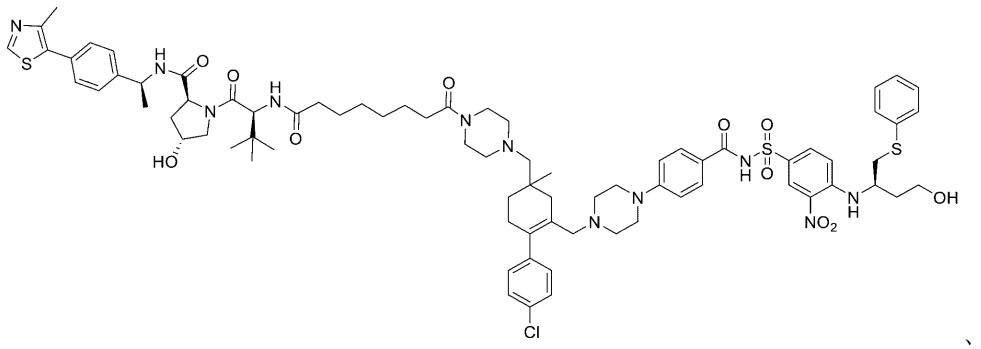
（例えば、ＸはＮである）である。別の態様では、式（Ｉ）の化合物は、

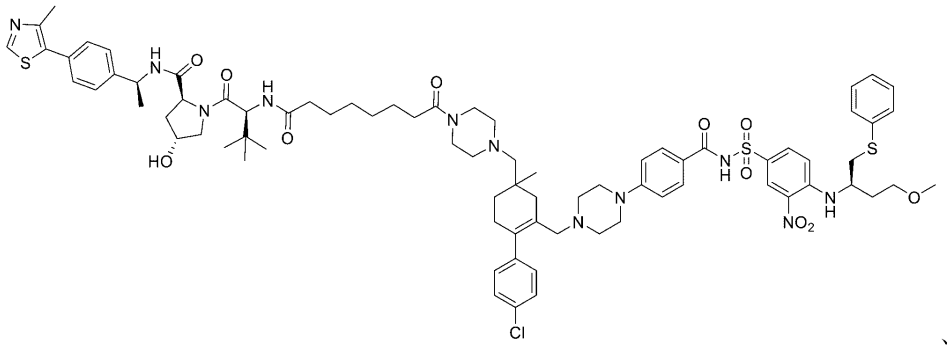
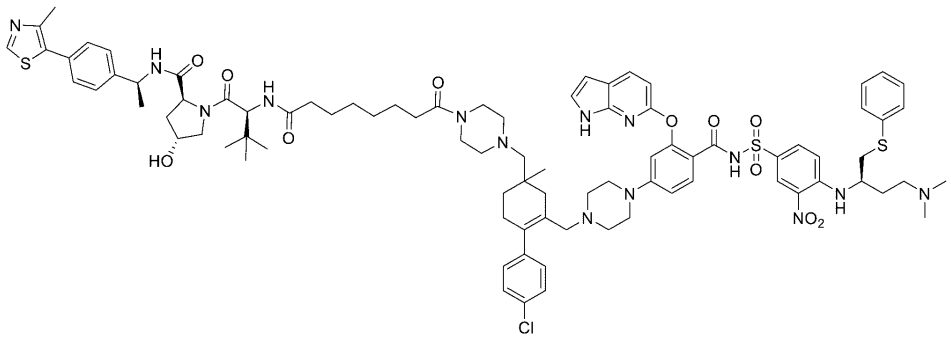
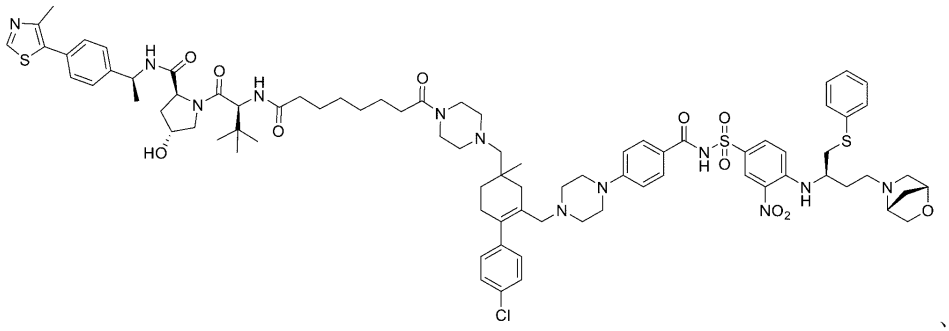
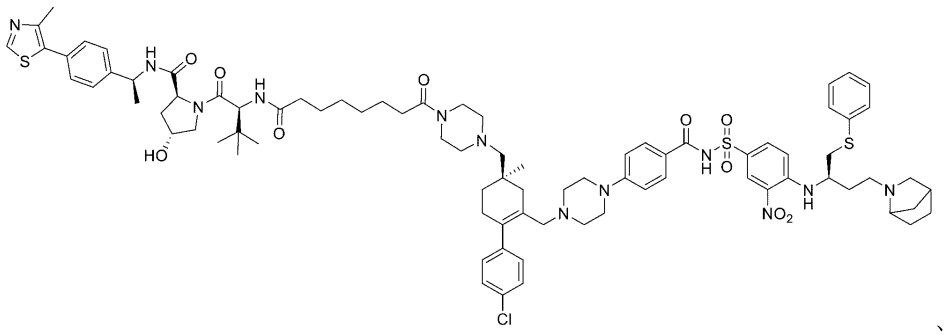
【表１】

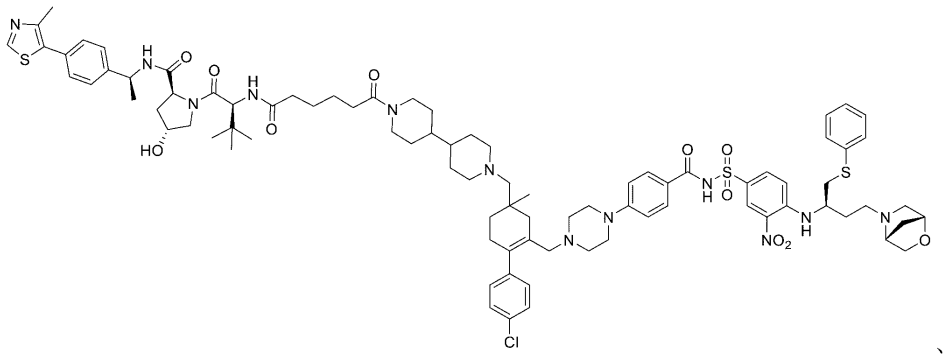
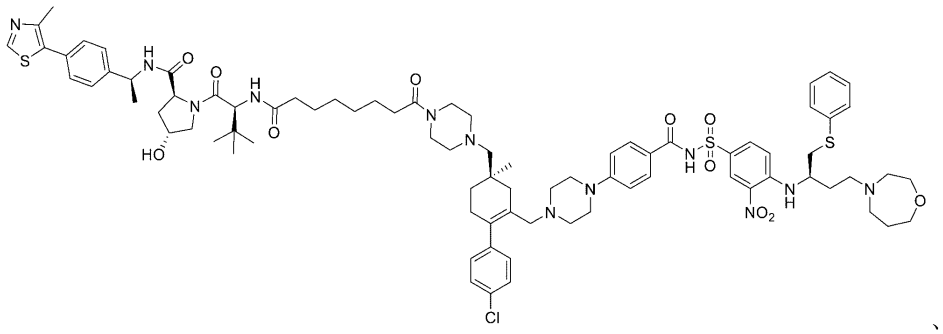
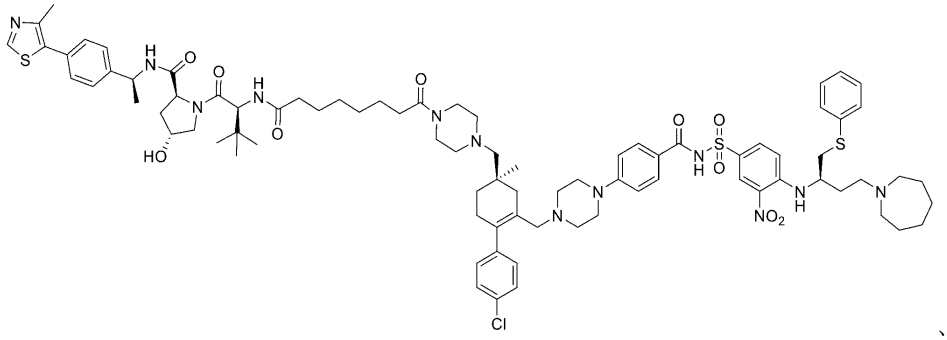
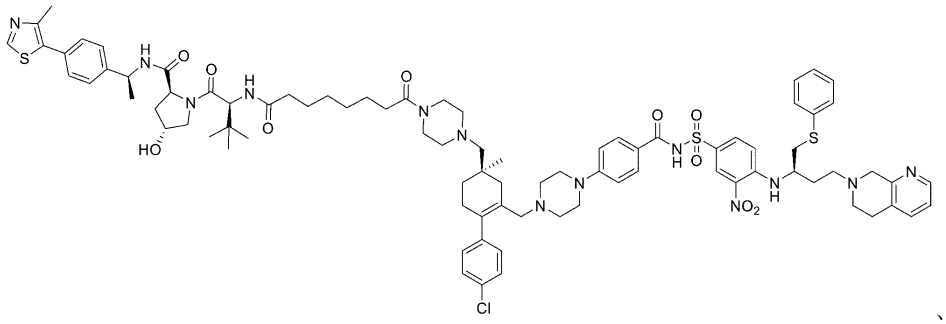
化合物＃	式
３４	
３５	
３６	
３７	

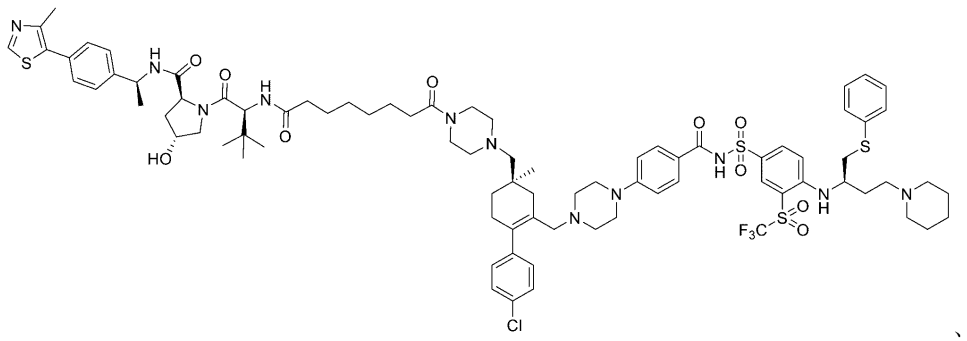
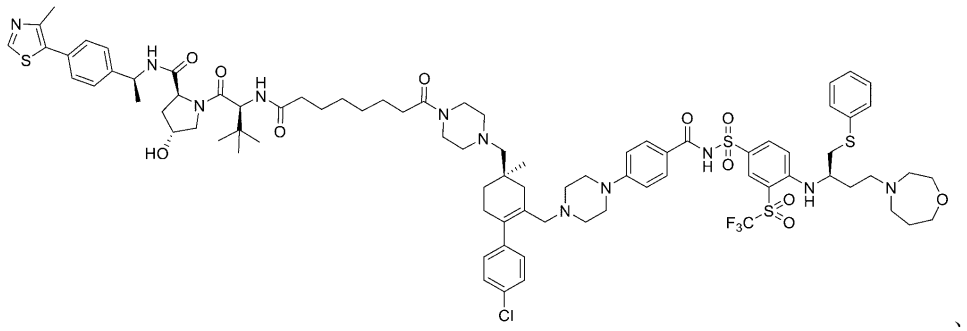
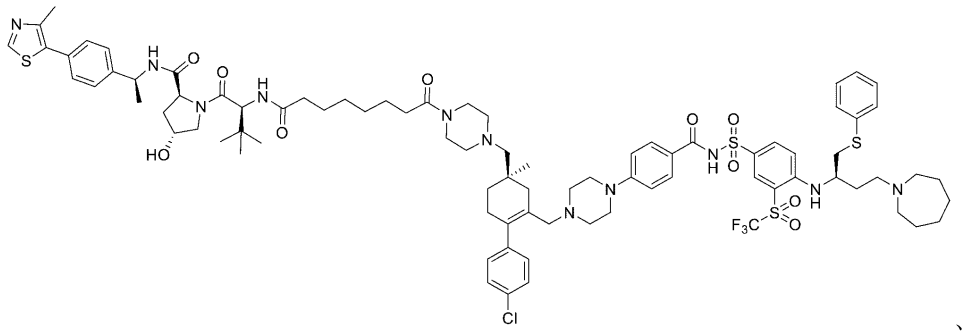
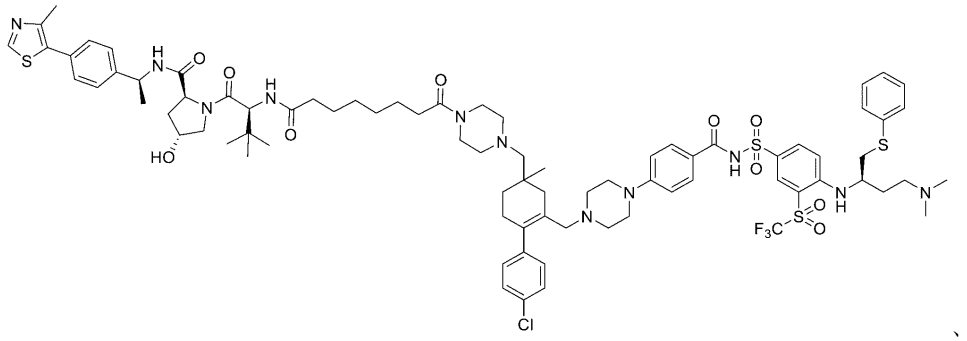
化合物#	式
３８	
３９	
４０	
４１	

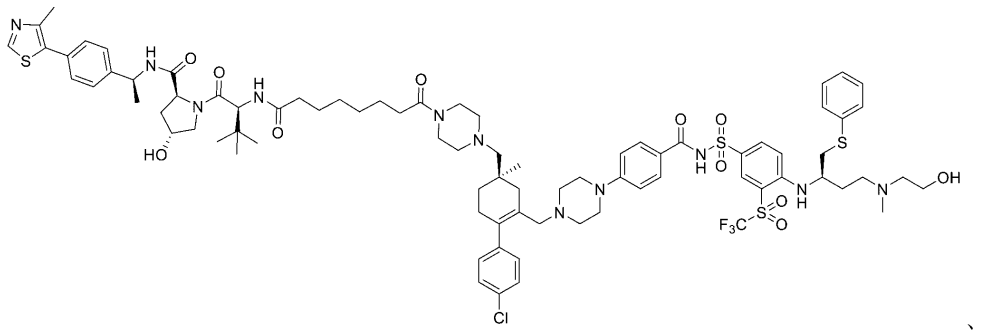
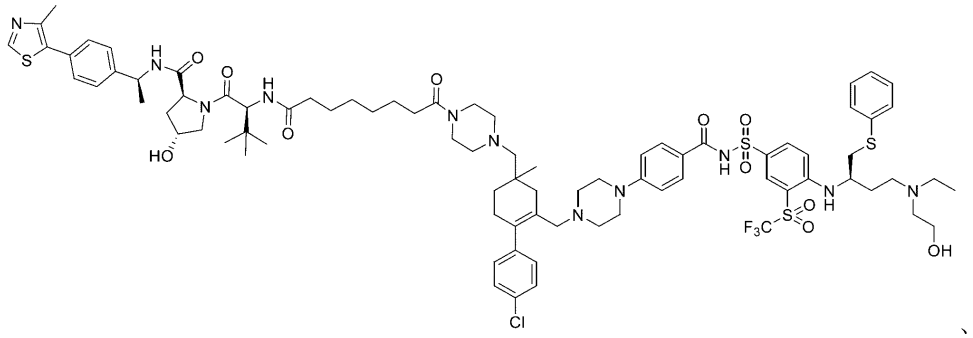
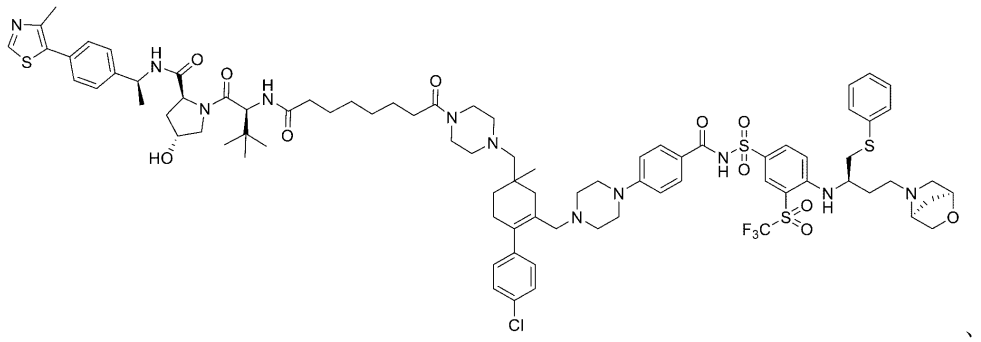
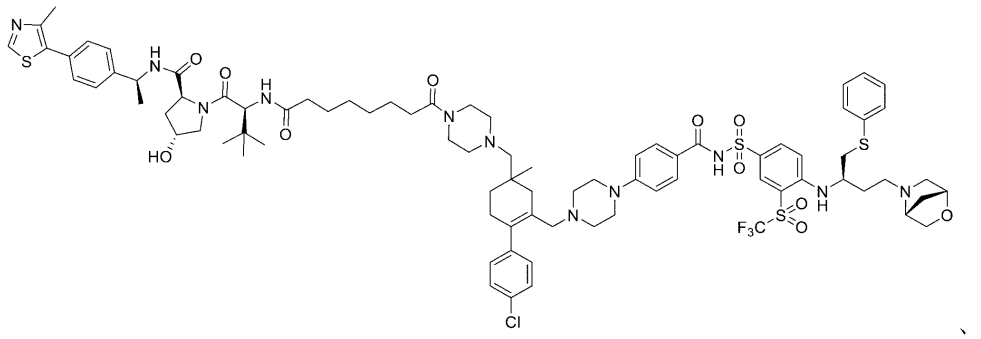
化合物#	式
42	
43	
44	
45	

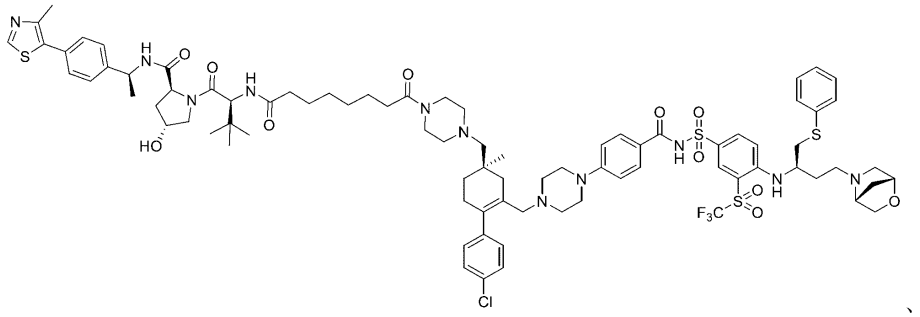
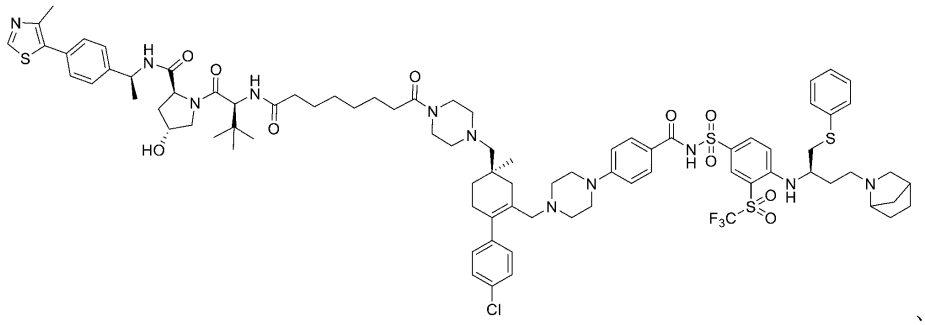
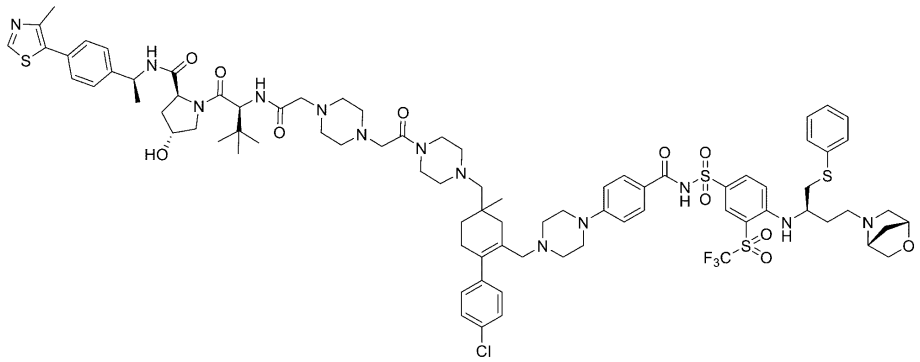
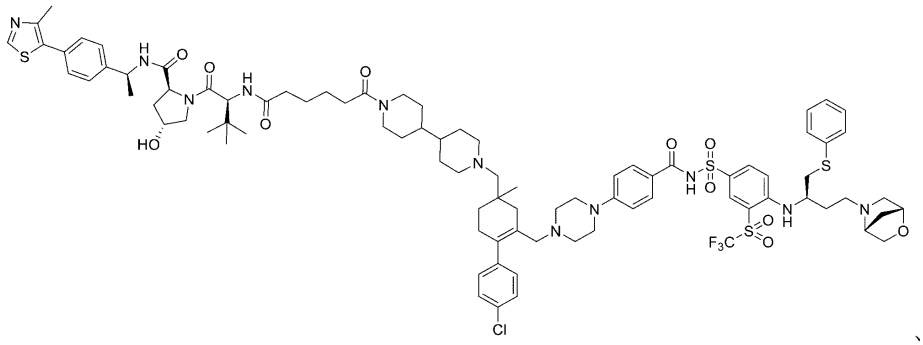
化合物#	式
46	
47	
48	
49	

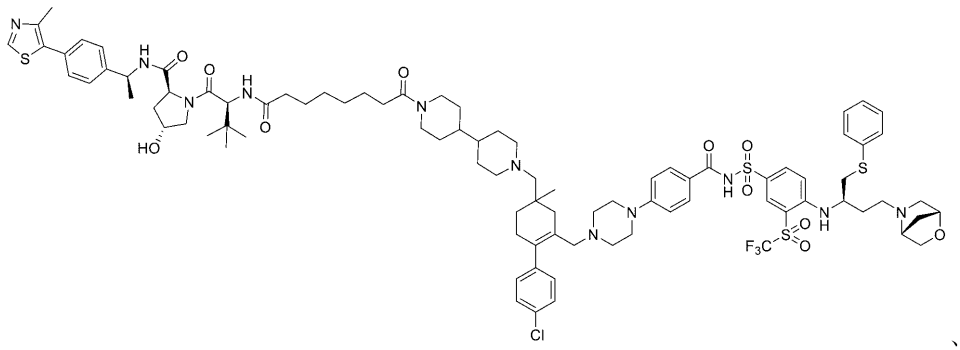
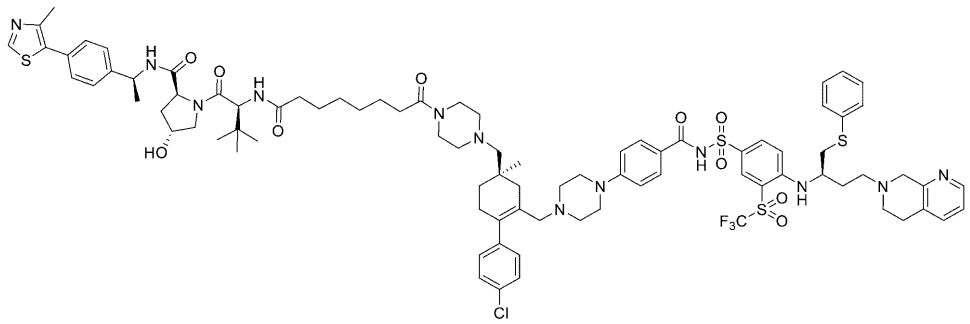
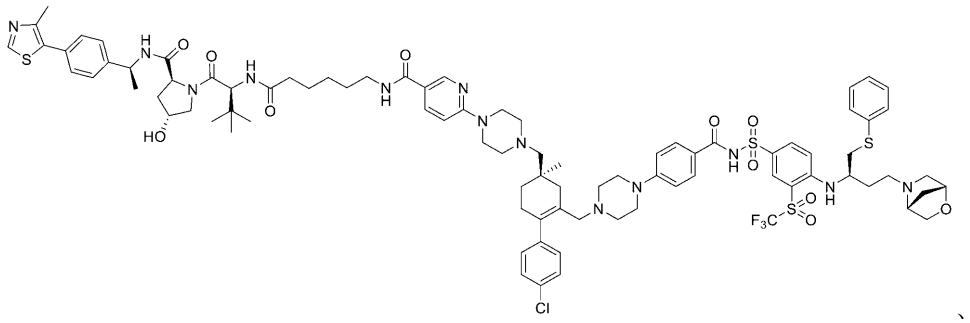
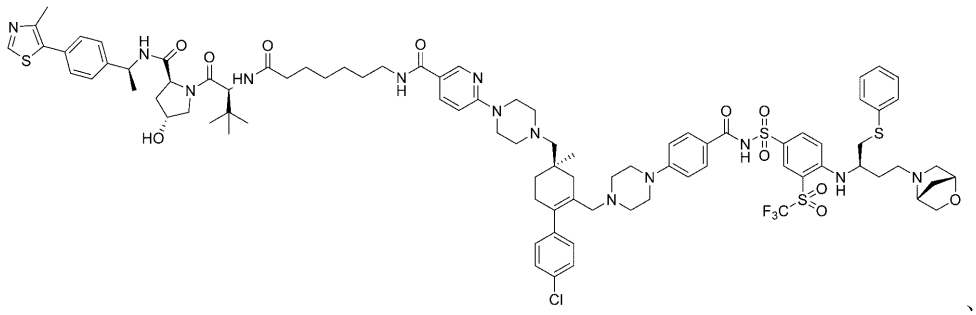
化合物#	式
５０	
５１	
５２	
５３	

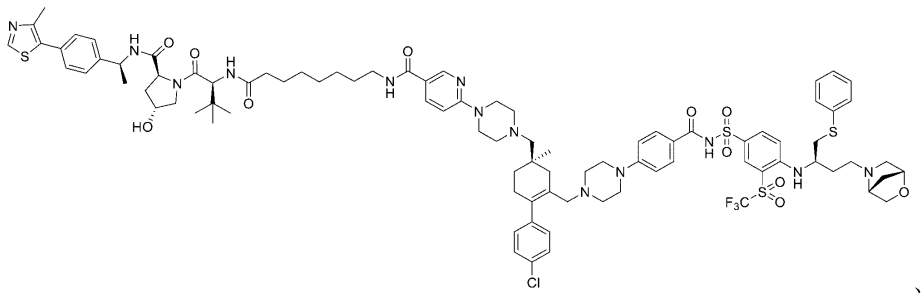
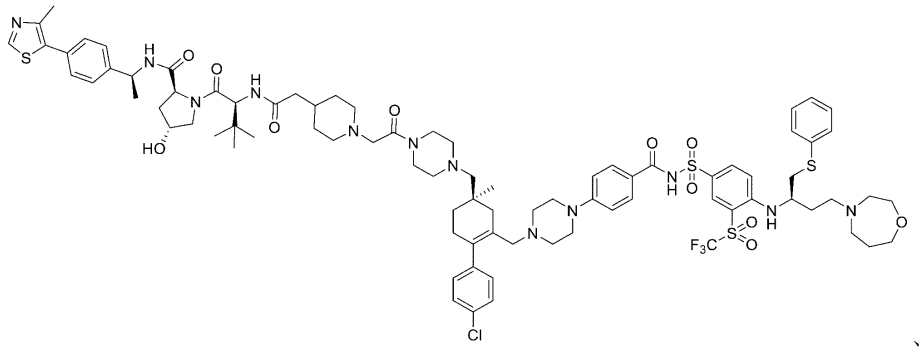
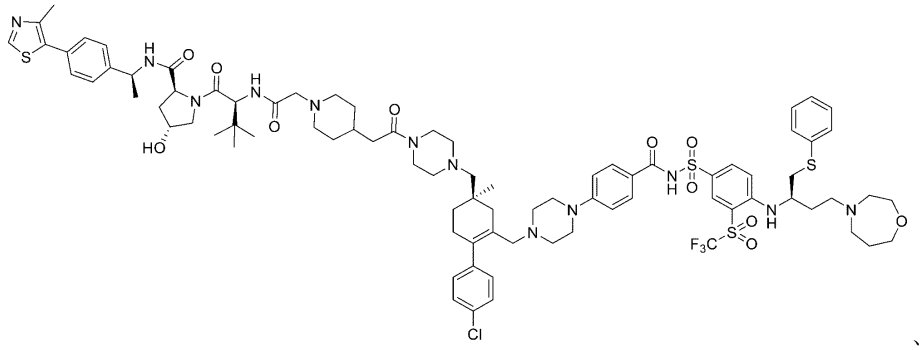
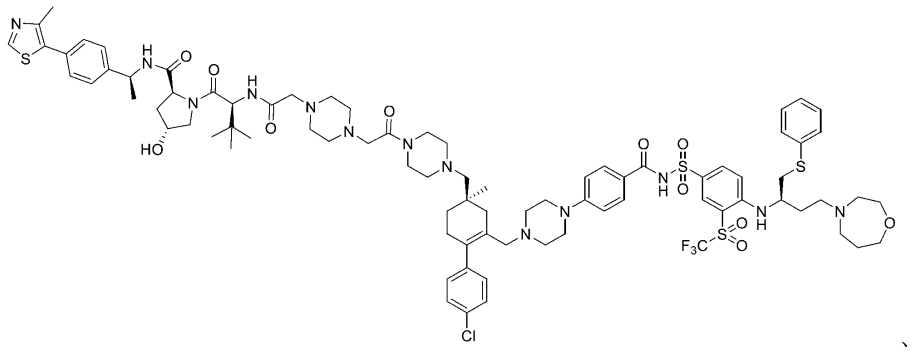
化合物#	式
５４	
５５	
５６	
５７	

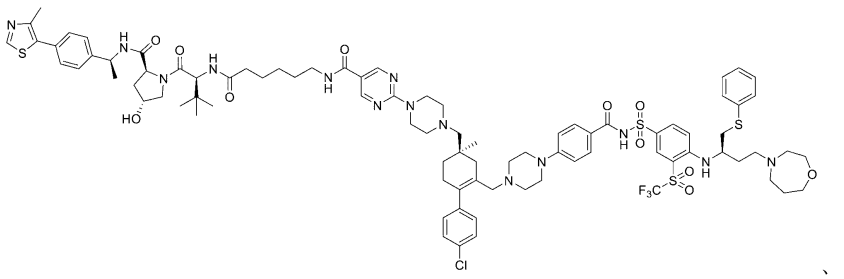
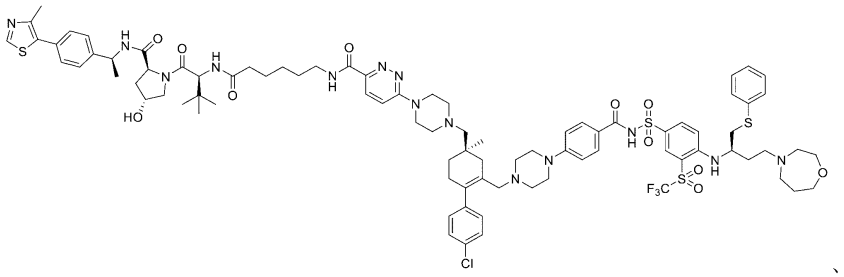
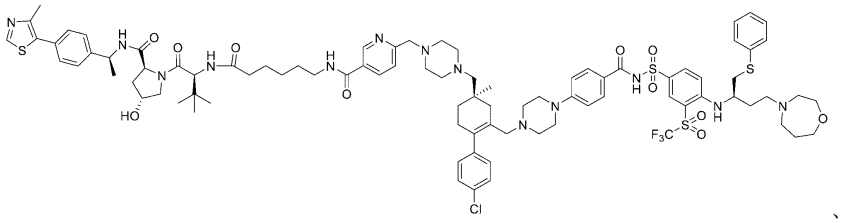
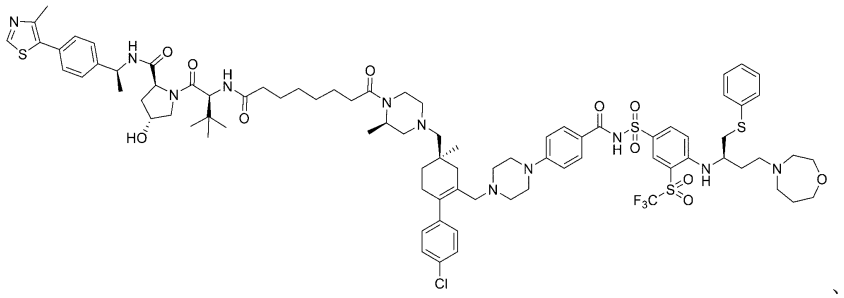
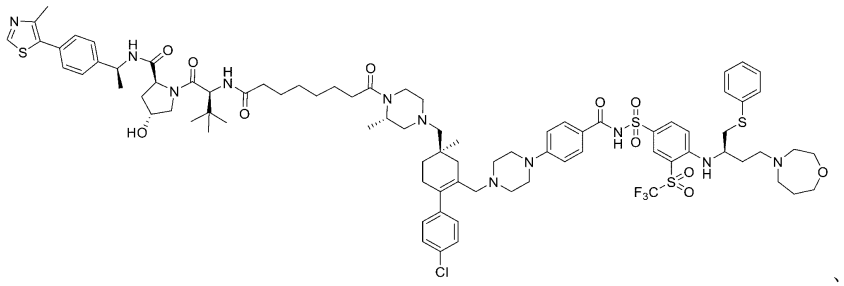
化合物#	式
58	
59	
60	
61	

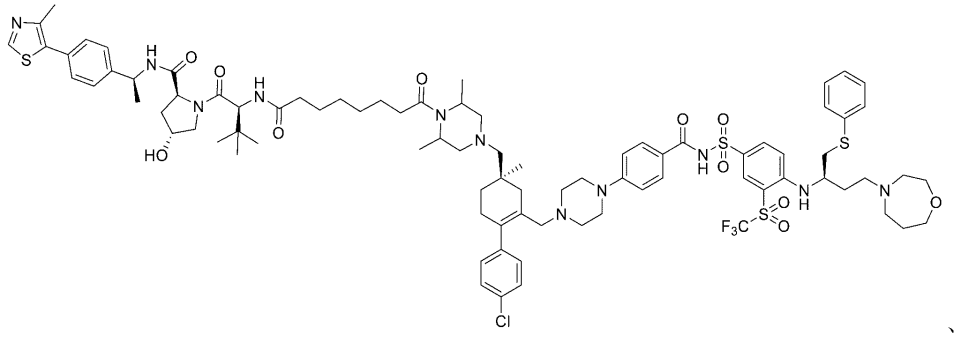
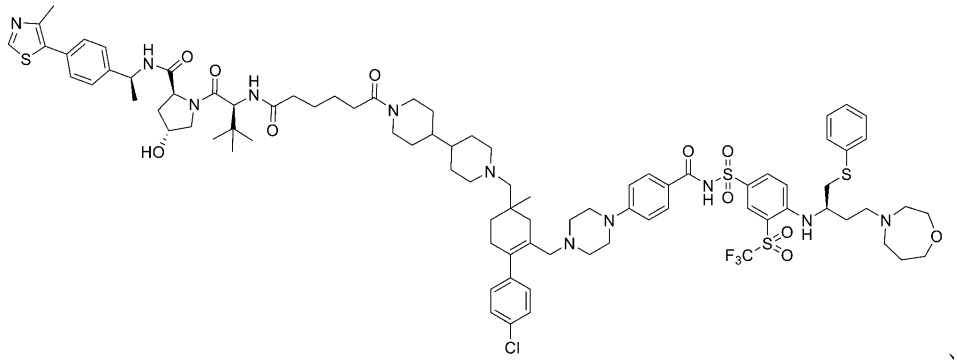
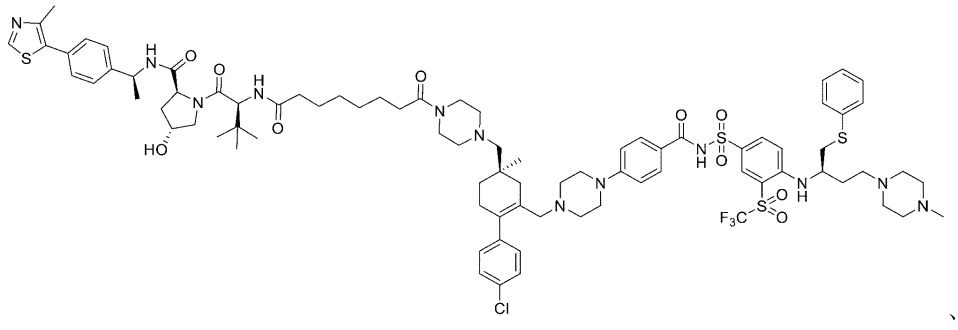
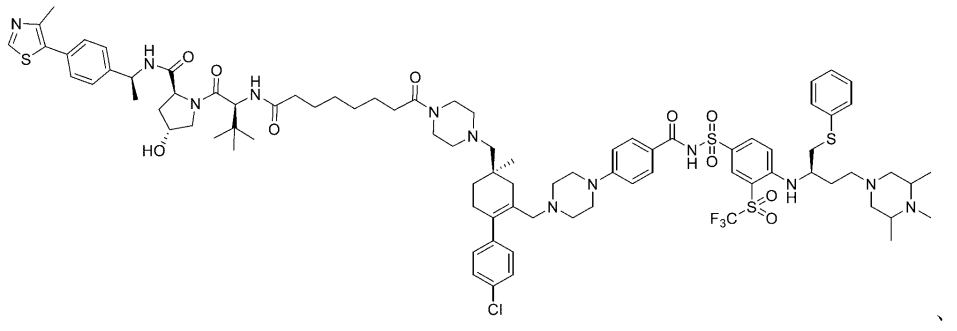
化合物#	式
62	
63	
64	
65	

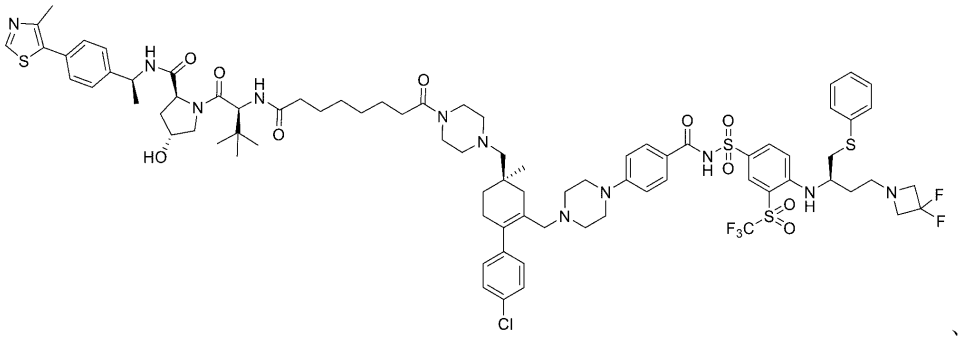
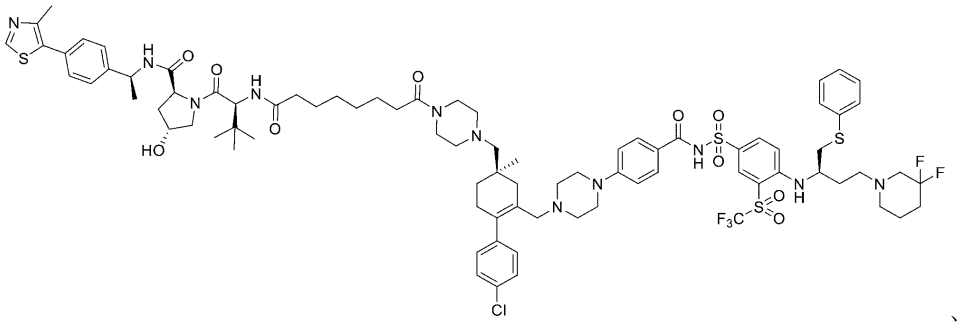
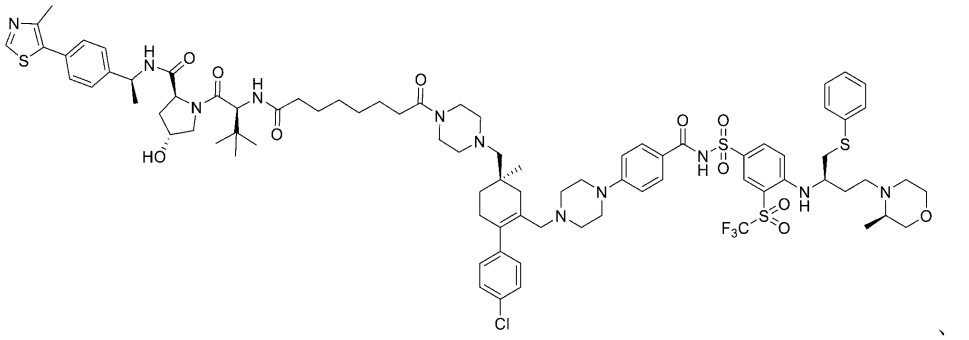
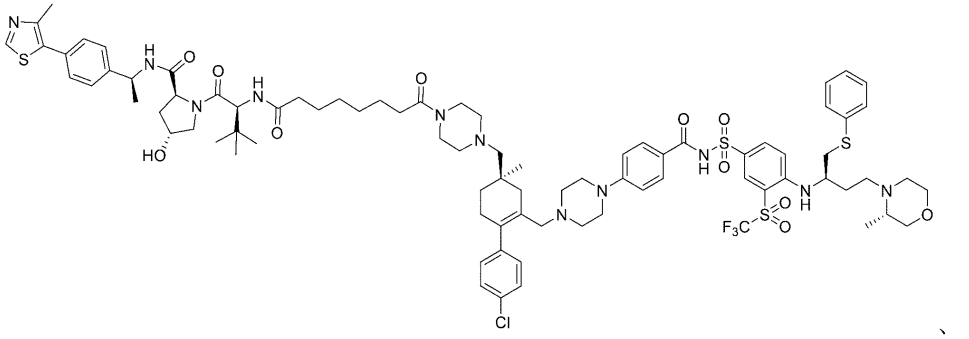
化合物#	式
66	
67	
68	
69	

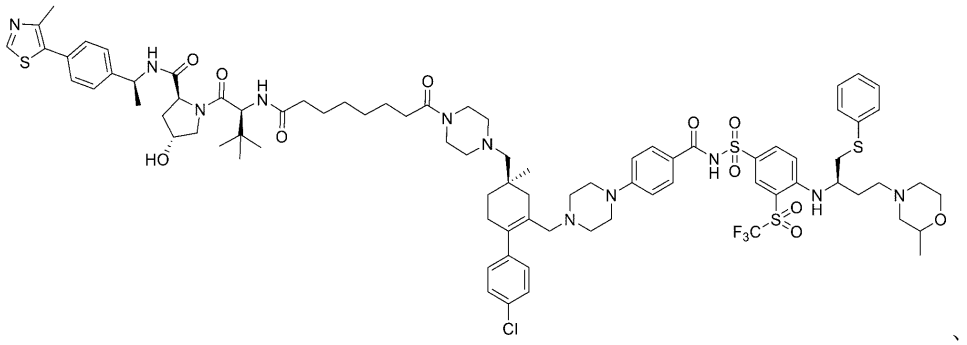
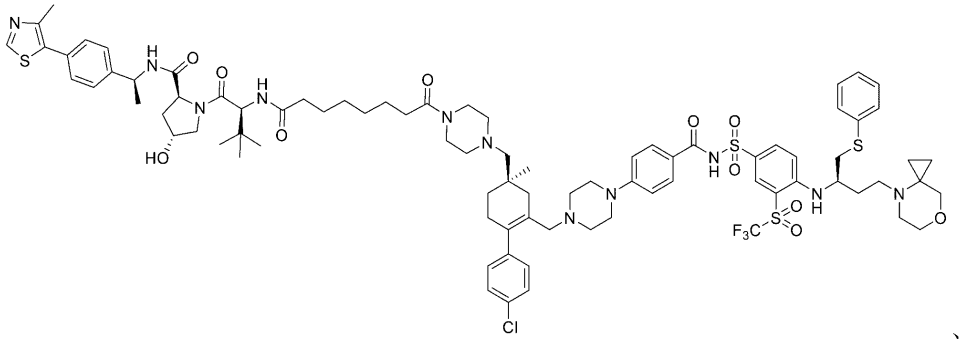
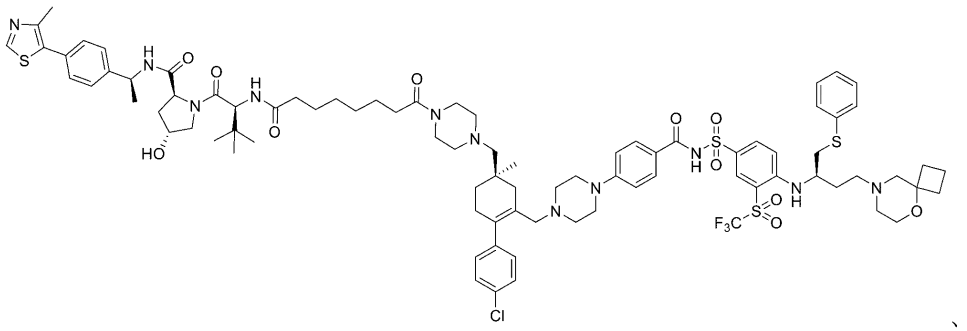
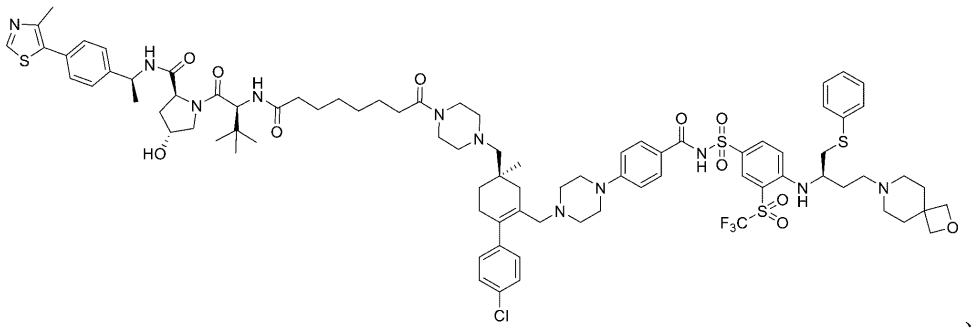
化合物#	式
70	
71	
72	
73	

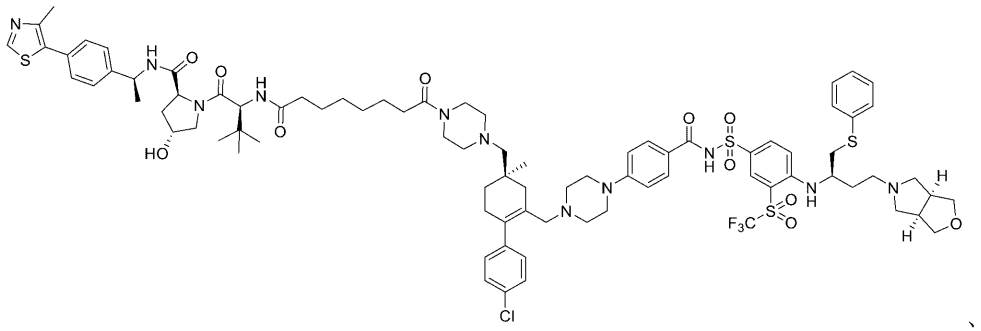
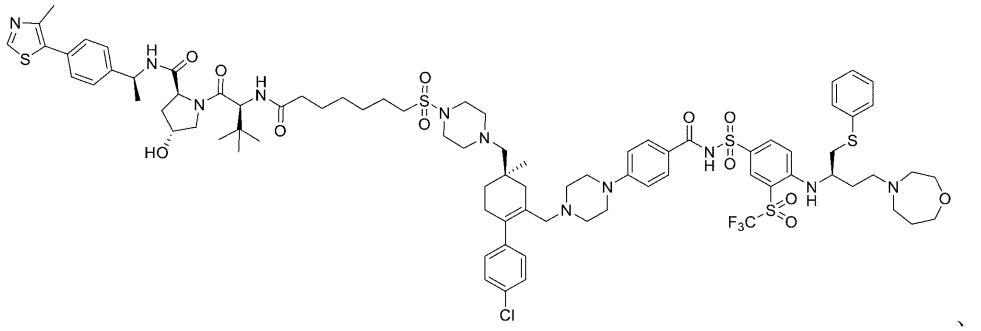
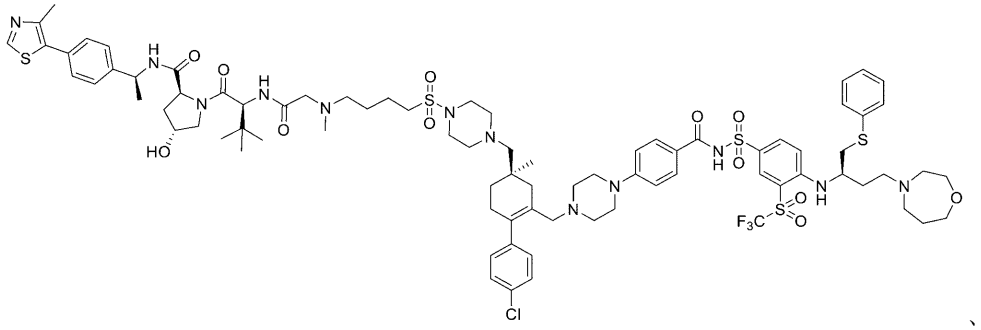
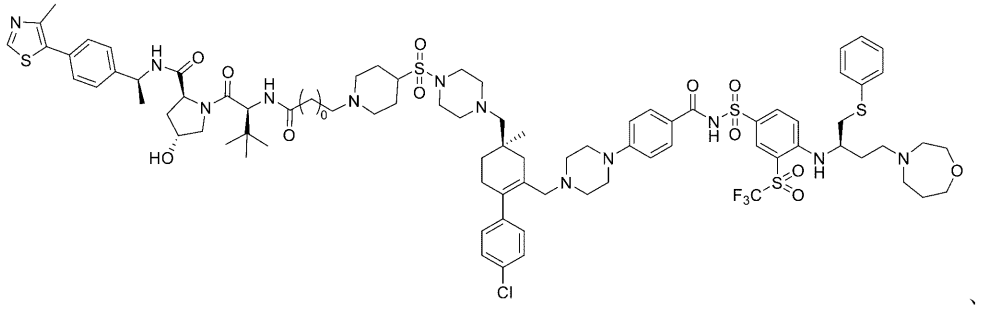
化合物#	式
74	
75	
76	
77	

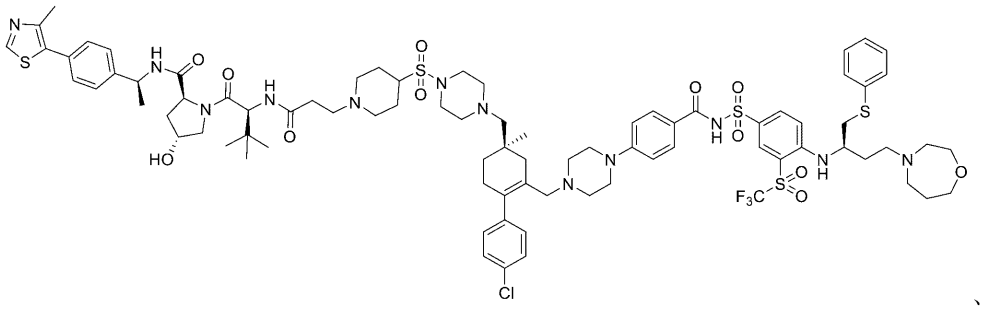
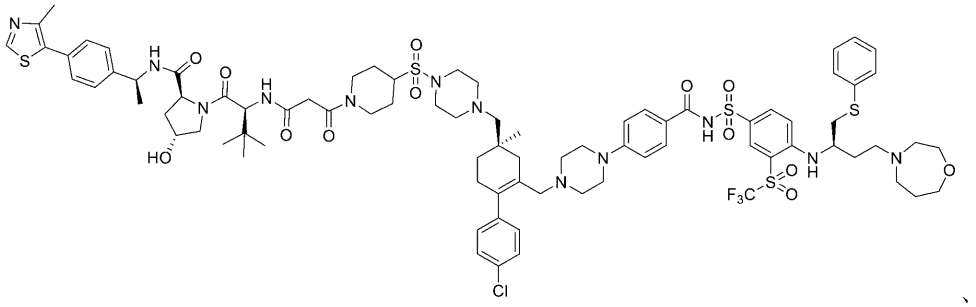
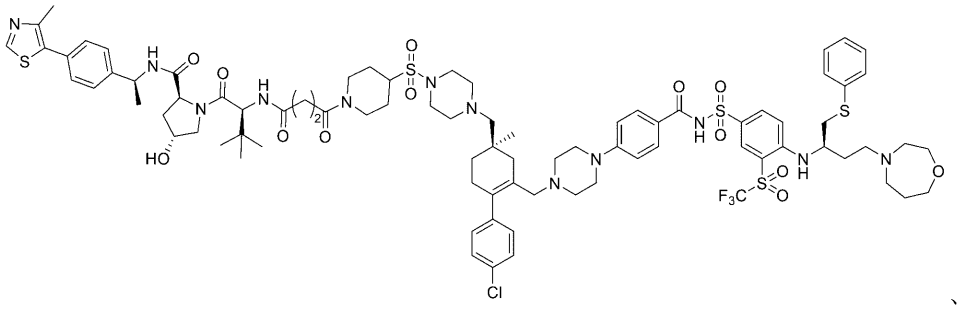
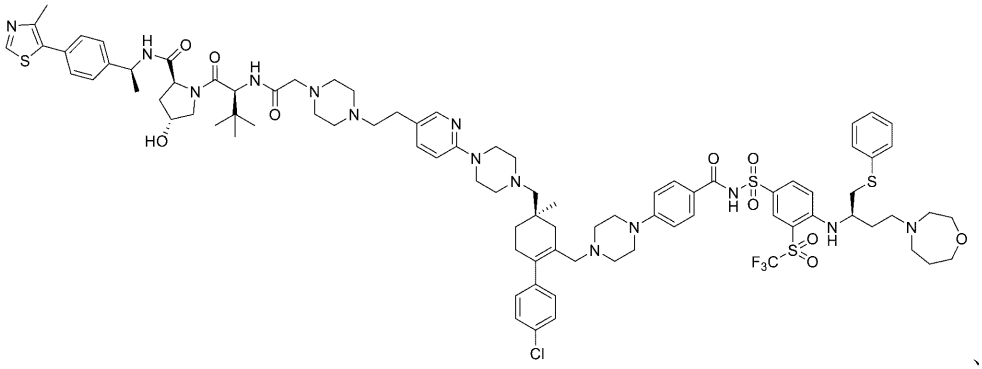
化合物#	式
78	
79	
80	
81	
82	

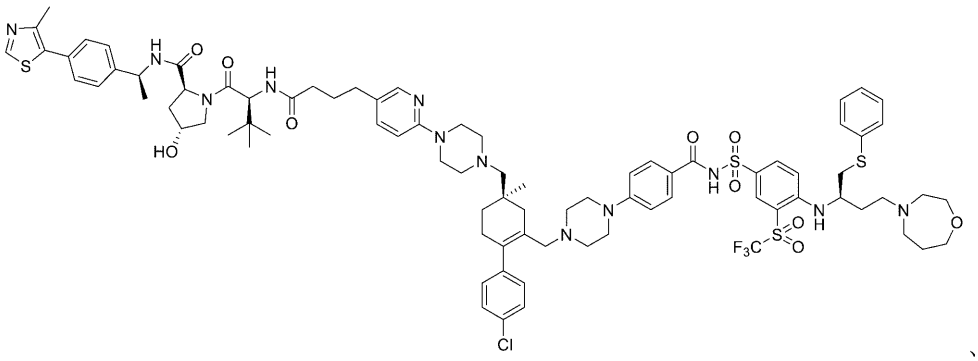
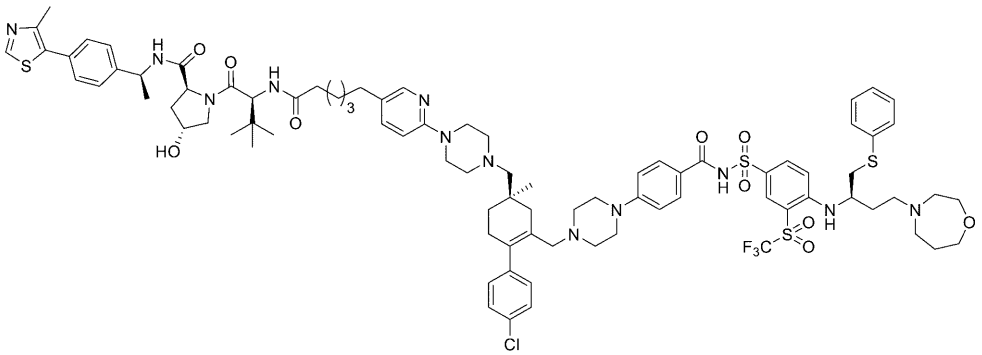
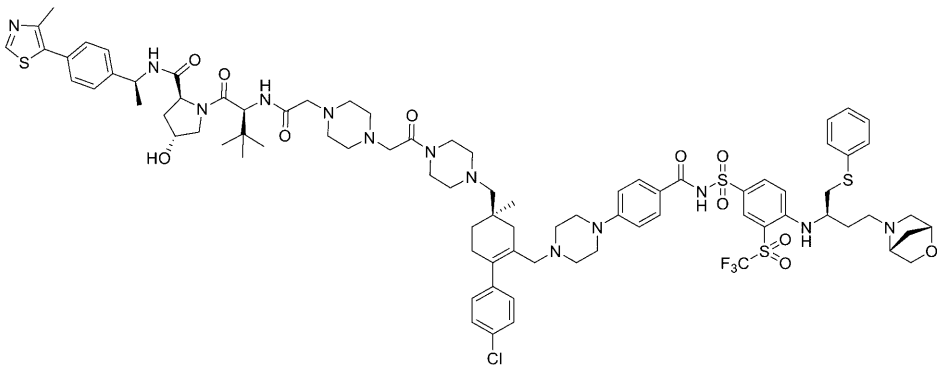
化合物#	式
83	
84	
85	
86	

化合物#	式
８７	
８８	
８９	
９０	

化合物#	式
91	
92	
93	
94	

化合物#	式
95	
96	
97	
98	

化合物#	式
９９	
１００	
１０１	
１０２	

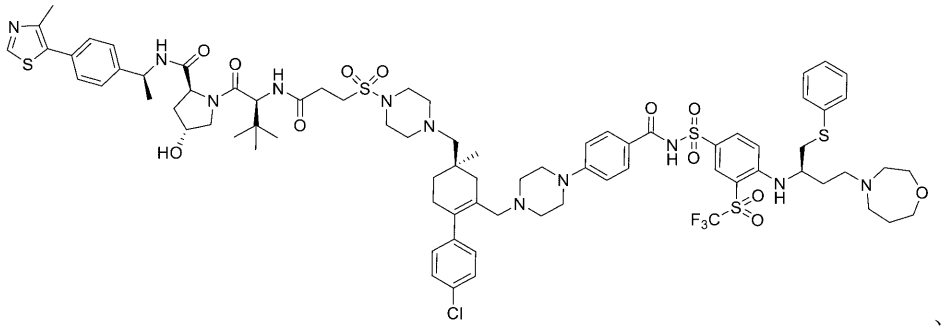
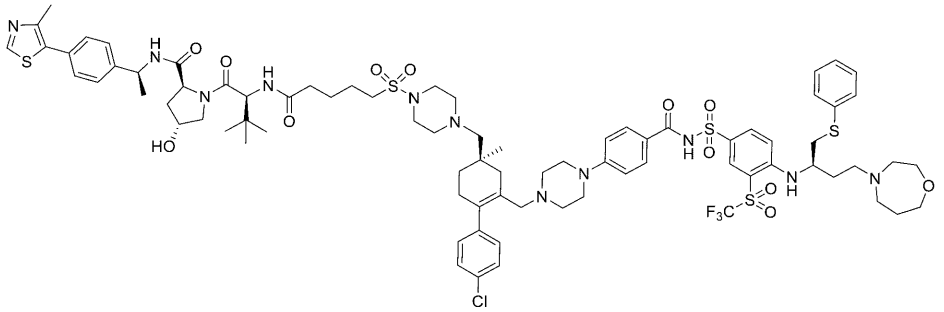
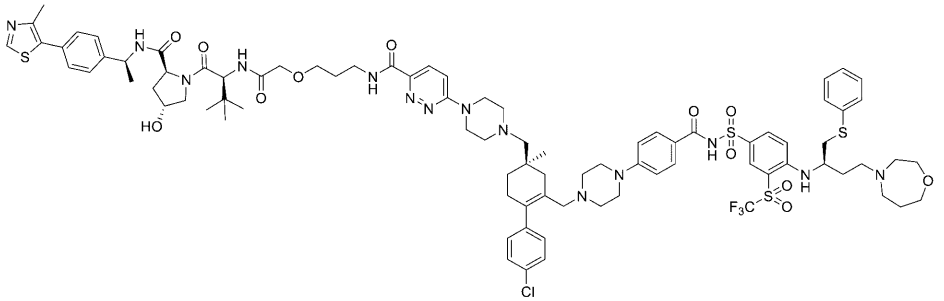
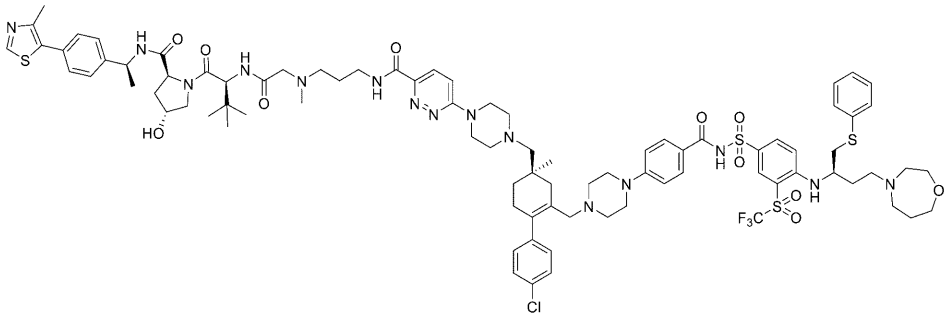
化合物#	式
１０３	 、
１０４	、  もしくは
１０５	 、

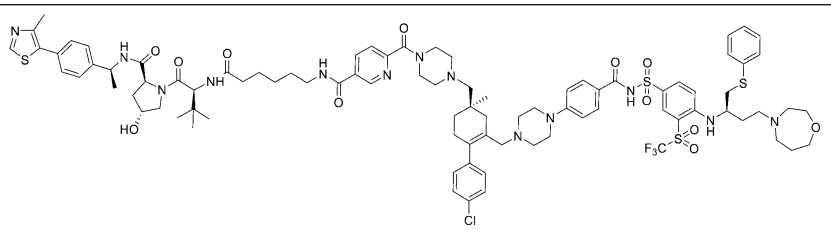
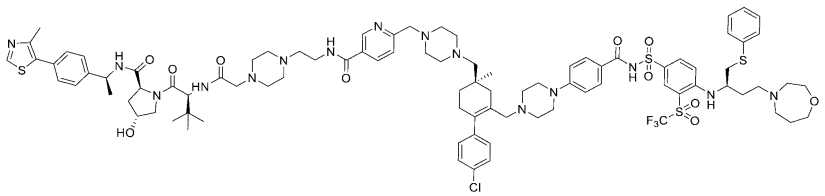
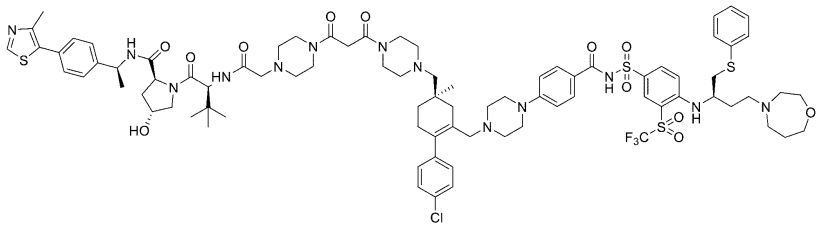
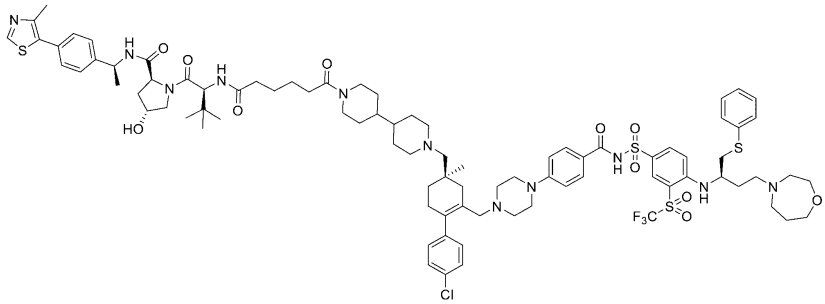
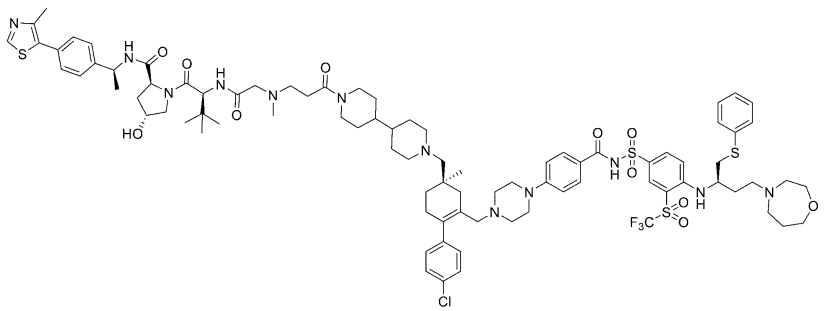
またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグである。

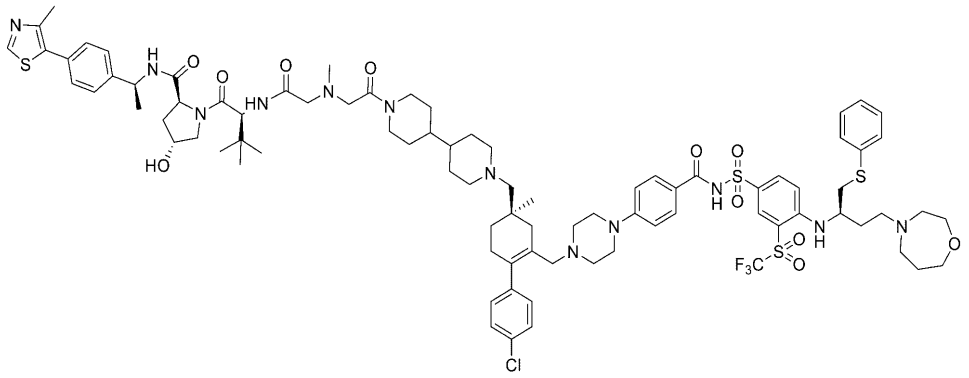
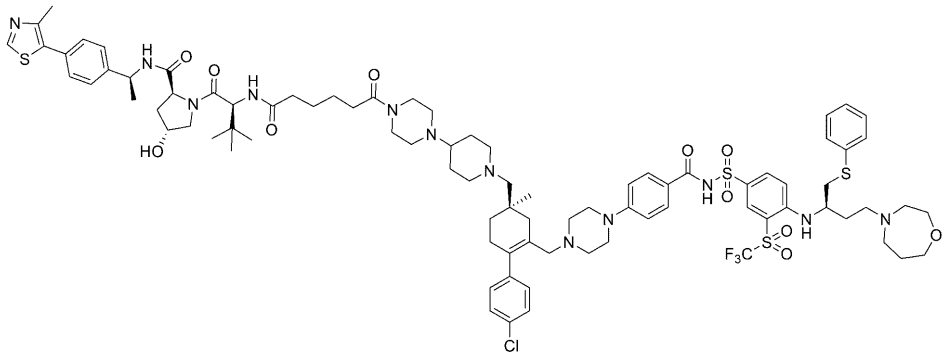
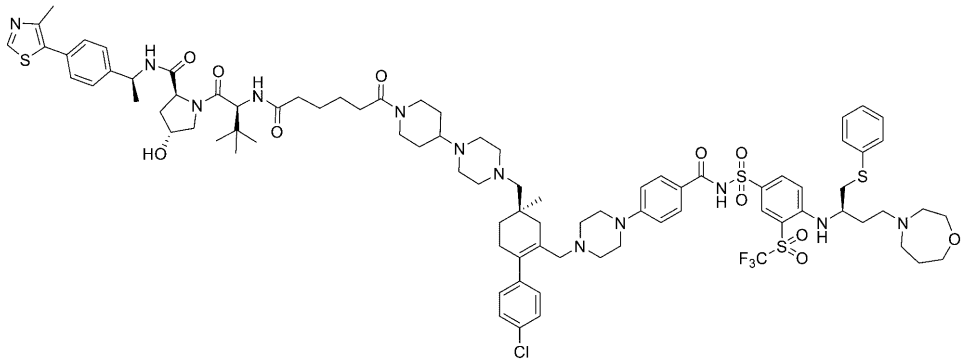
【００４４】

別の態様では、式（Ｉ）の化合物は、

【表２】

化合物＃	式
１０９	
１１０	
１１１	
１１２	

化合物＃	式
１１３	 、
１１４	 、
１１５	 、
１１６	 、
１１７	 、

化合物＃	式
１１８	 、
１１９	 もしくは
１２０	 、

またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグである。

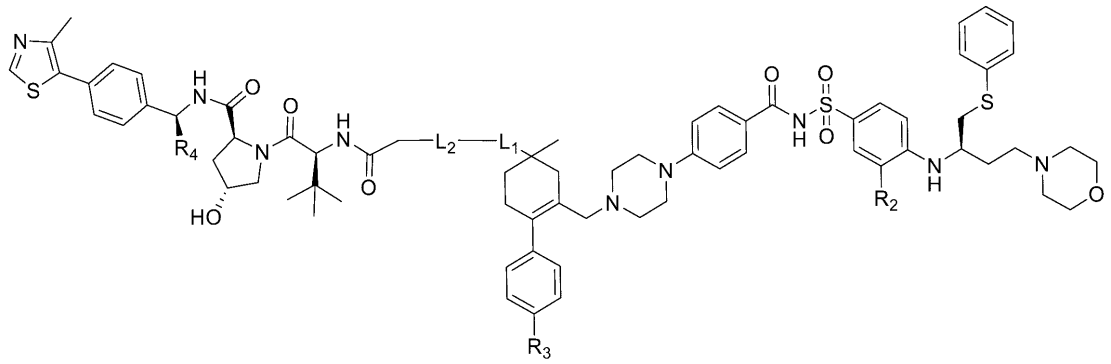
【００４５】

ある特定の実施形態では、化合物は、化合物５１、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ（例えば、その薬学的に許容される塩）である。ある特定の実施形態では、化合物は、化合物５１、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ（例えば、その薬学的に許容される塩）ではない。

【００４６】

別の態様では、式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグが本明細書で提供される：

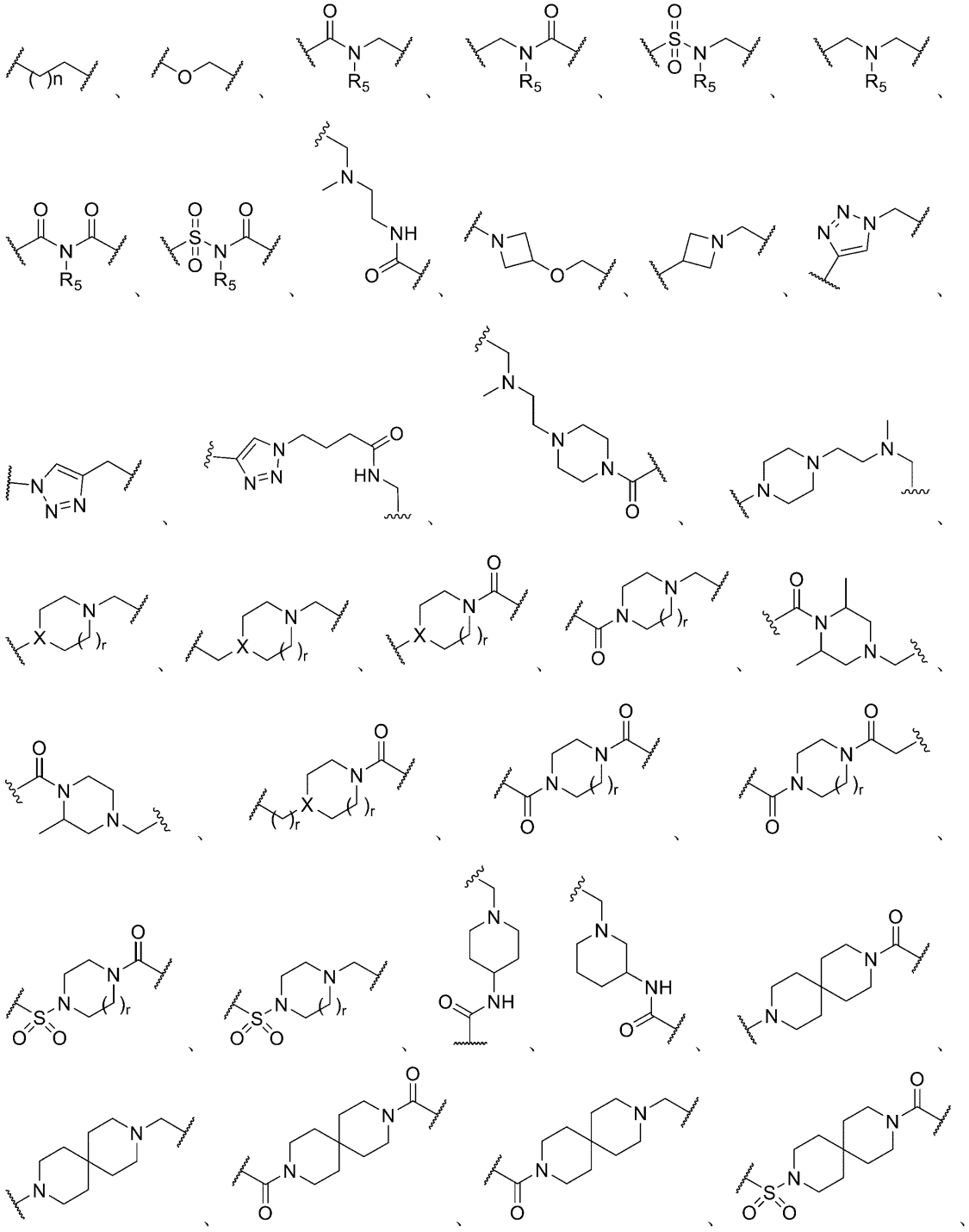
【化７９】

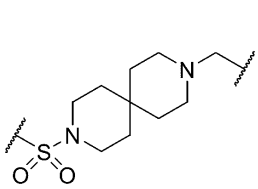
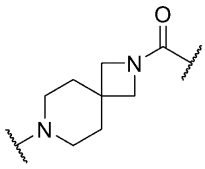
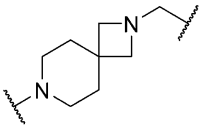
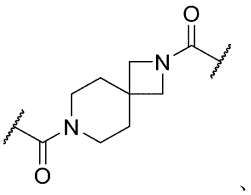
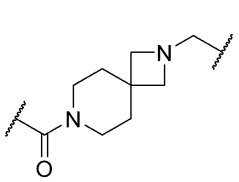
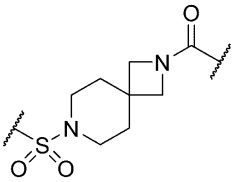
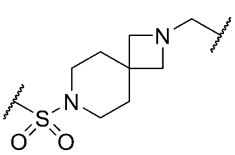
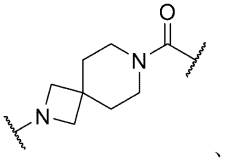
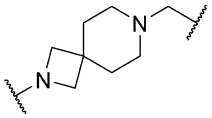
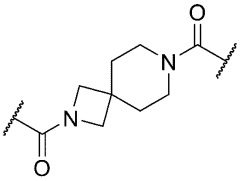
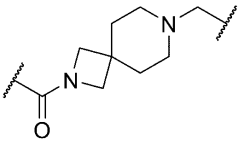
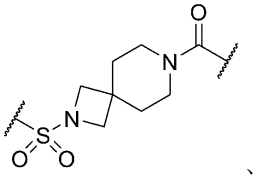
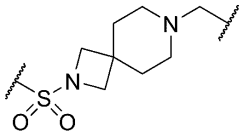
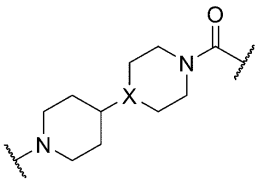
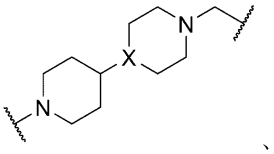
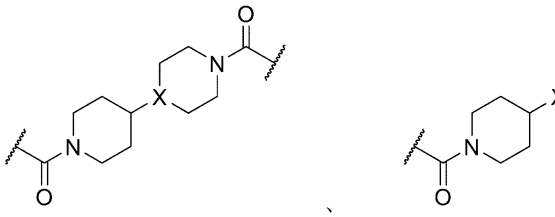
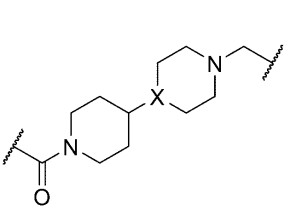
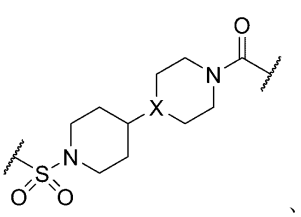
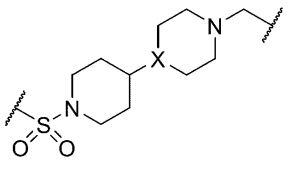
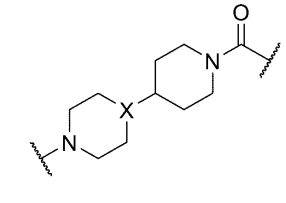
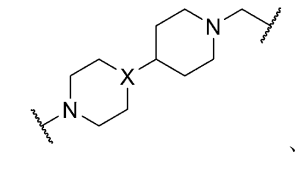
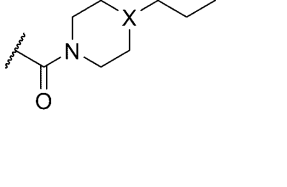


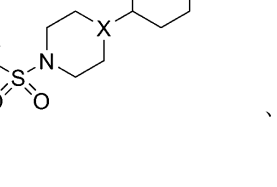
式（ＩＩ）、

式（ＩＩ）、
（式中：
Ｒ２は、ＮＯ２、ＳＯ－２ＣＦ３またはＳＯ２ＣＦ２Ｃｌであり、
Ｒ３は、Ｃｌ、Ｆ、ＣＦ２Ｈ、ＣＦＨ２またはＣＦ３であり、
Ｒ４は、ＨまたはＣＨ３であり、
Ｌ１は、

【化８０】




、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

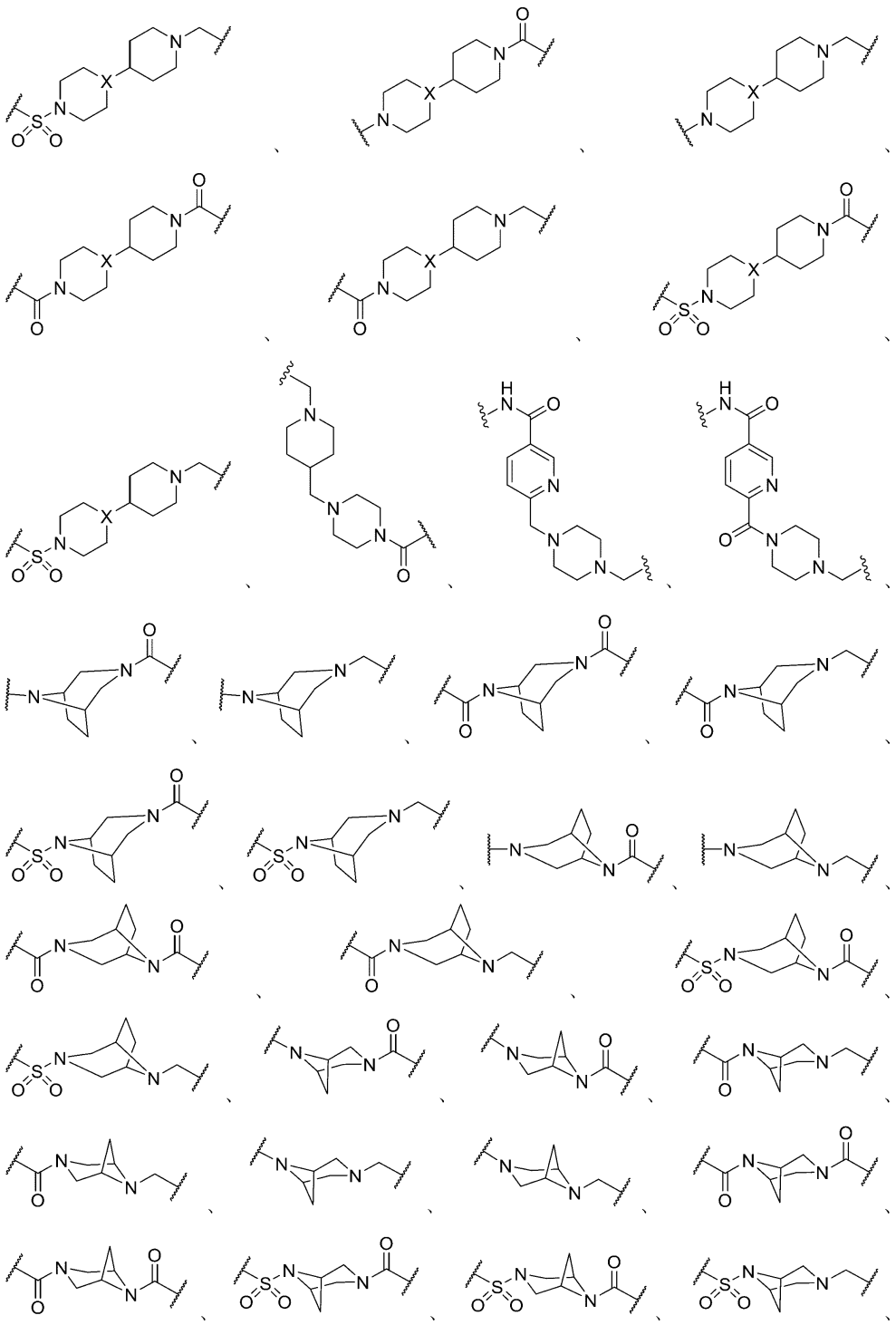
10

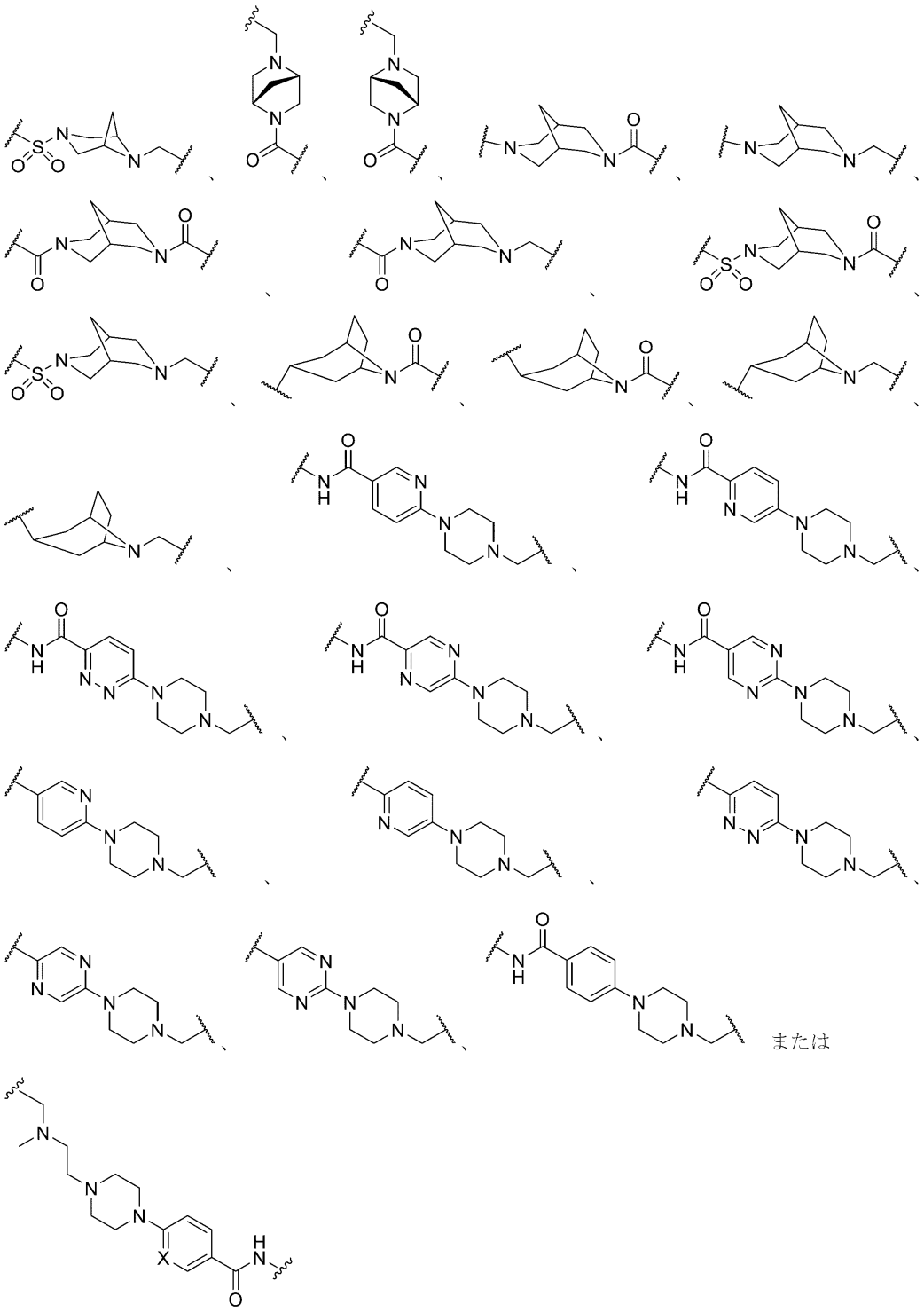
20

30

40

50



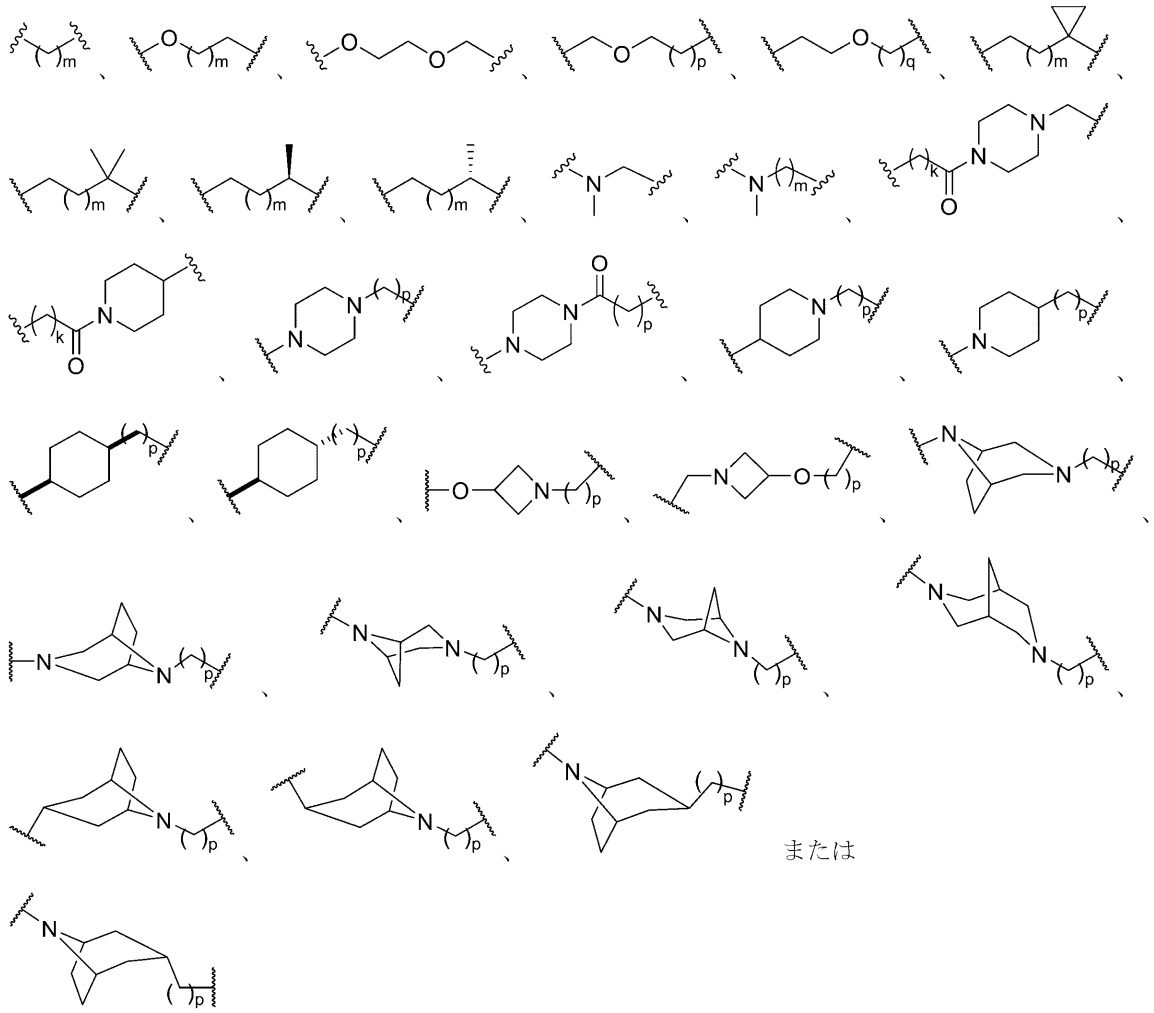


または

であり、

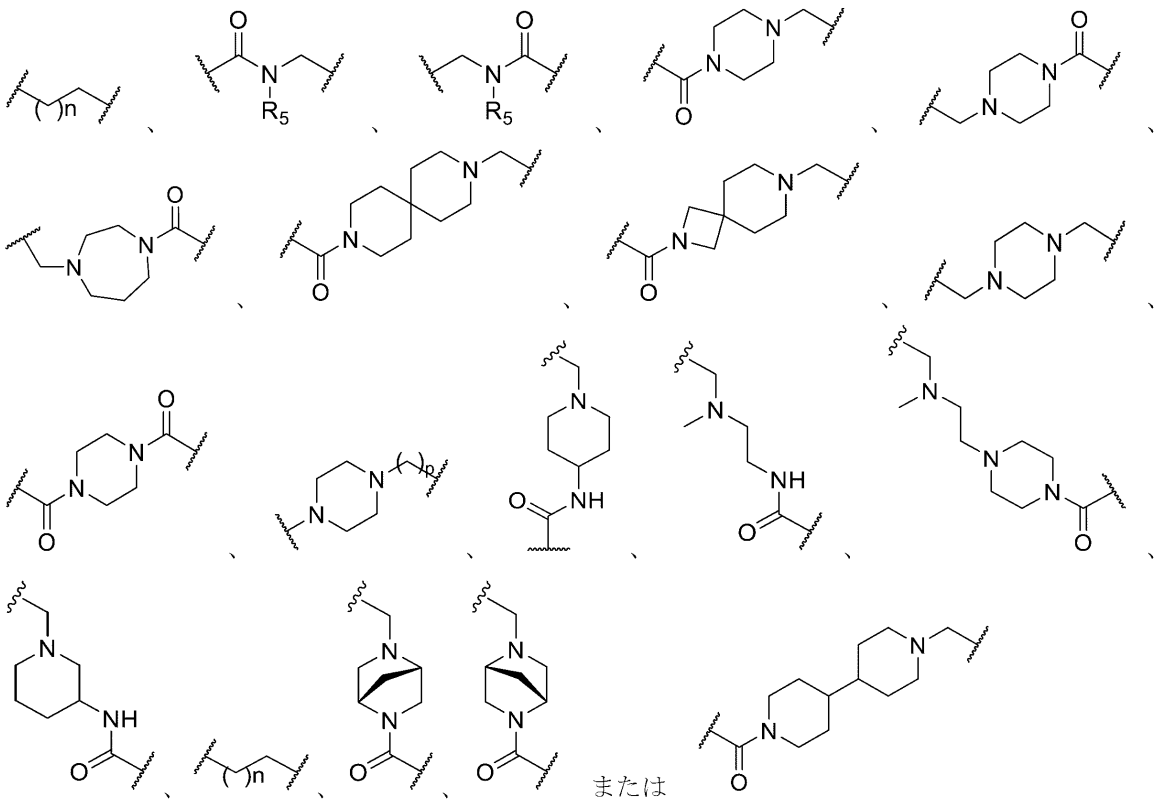
L_2は結合、

【化８１】



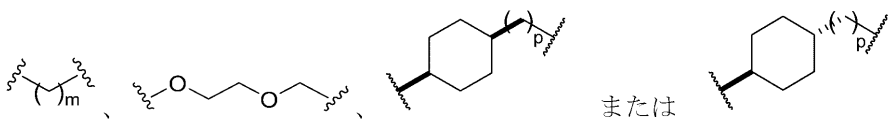
であり、
各Ｘは、独立して、ＣＨまたはＮであり、
各ｋは、独立して、０、１、２、３、４、５または６であり、
各ｍは、独立して、２、３、４、５、６または７であり、
各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０であり、
各ｐは、独立して、０、１、２、３または４であり、
各ｑは、独立して、１、２または３であり、
各ｒは、独立して、１または２であり、
R_5は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルであり、
ただし、R_2が$SO-_2CF_3$であり、L_1が

【化８２】



である場合、L_2は結合、

【化８３】

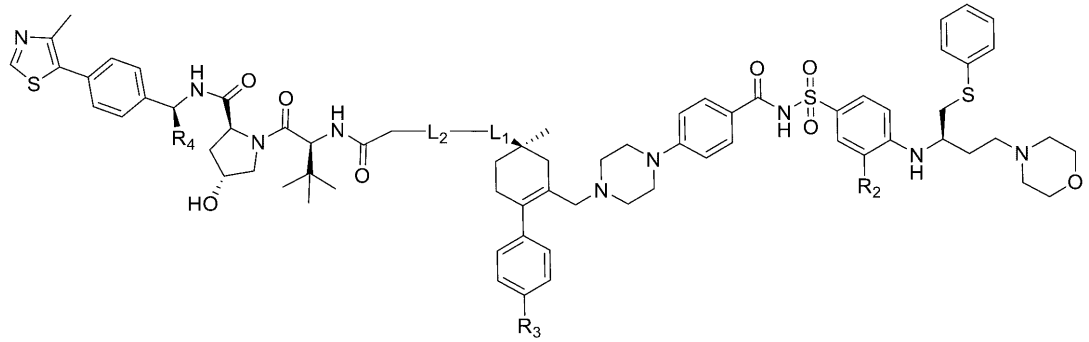


ではない）。

【００４７】

別の態様では、式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグは、式（ＩＩ－Ａ）のものである：

【化８４】



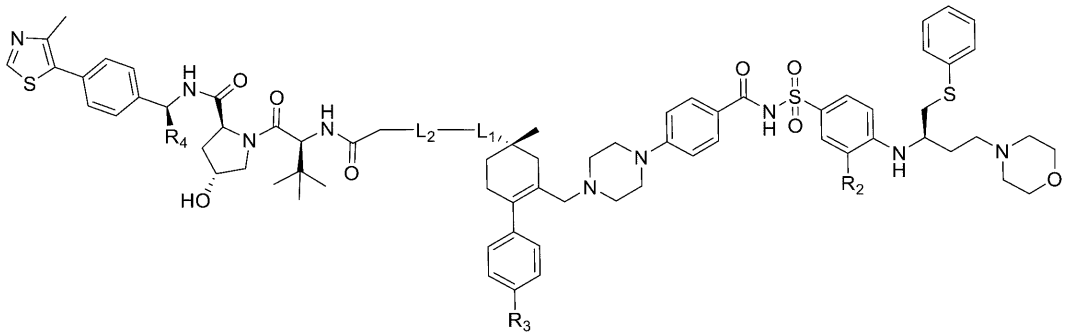
式（ＩＩ－Ａ）。

【００４８】

別の態様では、式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和

物もしくはプロドラッグは、式（ＩＩ－Ｂ）のものである：

【化８５】



式（ＩＩ－Ｂ）。

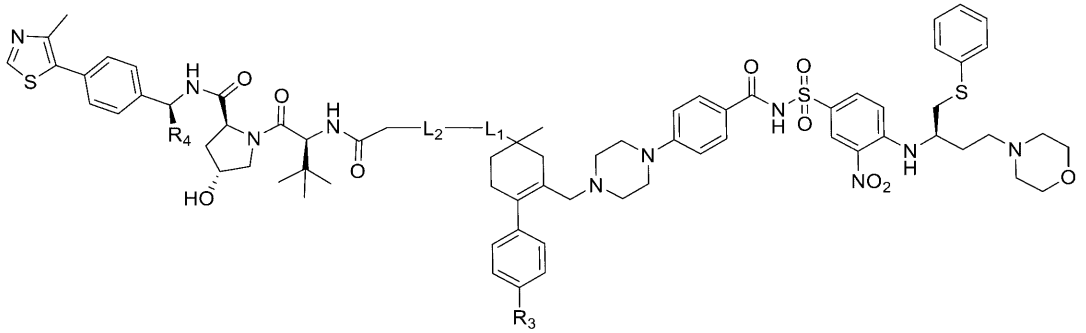
【００４９】

一態様では、R_2は、NO_2、SO_2CF_3またはSO_2CF_2Clである。一態様では、R_2は、NO_2またはSO_2CF_3である。一態様では、R_2は、NO_2またはSO_2CF_2Clである。一態様では、R_2は、SO_2CF_3またはSO_2CF_2Clである。一態様では、R_2は、NO_2である。別の態様では、R_2は、SO_2CF_3である。一態様では、R_2は、SO_2CF_2Clである。

【００５０】

別の態様では、式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグは、式（ＩＩ－Ｃ）のものである：

【化８６】

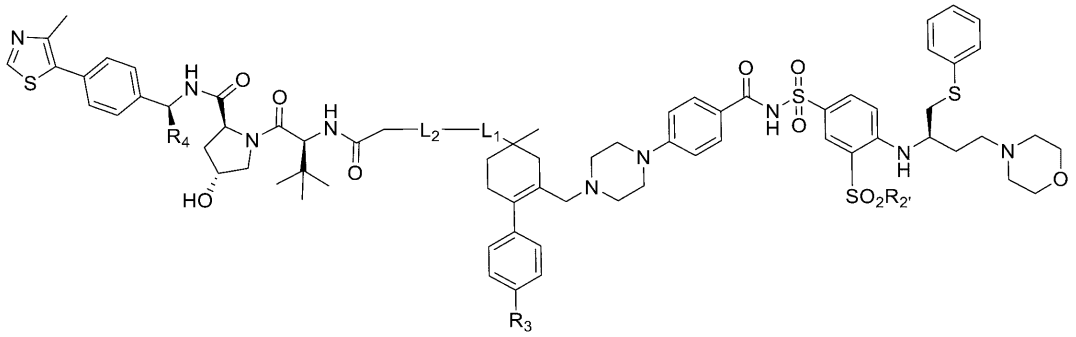


式（ＩＩ－Ｃ）。

【００５１】

別の態様では、式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグは、式（ＩＩ－Ｄ）のものである：

【化８７】



式（ＩＩ－Ｄ）

（式中、R_2はＣＦ$_3$またはＣＦ$_2$Ｃｌである）。

【００５２】

一態様では、R_3は、Ｃｌ、Ｆ、ＣＦＨ$_2$、ＣＦ$_2$ＨまたはＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、R_3は、Ｆ、ＣＦＨ$_2$、ＣＦ$_2$ＨまたはＣＦ$_3$である。ある特定の実施形態では、R_3は、ＣＦＨ$_2$、ＣＦ$_2$ＨまたはＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、R_3は、Ｃｌ、Ｆ、またはＣＦ$_3$である。ある特定の実施形態では、R_3は、ＣｌまたはＦである。いくつかの実施形態では、R_3は、ＣＦ$_3$またはＦである。ある特定の実施形態では、R_3は、Ｃｌである。いくつかの実施形態では、R_3は、Ｆである。ある特定の実施形態では、R_3は、ＣＦ$_3$である。いくつかの実施形態では、R_3は、ＣＦ$_2$Ｈである。ある特定の実施形態では、R_3は、ＣＦＨ$_2$である。

【００５３】

一態様では、R_4は、ＨまたはＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、R_4は、Ｈである。ある特定の実施形態では、R_4は、ＣＨ$_3$である。

【００５４】

一態様では、R_5は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは置換されていてもよいシクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは置換されていてもよいアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、置換されたアルキルまたは置換されたシクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈ、非置換アルキルまたは非置換シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは非置換シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、非置換アルキルまたは非置換シクロアルキルである。

【００５５】

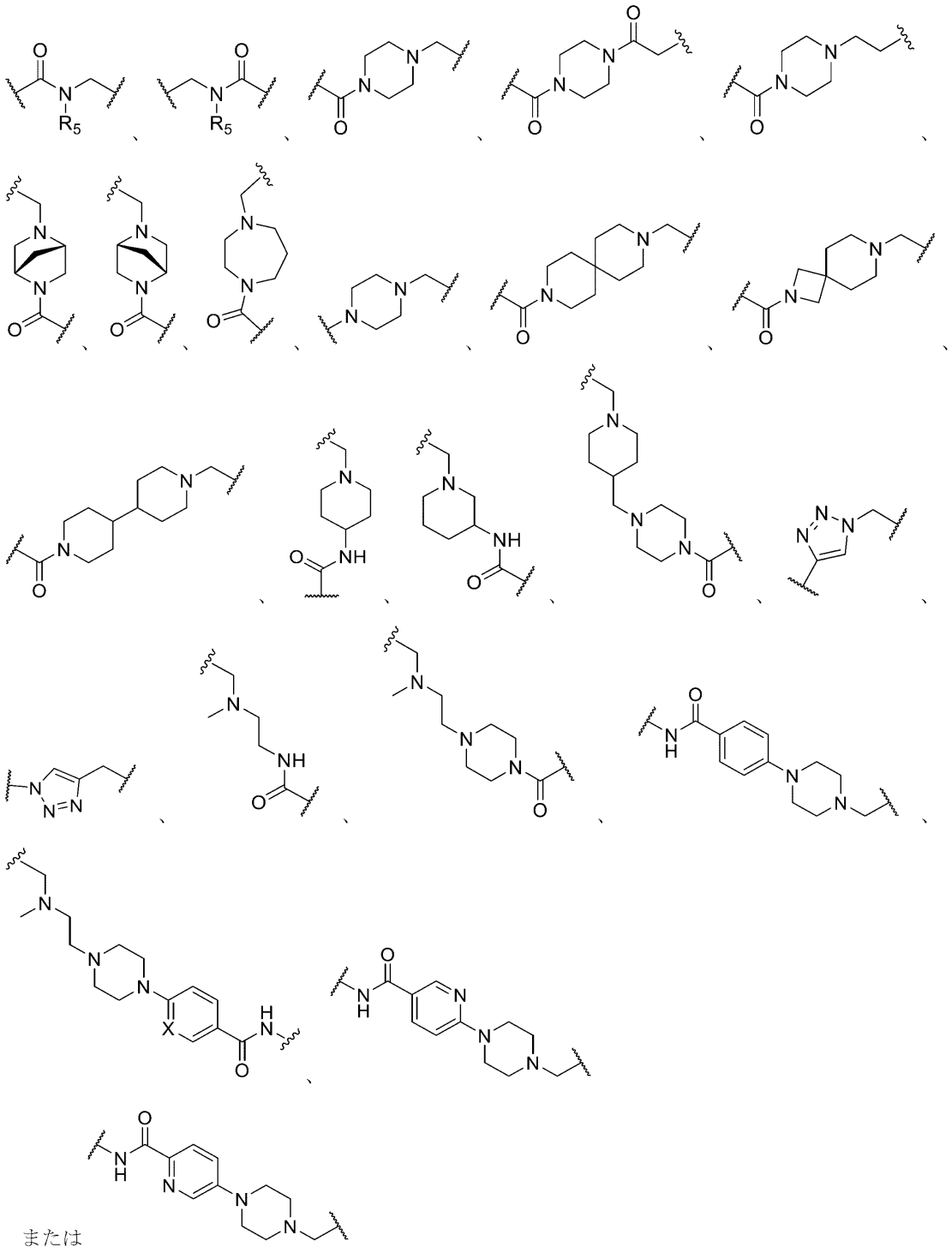
ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、または置換されていてもよいＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは置換されていてもよいＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキルまたは置換されていてもよいＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈ、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキルまたは非置換Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは非置換Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキルまたは非置換Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルである。

【００５６】
ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいC_1－C_6アルキル、または置換されていてもよいC_3－C_7シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは置換されていてもよいC_3－C_7シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは置換されていてもよいC_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、置換されていてもよいC_1－C_6アルキルまたは置換されていてもよいC_3－C_7シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈ、非置換C_1－C_6アルキルまたは非置換C_3－C_7シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは非置換C_3－C_7シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、独立して、Ｈまたは非置換C_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、独立して、非置換C_1－C_6アルキルまたは非置換C_3－C_7シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。いくつかの実施形態では、R_5は、Ｈ、CH_3またはCH_2CH_3である。いくつかの実施形態では、R_5は、ＨまたはCH_3である。いくつかの実施形態では、R_5は、CH_3またはCH_2CH_3である。

【００５７】
ある特定の実施形態では、R_5は、Ｈである。いくつかの実施形態では、R_5は、置換されていてもよいC_1－C_6アルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、非置換C_1－C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R_5は、CH_3である。ある特定の実施形態では、R_5は、CH_2CH_3である。いくつかの実施形態では、R_5は、置換されていてもよいC_3－C_7シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、R_5は、非置換C_3－C_7シクロアルキルである。

【００５８】
いくつかの実施形態では、L_1は、

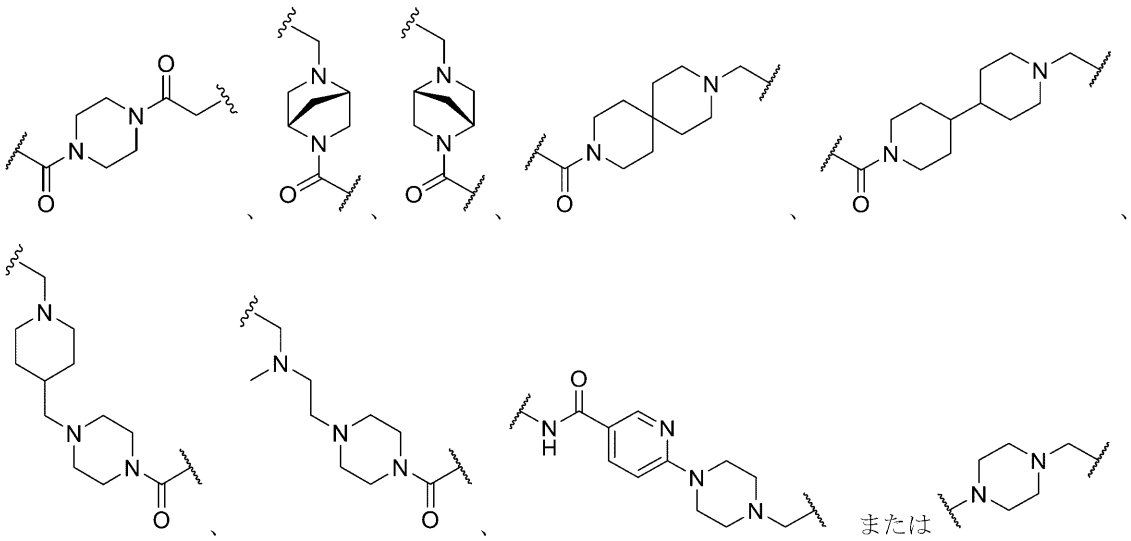
【化８８】



または

である。いくつかの実施形態では、L_1は、

【化８９】

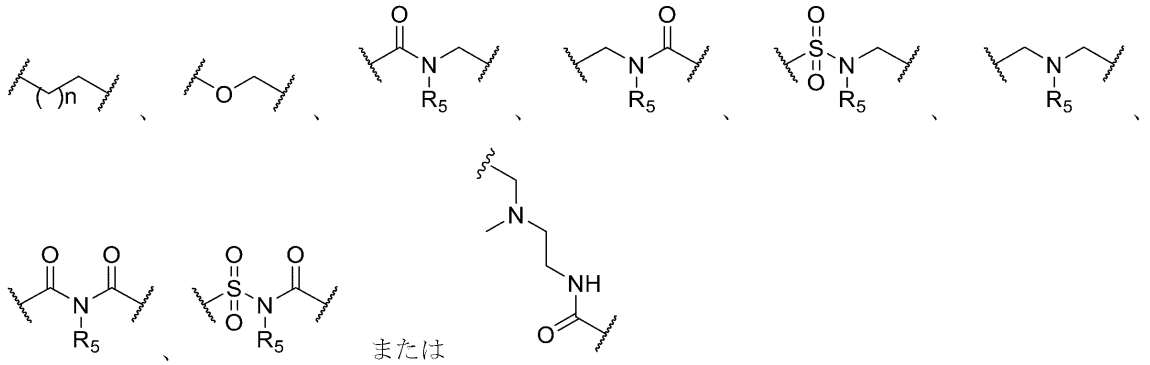


である。

【００５９】

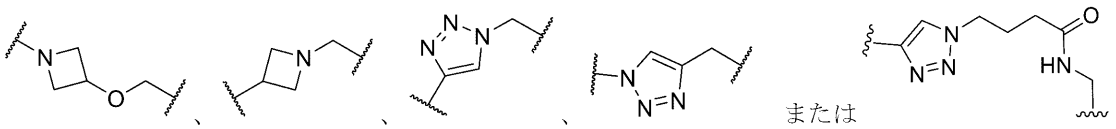
いくつかの実施形態では、Ｌ$_1$は、

【化９０】



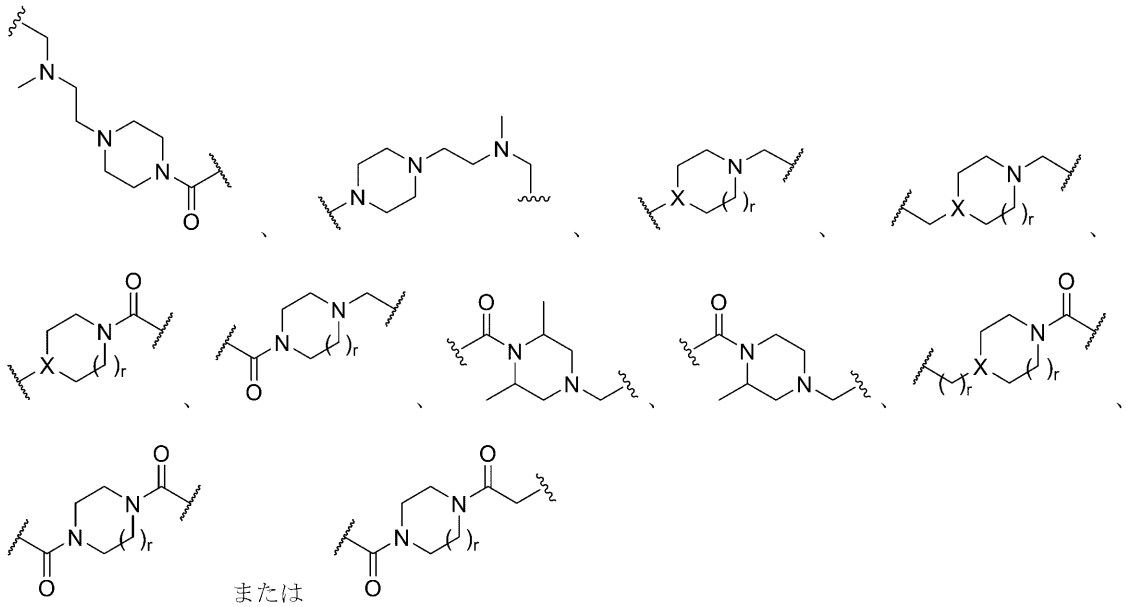
である。いくつかの実施形態では、Ｌ$_1$は、

【化９１】



である。いくつかの実施形態では、Ｌ$_1$は、

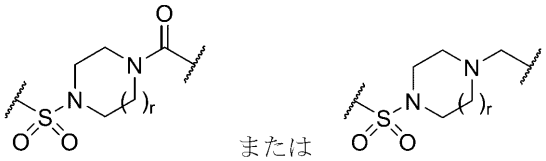
【化９２】



または

である。いくつかの実施形態では、L_1は、

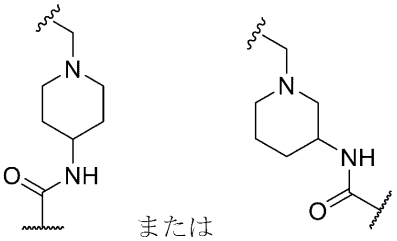
【化９３】



または

である。いくつかの実施形態では、L_1は、

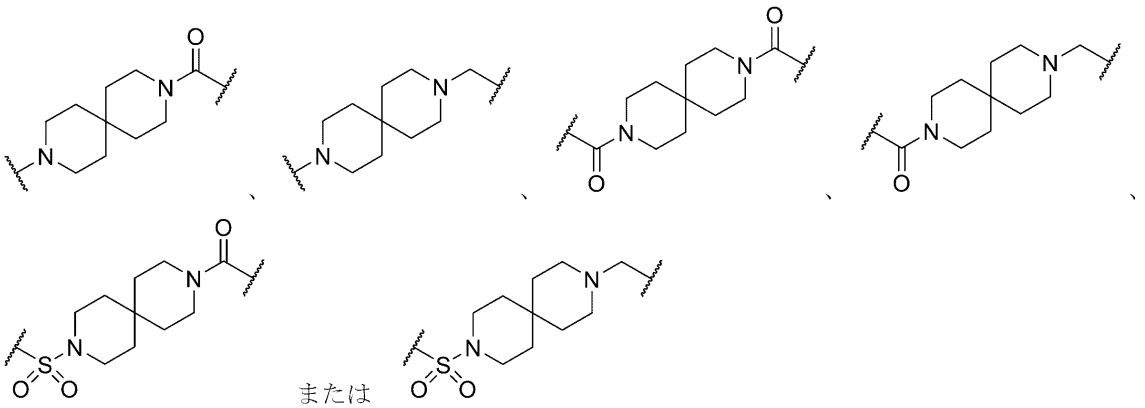
【化９４】



または

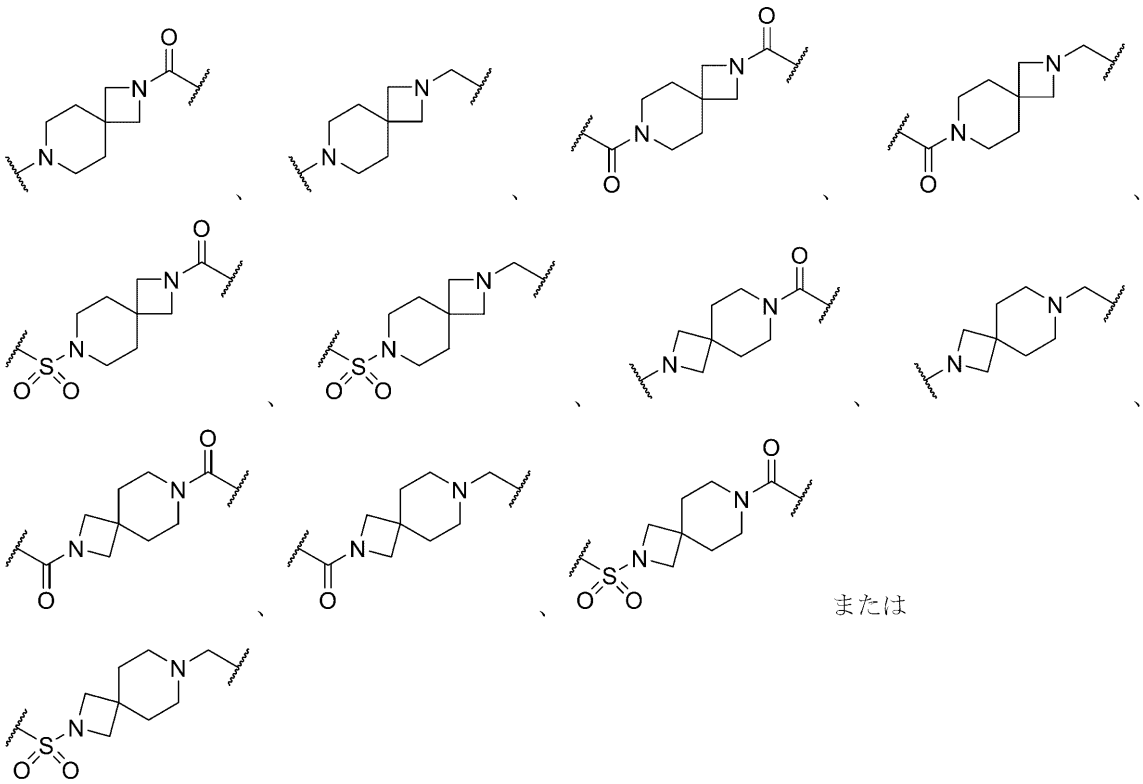
である。いくつかの実施形態では、L_1は、

【化９５】



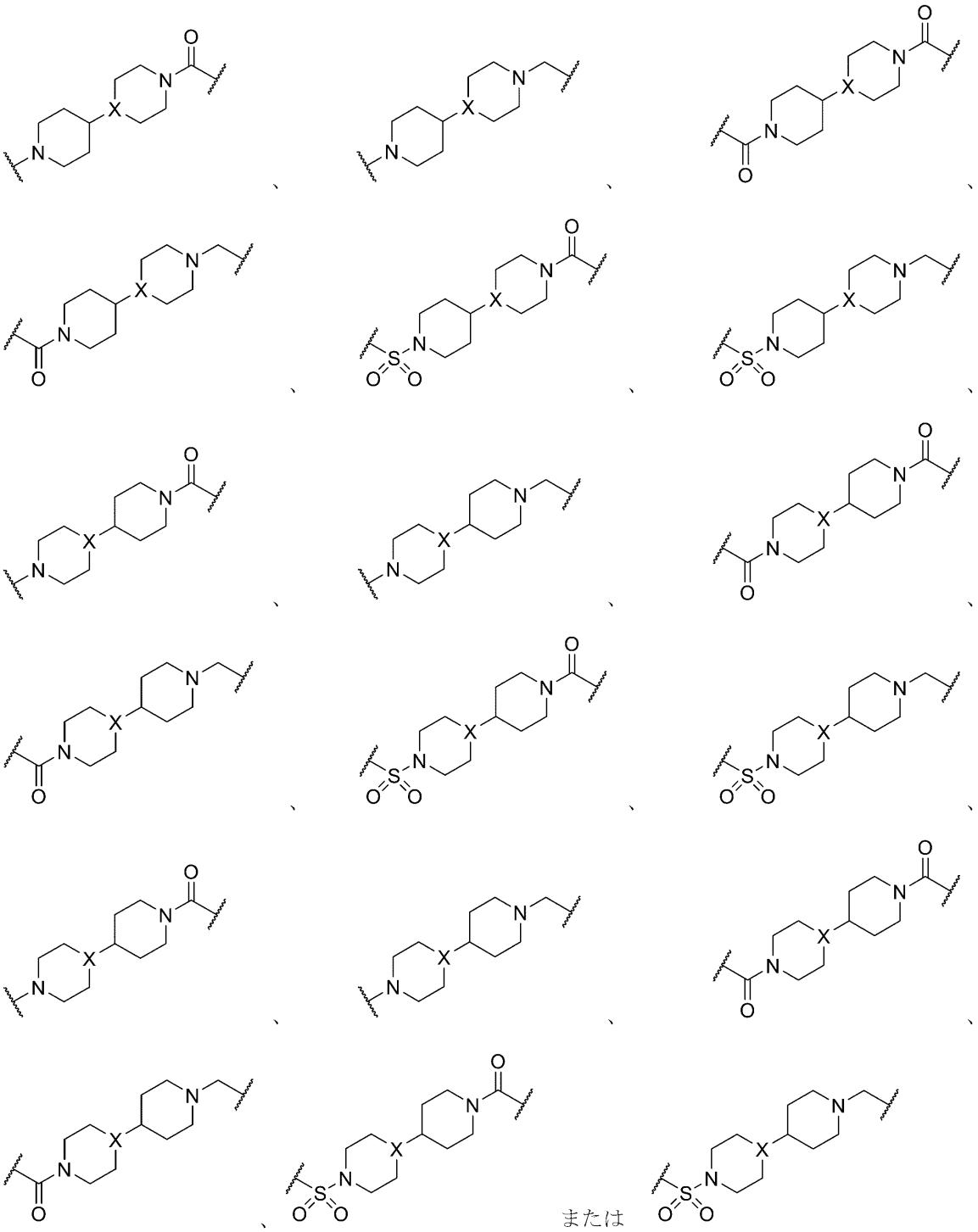
である。いくつかの実施形態では、L_1は、

【化９６】



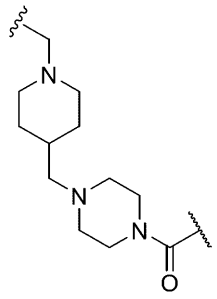
である。いくつかの実施形態では、L_1は、

【化９７】

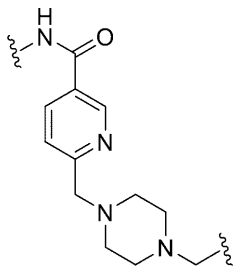


である。いくつかの実施形態では、Ｌ１は、

【化９８】

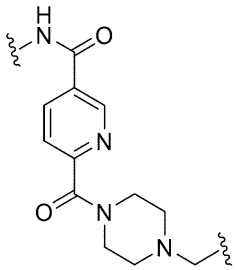


または



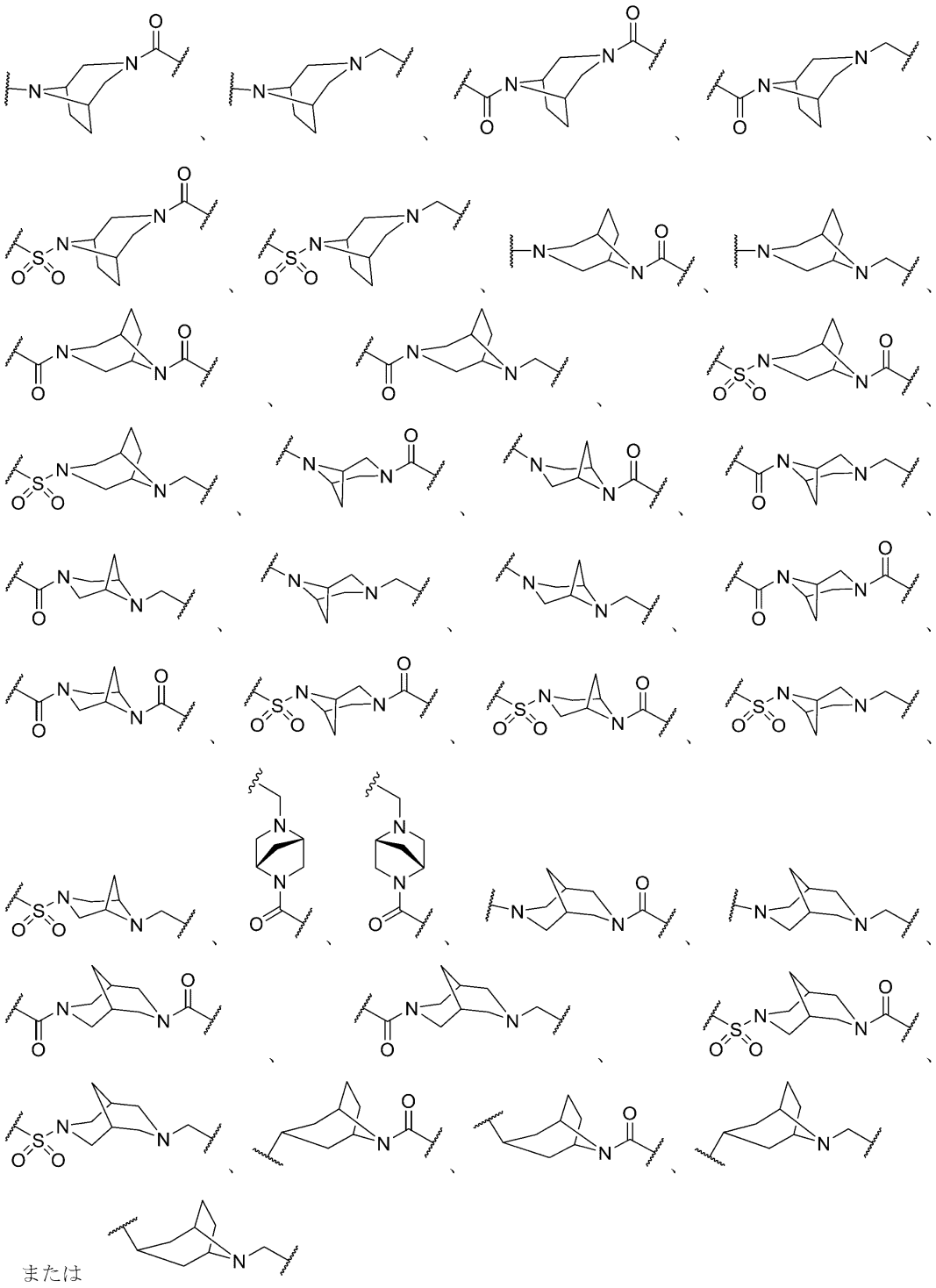
である。特定の実施形態では、Ｌ１は、

【化９９】



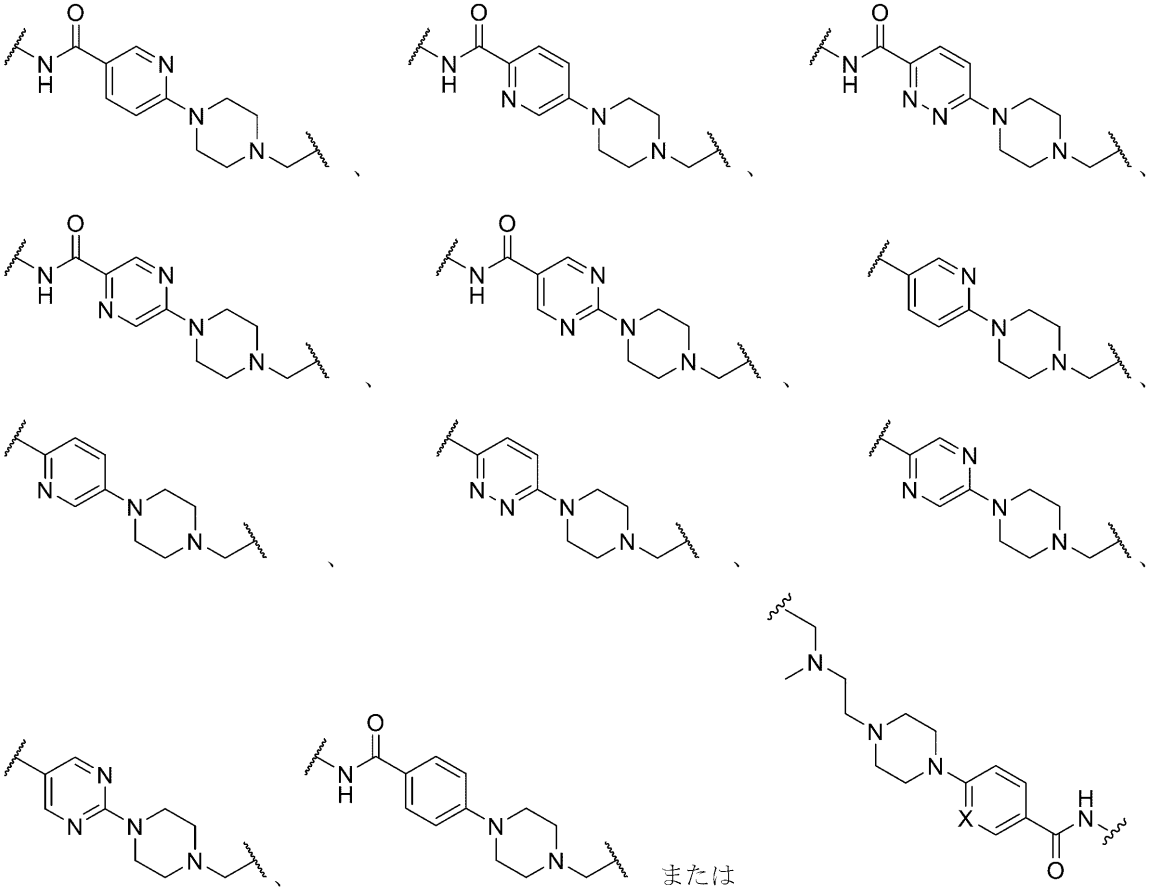
であり、いくつかの実施形態では、Ｌ１は、

【化１００】



である。いくつかの実施形態では、Ｌ１は、

【化１０１】



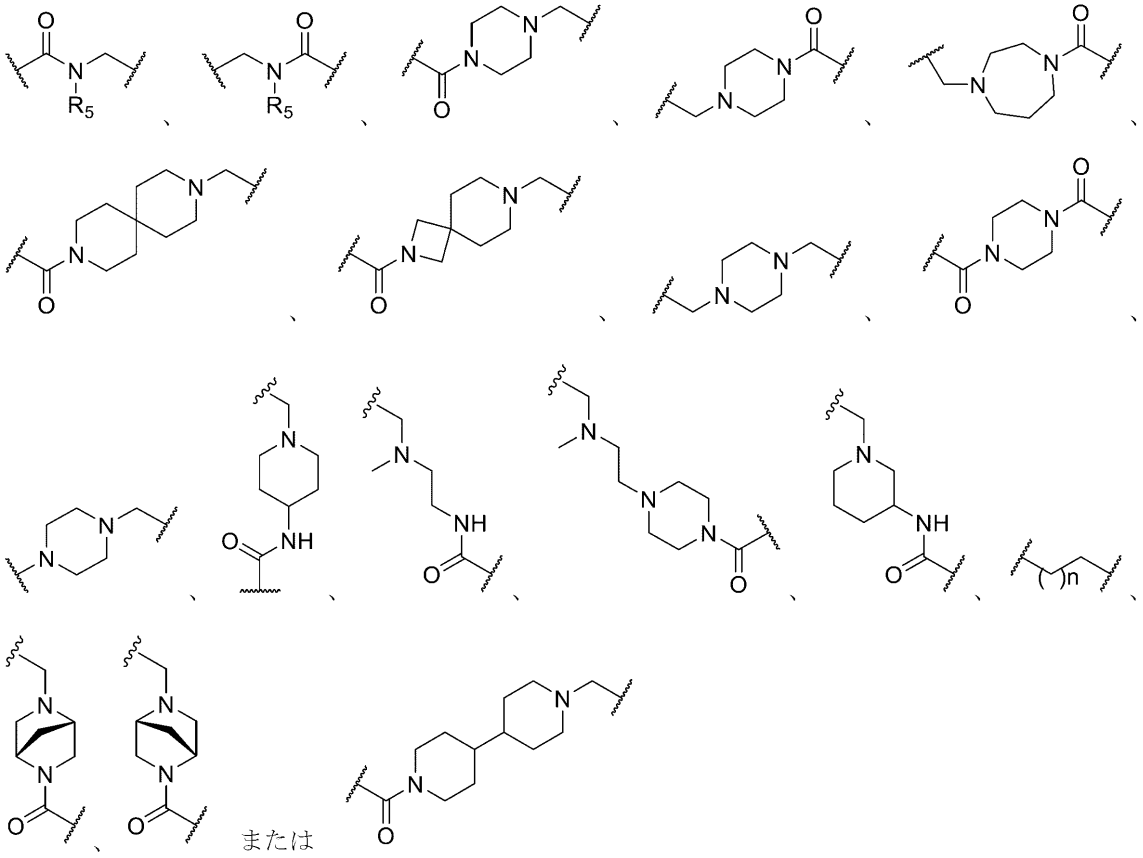
または

である。

【００６０】

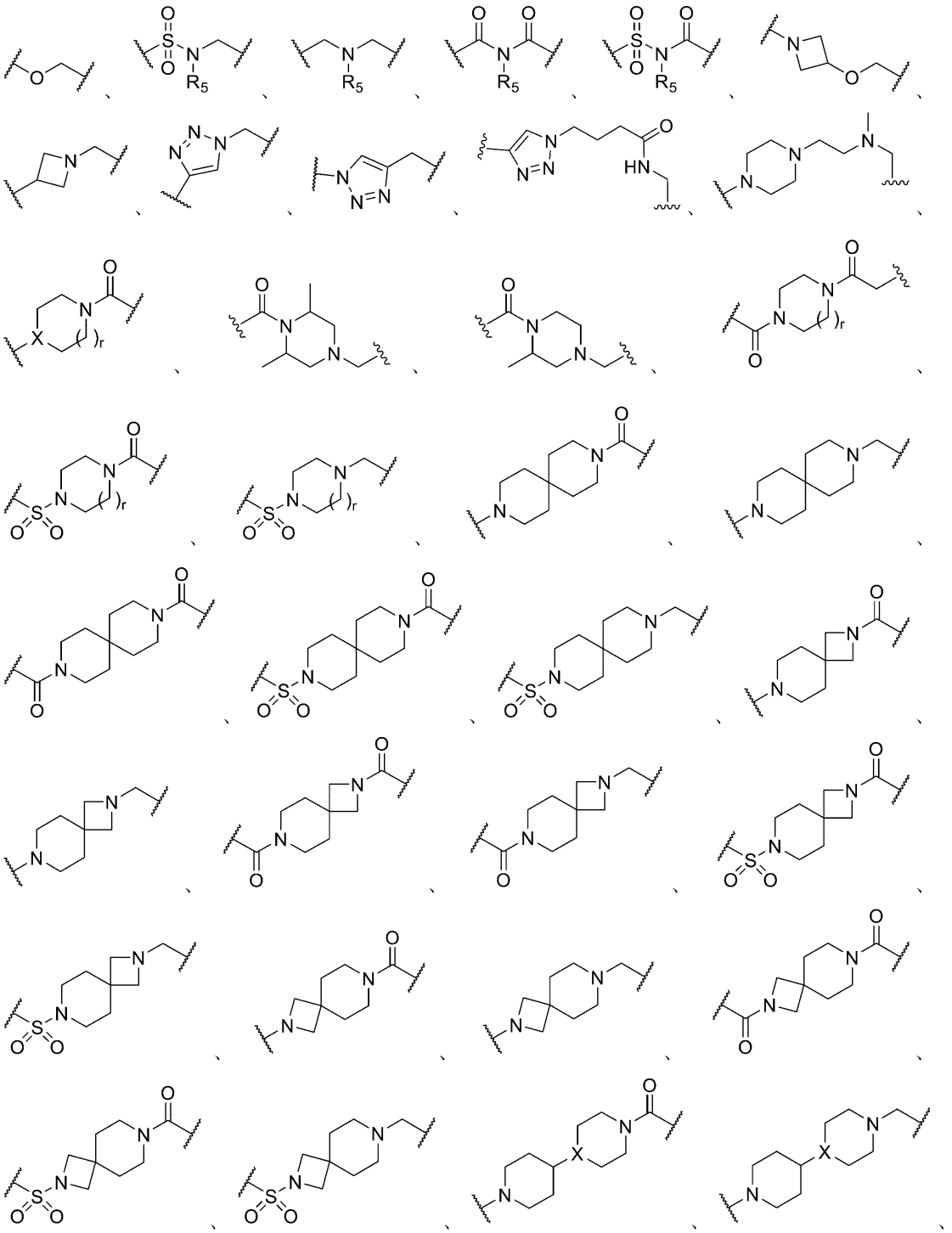
いくつかの実施形態では、Ｌ１は、

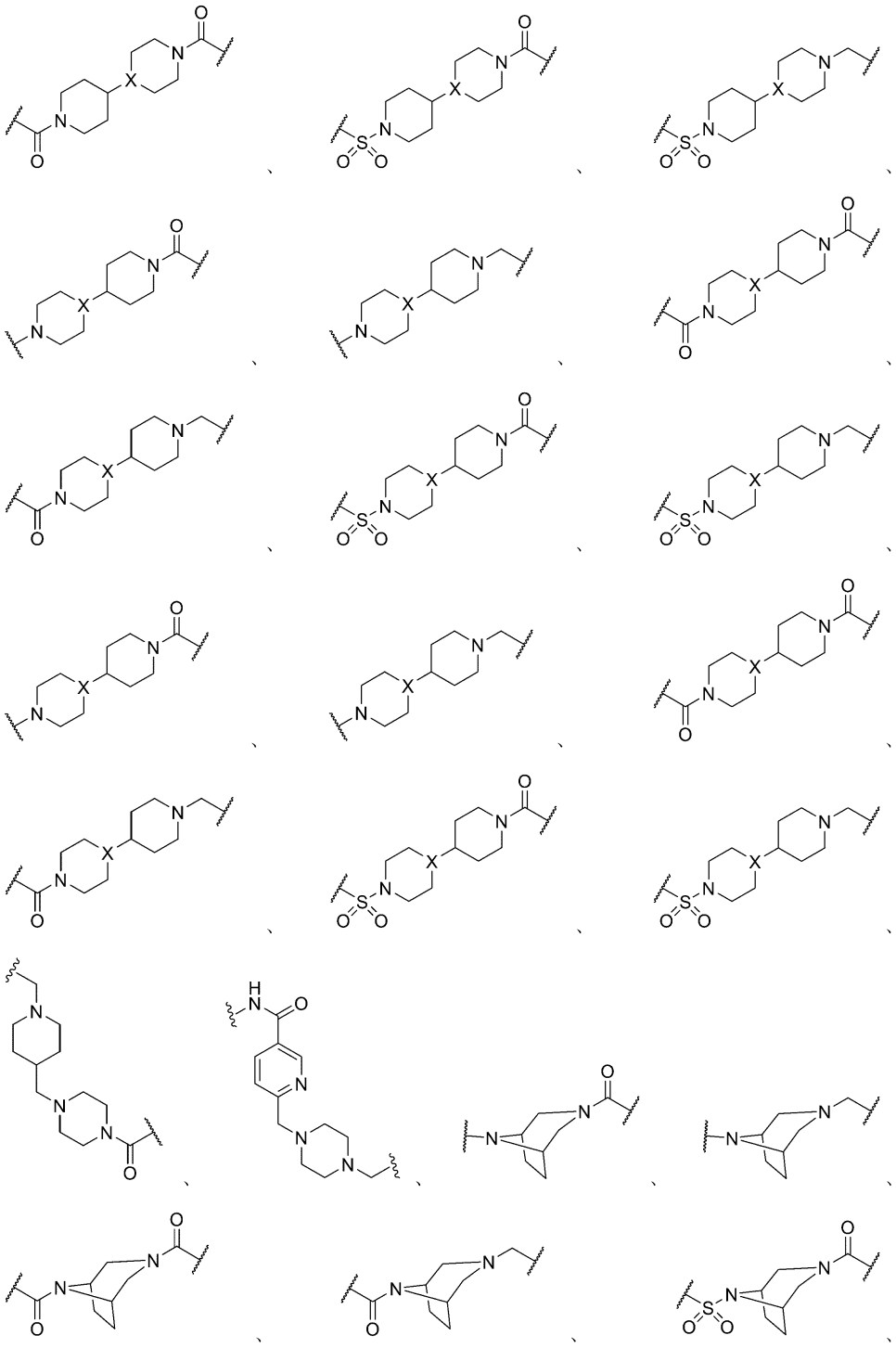
【化１０２】

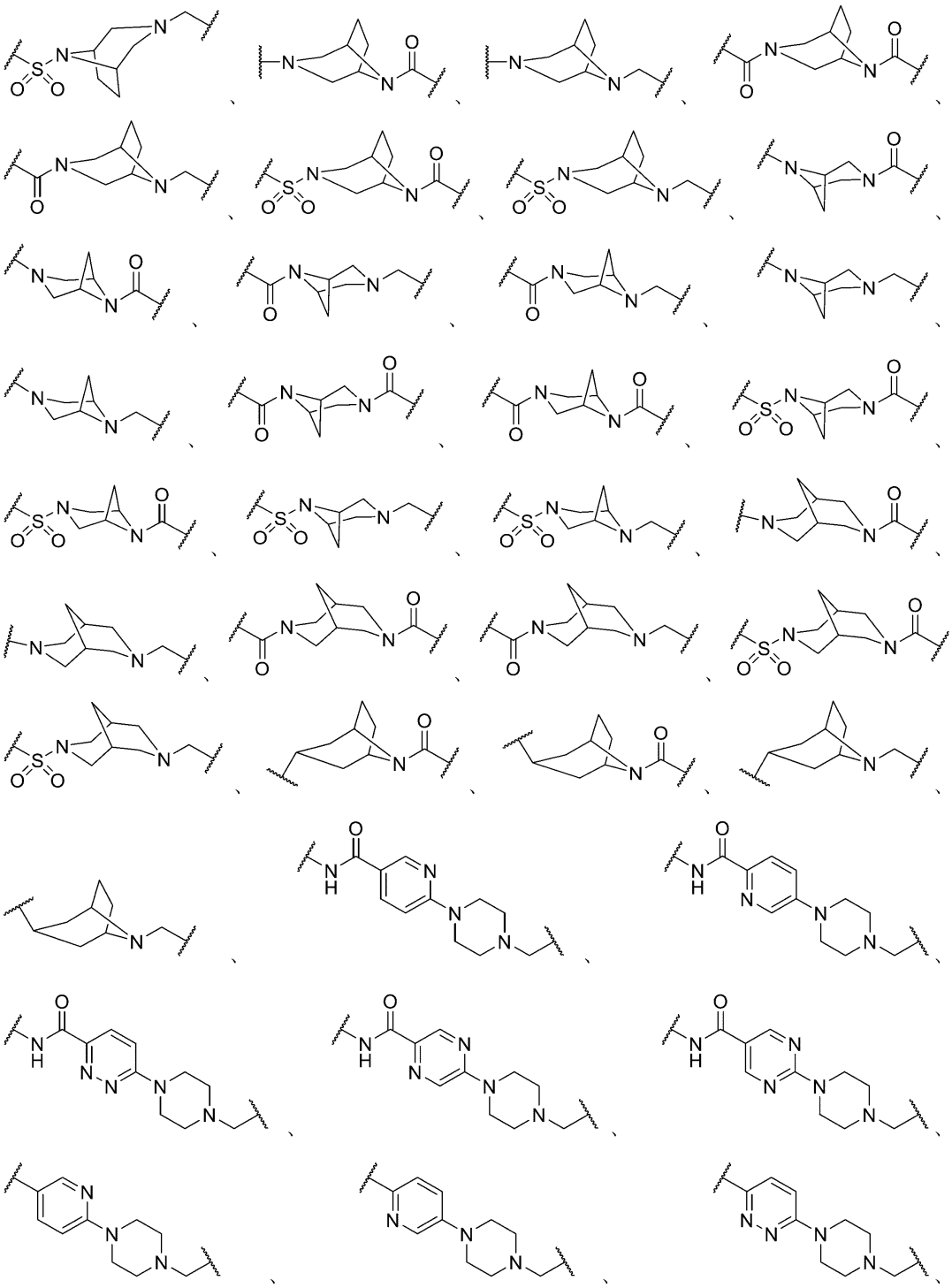


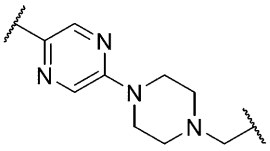
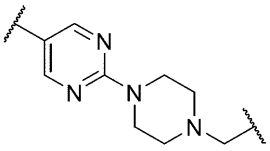
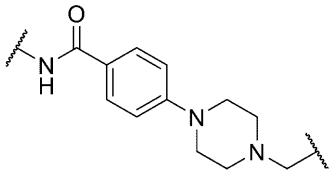
ではない。いくつかの実施形態では、Ｌ１は、

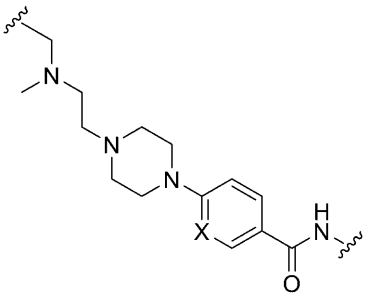
【化１０３】








、

、

または

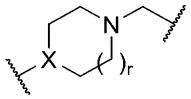


である。

【００６１】

一態様では、L_1は、

【化１０４】

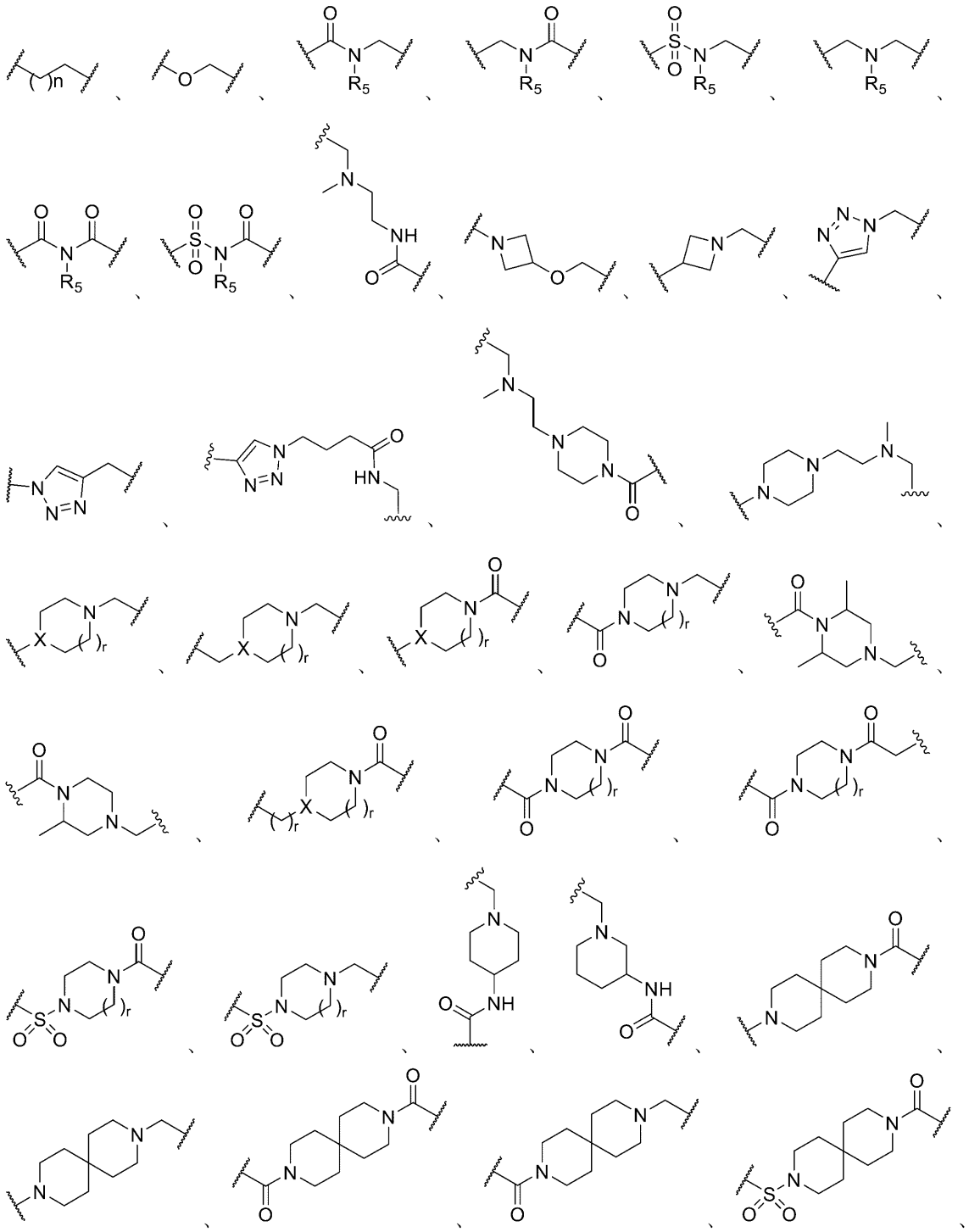


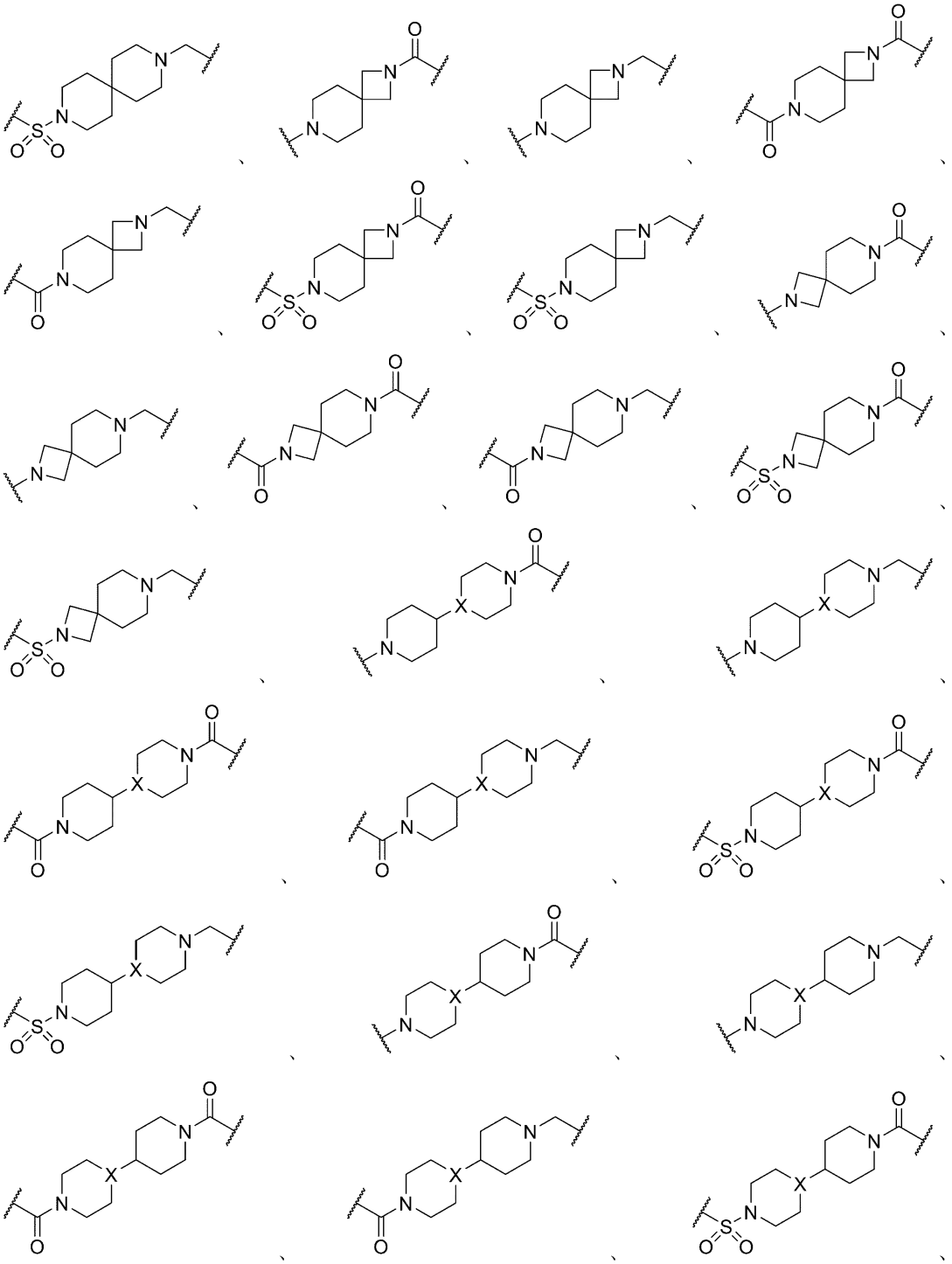
であり、XはNであり、rは１である。

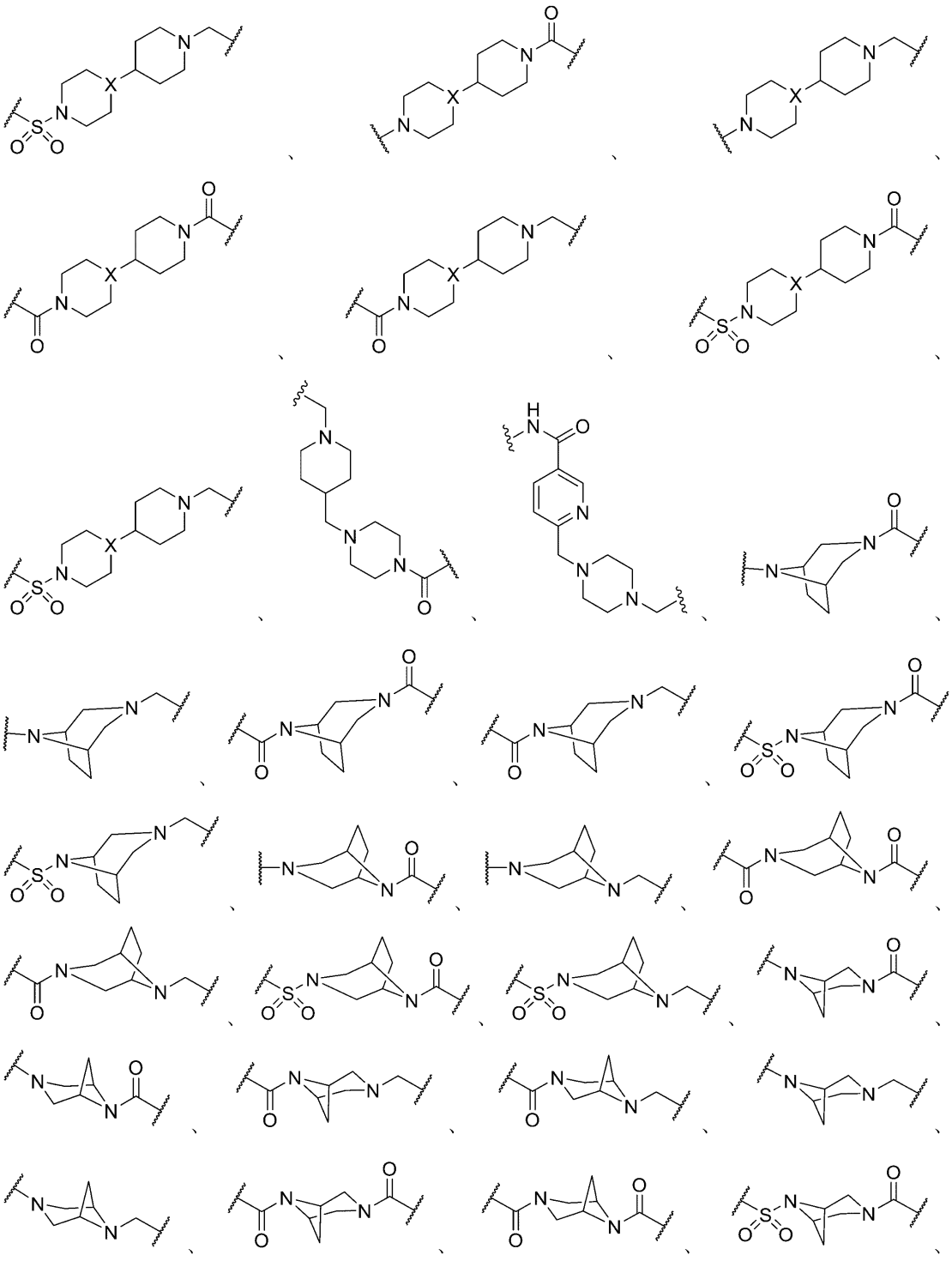
【００６２】

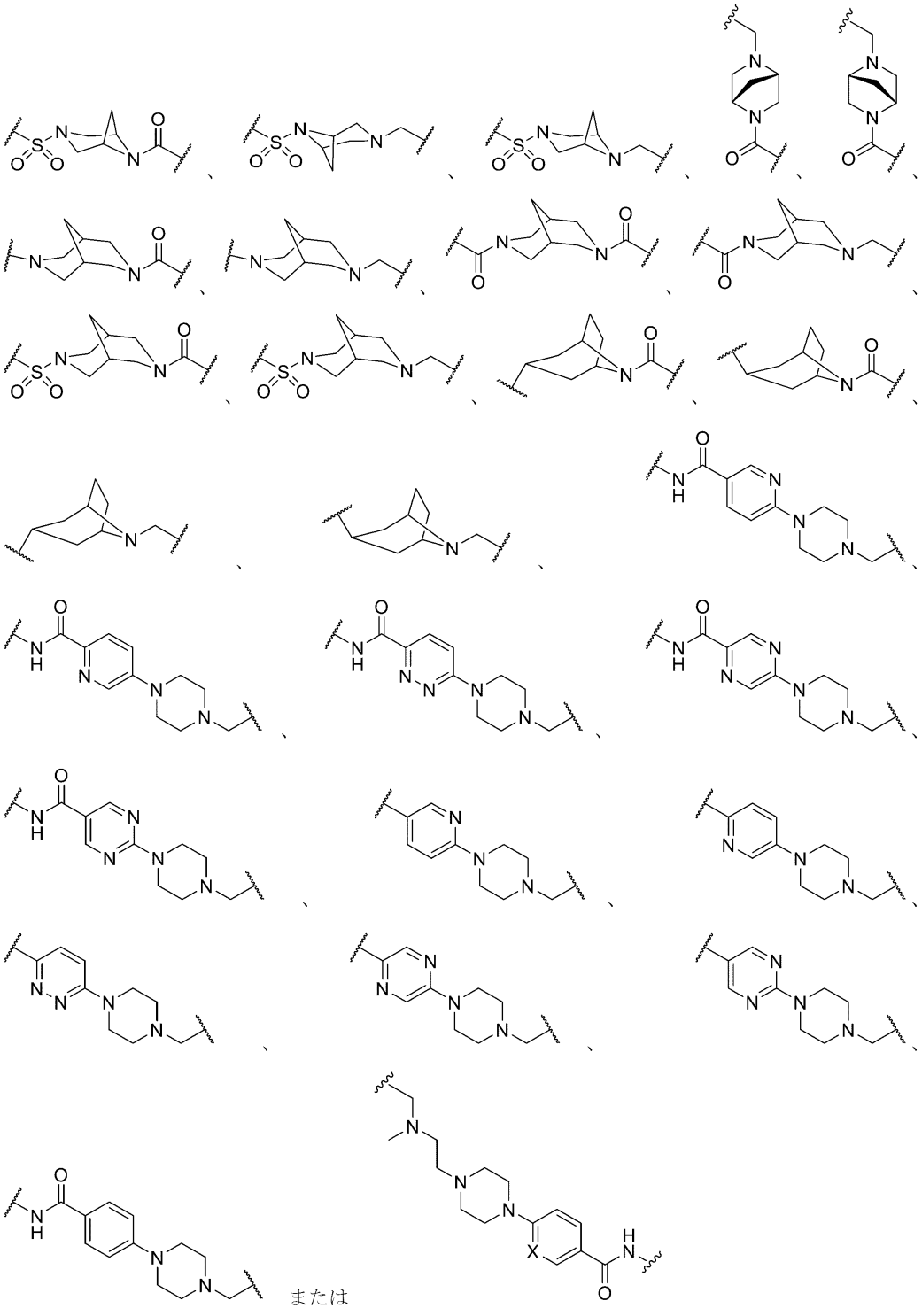
いくつかの実施形態では、L_1は、

【化１０５】



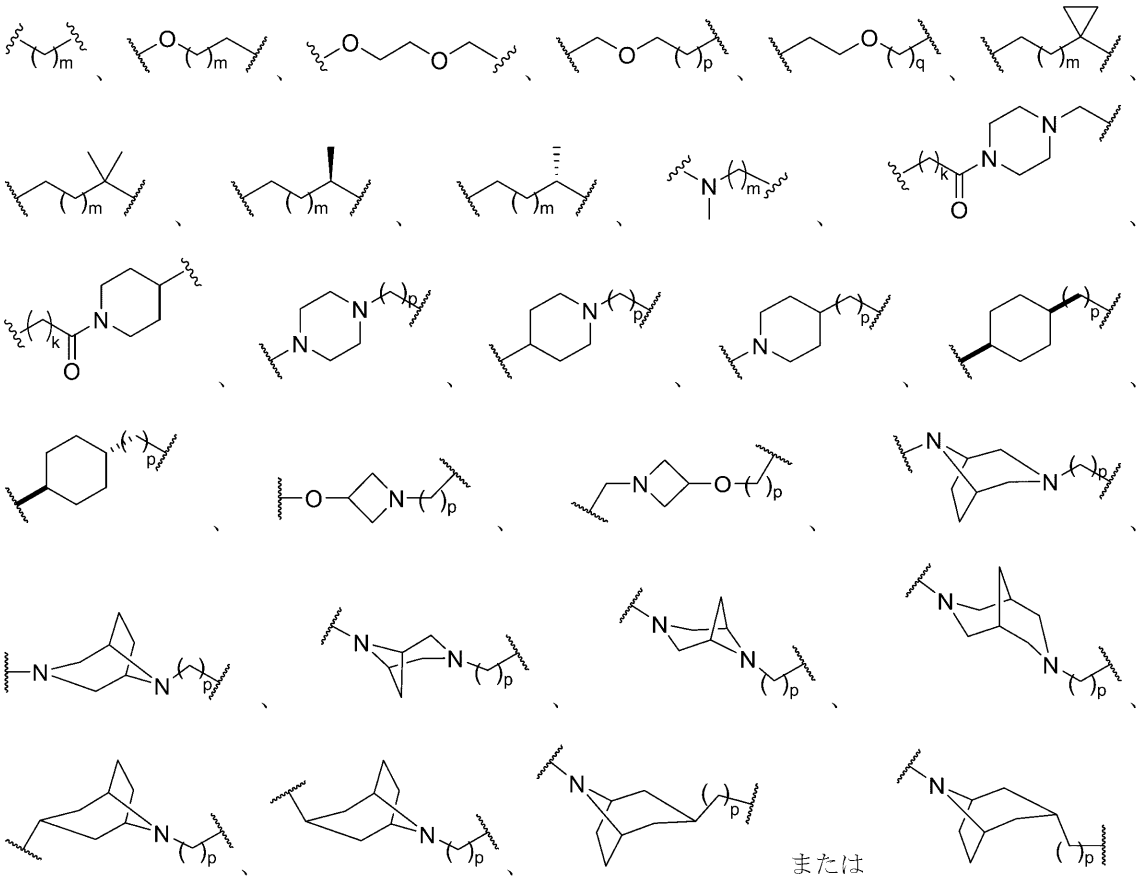






であり、
L_2は、結合、

【化１０６】

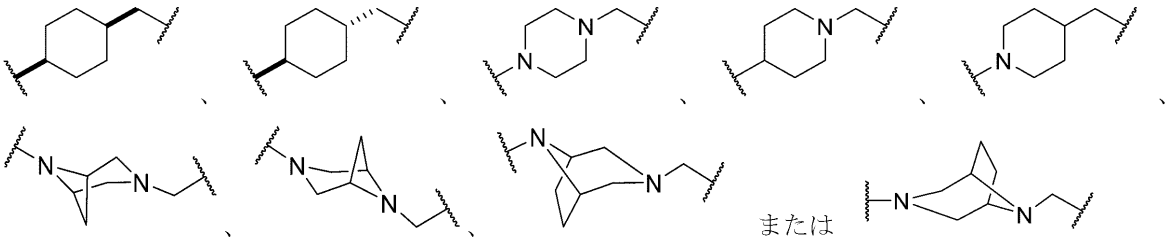


である。

【００６３】

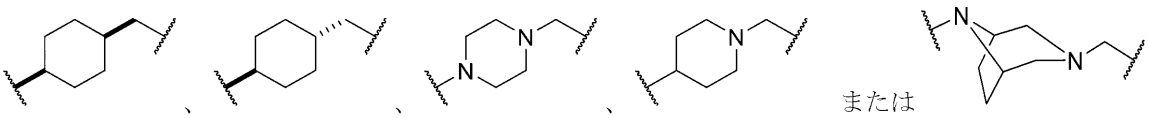
いくつかの実施形態では、L_2は、

【化１０７】



である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化１０８】

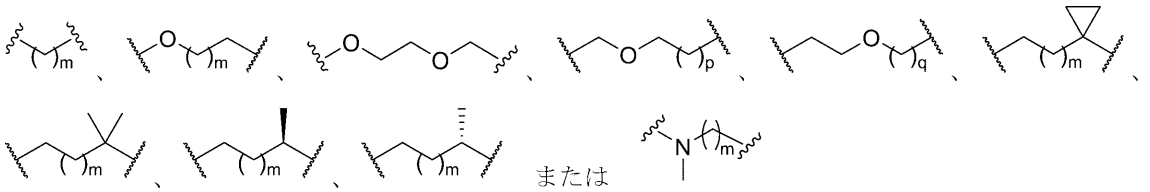


である。

【００６４】

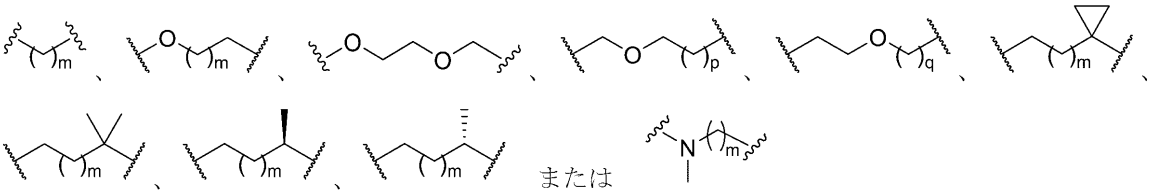
いくつかの実施形態では、L_2は、結合、

【化１０９】



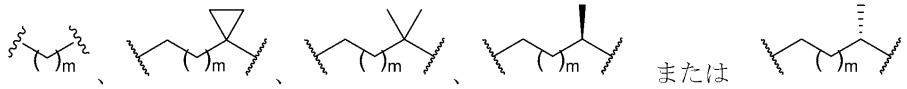
である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化１１０】



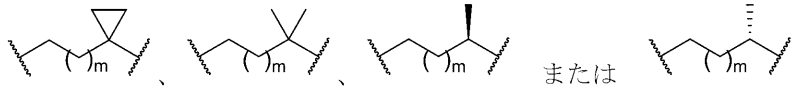
である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化１１１】



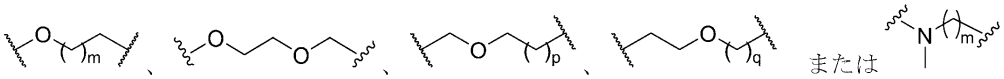
である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化１１２】



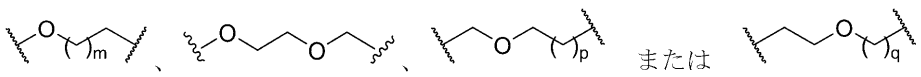
である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化１１３】



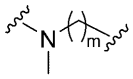
である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化１１４】



である。いくつかの実施形態では、L_1は、

【化１１５】



である。いくつかの実施形態では、L_2は、結合である。いくつかの実施形態では、L_2は、

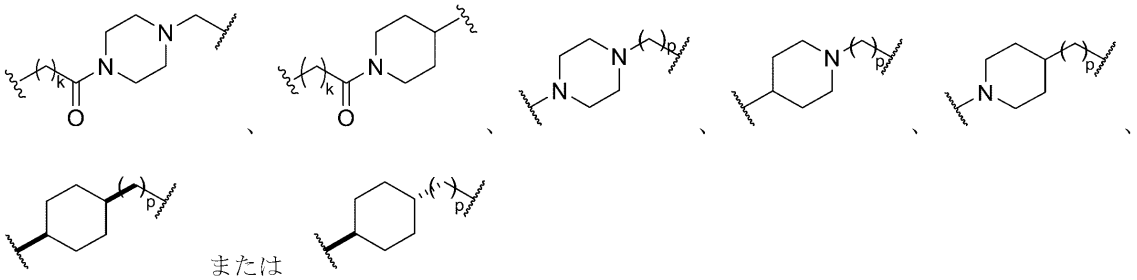
【化１１６】

である。

【００６５】

いくつかの実施形態では、L_2は、

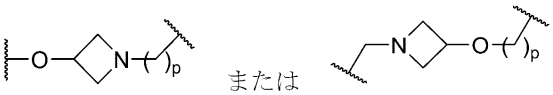
【化１１７】



または

である。いくつかの実施形態では、L_2は、

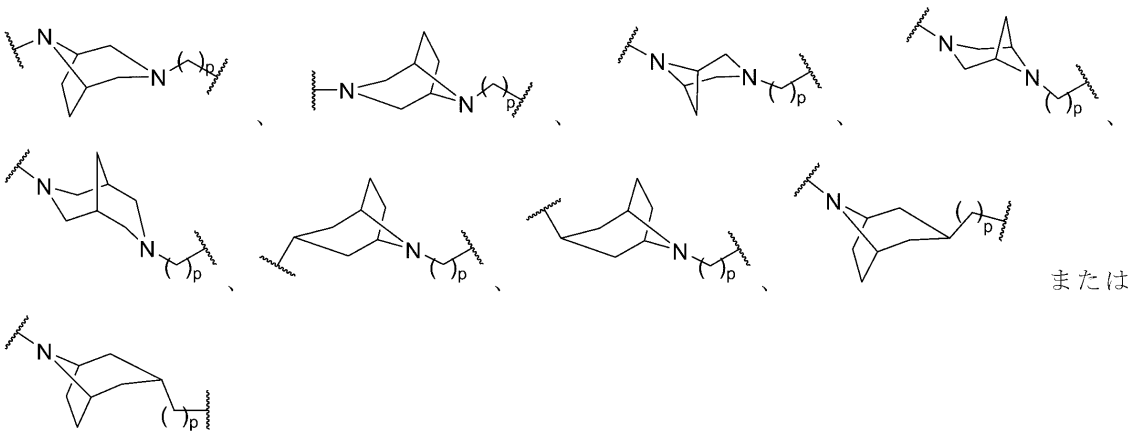
【化１１８】



または

である。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化１１９】



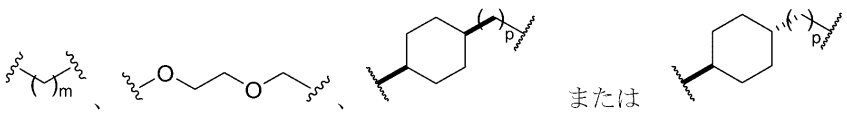
または

である。

【００６６】

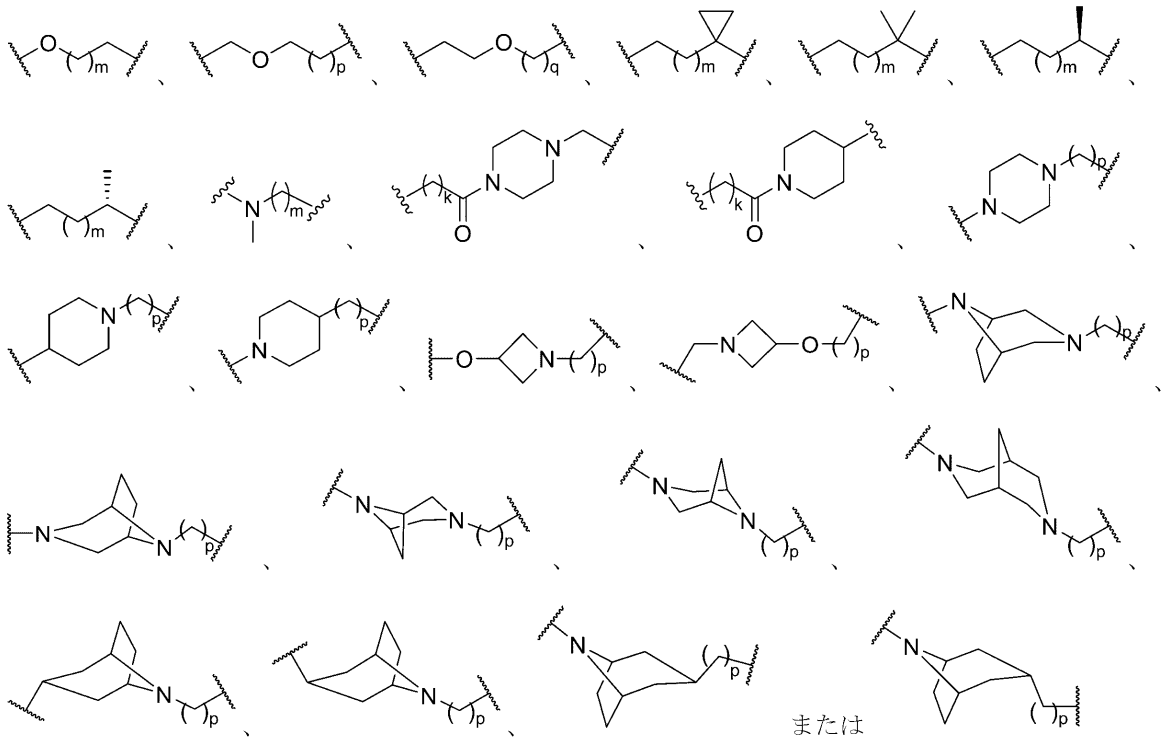
いくつかの実施形態では、L_2は、

【化１２０】



ではない。いくつかの実施形態では、L_2は、

【化１２１】

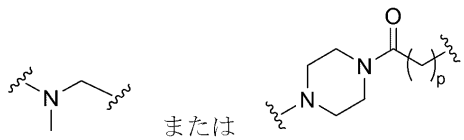


である。

【００６７】

いくつかの実施形態では、L_2は、

【化１２２】



である。

【００６８】

一態様では、Ｘは、独立して、ＣＨまたはＮである。いくつかの実施形態では、Ｘは、ＣＨである。ある特定の実施形態では、Ｘは、Ｎである。

【００６９】

本明細書で定義されるように、各ｋは、独立して、０、１、２、３、４、５または６である。ある特定の実施形態では、各ｋは、独立して、０、１、２、３、４または５である。いくつかの実施形態では、各ｋは、独立して、０、１、２、３または４である。ある特定の実施形態では、各ｋは、独立して、０、１、２または３である。いくつかの実施形態では、各ｋは、独立して、０、１または２である。ある特定の実施形態では、各ｋは、独立して、３、４、５または６である。いくつかの実施形態では、各ｋは、独立して、１、

２、３、４、５または６である。ある特定の実施形態では、ｋは、０である。いくつかの実施形態では、ｋは、１である。ある特定の実施形態では、ｋは、２である。いくつかの実施形態では、ｋは、３である。ある特定の実施形態では、ｋは、４である。いくつかの実施形態では、ｋは、５である。いくつかの実施形態では、ｋは、６である。

【００７０】

一態様では、各ｍは、独立して、２、３、４、５、６または７である。いくつかの実施形態では、各ｍは、独立して、２、３、４、５または６である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、３、４、５、６または７である。いくつかの実施形態では、各ｍは、独立して、２、３、４または５である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、３、４、５または６である。いくつかの実施形態では、各ｍは、独立して、４、５、６または７である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、２、３または４である。いくつかの実施形態では、各ｍは、独立して、３、４または５である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、４、５または６である。いくつかの実施形態では、各ｍは、５、６または７である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、２または３である。いくつかの実施形態では、各ｍは、独立して、３または４である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、４または５である。いくつかの実施形態では、各ｍは、独立して、５または６である。ある特定の実施形態では、各ｍは、独立して、６または７である。いくつかの実施形態では、ｍは、１である。ある特定の実施形態では、ｍは、２である。いくつかの実施形態では、ｍは、３である。ある特定の実施形態では、ｍは、４である。いくつかの実施形態では、ｍは、５である。ある特定の実施形態では、ｍは、６である。いくつかの実施形態では、ｍは、７である。

【００７１】

一態様では、各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８または９である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７または８である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８または９である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、２、３、４、５、６、７、８、９または１０である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、０、１、２、３、４または５である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、１、２、３、４、５または６である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、２、３、４、５、６または７である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、３、４、５、６、７または８である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、４、５、６、７、８または９である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、５、６、７、８、９または１０である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、０、１、２、３または４である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、１、２、３、４または５である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、２、３、４、５または６である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、３、４、５、６または７である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、０、１、２または３である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、１、２、３または４である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、２、３、４または５である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、３、４、５または６である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、４、５、６または７である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、５、６、７または８である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、６、７、８または９である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、７、８、９または１０である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、０、１または２である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、１、２または３である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、２、３または４である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、３、４または５である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、４、５または６である。いくつかの実施形態では、各ｎは、５、６または７である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独

立して、５、６または７である。いくつかの実施形態では、各ｎは、７、８または９である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、８、９または１０である。いくつかの実施形態では、ｎは、０または１である。いくつかの実施形態では、ｎは、１または２である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、２または３である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、３または４である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、４または５である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、５または６である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、６または７である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、７または８である。ある特定の実施形態では、各ｎは、独立して、８または９である。いくつかの実施形態では、各ｎは、独立して、９または１０である。ある特定の実施形態では、ｎは、０である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。ある特定の実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。ある特定の実施形態では、ｎは、４である。いくつかの実施形態では、ｎは、５である。ある特定の実施形態では、ｎは、６である。いくつかの実施形態では、ｎは、７である。ある特定の実施形態では、ｎは、８である。いくつかの実施形態では、ｎは、９である。ある特定の実施形態では、ｎは、１０である。

【００７２】

一態様では、各ｐは、独立して、０、１、２、３または４である。いくつかの実施形態では、各ｐは、独立して、０、１、２または３である。ある特定の実施形態では、各ｐは、独立して、１、２、３または４である。いくつかの実施形態では、各ｐは、独立して、０、１または２である。ある特定の実施形態では、各ｐは、独立して、１、２または３である。いくつかの実施形態では、各ｐは、独立して、２、３または４である。ある特定の実施形態では、各ｐは、独立して、０または１である。いくつかの実施形態では、各ｐは、独立して、１または２である。ある特定の実施形態では、各ｐは、独立して、２または３である。いくつかの実施形態では、各ｐは、独立して、３または４である。ある特定の実施形態では、ｐは、０である。いくつかの実施形態では、ｐは、１である。ある特定の実施形態では、ｐは、２である。いくつかの実施形態では、ｐは、３である。ある特定の実施形態では、ｐは、４である。

【００７３】

一態様では、各ｑは、独立して、１、２または３である。ある特定の実施形態では、各ｑは、独立して、１または２である。いくつかの実施形態では、各ｑは、独立して、２または３である。ある特定の実施形態では、ｑは、１である。いくつかの実施形態では、ｑは、２である。ある特定の実施形態では、ｑは、３である。

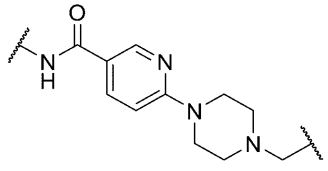
【００７４】

一態様では、ｒは、独立して、１または２である。いくつかの実施形態では、ｒは、１である。ある特定の実施形態では、ｒは、２である。

【００７５】

いくつかの実施形態では、L_1は、

【化１２３】

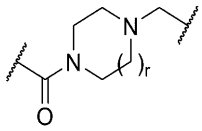


であり、L_2は、結合または

【化１２４】

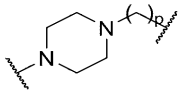
である。ある特定の実施形態では、L_1は、

【化１２５】



であり、L_2は、

【化１２６】

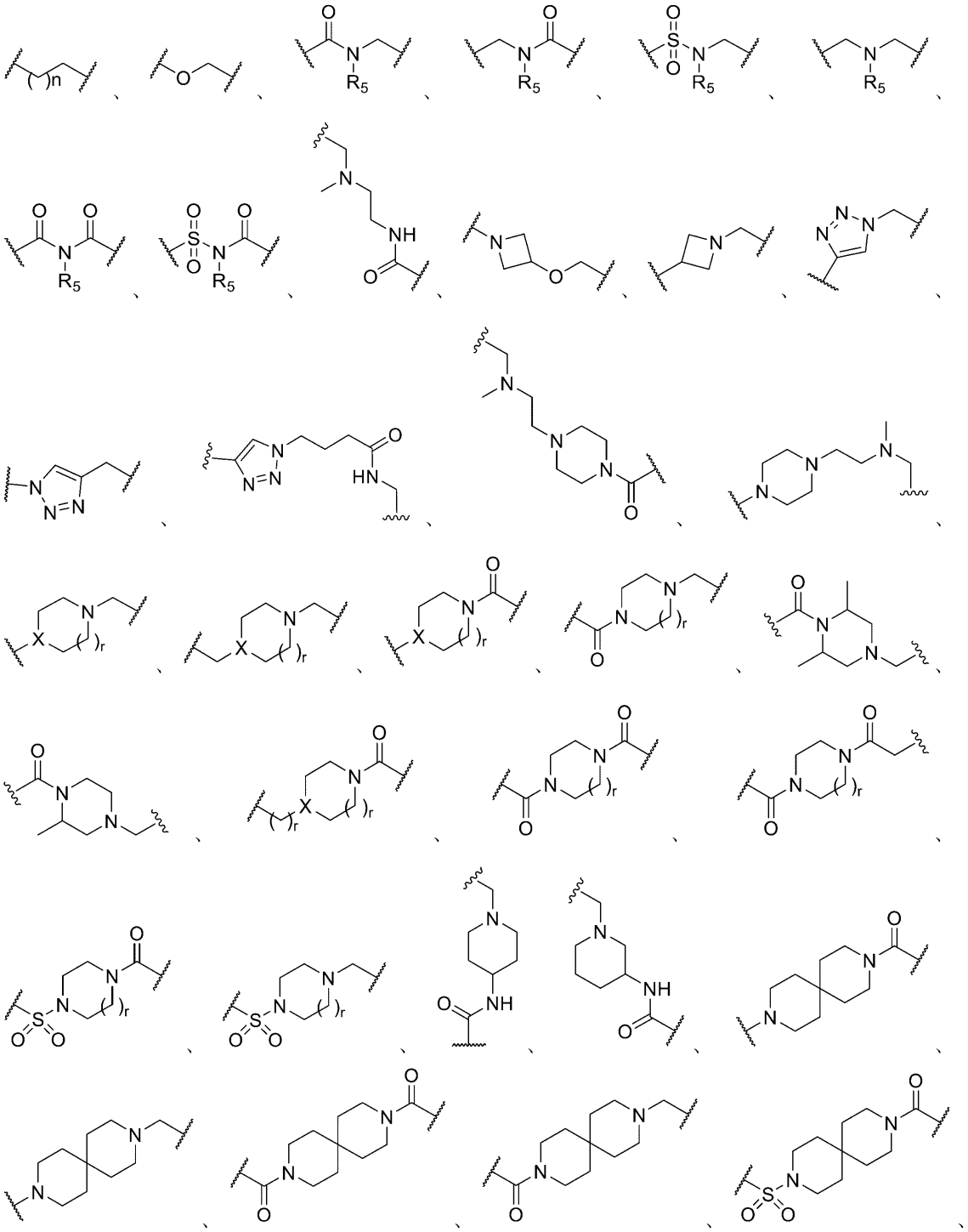


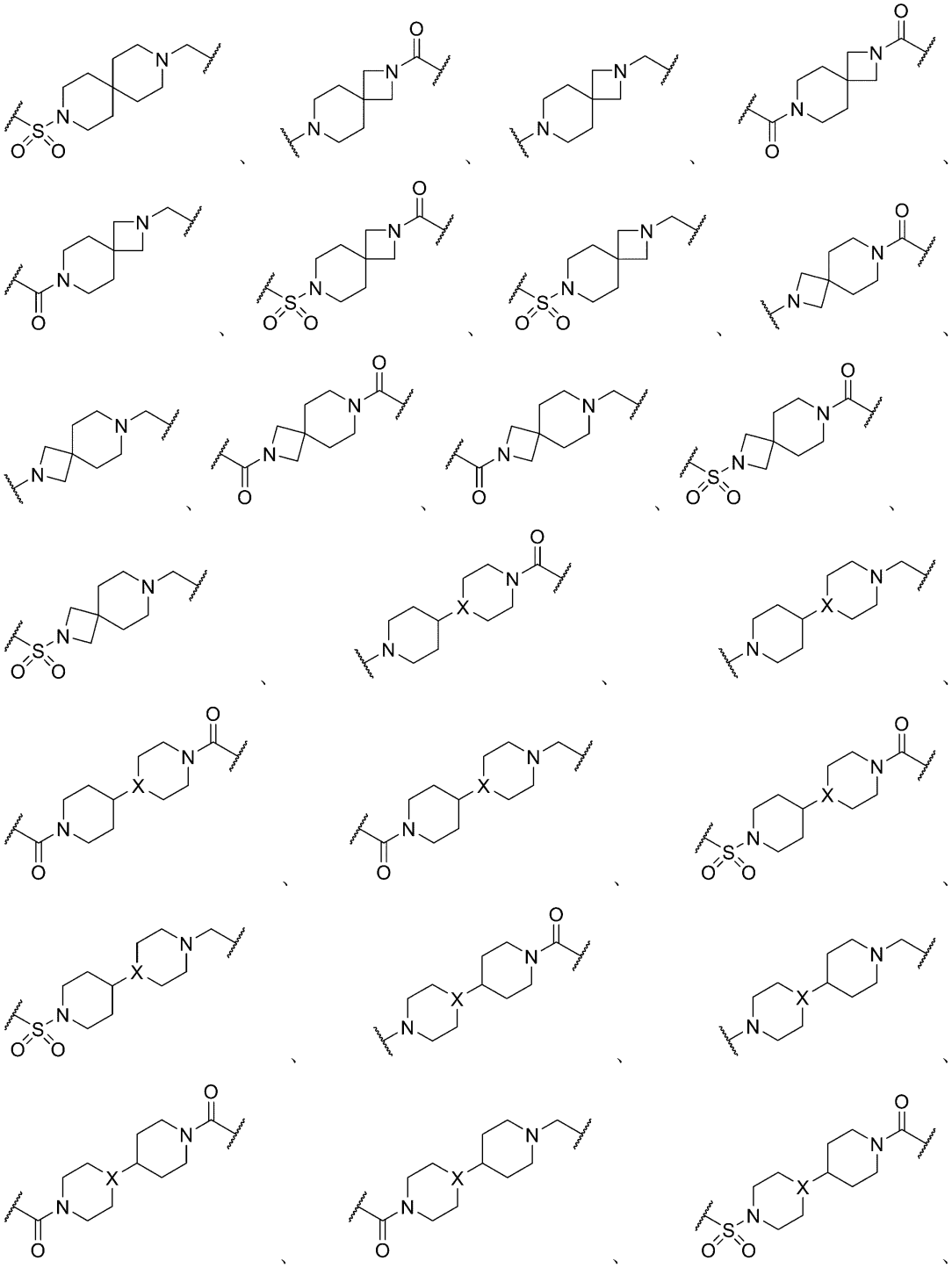
である。

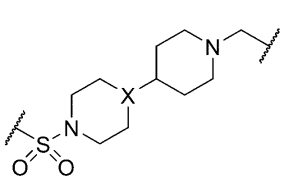
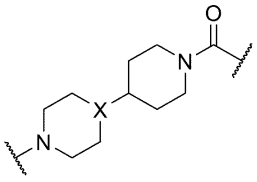
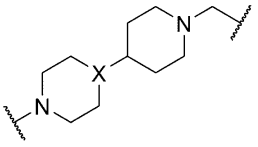
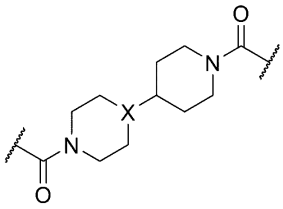
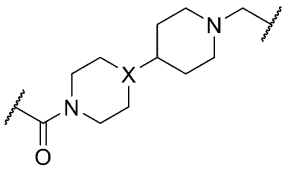
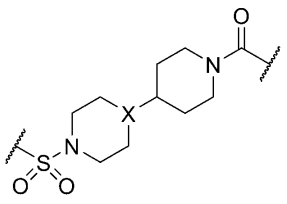
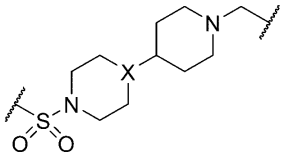
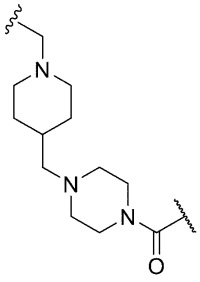
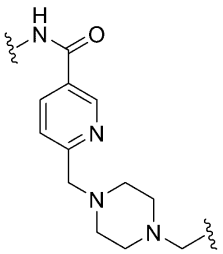
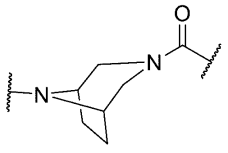
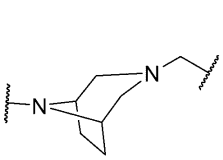
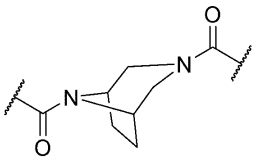
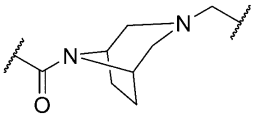
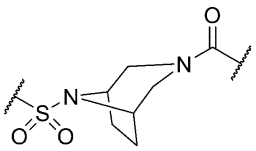
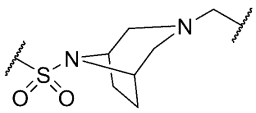
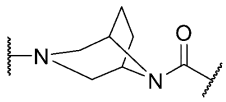
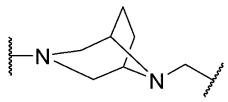
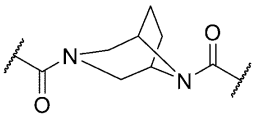
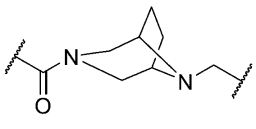
【００７６】

ある特定の実施形態では、$L-_1$は、

【化１２７】



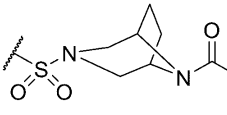
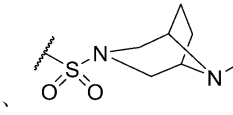
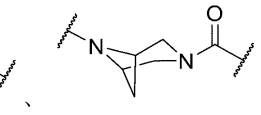
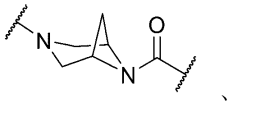
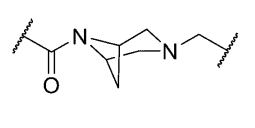
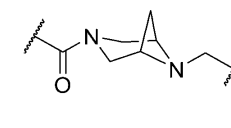
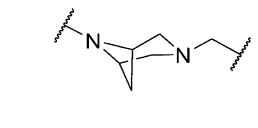
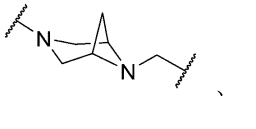
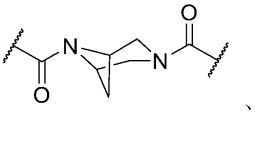
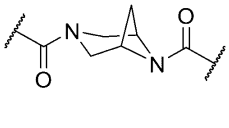
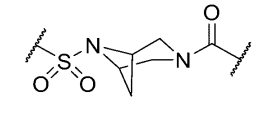



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

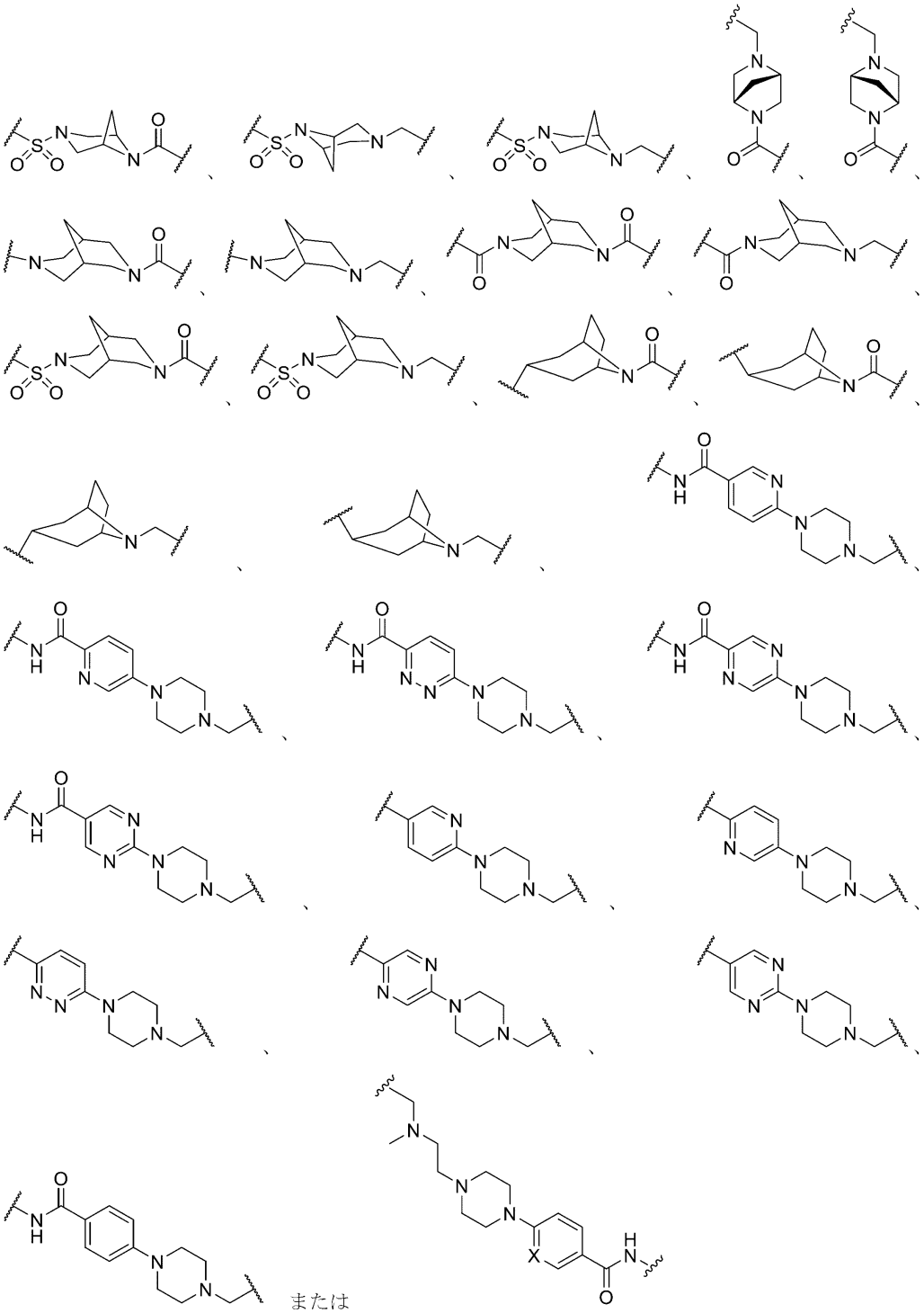
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

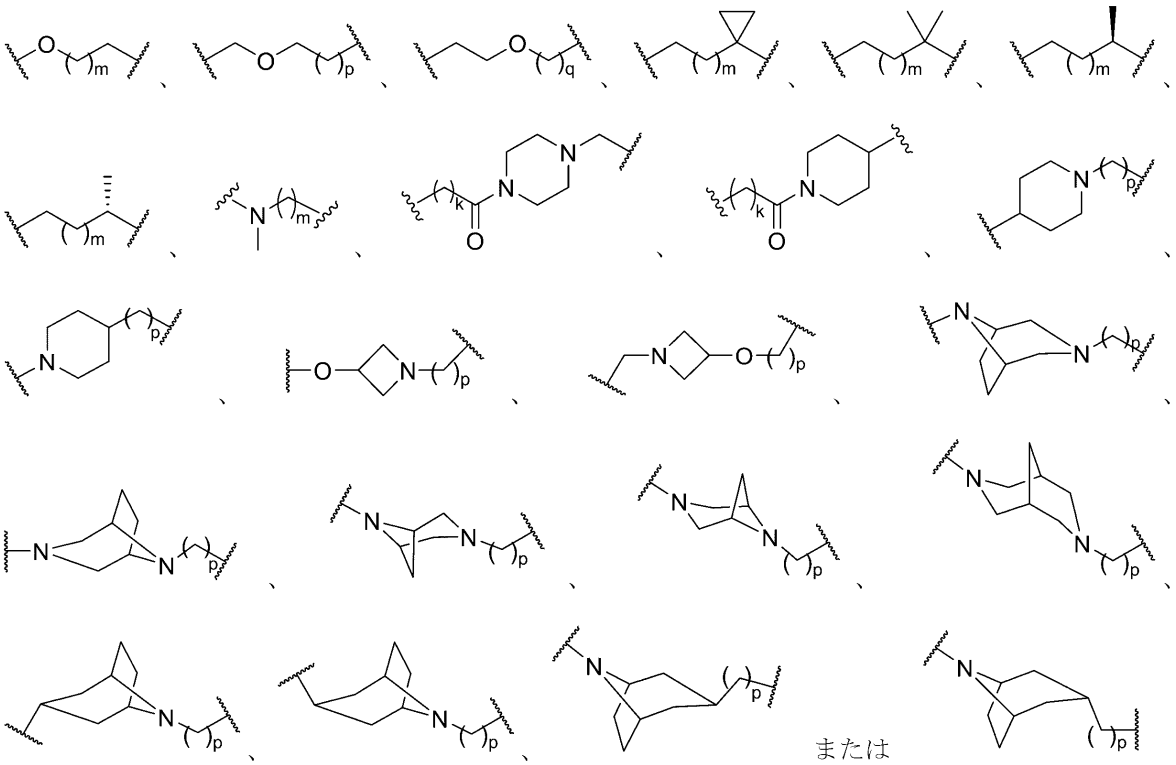
、



または

であり、L_2は、

【化１２８】

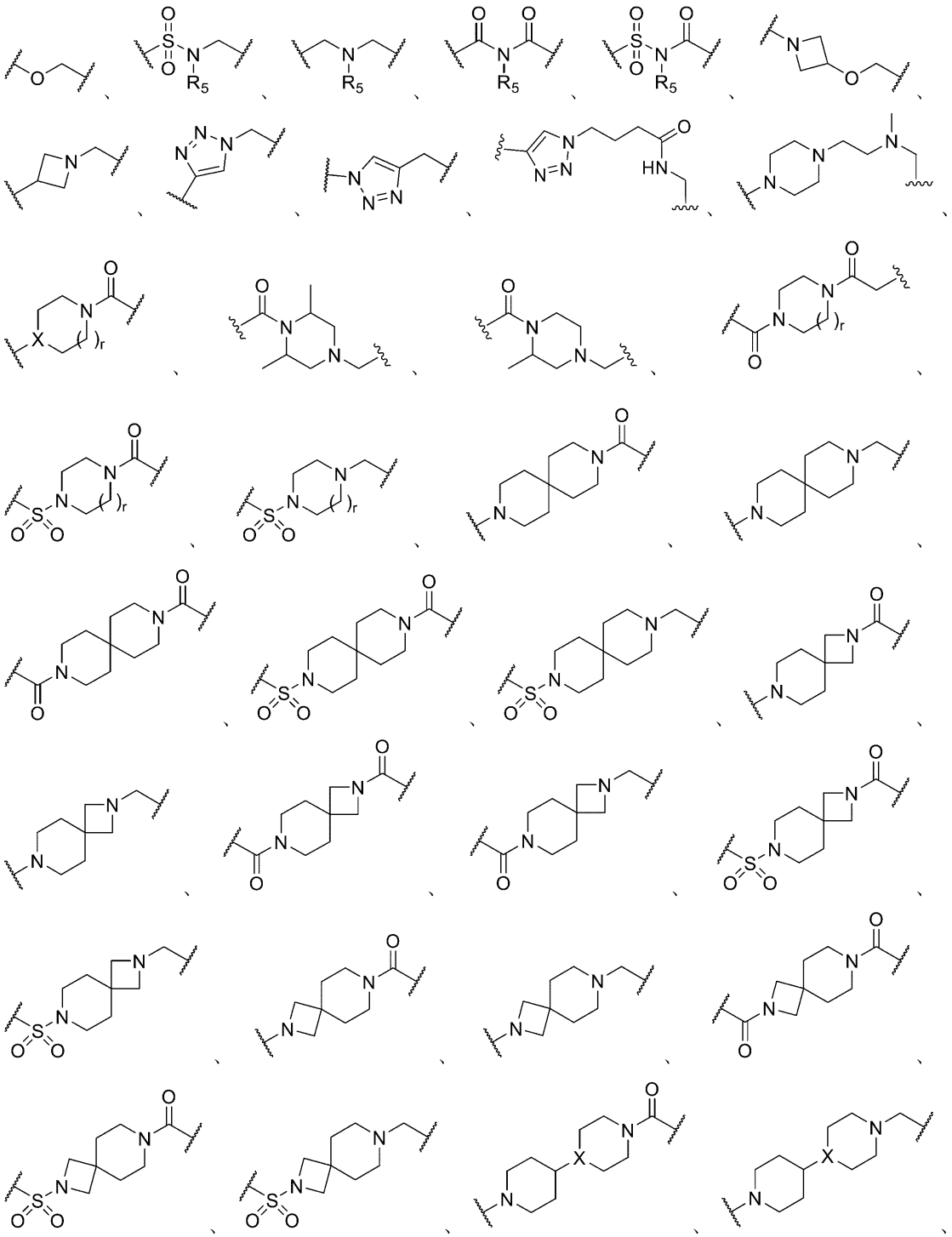


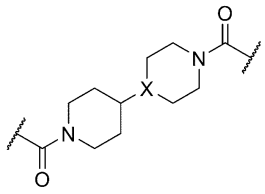
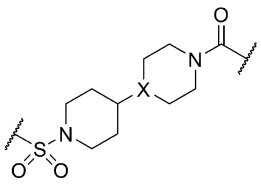
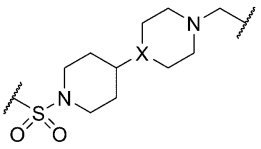
である。

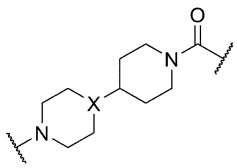
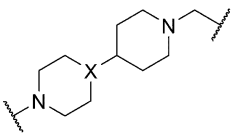
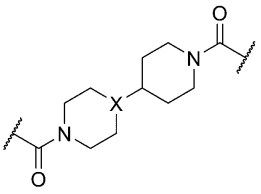
【００７７】

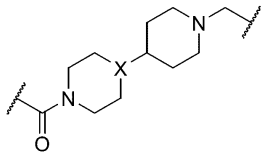
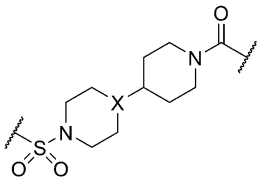
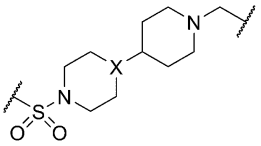
ある特定の実施形態では、L_1は、

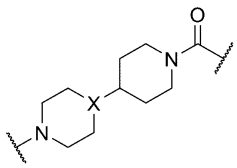
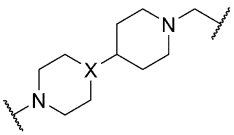
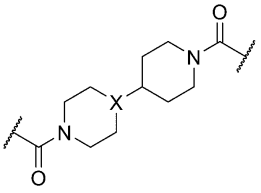
【化１２９】

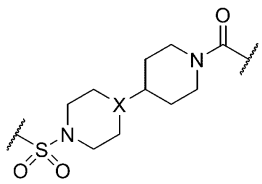
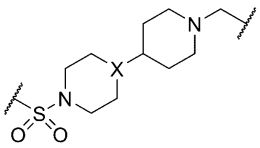
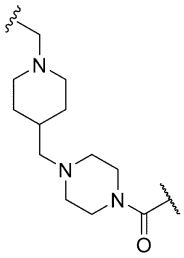
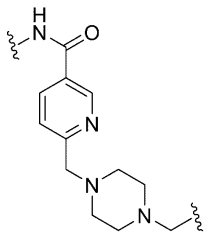


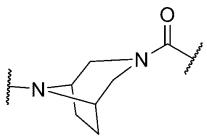
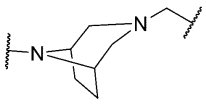
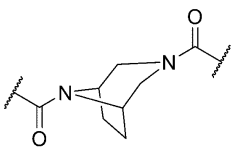
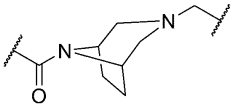

、

、

、

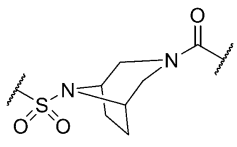
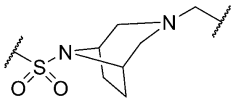
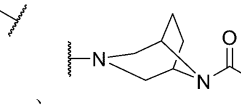
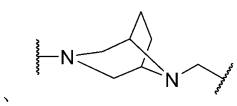

、

、

、

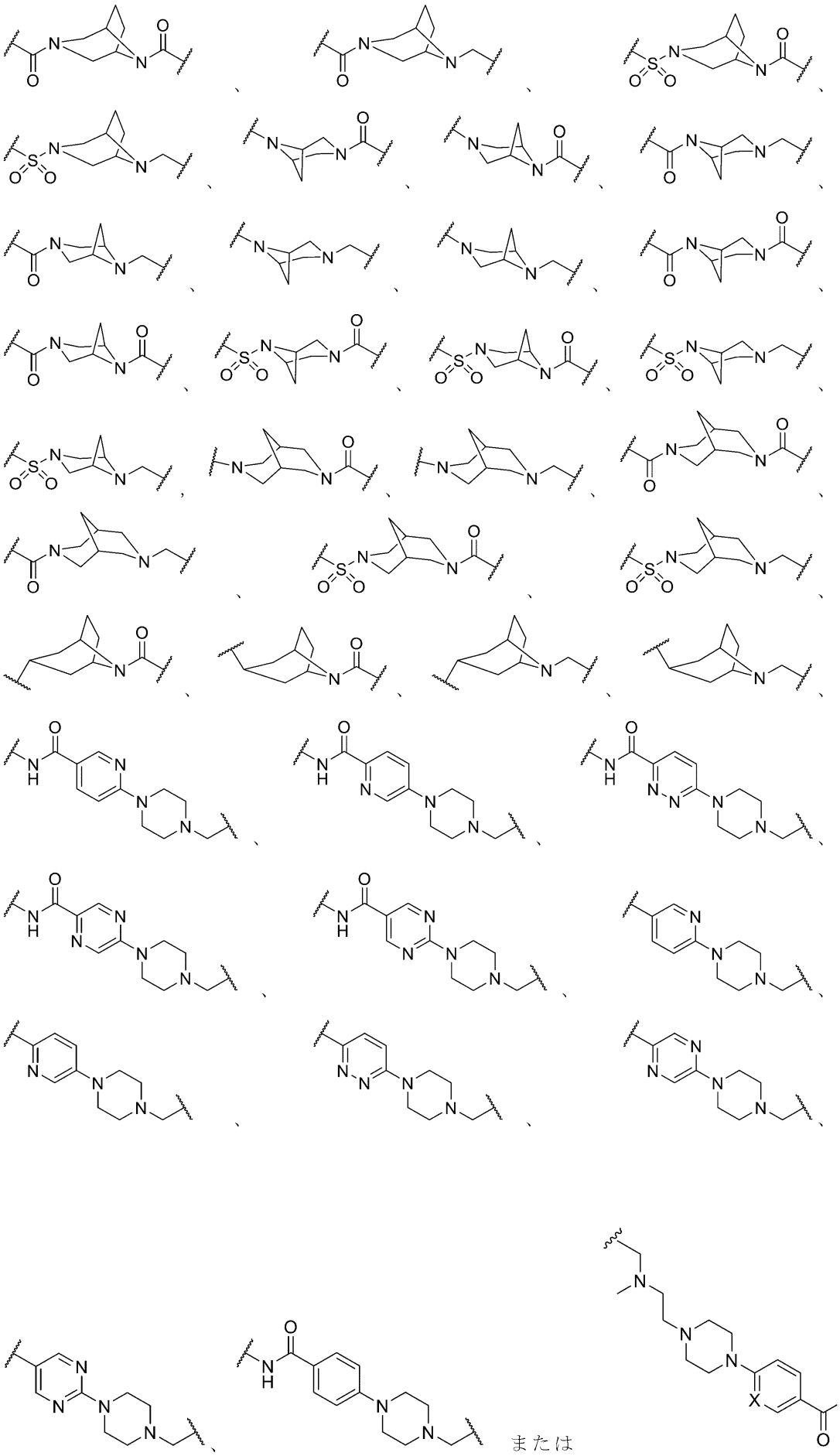

、

、

、


、

、

、


、

、

、

、


、

、

、

、

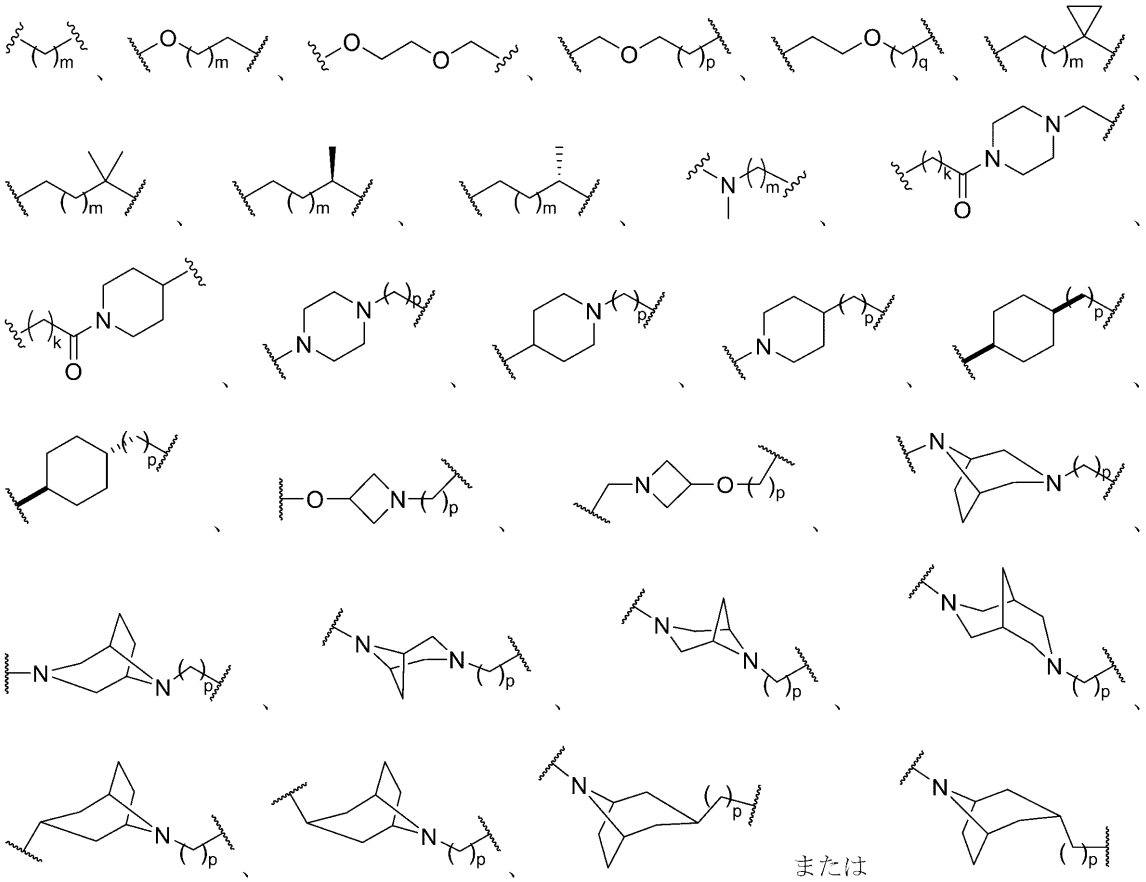

、

、

、

、



または

であり、L_2は結合、

【化１３０】

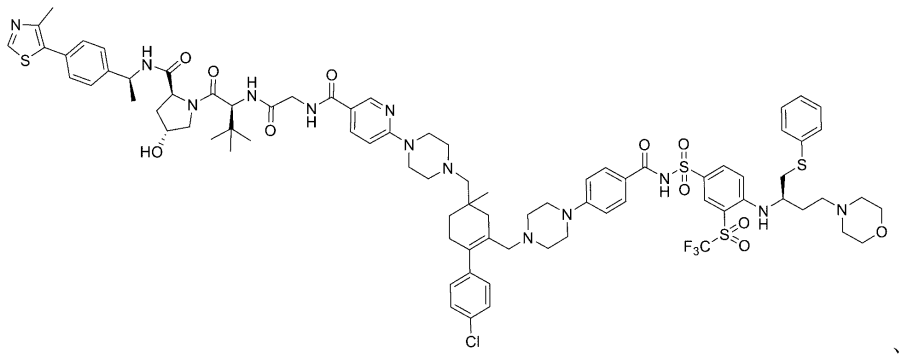
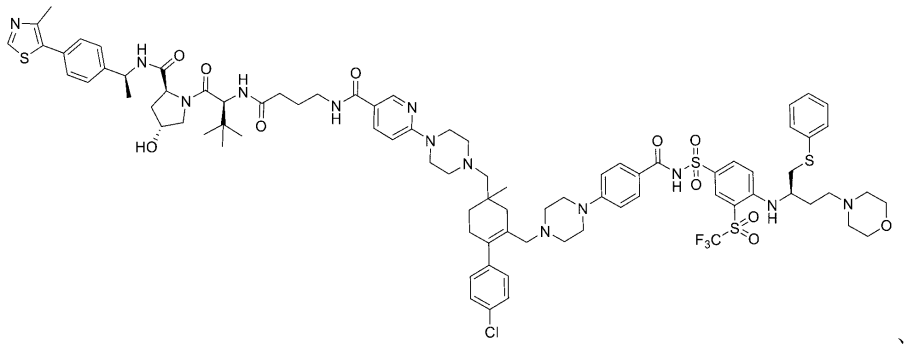
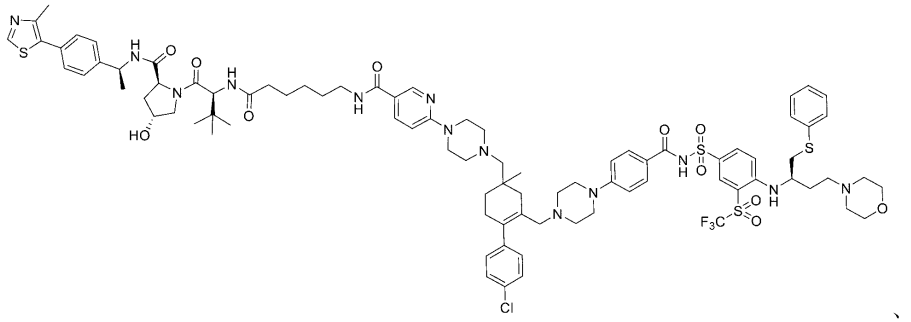
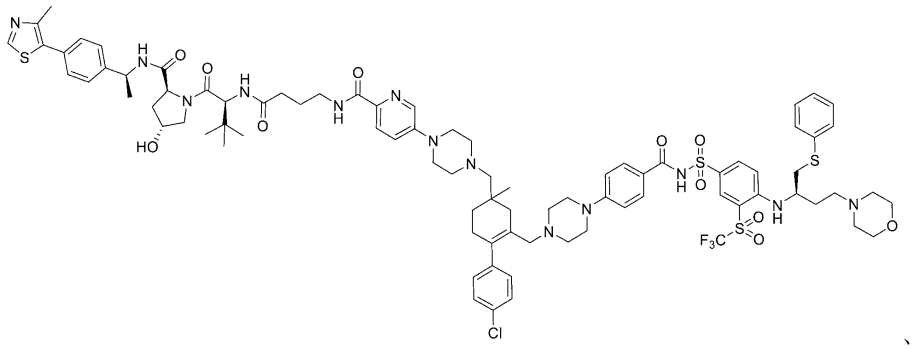


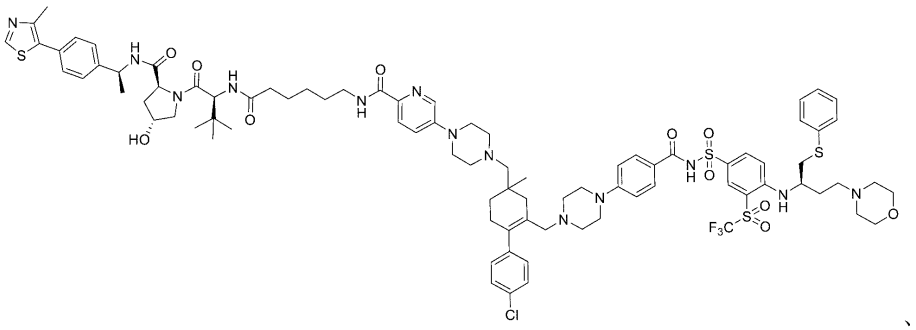
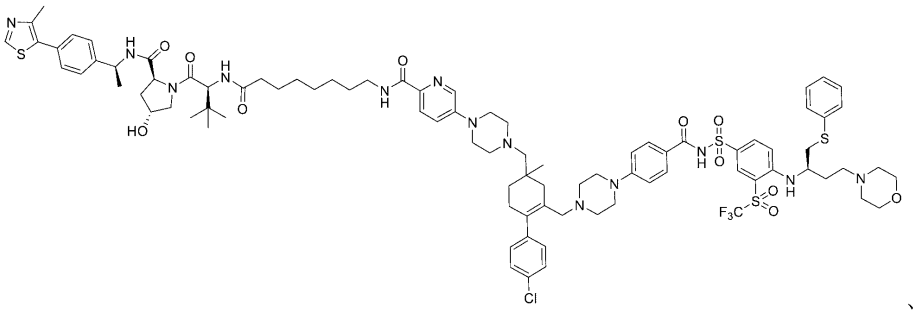
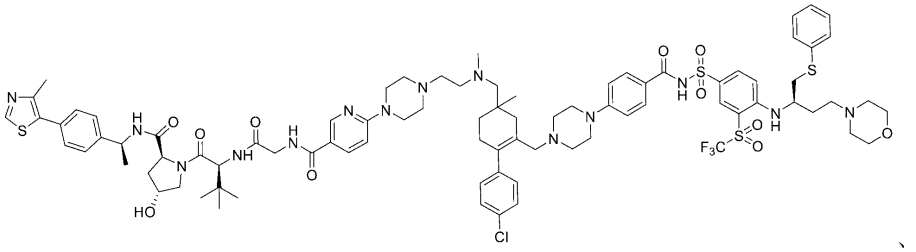
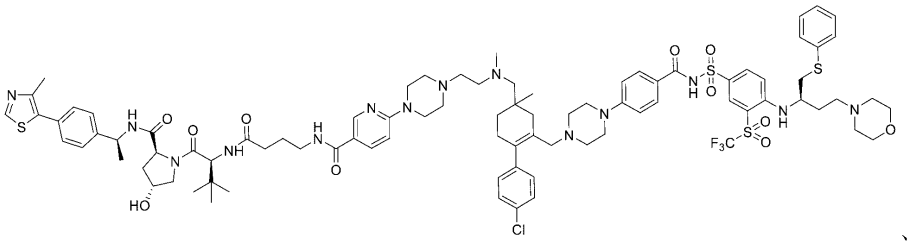
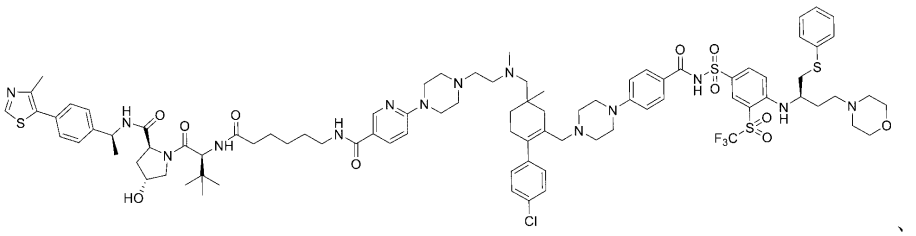
である。

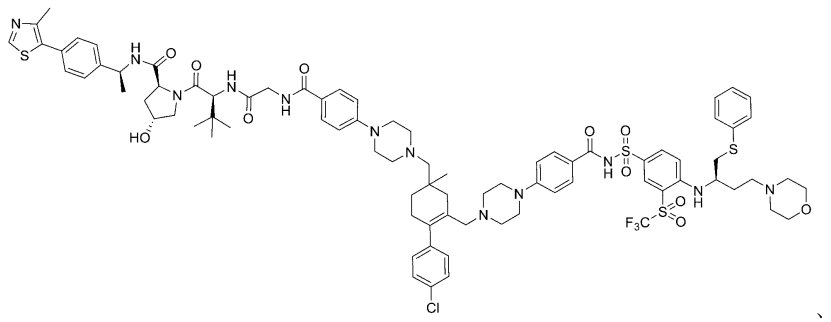
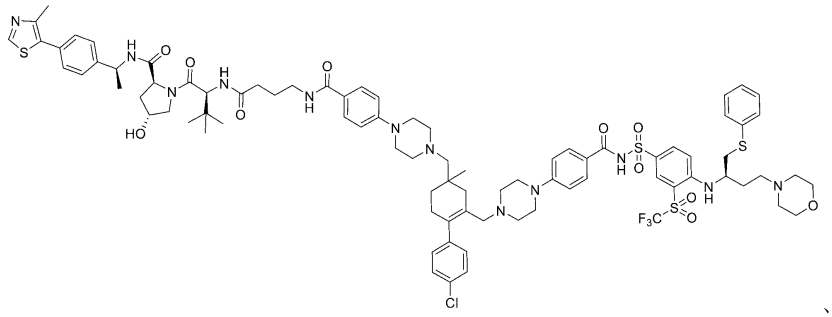
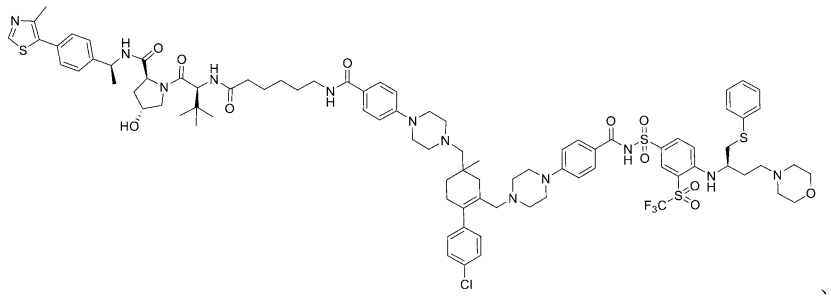
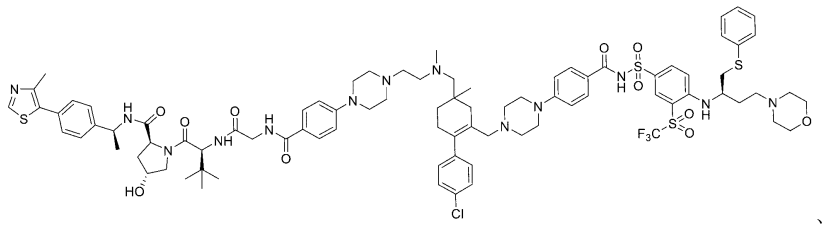
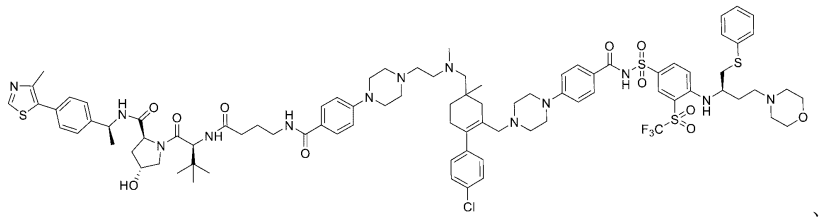
【００７８】

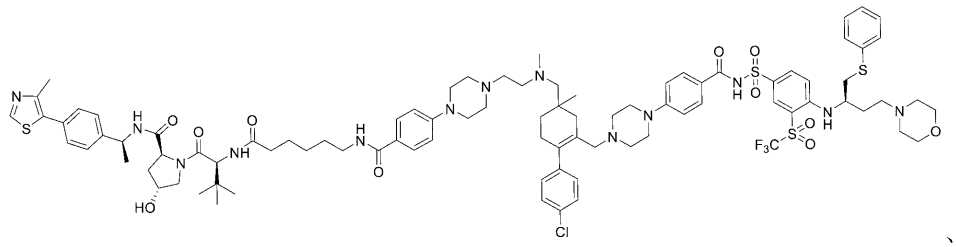
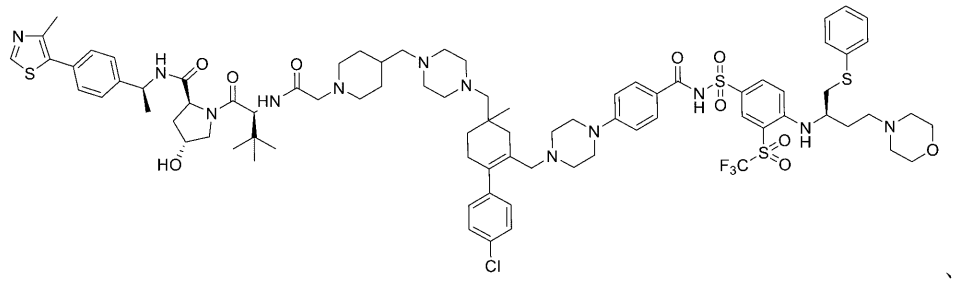
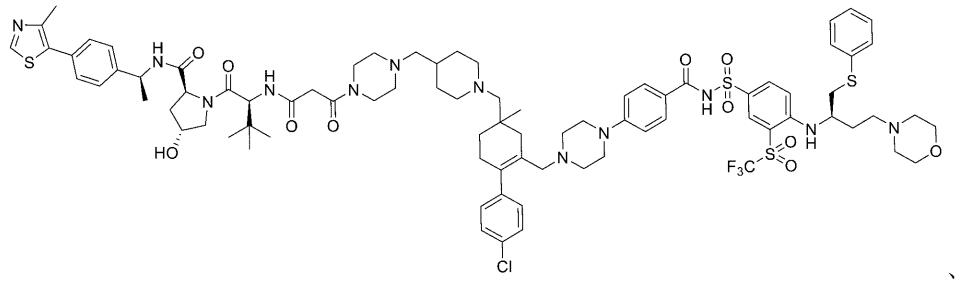
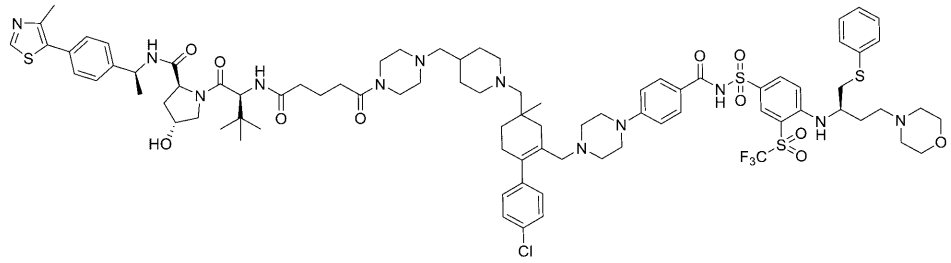
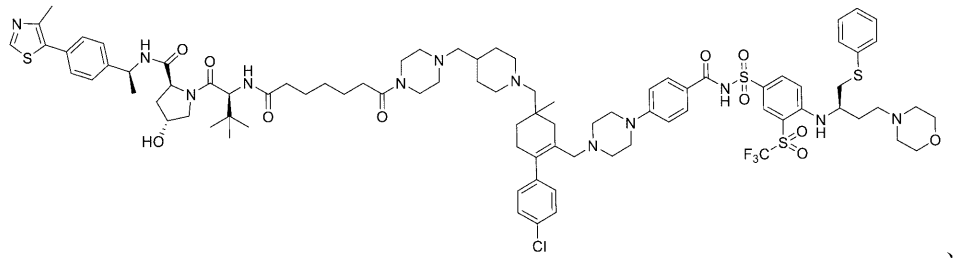
別の態様では、式（ＩＩ）の化合物は、

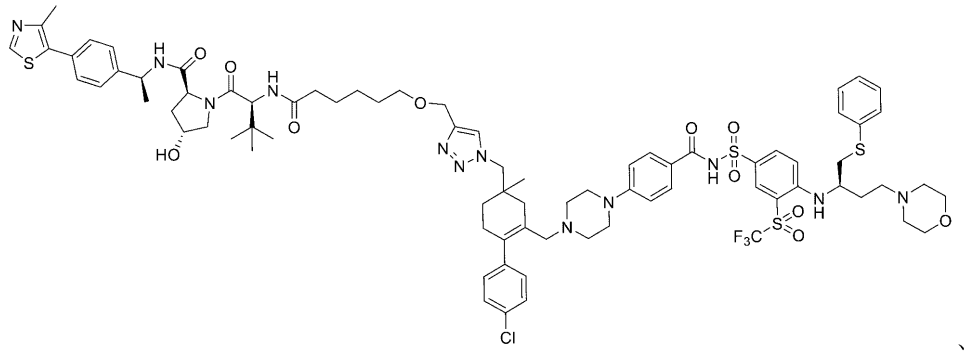
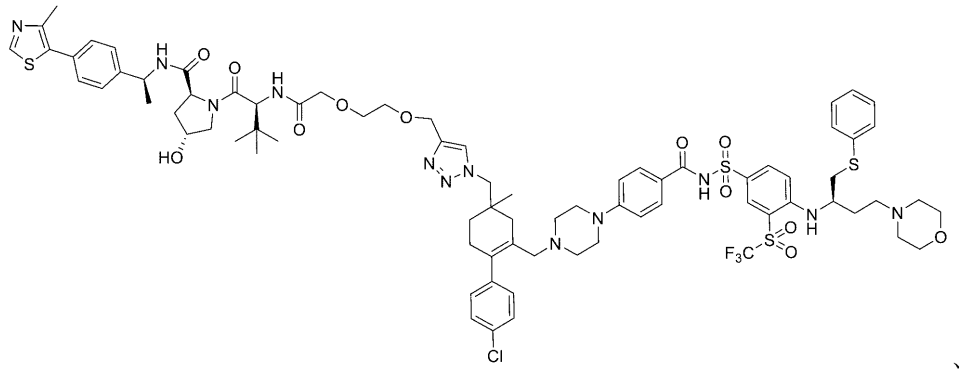
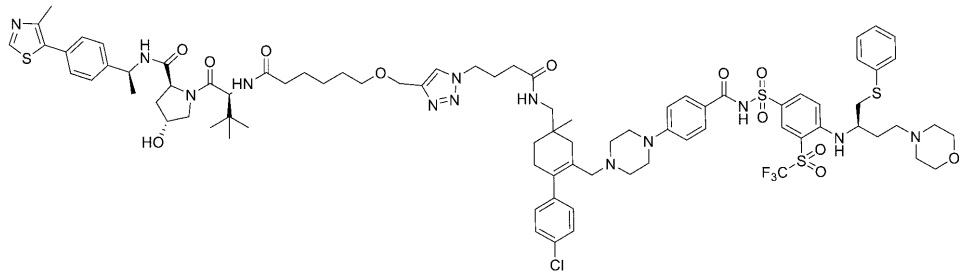
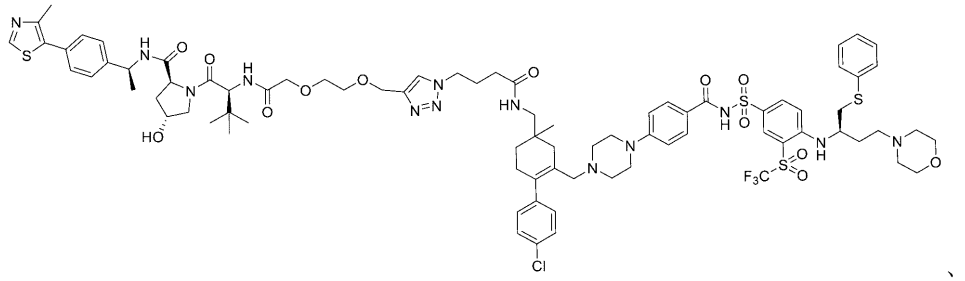
【表３】

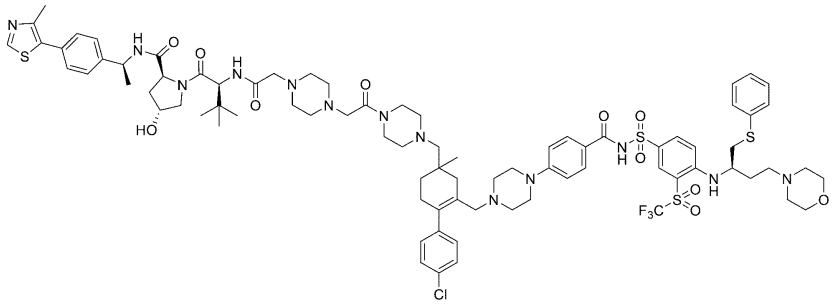
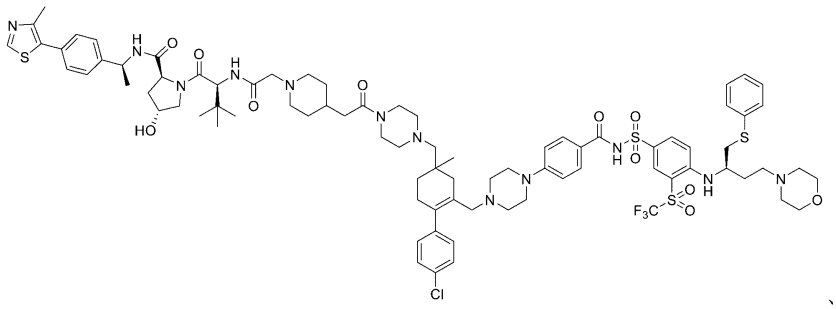
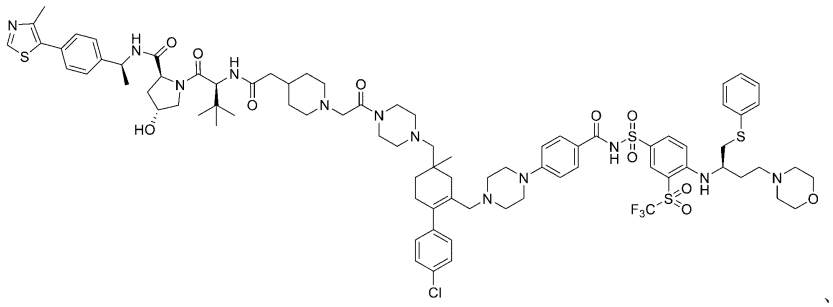
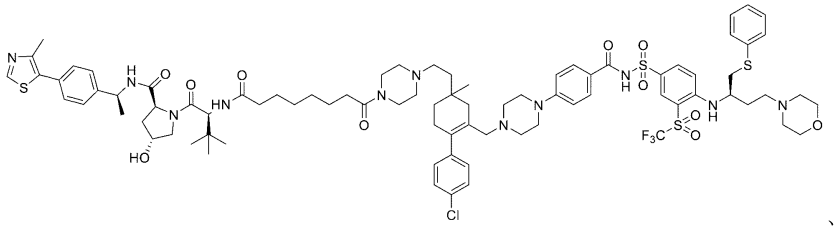
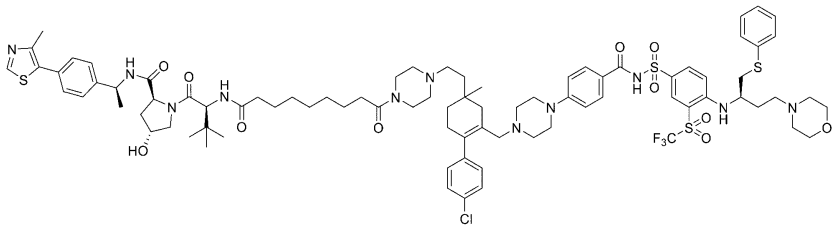
化合物＃	式
1	
2	
3	
4	

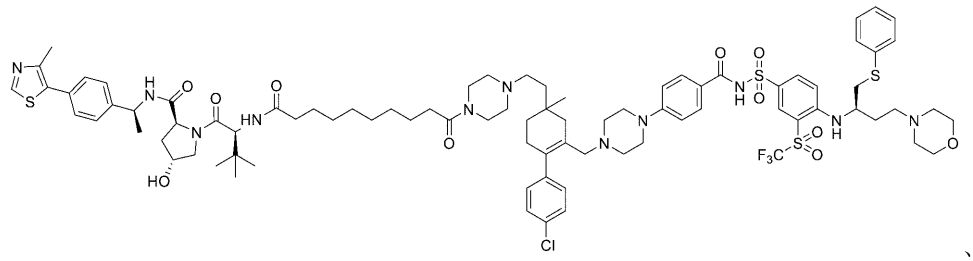
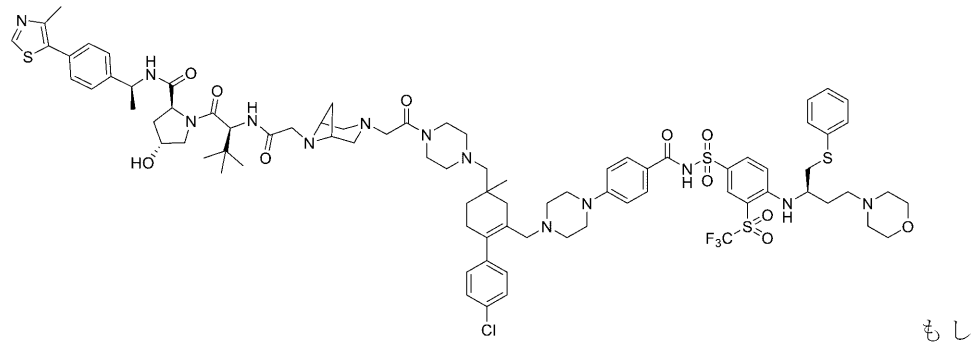
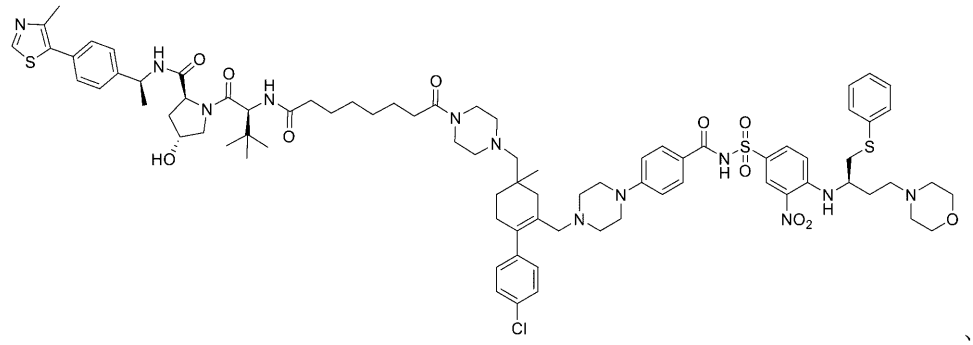
化合物#	式
5	
6	
7	
8	
9	

化合物＃	式
１０	
１１	
１２	
１３	
１４	

化合物＃	式
１５	
１６	
１７	
１８	
１９	

化合物＃	式
２０	
２１	
２２	
２３	

化合物＃	式
２５	
２６	
２７	
２８	
２９	

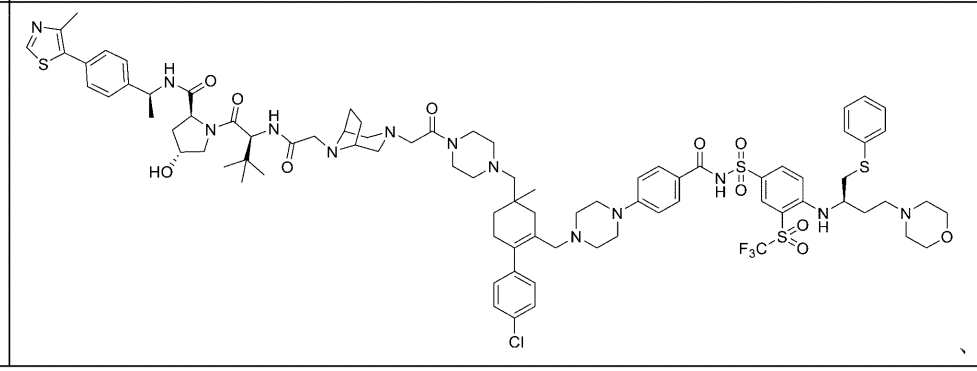
化合物＃	式
３０	 、
３１	 もしくは
３３	 、

またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグである。

【００７９】

別の態様では、式（ＩＩ）の化合物は、

【表４】

化合物＃	式
３２	 、

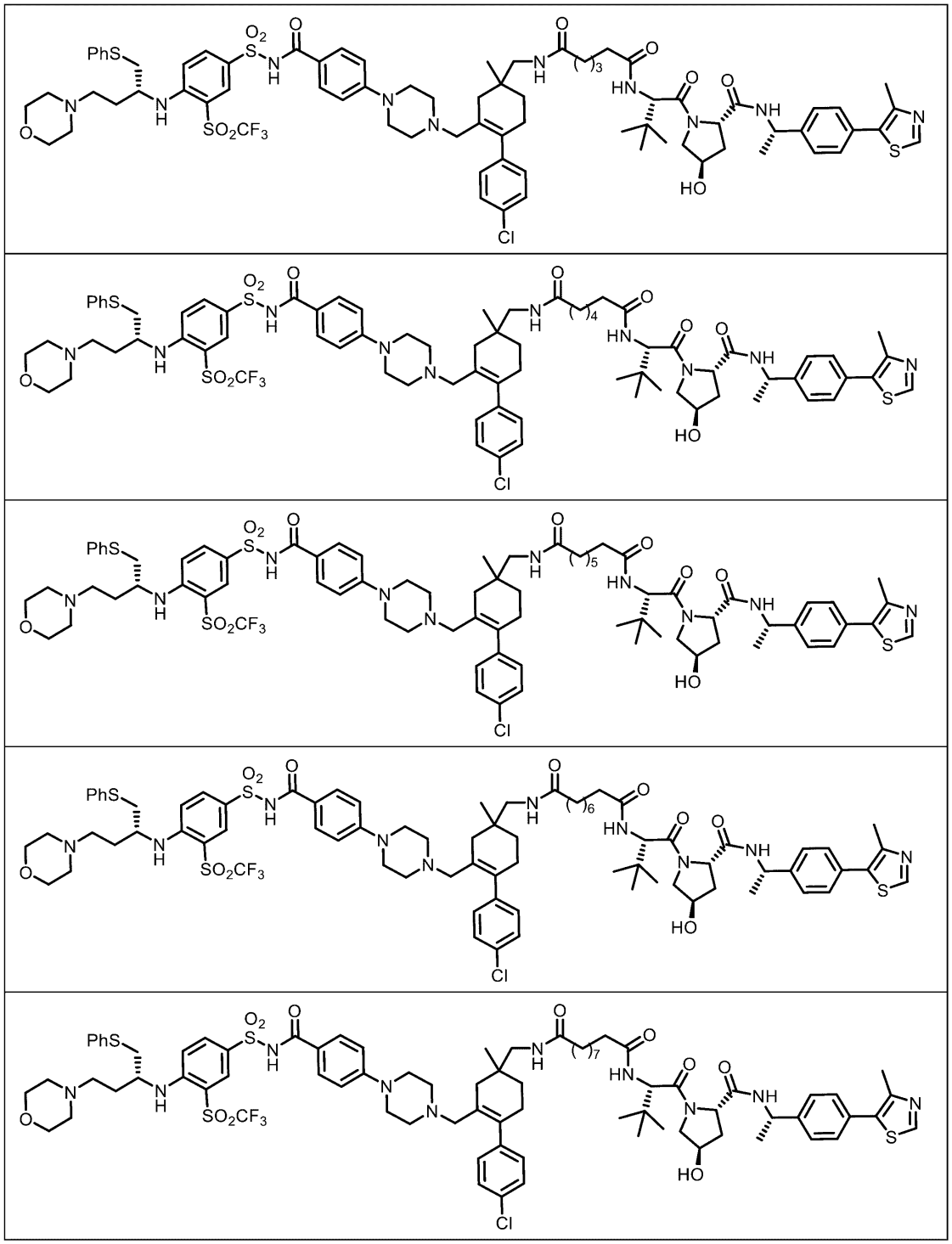
またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグである。

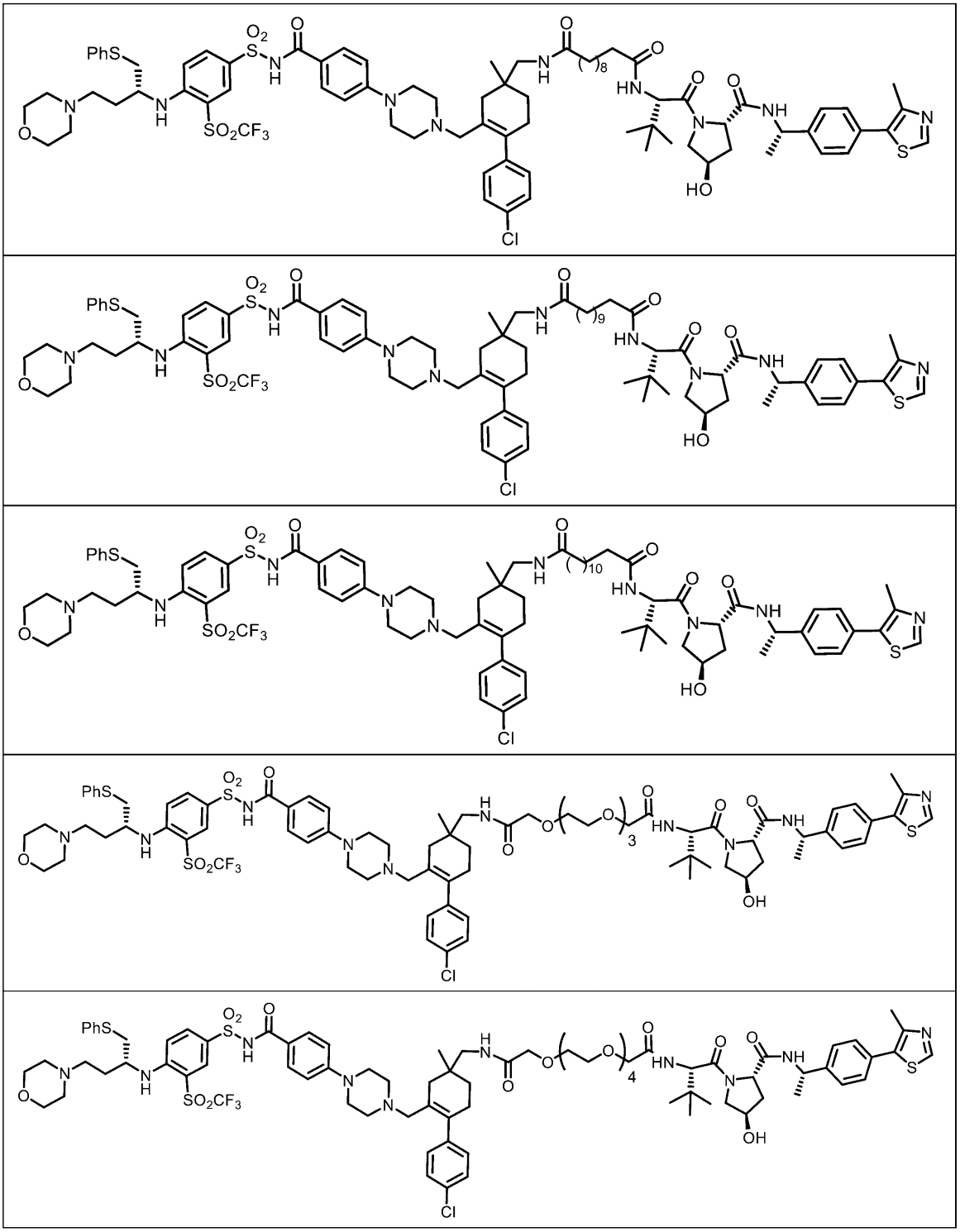
【００８０】

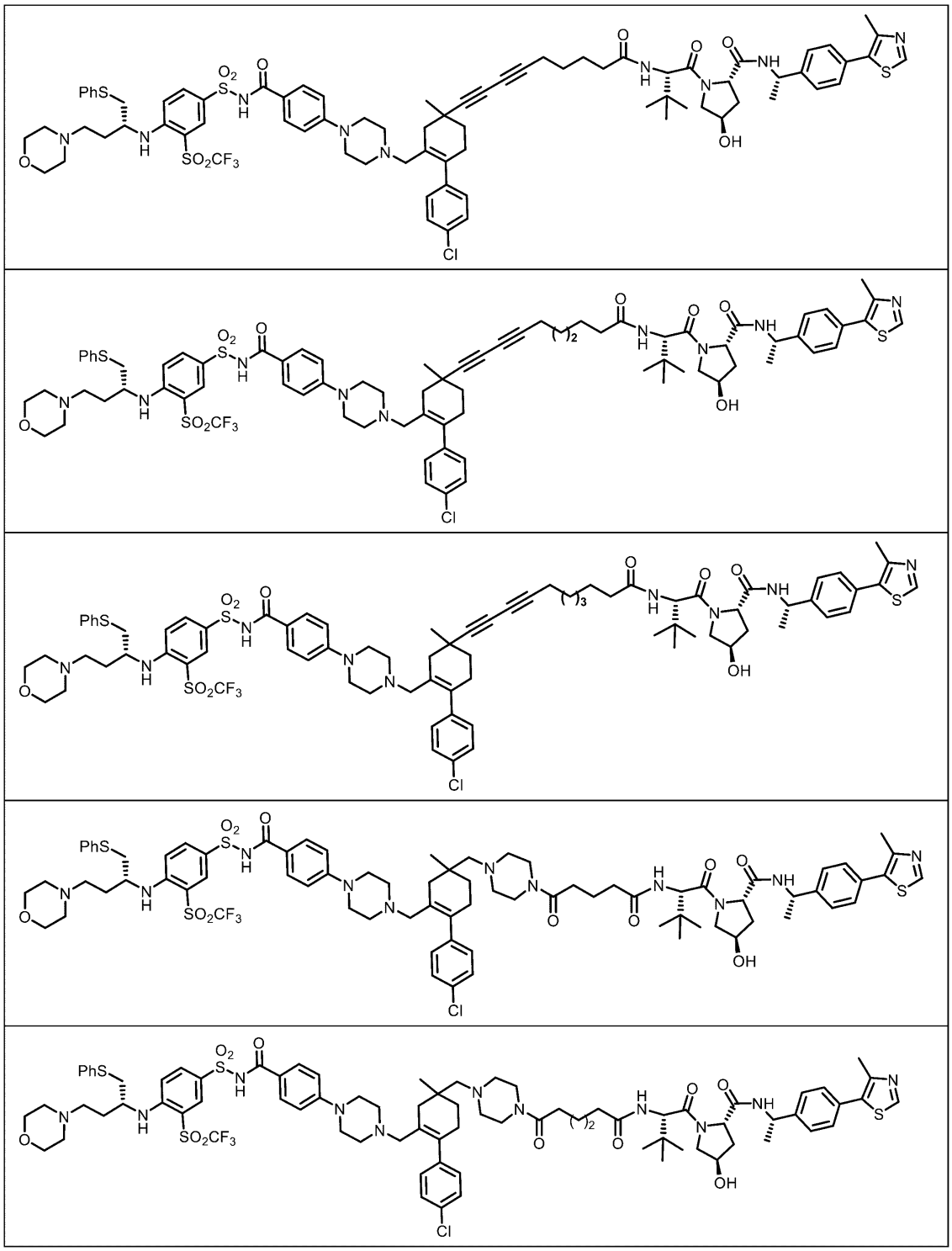
別の態様では、化合物は、本明細書の式（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ））のいずれかの化合物またはその塩であり、化合物は、国際特許出願公開番号ＷＯ２０２０／１６３８２３Ａ８号パンフレットに開示されている化合物またはその塩ではない。別の態様では、化合物は、本明細書の式（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ））のいずれかの化合物またはその塩であり、化合物は、表１に提供される化合物またはその塩ではない。

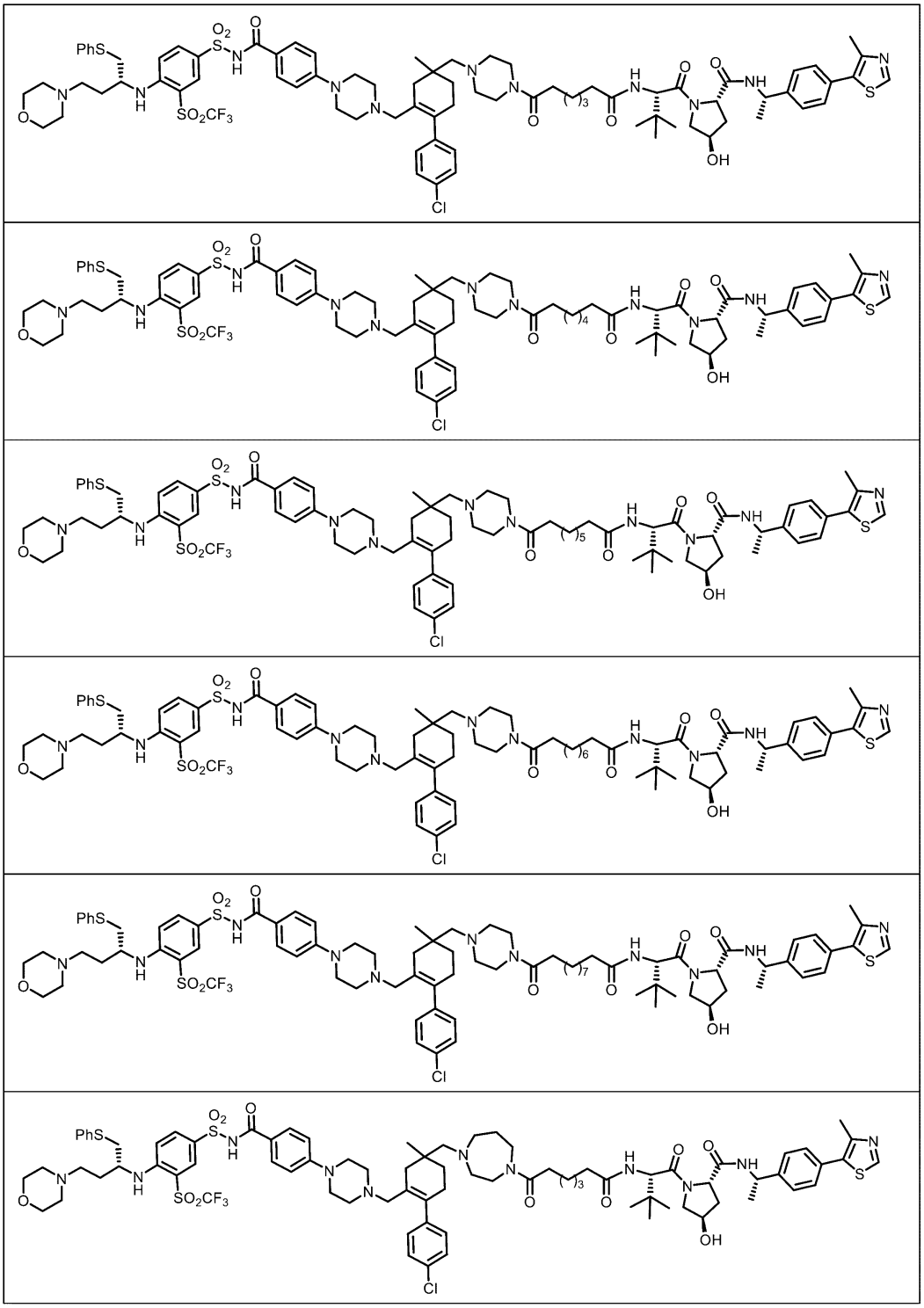
【表５】

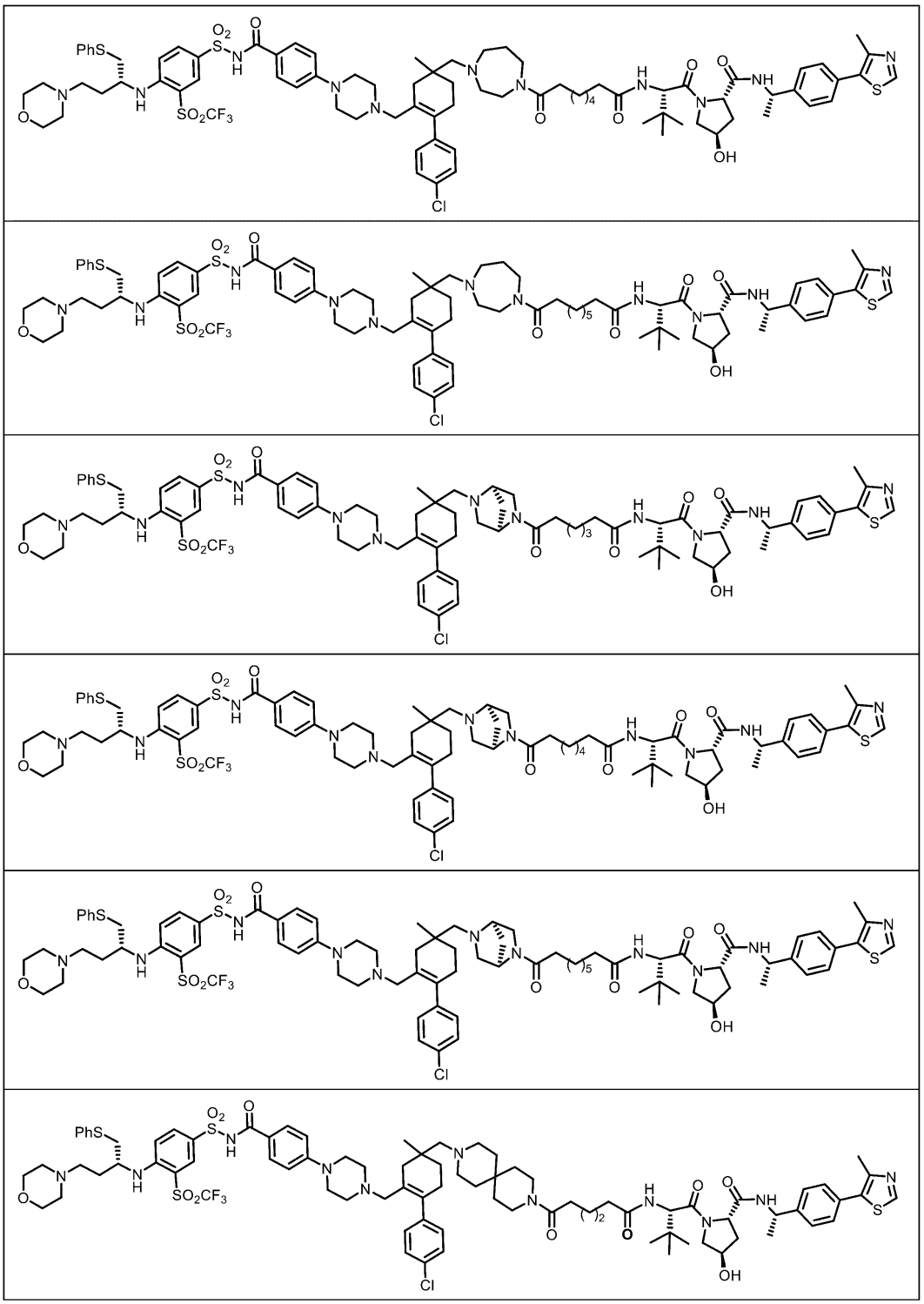
表１．

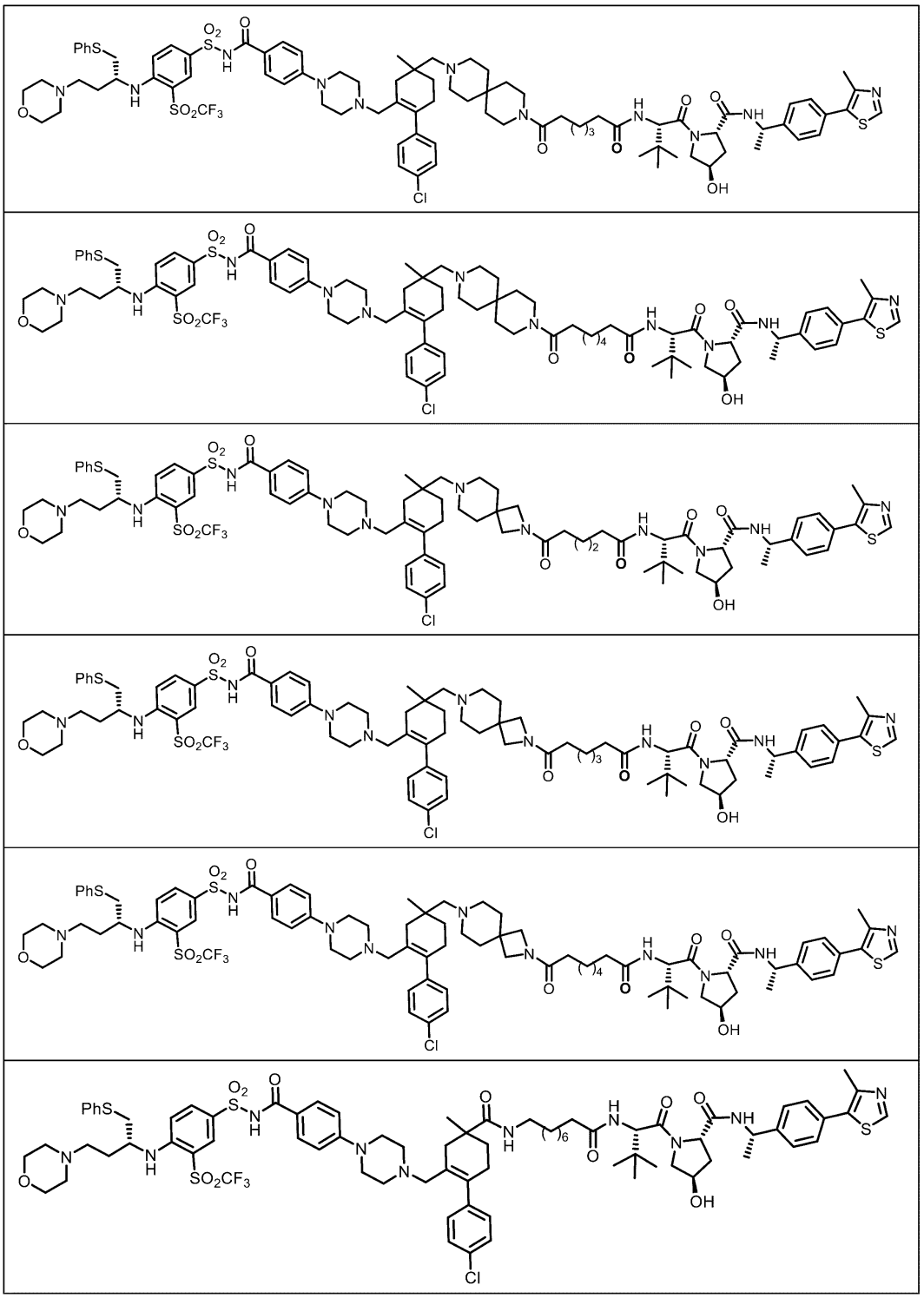


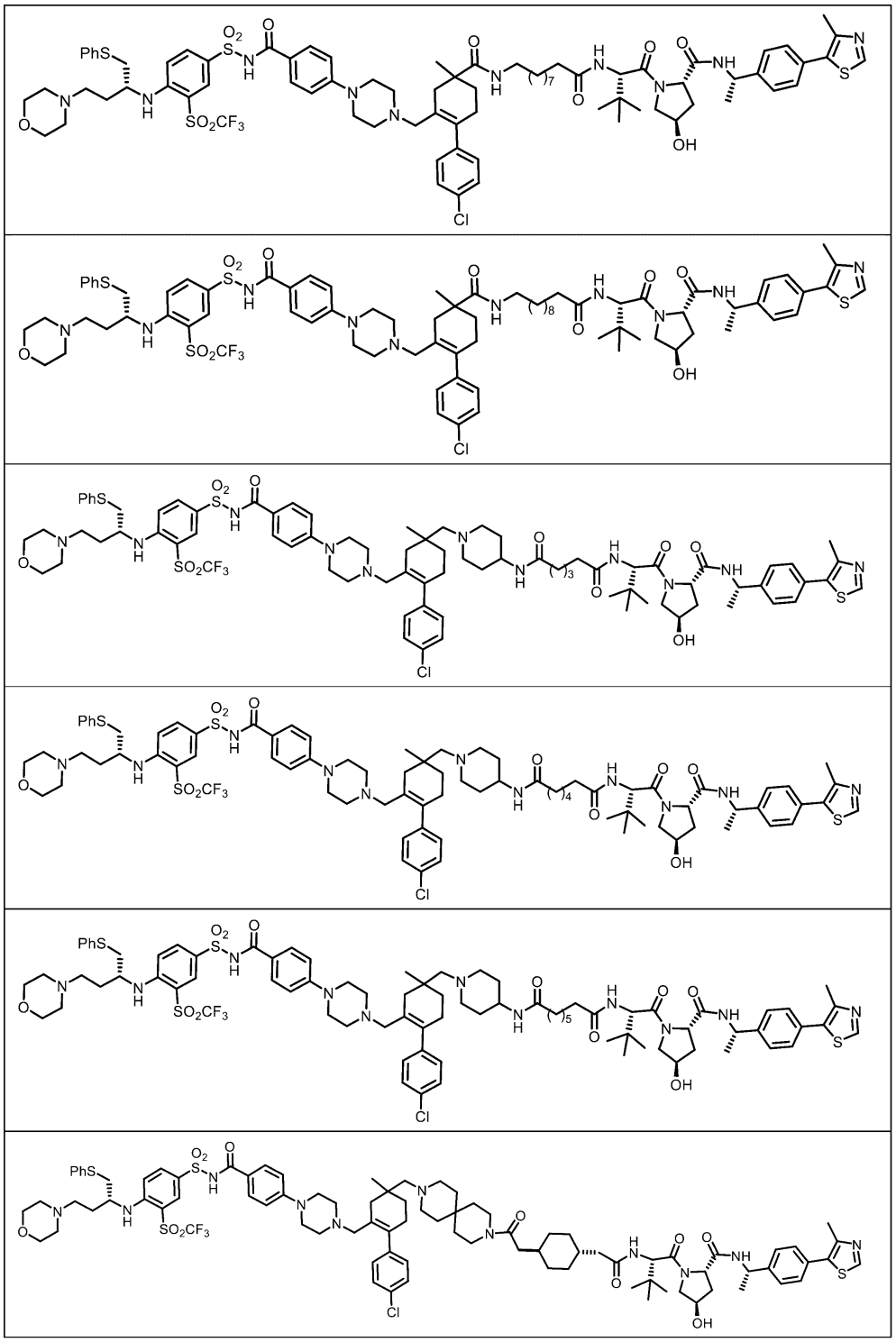


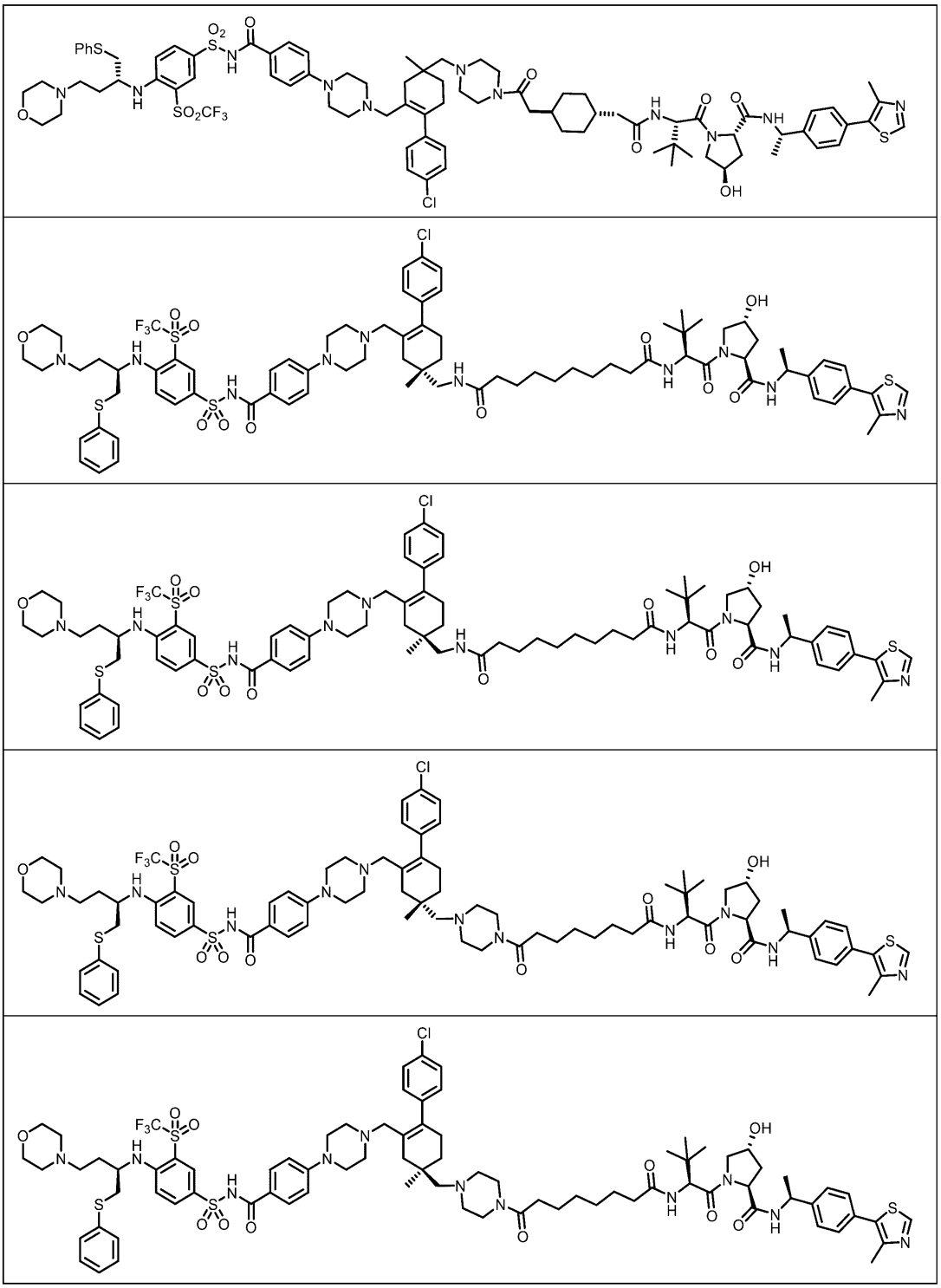


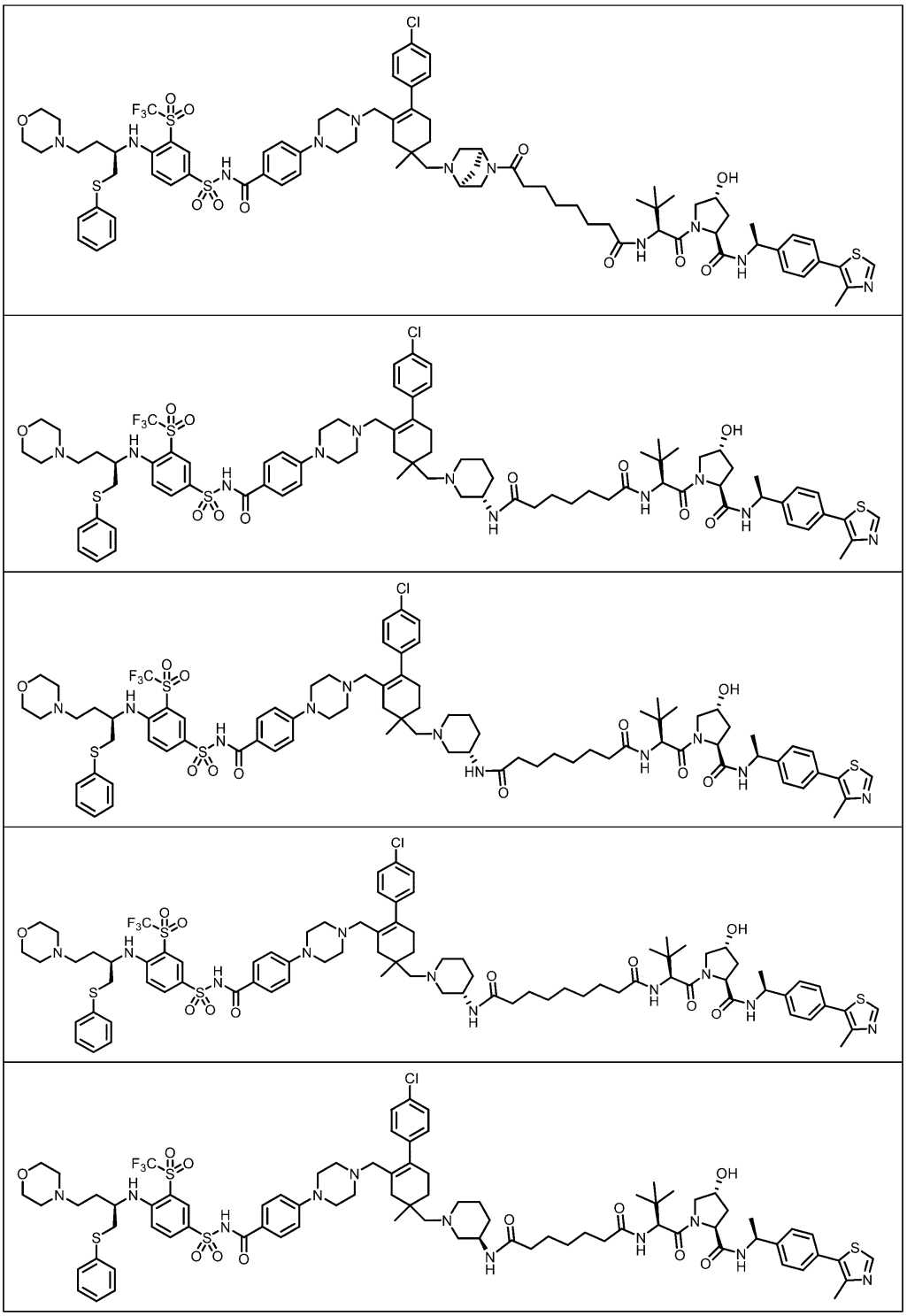


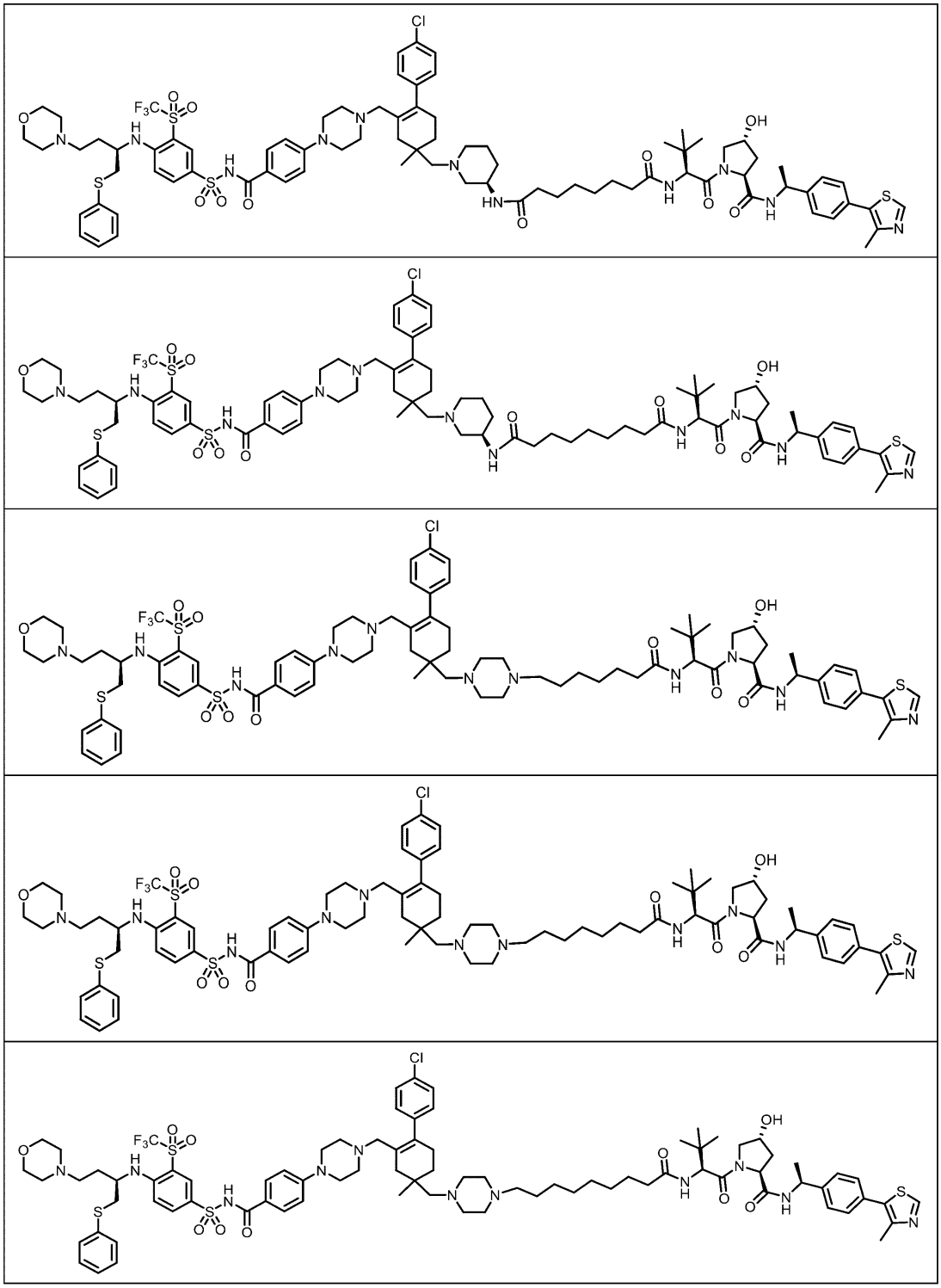


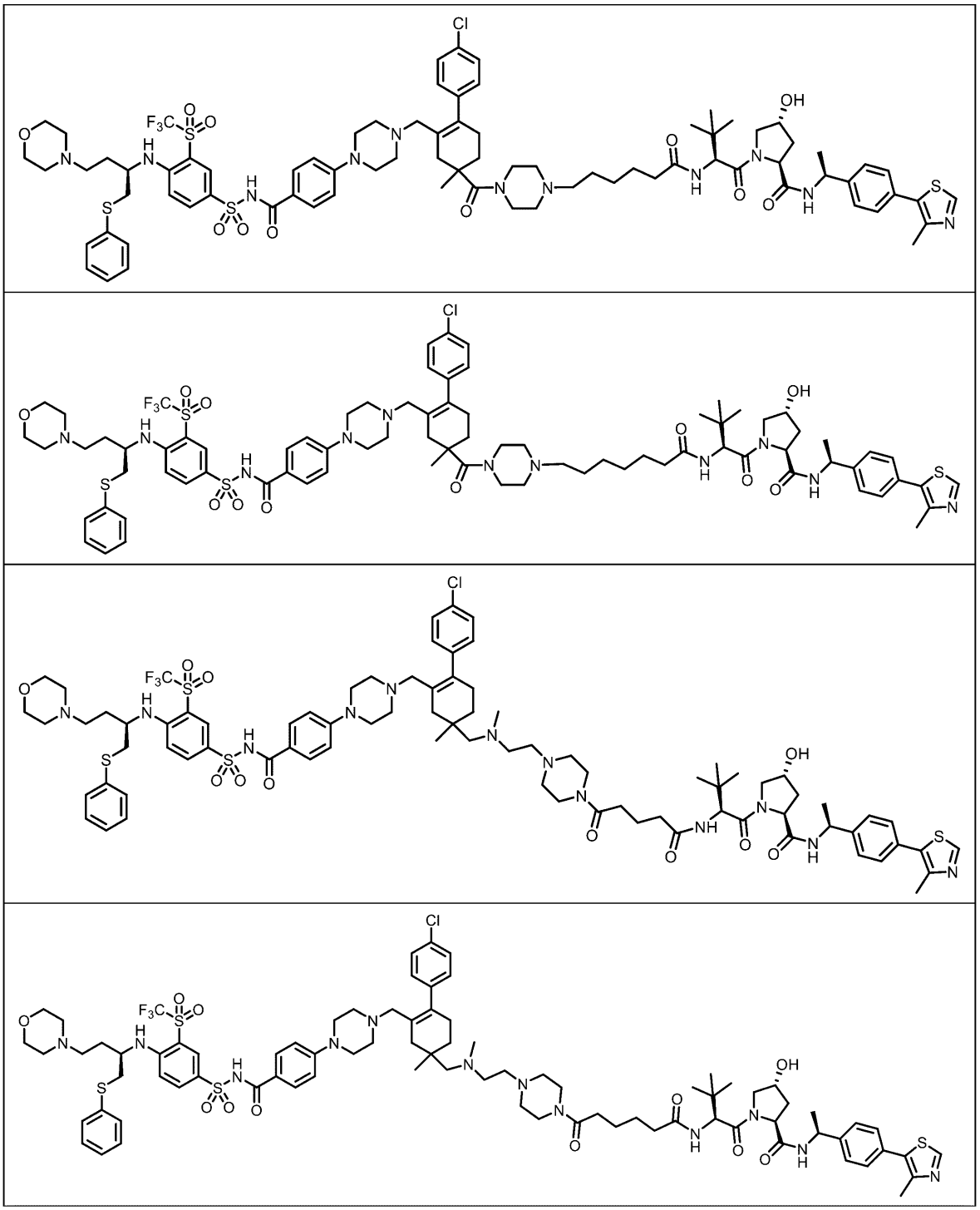


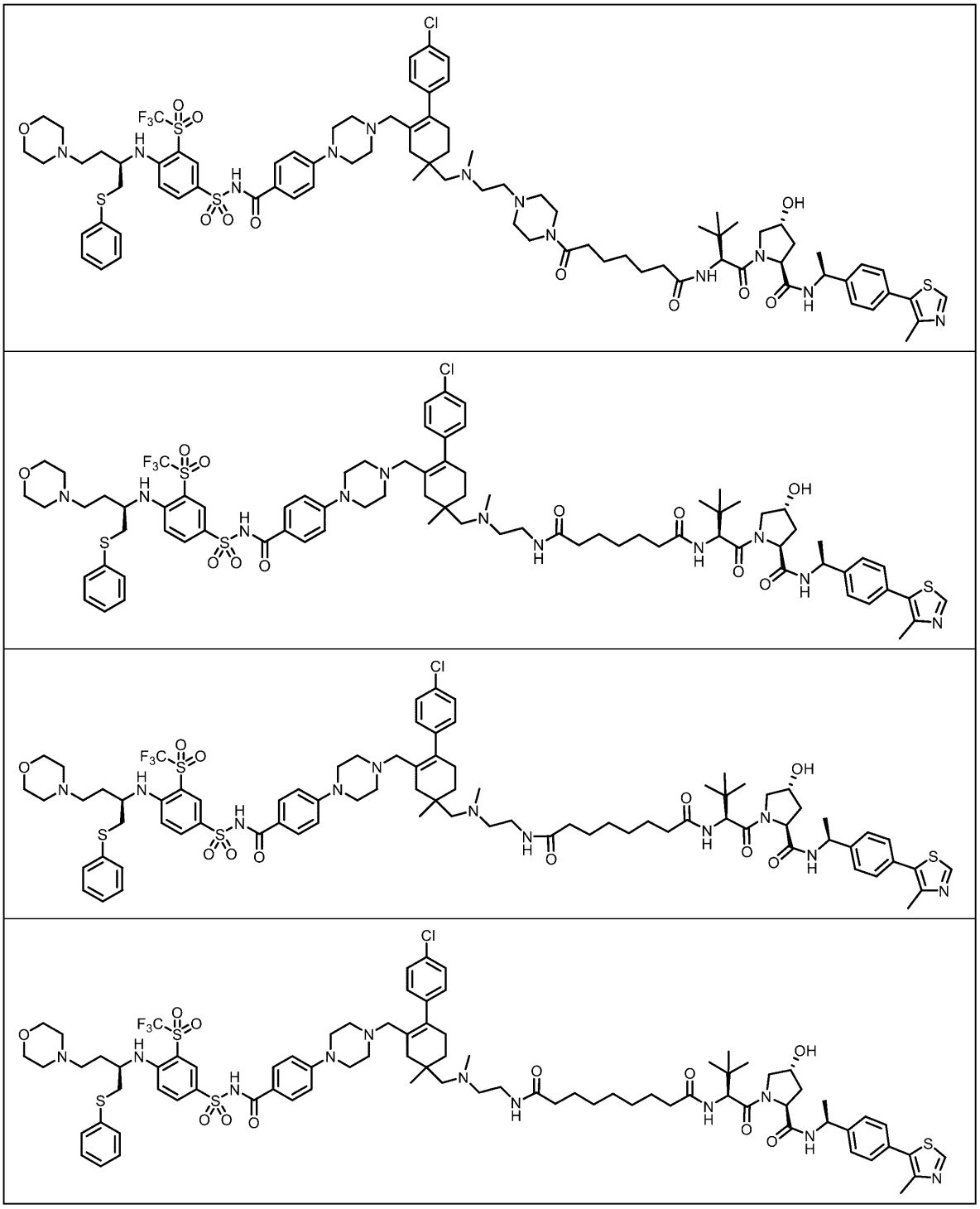


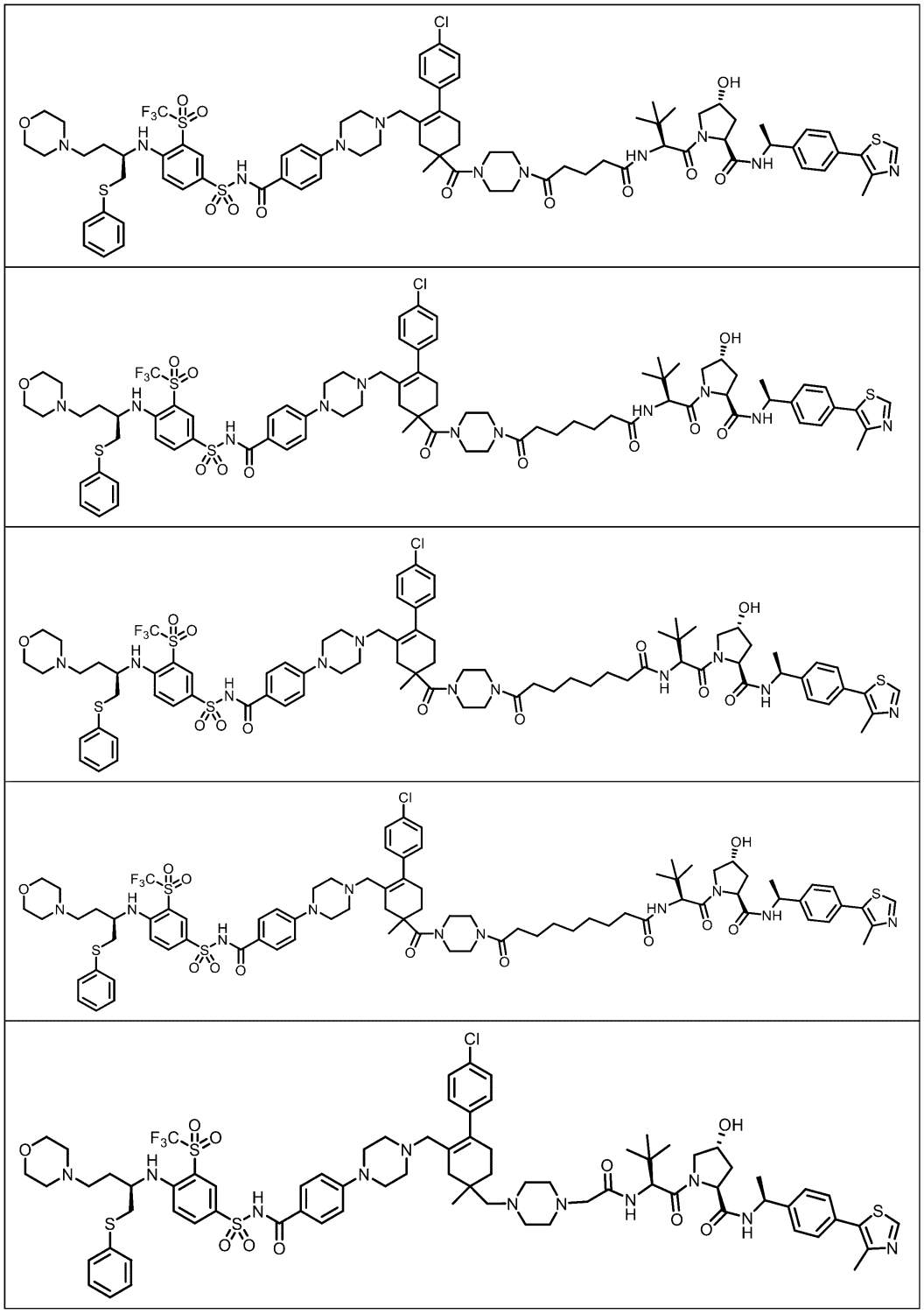


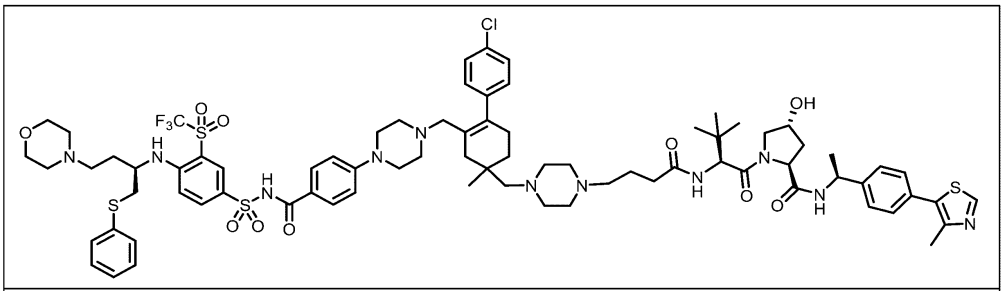


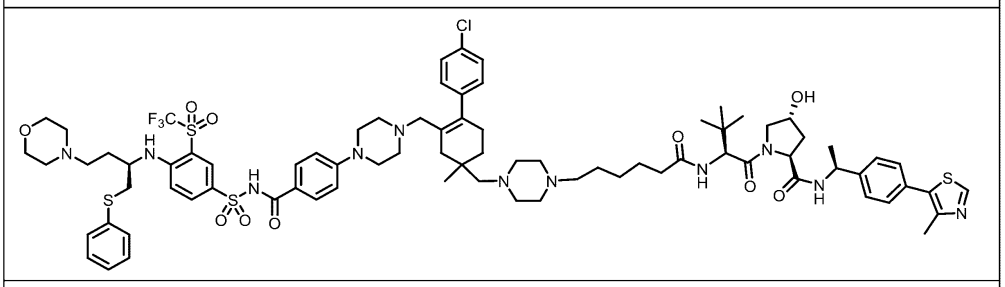


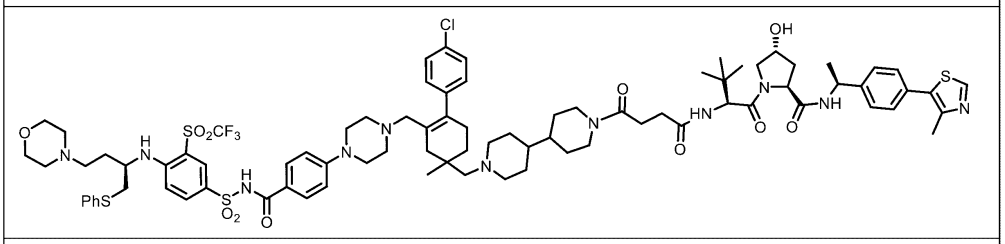


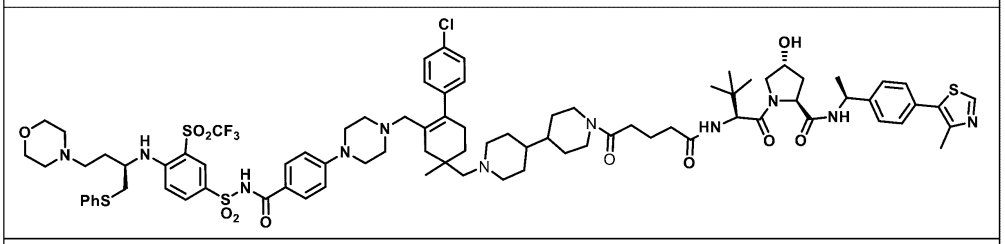


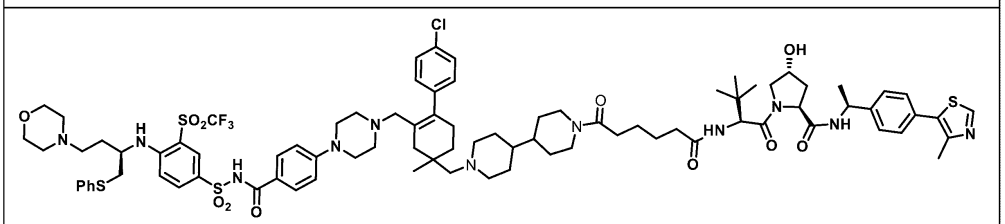


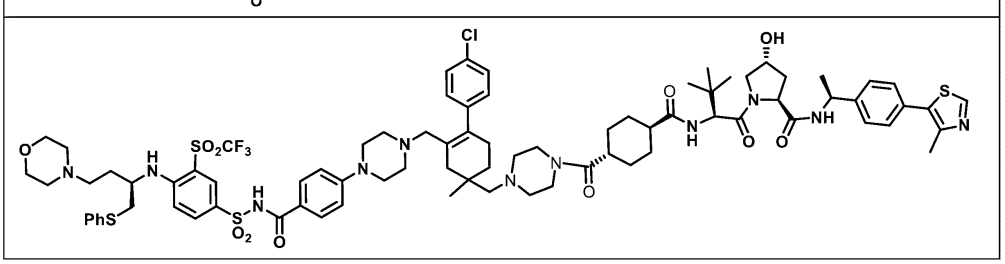


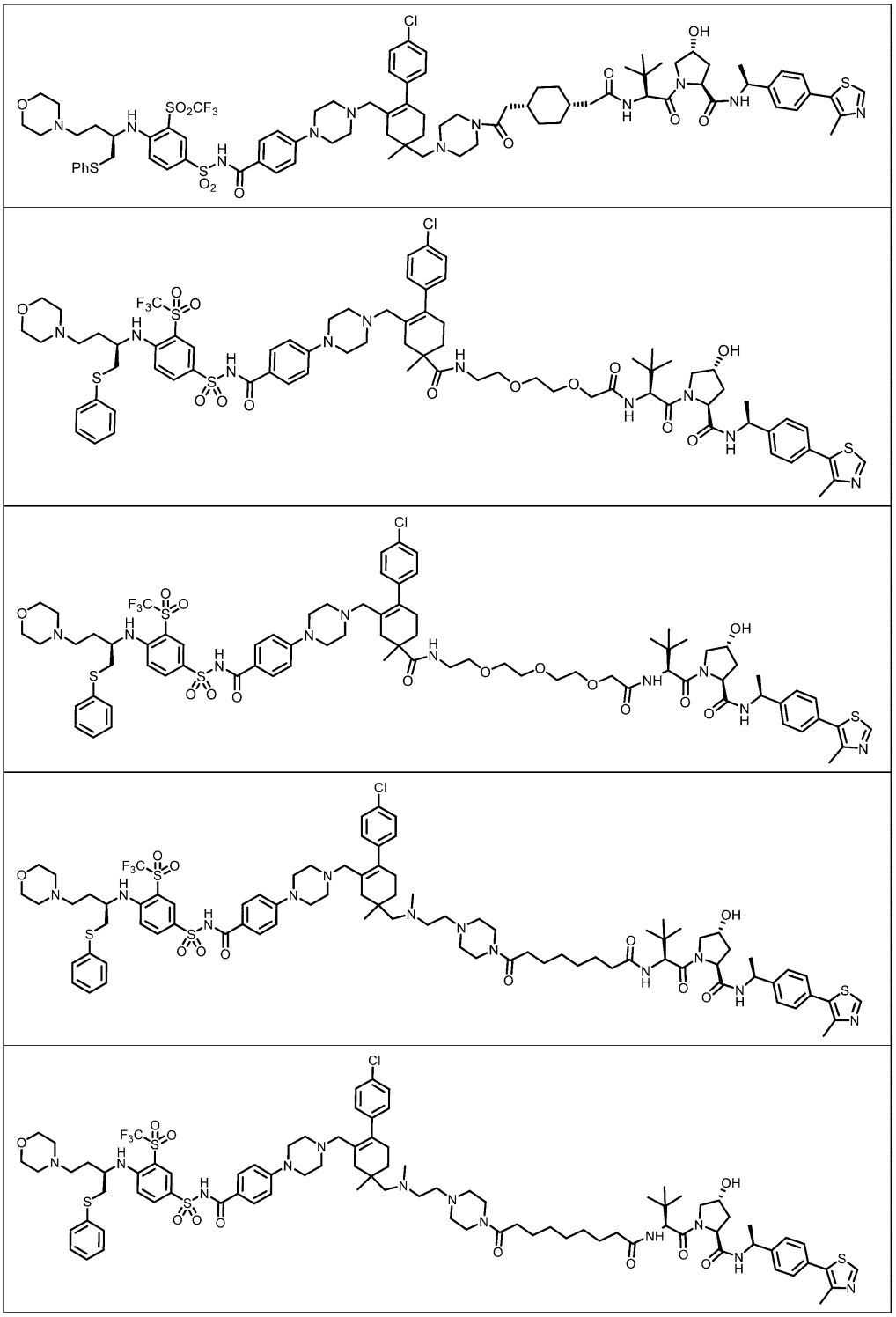


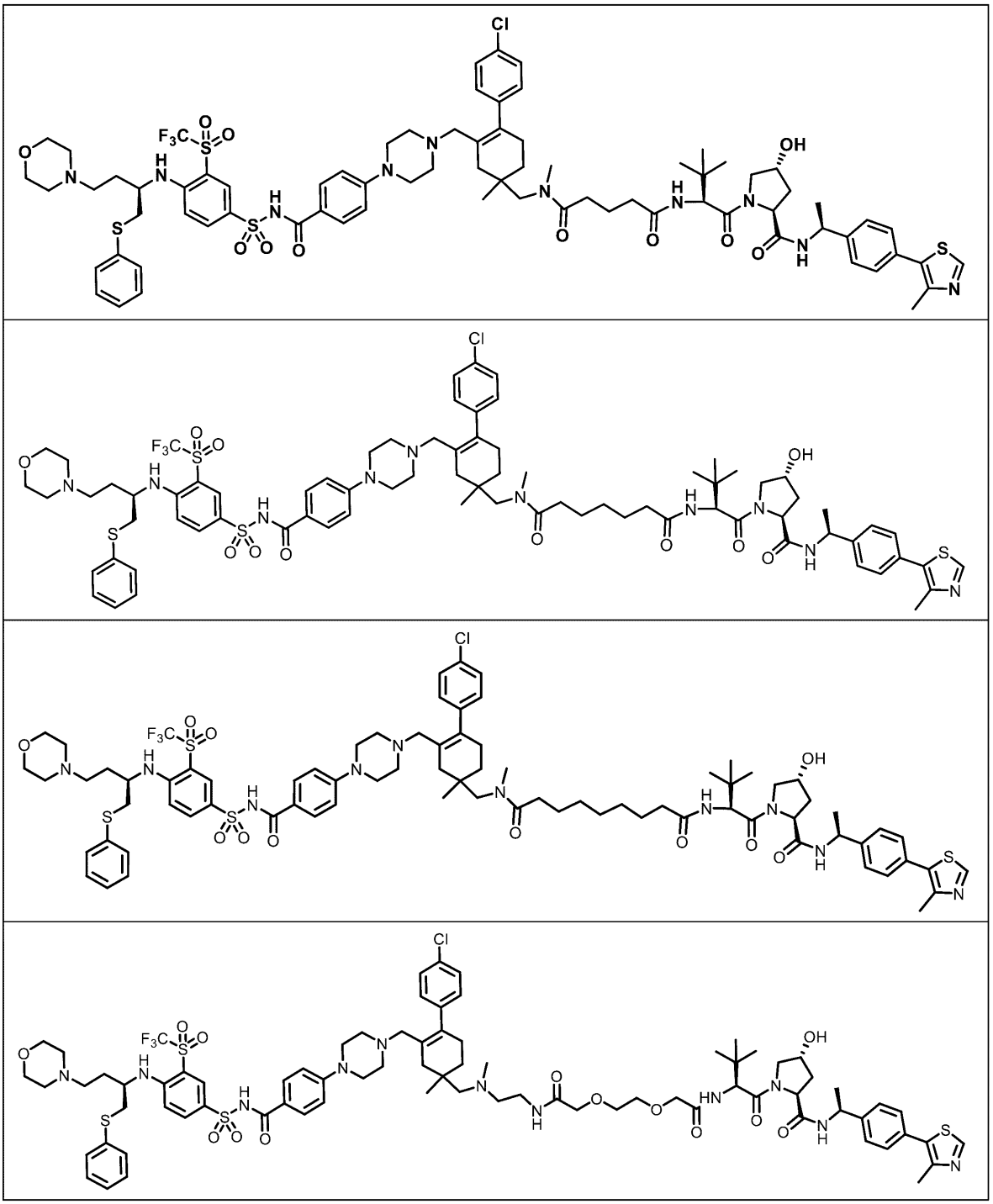












【００８１】
別の態様では、化合物は、本明細書の式（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ））のいずれかの化合物またはその塩であり、化合物は、表１に提供される化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグではない。別の態様では、化合物は、本明細書の式（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ））のいずれかの化合物またはその塩であり、化合物は、表１に提供される化合物またはその薬学的に許容される塩ではない。
【００８２】
別の態様では、本明細書で提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が本明細書で提供される。別の態様では、

医薬組成物は、追加の薬剤をさらに含む。別の態様では、追加の薬剤は、抗癌剤である。別の態様では、抗癌剤は、アルキル化剤、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質、抗細胞骨格剤、トポイソメラーゼ阻害剤、抗ホルモン剤、標的治療剤、光線力学的治療剤またはそれらの組み合わせである。

【００８３】

別の態様では、Ｂｃｌ－２タンパク質を分解する方法であって、有効量の本明細書に提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、化合物は、インビトロで投与される。別の態様では、化合物は、インビボで投与される。別の態様では、方法は、化合物を対象に投与することをさらに含む。

【００８４】

別の態様では、疾患または障害の処置を必要とする対象の疾患または障害を処置する方法であって、有効量の本明細書で提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の態様では、疾患は、癌である。別の態様では、癌は、固形腫瘍である。別の態様では、癌は、小細胞肺癌である。別の態様では、癌は、慢性リンパ性白血病である。別の態様では、癌は、急性リンパ芽球性白血病である。別の態様では、対象は、哺乳動物である。別の態様では、対象は、ヒトである。

【００８５】

別の態様では、疾患または障害に罹患しているかまたは罹患しやすい対象を処置する方法であって、有効量の本明細書で提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の態様では、疾患は、癌である。別の態様では、癌は、固形腫瘍である。別の態様では、癌は、小細胞肺癌である。別の態様では、癌は、慢性リンパ性白血病である。別の態様では、癌は、急性リンパ芽球性白血病である。別の態様では、対象は、哺乳動物である。別の態様では、対象は、ヒトである。

【００８６】

別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌の処置を必要とする対象のＢｃｌ－２媒介癌を処置する方法であって、有効量の本明細書に提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含み、化合物の血小板毒性が他のＢｃｌ－２阻害剤の血小板毒性よりも低い、方法が本明細書に提供される。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、慢性リンパ性白血病である。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、固形腫瘍である。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、小細胞肺癌である。別の態様では、他のＢｃｌ－２阻害剤は、ＡＢＴ－７３７、ナビトクラックス（ＡＢＴ－２６３）、ベネトクラックス（ＡＢＴ－１９９）、オバトクラックス（ＧＸ１５－０７０）、（－）－ゴシポール（ＡＴ－１０１）、サブトクラックス（ＢＩ－９７Ｃ１）、ＴＷ－３７、ＢＭ－１２５２（ＡＰＧ－１２５２）またはＡ－１１５５４６３である。別の態様では、他のＢｃｌ－２阻害剤は、ベネトクラックスまたはＡＢＴ－２６３である。

【００８７】

別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌に罹患しているかまたは罹患しやすい対象を処置する方法であって、方法が、有効量の本明細書に提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含み、化合物の血小板毒性が、他のＢｃｌ－２阻害剤の血小板毒性よりも低い、方法が本明細書に提供される。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、慢性リンパ性白血病である。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、固形腫瘍である。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、小細胞肺癌である。別の態様では、他のＢｃｌ－２阻害剤

は、ＡＢＴ－７３７、ナビトクラックス（ＡＢＴ－２６３）、ベネトクラックス（ＡＢＴ－１９９）、オバトクラックス（ＧＸ１５－０７０）、（－）－ゴシポール（ＡＴ－１０１）、サブトクラックス（ＢＩ－９７Ｃ１）、ＴＷ－３７、ＢＭ－１２５２（ＡＰＧ－１２５２）またはＡ－１１５５４６３である。別の態様では、他のＢｃｌ－２阻害剤は、ベネトクラックスまたはＡＢＴ－２６３である。

【００８８】

別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌の処置を必要とする対象のＢｃｌ－２媒介癌を処置する方法であって、有効量の本明細書に提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含み、化合物の抗癌活性（$ＩＣ_{５０}$）に対するヒト血小板毒性（$ＩＣ_{５０}$）の比が１より大きい、方法が本明細書に提供される。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、慢性リンパ性白血病である。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、固形腫瘍である。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、小細胞肺癌である。別の態様では、抗癌活性は、ＭＯＬＴ－４細胞において測定される。別の態様では、抗癌活性は、ＲＳ４細胞において測定される。いくつかの実施形態では、抗癌活性は、ＲＳ４細胞よりもＭＯＬＴ－４細胞において高い。ある特定の実施形態では、抗癌活性が、ＭＯＬＴ－４細胞よりもＲＳ４細胞において高い。別の態様では、比は、２．５より大きい、５より大きい、１０より大きい、２０より大きい、４０より大きい、６０より大きい、８０より大きい、１００より大きい、１５０より大きい、２００より大きい、２５０より大きい、３００より大きい、３５０より大きい、４００より大きい、４５０より大きいまたは５００より大きい。いくつかの実施形態では、比は、２．５より大きい。いくつかの実施形態では、比は、５より大きい。いくつかの実施形態では、比は、１０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、２０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、４０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、６０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、８０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、１００より大きい。いくつかの実施形態では、比は、１５０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、２００より大きい。いくつかの実施形態では、比は、２５０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、３００より大きい。いくつかの実施形態では、比は、３５０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、４００より大きい。いくつかの実施形態では、比は、４５０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、５００より大きい。

【００８９】

別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌に罹患しているかまたは罹患しやすい対象を処置する方法であって、化合物のヒト血小板毒性（$ＩＣ_{５０}$）対抗癌活性（$ＩＣ_{５０}$）の比が、１よりも大きくなるように、有効量の本明細書に提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、慢性リンパ性白血病である。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、固形腫瘍である。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、小細胞肺癌である。別の態様では、抗癌活性は、ＭＯＬＴ－４細胞において測定される。別の態様では、抗癌活性は、ＲＳ４細胞において測定される。いくつかの実施形態では、抗癌活性は、ＲＳ４細胞よりもＭＯＬＴ－４細胞において高い。ある特定の実施形態では、抗癌活性が、ＭＯＬＴ－４細胞よりもＲＳ４細胞において高い。別の態様では、比は、２．５より大きい、５より大きい、１０より大きい、２０より大きい、４０より大きい、６０より大きい、８０より大きい、１００より大きい、１５０より大きい、２００より大きい、２５０より大きい、３００より大きい、３５０より大きい、４００より大きい、４５０より大きいまたは５００より大きい。いくつかの実施形態では、比は、２．５より大きい。いくつかの実施形態では、比は、５より大きい。いくつかの実施形態では、比は、１０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、２０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、４０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、６０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、８０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、１００より大きい。いくつかの実施形態では、比は

、１５０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、２００より大きい。いくつかの実施形態では、比は、２５０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、３００より大きい。いくつかの実施形態では、比は、３５０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、４００より大きい。いくつかの実施形態では、比は、４５０より大きい。いくつかの実施形態では、比は、５００より大きい。

【００９０】

本開示の化合物は、抗アポトーシスＢｃｌ－２ファミリーのタンパク質の分解を促進する二価化合物である。これらの二価化合物は、Ｂｃｌ－２小分子阻害剤またはリガンドをＥ３リガーゼ結合部分、例えばｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌａｎｄａｕ（ＶＨＬ）Ｅ３リガーゼ結合部分（ＨＩＦ－１α－由来の（Ｒ）－ヒドロキシプロリン含有ＶＨＬ　Ｅ３リガーゼリガンドなど）に接続する。ＶＨＬは、転写因子ＨＩＦ－１αの分解を担うＥ３ユビキチンリガーゼ複合体エロンギンＢＣ－ＣＵＬ２－ＶＨＬ（ＣＲＬ２ＶＨＬとして公知）を含有するカリン－２（ＣＵＬ２）の一部である。ＨＩＦ－１α由来の（Ｒ）－ヒドロキシプロリン含有ＶＨＬ　Ｅ３リガーゼリガンドは、高い親和性で同定されている。二価化合物は、抗アポトーシスＢｃｌ－２ファミリーのタンパク質をＶＨＬ　Ｅ３リガーゼに能動的に動員することができ、ユビキチンプロテアソーム系によるそれらの分解をもたらす。

【００９１】

血小板は、生存に関してＢｃｌ－ｘＬタンパク質に依存する。したがって、血小板中のＢｃｌ－ｘＬタンパク質の阻害は、癌治療剤としてのＢｃｌ－ｘＬ阻害剤の使用が制限される血小板減少症を引き起こす。固形腫瘍におけるＢｃｌ－ｘＬの十分に実証された重要性および薬物耐性へのその寄与を考慮すると、Ｂｃｌ－ｘＬの阻害に関連するオンターゲット血小板毒性を最小限に抑えるために考案された戦略は、癌におけるＡＢＴ－２６３、二重Ｂｃｌ－２／Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤のような薬物の治療適用を増強することができる。本開示の化合物は、Ｂｃｌ－ｘＬの標的化分解のために血小板で最小限に発現されるＶＨＬ　Ｅ３リガーゼを動員するように設計された。

【００９２】

したがって、本明細書で提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）は、それらの対応するＢｃｌ－２／Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤と比較して血小板毒性が低下している。したがって、本開示は、抗アポトーシスＢｃｌ－２ファミリーのタンパク質を選択的に分解するための組成物および方法を提供する。

【００９３】

本発明は、以下の非限定的な例を参照し、以下の図を参照してさらに説明される。

【図面の簡単な説明】

【００９４】

【図１】図１Ａ～１Ｄは、Ｊｕｒｋａｔ細胞における１６時間にわたるウェスタンブロッティング分析によるＢＣＬ－X_L、ＢＣＬ－２およびＭＣＬ－１の例示的な分解を示す。「ｖｅｈ」という単語は、ビヒクルを指す。図１Ａは、化合物２６による例示的な分解を示す図である。図１Ｂは、化合物３２による例示的な分解を示す図である。図１Ｃは、化合物６５による例示的な分解を示す図である。図１Ｄは、化合物６８による例示的な分解を示す図である。

【図２】図２Ａ～２Ｃは、化合物６８（＃６８）がＪｕｒｋａｔ細胞においてＢｃｌ－ｘＬおよびＢｃｌ－２を用量依存的および時間依存的に分解し、その効果が長続きしたことを示す。図２Ａは、示されるように、１６時間、漸増濃度の化合物で処理した後のＪｕｒｋａｔ細胞におけるＢｃｌ－ｘＬおよびＢｃｌ－２発現の免疫ブロット分析を示す図である。図２Ｂは、示されるように、様々な期間の化合物（１００ｎＭ）での処理後のＪｕｒｋａｔ細胞におけるＢｃｌ－ｘＬおよびＢｃｌ－２発現の免疫ブロット分析を示す図である。図２Ｃは、示されるように、化合物で１６時間処理し、引き続いてウォッシュオフし、次いで化合物なしで０～４８培養したＪｕｒｋａｔ細胞におけるＢｃｌ－ｘＬおよびＢｃｌ－２発現の免疫ブロット分析を示す図である。

【図３】図３Ａ～３Ｃは、化合物７７（＃７７）がＪｕｒｋａｔ細胞においてＢｃｌ－ｘＬおよびＢｃｌ－２を用量依存的および時間依存的に分解し、その効果が長続きしたことを示す。図３Ａは、示されるように、１６時間、漸増濃度の化合物で処理した後のＪｕｒｋａｔ細胞におけるＢｃｌ－ｘＬおよびＢｃｌ－２発現の免疫ブロット分析を示す図である。図３Ｂは、示されるように、様々な期間の化合物（１００ｎＭ）での処理後のＪｕｒｋａｔ細胞におけるＢｃｌ－ｘＬおよびＢｃｌ－２発現の免疫ブロット分析を示す図である。図３Ｃは、示されるように、化合物で１６時間処理し、続いてウォッシュオフし、次いで化合物なしで０から４８まで培養したＪｕｒｋａｔ細胞におけるＢｃｌ－ｘＬおよびＢｃｌ－２発現の免疫ブロット分析を示す図である。

【図４】図４は、化合物６８および７７が、化合物を１６時間処理した後にヒト血小板におけるＢｃｌ－ｘＬおよびＢｃｌ－２の発現レベルに影響を及ぼさないことを示す図である。

【図５Ａ】図５Ａは、化合物７７および７５３ＢがＶＣＢ　Ｅ３リガーゼ複合体およびＢｃｌ－ｘＬと三元複合体を形成したことを示す図である。

【図５Ｂ】図５Ｂは、７５３Ｂの構造を示す図である（Ｌｖ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ，２０２１，１２，６８９６）。

【発明を実施するための形態】

【００９５】

定義

本発明をより容易に理解することができるように、便宜上、ここではある特定の用語を最初に定義する。

【００９６】

本明細書で使用される場合、障害を「処置する」という用語は、障害を引き起こし得る障害および／または状態を改良、軽減および／または管理することを包含する。「処置する」および「処置」という用語は、疾患および／またはそれに付随する症状を緩和または和らげる方法を指す。本明細書で使用される場合、「処置すること」は、例えば障害の有害な影響を遮断すること、阻害すること、減弱すること、調節すること、その影響を逆転させること、およびその発生を減少させることを含む。

【００９７】

「防止する」、「防止すること」または「防止」という用語は、疾患を有さず、疾患を有さなかったが、疾患を発症するリスクがあるか、または疾患を有していず、疾患を有さないが、疾患の退縮のリスクがある対象の予防的処置を指す。ある特定の実施形態では、対象は、集団の平均的な健康なメンバーよりも、疾患を発症するリスクが高いか、または疾患が退縮するリスクが高い。

【００９８】

「状態」、「疾患」および「障害」という用語は互換的に使用される。

【００９９】

本明細書で使用される場合、「阻害すること」は、進行の低減および停止を包含する。

【０１００】

「調節する」という用語は、本明細書で提供される化合物への曝露に応答した細胞の活性の増加または減少を指す。

【０１０１】

「単離された」、「精製された」または「生物学的に純粋な」という用語は、その天然の状態で見られるような通常それに付随する構成成分を実質的にまたは本質的に含まない材料を指す。純度および均一性は、典型的には、ポリアクリルアミドゲル電気泳動または高速液体クロマトグラフィーなどの分析化学技術を使用して決定される。特に、実施形態では、化合物は、少なくとも８５％純粋、より好ましくは少なくとも９０％純粋、より好ましくは少なくとも９５％純粋、最も好ましくは少なくとも９９％純粋である。

【０１０２】

「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」という用語は、アミノ酸残基の

ポリマーを指すために本明細書で互換的に使用される。この用語は、１個以上のアミノ酸残基が対応する天然アミノ酸の人工化学模倣物であるアミノ酸ポリマー、ならびに天然アミノ酸ポリマーおよび非天然アミノ酸ポリマーに適用される。

【０１０３】

「ペプチド」は、少なくとも２個のアミノ酸の配列である。ペプチドは、タンパク質を含む短いアミノ酸配列および長いアミノ酸配列からなり得る。

【０１０４】

「タンパク質」という用語は、隣接する残基のアルファ－アミノ基とカルボキシ基との間のペプチド結合によって互いに接続された一連のアミノ酸残基を指す。

【０１０５】

「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸および合成アミノ酸、ならびに天然に存在するアミノ酸と同様に機能するアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣体を指す。天然に存在するアミノ酸は、遺伝暗号によってコードされるアミノ酸、ならびに後に改変されるアミノ酸、例えばヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタメートおよびＯ－ホスホセリンである。「アミノ酸類似体」は、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造、すなわち水素、カルボキシル基、アミノ基およびＲ基、例えばホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムに結合した炭素を有する化合物を指す。そのような類似体は、修飾されたＲ基（例えば、ノルロイシン）または修飾されたペプチド骨格を有するが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造を保持する。「アミノ酸模倣物」は、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが、天然に存在するアミノ酸と同様に機能する化学化合物を指す。

【０１０６】

アミノ酸は、一般に知られている３文字の記号またはＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ　Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎによって推奨される１文字の記号のいずれかによって本明細書で言及され得る。

【０１０７】

アミノ酸配列に関して、当業者は、コードされた配列中の単一のアミノ酸またはわずかな割合のアミノ酸を変更、付加または欠失するペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質配列への個々の置換、欠失または付加が、改変によってアミノ酸が化学的に類似したアミノ酸で置換される「保存的に改変された変異体」であることを認識するであろう。機能的に類似するアミノ酸を提供する保存的置換表は、当技術分野で周知である。

【０１０８】

ポリペプチド構造などの高分子構造は、様々なレベルの組織に関して記載することができる。この組織の一般的な考察については、例えば、Ａｌｂｅｒｔｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｃｅｌｌ（３ｒｄ　ｅｄ．，１９９４）およびＣａｎｔｏｒ　ａｎｄ　Ｓｃｈｉｍｍｅｌ，Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｐａｒｔ　Ｉ．Ｔｈｅ　Ｃｏｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ（１９８０）を参照されたい。「一次構造」は、特定のペプチドのアミノ酸配列を指す。「二次構造」は、ポリペプチド内の局所的に秩序だった三次元構造を指す。これらの構造は、ドメインとして一般に知られている。ドメインは、ポリペプチドのコンパクトな単位を形成するポリペプチドの部分であり、典型的には５０～３５０アミノ酸長である。典型的なドメインは、βシートおよびαヘリックスのストレッチなどのより低い組織の部分で構成される。「三次構造」は、ポリペプチドモノマーの完全な三次元構造を指す。「四次構造」は、独立した三次単位の非共有結合によって形成された三次元構造を指す。異方性項は、エネルギー項としても知られている。

【０１０９】

「投与」または「投与する」という用語は、意図された機能を果たすために化合物を対象に導入する経路を含む。使用され得る投与経路の例としては、注射（皮下、静脈内、非経口、腹腔内、髄腔内）、局所、経口、吸入、直腸および経皮が挙げられる。

【０１１０】

本明細書で使用される「全身投与」、「全身投与される」、「末梢投与」および「末梢投与される」という語句は、患者の系に入り、したがって代謝および他の同様のプロセスを受けやすいように、化合物、薬物または他の物質を投与することを意味する。

【０１１１】

「組成物」および「製剤」という用語は、互換的に使用される。

【０１１２】

「有効量」という用語は、所望の結果を達成するために必要な投与量および期間で有効な量を含む。化合物の有効量は、対象の疾患状態、年齢および体重、ならびに対象において所望の応答を誘発する化合物の能力などの因子に応じて変動し得る。投与レジメンは、最適な治療応答を提供するように調整され得る。有効量はまた、任意の毒性または有害作用（例えば、副作用）が治療的に有益な作用に勝る量である。本明細書で提供される化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、副作用、疾患または障害の重症度、特定の化合物の同一性、薬物動態および薬力学、処置されている状態、投与の様式、経路および所望のまたは必要とされる頻度、対象の種、年齢および健康または全身状態などの要因に応じて変動し得る。ある特定の実施形態では、有効量は、治療有効量である。ある特定の実施形態では、有効量は、予防有効量である。

【０１１３】

有効量の化合物（すなわち、有効投与量）は、約０．００５μｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは約１０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重の範囲であり得る。他の実施形態では、有効量は、約１．０ｐＭ～約５００ｎＭの範囲であり得る。当業者は、疾患または障害の重症度、以前の処置、対象の全般的な健康状態および／または年齢、ならびに存在する他の疾患を含むがこれらに限定されないある特定の要因が、対象を効果的に処置するために必要な投与量に影響を及ぼし得ることを理解するであろう。さらに、有効量の化合物による対象の処置は、単一の処置を含むことができ、または好ましくは、一連の処置を含むことができる。ある特定の実施形態では、有効量は、単回用量で本明細書に提供される化合物の量である。ある特定の実施形態では、有効量は、複数回用量で本明細書に提供される化合物の組み合わせ量である。ある特定の実施形態では、所望の投与量は、１日３回、１日２回、１日１回、１日おき、３日毎、毎週、２週間毎、３週間毎または４週間毎に送達される。ある特定の実施形態では、所望の投与量は、複数回投与（例えば、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回、１４回またはそれを超える投与）を使用して送達される。一例において、対象は、約１～１０週間、好ましくは２～８週間、より好ましくは約３～７週間、さらにより好ましくは約４、５または６週間の間１週間に１回、約０．００５μｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の化合物で処置される。処置に使用される化合物の有効投与量は、特定の処置の経過にわたって増加または減少し得ることも理解されよう。

【０１１４】

「治療有効量」という用語は、処置されている状態または障害の症状のうちの１つ以上の発症を防止するか、またはある程度緩和するのに十分な投与される化合物の量を指す。化合物の治療有効量は、単独で、または他の治療法と組み合わせて、状態の処置において治療上の利益を提供する治療剤の量を意味する。「治療有効量」という用語は、全体的な治療法を改善し、症状、徴候、もしくは状態の原因を低減または回避し、かつ／または別の治療剤の治療有効性を増強する量を包含することができる。

【０１１５】

本明細書で提供される化合物の「予防有効量」は、状態、もしくは状態に関連する１つ以上の症状を防止するか、またはその再発を防止するのに十分な量である。化合物の予防有効量は、単独でまたは他の薬剤と組み合わせて、状態の防止において予防的利益を提供する治療剤の量を意味する。「予防有効量」という用語は、全体的な予防を改善するか、または別の予防剤の予防有効性を増強する量を包含することができる。

【０１１６】

「対象」という用語は、ヒト（すなわち、任意の年齢層の男性または女性、例えば小児対象（例えば、乳児、小児もしくは青年）または成人対象（例えば、若年成人、中年成人もしくは高齢者））または非ヒト動物を指す。いくつかの実施形態では、「対象」という用語は、限定するものではないが、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含む哺乳動物などの動物を指す。ある特定の実施形態では、対象は、ヒトである。「患者」という用語は、疾患の処置を必要とするヒト対象を指す。

【０１１７】

「生物学的試料」という用語は、組織試料（組織切片および組織の針生検など）；細胞試料（例えば、細胞学的スメア（Ｐａｐまたは血液スメアなど）または顕微解剖によって得られた細胞の試料）；全生物の試料（酵母または細菌の試料など）；または細胞画分、断片もしくは細胞小器官（細胞を溶解し、その構成成分を遠心分離または他の方法で分離することなどによって得られる）を含む任意の試料を指す。生物学的試料の他の例としては、血液、血清、尿、精液、糞便、脳脊髄液、間質液、粘液、涙、汗、膿、生検組織（例えば、外科的生検または針生検によって得られる）、乳頭吸引物、乳、膣液、唾液、スワブ（頬側スワブなど）または第１の生物学的試料に由来する生体分子を含有する任意の材料が挙げられる。

【０１１８】

「標的組織」という用語は、本明細書で提供される化合物、粒子および／または組成物が送達される対象である、血液および／またはリンパ管を含む対象（細胞の群、身体部分または器官を含む）またはその一部の任意の生物学的組織を指す。標的組織は、処置する必要があり得る異常組織または不健康な組織であり得る。標的組織はまた、異常または不健康になるリスクが通常よりも高く、防止する必要があり得る正常または健康な組織であり得る。ある特定の実施形態では、標的組織は、肝臓である。ある特定の実施形態では、標的組織は、肺である。「非標的組織」は、標的組織ではない血液および／またはリンパ管を含む、対象（細胞の群、身体部分または器官を含む）またはその一部の任意の生物学的組織である。

【０１１９】

「キラル」という用語は、鏡像パートナーの重ね合わせ不可能な特性を有する分子を指し、「アキラル」という用語は、鏡像パートナーに重ね合わせることができる分子を指す。

【０１２０】

「ジアステレオマー」という用語は、２つ以上の不対称中心を有し、その分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。

【０１２１】

「エナンチオマー」という用語は、互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の２つの立体異性体を指す。２つのエナンチオマーの等モル混合物は、「ラセミ混合物」または「ラセミ体」と呼ばれる。

【０１２２】

「異性体」または「立体異性体」という用語は、同一の化学構成を有するが、空間における原子または基の配置に関して異なる化合物を指す。

【０１２３】

さらに、本明細書で提供される化合物は、いずれかの幾何形状を有するオレフィンを含む：「Ｚ」は、「シス」（同じ側）配座と呼ばれるものを指し、「Ｅ」は、「トランス」（反対側）配座と呼ばれるものを指す。キラル中心の命名法に関して、「ｄ」および「ｌ」配置という用語は、ＩＵＰＡＣ勧告によって定義されている通りである。ジアステレオマー、ラセミ体、エピマーおよびエナンチオマーという用語の使用に関して、これらは、調製物の立体化学を説明するためにそれらの通常の文脈で使用される。

【０１２４】

「互変異性体」または「互変異性体の」という用語は、水素原子の少なくとも１つの正

式な移動および少なくとも１つの原子価の変化（例えば、二重結合への単結合、単結合への三重結合またはその逆）から生じる２つ以上の相互変換可能な化合物を指す。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒およびｐＨを含むいくつかの因子に依存する。互変異性化（すなわち、互変異性対を提供する反応）は、酸または塩基によって触媒され得る。例示的な互変異性化としては、ケト－エノール、アミド－イミド、ラクタム－ラクチム、エナミン－イミンおよびエナミン－（異なるエナミン）互変異性化が挙げられる。

【０１２５】

本明細書で使用される場合、「塩」という用語は、ありとあらゆる塩を指し、薬学的に許容される塩を包含する。塩としては、酸と塩基の中和反応から生じるイオン性化合物が挙げられる。塩は、塩が電気的に中性である（正味荷電なし）ように、１つ以上のカチオン（正に荷電したイオン）および１つ以上のアニオン（負イオン）から構成される。本明細書で提供される化合物の塩としては、無機および有機の酸および塩基に由来するものが挙げられる。酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸で、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸で、またはイオン交換などの当技術分野で公知の他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベンゾエート、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホネート、ホルメート、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヨウ化水素塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホネート、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホネート、２－ナフタレンスルホネート、ニコチネート、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアネート、ｐ－トルエンスルホネート、ウンデカン酸塩、吉草酸塩、馬尿酸塩などが挙げられる。適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびN^+（C_{1-4}アルキル）$_4$塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる塩としては、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されたアンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオンが挙げられる。

【０１２６】

「薬学的に許容される塩」または「薬学的に許容される担体」という用語は、本明細書で提供される化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基で調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本明細書で提供される化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、そのような化合物の中性形態を、ニートまたは好適な不活性溶媒のいずれかで、十分な量の所望の塩基と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノもしくはマグネシウム塩、または同様の塩が挙げられる。本明細書で提供される化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、そのような化合物の中性形態を、ニートまたは好適な不活性溶媒のいずれかで、十分な量の所望の酸と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸または亜リン酸などのような無機酸に由来するもの、および酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸に由来する塩が挙げられる。例えば、アルギネートなどのアミノ酸の塩、およびグ

ルクロン酸またはガラクツロン酸などのような有機酸の塩も挙げられる（例えば、Ｂｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　６６：１－１９（１９７７）を参照のこと）。

【０１２７】

「溶媒和物」という用語は、通常は加溶媒分解反応によって溶媒と会合する化合物またはその塩の形態を指す。この物理的会合は、水素結合を含み得る。従来の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、酢酸、ＤＭＳＯ、ＴＨＦ、ジエチルエーテルなどが挙げられる。本明細書で提供される化合物は、例えば結晶形態で調製されてもよく、溶媒和されてもよい。好適な溶媒和物は、薬学的に許容される溶媒和物を含み、化学量論的溶媒和物および非化学量論的溶媒和物の両方をさらに含む。ある特定の場合において、溶媒和物は、例えば、１つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれるときに単離することができるであろう。「溶媒和物」は、溶液相溶媒和物および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノレートおよびメタノレートが挙げられる。

【０１２８】

「水和物」という用語は、水と会合する化合物を指す。典型的には、化合物の水和物に含有される水分子の数は、水和物中の化合物分子の数に対して一定の比である。したがって、化合物の水和物は、例えば、一般式Ｒ・ｘ　Ｈ$_2$Ｏで表され得、式中、Ｒは化合物であり、ｘは０より大きい数である。所与の化合物は、例えば、一水和物（ｘは１である）、低級水和物（ｘは０より大きく１より小さい数、例えば、半水和物（Ｒ・０．５　Ｈ$_2$Ｏ）である）、および多水和物（ｘは１より大きい数、例えば、二水和物（Ｒ・２　Ｈ$_2$Ｏ）および六水和物（Ｒ・６　Ｈ$_2$Ｏ）である）を含む、２種類以上の水和物を形成し得る。

【０１２９】

「多形」という用語は、化合物（またはその塩、水和物もしくは溶媒和物）の結晶形態を指す。すべての多形は、同じ元素組成を有する。異なる結晶形態は、通常、異なるＸ線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的および電気的特性、安定性、ならびに溶解度を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、貯蔵温度および他の要因によって、１つの結晶形態が支配的になり得る。化合物の様々な多形は、異なる条件下での結晶化によって調製することができる。

【０１３０】

「プロドラッグ」という用語は、インビボで代謝され得る部分を有する化合物を含む。一般に、プロドラッグは、エステラーゼまたは他の機構によってインビボで活性薬物に代謝される。プロドラッグおよびその使用の例は、当技術分野で周知である（例えば、Ｂｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．（１９７７）「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ」，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．６６：１－１９を参照されたい）。プロドラッグは、化合物の最終的な単離および精製中にインサイチュで、またはその遊離酸形態もしくはヒドロキシルの精製化合物を好適なエステル化剤と別々に反応させることによって調製することができる。ヒドロキシル基は、カルボン酸での処理によってエステルに変換することができる。プロドラッグ部分の例としては、置換および非置換の分岐または非分岐低級アルキルエステル部分、（例えば、プロピオン酸エステル）、低級アルケニルエステル、ジ低級アルキル－アミノ低級アルキルエステル（例えば、ジメチルアミノエチルエステル）、アシルアミノ低級アルキルエステル（例えば、アセチルオキシメチルエステル）、アシルオキシ低級アルキルエステル（例えば、ピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル（フェニルエステル）、アリール低級アルキルエステル（例えば、ベンジルエステル）、置換（例えば、メチル、ハロまたはメトキシ置換基を用いて、）アリールおよびアリール低級アルキルエステル、アミド、低級アルキルアミド、ジ低級アルキルアミド、ならびにヒドロキシアミドが挙げられる。好ましいプロドラッグ部分は、プロピオン酸エステルおよびアシルエステルである。インビボで他の機構を通して活性形態に変換されるプロドラッグも含まれる。

【０１３１】
「脂肪族」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび炭素環式基を指す。同様に、「ヘテロ脂肪族」という用語は、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルおよび複素環基を指す。
【０１３２】
本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、１～１２個の炭素原子を含む直鎖または分岐炭化水素基を指す。「低級アルキル」という用語は、C_1－C_6アルキル鎖を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～１２個の炭素原子を有する（「C_{1-12}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～１０個の炭素原子を有する（「C_{1-10}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～９個の炭素原子を有する（「C_{1-9}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～８個の炭素原子を有する（「C_{1-8}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～７個の炭素原子を有する（「C_{1-7}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個の炭素原子を有する（「C_{1-6}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～５個の炭素原子を有する（「C_{1-5}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～４個の炭素原子を有する（「C_{1-4}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～３個の炭素原子を有する（「C_{1-3}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～２個の炭素原子を有する（「C_{1-2}アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１個の炭素原子を有する（「C_1アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、２～６個の炭素原子を有する（「C_{2-6}アルキル」）。C_{1-6}アルキル基の例としては、メチル（C_1）、エチル（C_2）、プロピル（C_3）（例えば、ｎ－プロピル、イソプロピル）、ブチル（C_4）（例えば、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル）、ペンチル（C_5）（例えば、ｎ－ペンチル、３－ペンタニル、アミル、ネオペンチル、３－メチル－２－ブタニル、ｔｅｒｔ－アミル）およびヘキシル（C_6）（例えば、ｎ－ヘキシル）が挙げられる。アルキル基のさらなる例としては、ｎ－ヘプチル（C_7）、ｎ－オクチル（C_8）、ｎ－ドデシル（C_{12}）などが挙げられる。アルキル基は、１個以上の置換基で任意に置換されてもよい。別段特定されない限り、アルキル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換アルキル」）か、または１個以上の置換基（例えば、Ｆなどのハロゲン）で置換される（「置換アルキル」）。ある特定の実施形態では、アルキル基は、非置換C_{1-12}アルキル（例えば、非置換C_{1-6}アルキル、例えば、－CH_3（Ｍｅ）、非置換エチル（Ｅｔ）、非置換プロピル（Ｐｒ、例えば、非置換ｎ－プロピル（ｎ－Ｐｒ）、非置換イソプロピル（ｉ－Ｐｒ））、非置換ブチル（Ｂｕ、例えば、非置換ｎ－ブチル（ｎ－Ｂｕ）、非置換ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－Ｂｕまたはｔ－Ｂｕ）、非置換ｓｅｃ－ブチル（ｓｅｃ－Ｂｕまたはｓ－Ｂｕ）、非置換イソブチル（ｉ－Ｂｕ））である。ある特定の実施形態では、アルキル基は、置換C_{1-12}アルキル（置換C_{1-6}アルキル、例えば、－CH_2F、－CHF_2、－CF_3、－CH_2CH_2F、－CH_2CHF_2、－CH_2CF_3またはベンジル（Ｂｎ）など）である。
【０１３３】
「ハロアルキル」という用語は、水素原子のうちの１個以上が、独立して、ハロゲン、例えばフルオロ、ブロモ、クロロまたはヨードで置き換えられている置換アルキル基である。「ペルハロアルキル」は、ハロアルキルのサブセットであり、水素原子のすべてが独立してハロゲンで置き換えられているアルキル基、例えばフルオロ、ブロモ、クロロまたはヨードを指す。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～１０個の炭素原子を有する（「C_{1-10}ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～９個の炭素原子を有する（「C_{1-9}ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～８個の炭素原子を有する（「C_{1-8}ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～７個の炭素原子を有する（「C_{1-7}ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～６個の炭素原子を有する（「C_{1-6}ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分

は、１～５個の炭素原子を有する（「C_{1-5}ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～４個の炭素原子を有する（「C_{1-4}ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～３個の炭素原子を有する（「C_{1-3}ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～２個の炭素原子を有する（「C_{1-2}ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル水素原子のすべてが独立してフルオロで置き換えられて、「ペルフルオロアルキル」基を提供する。いくつかの実施形態では、ハロアルキル水素原子のすべてが独立してクロロで置き換えられて、「ペルクロロアルキル」基を提供する。ハロアルキル基の例としては、－CHF_2、－CH_2F、－CF_3、－CH_2CF_3、－CF_2CF_3、－$CF_2CF_2CF_3$、－CCl_3、－$CFCl_2$、－CF_2Clなどが挙げられる。

【０１３４】

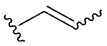
「ヘテロアルキル」という用語は、親鎖内（例えば、隣接する炭素原子の間に挿入される）および／または親鎖の１個以上の末端位置に配置された酸素、窒素もしくは硫黄から選択される少なくとも１個のヘテロ原子（例えば、１、２、３または４個のヘテロ原子）をさらに含むアルキル基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～１２個の炭素原子および１個以上のヘテロ原子を有する飽和基を指す（「ヘテロC_{1-12}アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～１１個の炭素原子および１個以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC_{1-11}アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～１０個の炭素原子および１個以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC_{1-10}アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～９個の炭素原子および１個以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC_{1-9}アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～８個の炭素原子および１個以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC_{1-8}アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～７個の炭素原子および１個以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC_{1-7}アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～６個の炭素原子および１個以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC_{1-6}アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～５個の炭素原子および１または２個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC_{1-5}アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～４個の炭素原子および１または２個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC_{1-4}アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～３個の炭素原子および１個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC_{1-3}アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～２個の炭素原子および１個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC_{1-2}アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１個の炭素原子および１個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC_1アルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に２～６個の炭素原子および１または２個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC_{2-6}アルキル」）。別段特定されない限り、ヘテロアルキル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロアルキル」）か、または１個以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアルキル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロC_{1-12}アルキルである。ある特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロC_{1-12}アルキルである。

【０１３５】

「アルケニル」という用語は、２～１２個の炭素原子および少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を含む、直鎖または分岐鎖であり得る不飽和炭化水素鎖を指す。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、１～１２個の炭素原子を有する（「C_{1-12}アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、１～１１個の炭素原子を有する（「C_{1-11}アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、１～１０個の炭素原子を有する（「C_{1-10}アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は

、１～９個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-9}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、１～８個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-8}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、１～７個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-7}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、１～６個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-6}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、１～５個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-5}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、１～４個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-4}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、１～３個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-3}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、１～２個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-2}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、１個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1}$アルケニル」）。１個以上の炭素－炭素二重結合は、内部（２－ブテニルなど）または末端（１－ブテニルなど）であり得る。Ｃ$_{1-4}$アルケニル基の例としては、メチリデニル（Ｃ$_{1}$）、エテニル（Ｃ$_{2}$）、１－プロペニル（Ｃ$_{3}$）、２－プロペニル（Ｃ$_{3}$）、１－ブテニル（Ｃ$_{4}$）、２－ブテニル（Ｃ$_{4}$）、ブタジエニル（Ｃ$_{4}$）などが挙げられる。Ｃ$_{1-6}$アルケニル基の例としては、上述のＣ$_{2-4}$アルケニル基およびペンテニル（Ｃ$_{5}$）、ペンタジエニル（Ｃ$_{5}$）、ヘキセニル（Ｃ$_{6}$）などが挙げられる。アルケニルのさらなる例としては、ヘプテニル（Ｃ$_{7}$）、オクテニル（Ｃ$_{8}$）、オクタトリエニル（Ｃ$_{8}$）などが挙げられる。アルケニル基は、１個以上の置換基で任意に置換されてもよい。別段特定されない限り、アルケニル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換アルケニル」）か、または１個以上の置換基で置換される（「置換アルケニル」）。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、非置換Ｃ$_{1-20}$アルケニルである。ある特定の実施形態では、アルケニル基は、置換Ｃ$_{1-20}$アルケニルである。アルケニル基において、立体化学が特定されていないＣ＝Ｃ二重結合（例えば、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_{3}$または

【化１３１】



）は、（Ｅ）－または（Ｚ）－配置であってもよい。

【０１３６】

「アルキニル」という用語は、２～１２個の炭素原子および少なくとも１個の炭素－炭素三重結合（例えば、１、２、３または４個の三重結合）を含有する、直鎖または分岐鎖であり得る不飽和炭化水素鎖を指す。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、１～１０個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-10}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、１～９個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-9}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、１～８個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-8}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、１～７個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-7}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、１～６個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-6}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、１～５個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-5}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、１～４個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-4}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、１～３個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-3}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、１～２個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1-2}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、１個の炭素原子を有する（「Ｃ$_{1}$アルキニル」）。１個以上の炭素－炭素三重結合は、内部（２－ブチニルなど）または末端（１－ブチニルなど）であり得る。Ｃ$_{1-4}$アルキニル基の例としては、限定されないが、メチリジニル（Ｃ$_{1}$）、エチニル（Ｃ$_{2}$）、１－プロピニル（Ｃ$_{3}$）、２－プロピニル（Ｃ$_{3}$）、１－ブチニル（Ｃ$_{4}$）、２－ブチニル（Ｃ$_{4}$）などが挙げられる。Ｃ$_{1-6}$アルケニル基の例としては、上述のＣ$_{2-4}$アルキニル基およびペンチニル（Ｃ$_{5}$）、ヘキシニル（Ｃ$_{6}$）などが挙げられる。アルキニルのさらなる例としては、ヘプチニル（Ｃ$_{7}$）、オクチニル（Ｃ$_{8}$）などが挙げられる。アルキニル基は、１個以上の置換基で任意に置換

されてもよい。別段特定されない限り、アルキニル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換アルキニル」）か、または１個以上の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、非置換Ｃ$_{1-20}$アルキニルである。ある特定の実施形態では、アルキニル基は、置換Ｃ$_{1-20}$アルキニルである。

【０１３７】

アルケニル基およびアルキニル基のそれぞれのｓｐ^{2}炭素またはｓｐ炭素は、アルケニル基またはアルキニル基の結合点であってもよい。

【０１３８】

「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキルラジカルを指す。

【０１３９】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」、「ｈａｌ」または「ｈａｌｏ」という用語は、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒまたは－Ｉを意味する。「シクロアルキル」という用語は、少なくとも１個の飽和環を有するかまたは少なくとも１個の非芳香族環を有する炭化水素３～８員単環式または７～１４員二環式環系を指し、非芳香族環は、非芳香族環系にある程度の不飽和および０個のヘテロ原子を有し得る。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～１４個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-14}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～１３個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-13}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～１２個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-12}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～１１個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-11}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～７個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、４～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{4-6}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、５～６個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{5-6}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{5-10}$シクロアルキル」）。例示的なＣ$_{3-6}$シクロアルキル基としては、シクロプロピル（Ｃ$_3$）、シクロプロペニル（Ｃ$_3$）、シクロブチル（Ｃ$_4$）、シクロブテニル（Ｃ$_4$）、シクロペンチル（Ｃ$_5$）、シクロペンテニル（Ｃ$_5$）、シクロヘキシル（Ｃ$_6$）、シクロヘキセニル（Ｃ$_6$）、シクロヘキサジエニル（Ｃ$_6$）などが挙げられる。例示的なＣ$_{3-8}$シクロアルキル基としては、上述のＣ$_{3-6}$シクロアルキル基、およびシクロヘプチル（Ｃ$_7$）、シクロヘプテニル（Ｃ$_7$）、シクロヘプタジエニル（Ｃ$_7$）、シクロヘプタトリエニル（Ｃ$_7$）、シクロオクチル（Ｃ$_8$）、シクロオクテニル（Ｃ$_8$）、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（Ｃ$_7$）、ビシクロ［２．２．２］オクタニル（Ｃ$_8$）などが挙げられる。例示的なＣ$_{3-10}$シクロアルキル基としては、上述のＣ$_{3-8}$シクロアルキル基、およびシクロノニル（Ｃ$_9$）、シクロノネニル（Ｃ$_9$）、シクロデシル（Ｃ$_{10}$）、シクロデセニル（Ｃ$_{10}$）、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル（Ｃ$_9$）、デカヒドロナフタレニル（Ｃ$_{10}$）、スピロ［４．５］デカニル（Ｃ$_{10}$）などが挙げられる。例示的なＣ$_{3-8}$シクロアルキル基としては、上述のＣ$_{3-10}$シクロアルキル基、およびシクロウンデシル（Ｃ$_{11}$）、スピロ［５．５］ウンデカニル（Ｃ$_{11}$）、シクロドデシル（Ｃ$_{12}$）、シクロドデセニル（Ｃ$_{12}$）、シクロトリデカン（Ｃ$_{13}$）、シクロテトラデカン（Ｃ$_{14}$）などが挙げられる。前述の例が示すように、ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、単環式（「単環式シクロアルキル」）または多環式（例えば、二環系（「二環式シクロアルキル」）または三環系（「三環式シクロアルキル」）などの縮合、架橋またはスピロ環系を含有する）のいずれかであり、飽和であり得るか、または１個以上の炭素－炭素二重結合もしくは三重結合を含有し得る。「シクロアルキル」はまた、上記で定義されたシクロアルキル環が１個以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合し、結合点が

シクロアルキル環上にある環系を含み、そのような場合、炭素の数は、炭素環系の炭素の数を指定し続ける。シクロアルキル基は、１個以上の置換基で任意に置換されてもよい。別段特定されない限り、シクロアルキル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換シクロアルキル」）か、または１個以上の置換基で置換される（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、非置換C_{3-14}シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換C_{3-14}シクロアルキルである。一実施形態では、シクロアルキル基の各環の０、１、２、３または４個の原子は、置換基によって置換されてもよい。シクロアルキル基の代表例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブチル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなどが挙げられる。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、「シクロアルキル」は、３～１４個の環炭素原子を有する単環式飽和シクロアルキル基である（「C_{3-14}シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～１０個の環炭素原子を有する（「C_{3-10}シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～８個の環炭素原子を有する（「C_{3-8}シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～６個の環炭素原子を有する（「C_{3-6}シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、４～６個の環炭素原子を有する（「C_{4-6}シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、５～６個の環炭素原子を有する（「C_{5-6}シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「C_{5-10}シクロアルキル」）。C_{5-6}シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（C_5）およびシクロヘキシル（C_5）が挙げられる。C_{3-6}シクロアルキル基の例としては、上述のC_{5-6}シクロアルキル基ならびにシクロプロピル（C_3）およびシクロブチル（C_4）が挙げられる。C_{3-8}シクロアルキル基の例としては、上述のC_{3-6}シクロアルキル基ならびにシクロヘプチル（C_7）およびシクロオクチル（C_8）が挙げられる。別段特定されない限り、シクロアルキル基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換シクロアルキル」）か、または１個以上の置換基で置換される（「置換シクロアルキル」）。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、非置換C_{3-14}シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換C_{3-14}シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、シクロアルキルは、原子価が許す限り、炭素環系に０、１または２個のＣ＝Ｃ二重結合を含む。

【０１４１】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単環式の場合は１～３個のヘテロ原子、二環式の場合は１～６個のヘテロ原子または三環式の場合は１～９個のヘテロ原子を含む非芳香族３～８員単環式、７～１２員二環式または１０～１４員三環式環系を指し、前記ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｂ、ＰまたはＳｉから選択され、非芳香族環系は、完全に飽和している。ヘテロシクロアルキル多環式環系は、一方または両方の環に１個以上のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロシクロアルキル」はまた、上で定義されたヘテロシクロアルキル環が１個以上のシクロアルキル基と縮合し、結合点がシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環のいずれかにある環系、または上で定義されたヘテロシクロアルキル環が１個以上のアリールもしくはヘテロアリール基と縮合し、結合点がヘテロシクロアルキル環にある環系を含み、そのような場合、環員の数は、ヘテロシクロアルキル環系の環員の数を指定し続ける。ヘテロシクロアルキル基は、１個以上の置換基で任意に置換されてもよい。別段特定されない限り、ヘテロシクロアルキルの各実例は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロシクロアルキル」）か、または１個以上の置換基で置換される（「置換ヘテロシクロアルキル」）。ある特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、非置換３～１４員ヘテロシクロアルキルである。特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、置換３～１４員ヘテロシクロアルキルである。ある特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、置換または非置換の３～７員単環式ヘテロシクロアルキルであ

り、複素環系の１、２または３個の原子は、原子価が許す限り、独立して酸素、窒素または硫黄である。一実施形態では、ヘテロシクロアルキル基の各環の０、１、２、３または４個の原子が置換基で置換されてもよい。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、環炭素原子および１～４個の環ヘテロ原子を有する５～１０員の非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「５～１０員ヘテロシクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、環炭素原子および１～４個の環ヘテロ原子を有する５～８員の非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「５～８員ヘテロシクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、環炭素原子および１～４個の環ヘテロ原子を有する５～６員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「５～６員ヘテロシクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素および硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素および硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素および硫黄から選択される１個の環ヘテロ原子を有する。

【０１４３】

代表的なヘテロシクロアルキル基としては、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，３－ジオキソラン、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チレニルなどが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な３員ヘテロシクロアルキル基としては、アジリジニル、オキシラニルおよびチイラニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な４員ヘテロシクロアルキル基としては、アゼチジニル、オキセタニルおよびチエタニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロシクロアルキル基としては、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリルおよびピロリル－２，５－ジオンが挙げられる。２個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロシクロアルキル基としては、ジオキソラニル、オキサチオラニルおよびジチオラニルが挙げられる。３個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロシクロアルキル基としては、トリアゾリニル、オキサジアゾリニルおよびチアジアゾリニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクロアルキル基としては、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニルおよびチアニルが挙げられる。２個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクロアルキル基としては、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニルおよびジオキサニルが挙げられる。３個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロシクロアルキル基としては、トリアジニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な７員ヘテロシクロアルキル基としては、アゼパニル、オキセパニルおよびチエパニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な８員ヘテロシクロアルキル基としては、アゾカニル、オキセカニルおよびチオカニルが挙げられる。例示的な二環式ヘテロシクロアルキル基としては、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラ－ヒドロ－ベンゾ－チエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ－１，８－ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロマニル、１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピニル、１，４，５，７－テトラヒドロ－ピラノ［３，４－ｂ］ピロリル、５，６－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－フロ－［３，２－ｂ］ピラニル、５，７－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロフロ［２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ－［

２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－フロ［３，２－ｃ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－チエノ［３，２－ｂ］ピリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジニルなどが挙げられる。

【０１４４】

「アリール」という用語は、炭化水素単環式、二環式または三環式芳香環系を指す。いくつかの実施形態では、アリール基は、６個の環炭素原子を有する（「C_6アリール」；例えば、フェニル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、１０個の環炭素原子を有する（「C_{10}アリール」；例えば、１－ナフチルおよび２－ナフチルなどのナフチル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、１４個の環炭素原子を有する（「C_{14}アリール」；例えば、アントラシル）。「アリール」はまた、上で定義したアリール環が１個以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合し、ラジカルまたは結合点がアリール環上にある環系を含み、そのような場合、炭素原子の数は、アリール環系の炭素原子の数を指定し続ける。別段特定されない限り、アリール基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換アリール」）か、または１個以上の置換基で置換される（「置換アリール」）。ある特定の実施形態では、アリール基は、非置換C_{6-14}アリールである。ある特定の実施形態では、アリール基は、置換C_{6-14}アリールである。アリール基は、１個以上の置換基で任意に置換されてもよい。一実施形態では、アリール基の各環の０、１、２、３、４、５または６個の原子が置換基で置換されてもよい。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニルなどが挙げられる。

【０１４５】

「ヘテロアリール」という用語は、単環式の場合は１～４個の環ヘテロ原子、二環式の場合は１～６個のヘテロ原子または三環式の場合は１～９個のヘテロ原子を有する芳香族５～８員単環系、８～１２員二環系または１１～１４員三環系を指し、前記ヘテロ原子は、Ｏ、ＮまたはＳから選択され、残りの環原子は、炭素である（特に明記しない限り、適切な水素原子を有する）。１個以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロアリール多環式環系は、一方または両方の環に１個以上のヘテロ原子を含むことができる。「ヘテロアリール」は、上で定義したヘテロアリール環が１個以上のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基と縮合し、結合点がヘテロアリール環上にある環系を含み、そのような場合、環員の数は、ヘテロアリール環系の環員の数を指定し続ける。「ヘテロアリール」はまた、上で定義したヘテロアリール環が１個以上のアリール基と縮合し、結合点がアリール環またはヘテロアリール環のいずれかにある環系を含み、そのような場合、環員の数は、縮合多環式（アリール／ヘテロアリール）環系の環員の数を示す。１個の環がヘテロ原子を含有しない多環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）、結合点は、いずれかの環、例えば、ヘテロ原子を有する環（例えば、２－インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環（例えば、５－インドリル）のいずれかにあり得る。ある特定の実施形態では、ヘテロアリールは、置換または非置換の５または６員単環式ヘテロアリールであり、ヘテロアリール環系の１、２、３または４個の原子は、独立して、酸素、窒素または硫黄である。ある特定の実施形態では、ヘテロアリールは、置換または非置換の９または１０員二環式ヘテロアリールであり、ヘテロアリール環系の１、２、３または４個の原子は、独立して、酸素、窒素または硫黄である。

【０１４６】

ヘテロアリール基は、１個以上の置換基で任意に置換されてもよい。別段特定されない限り、ヘテロアリール基の各実例は、独立して、非置換である（「非置換ヘテロアリール」）か、または１個以上の置換基で置換される（「置換ヘテロアリール」）。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、非置換５～１４員ヘテロアリールである。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、置換５～１４員ヘテロアリールである。一実施形態では、ヘテロアリール基の各環の０、１、２、３または４個の原子が置換基で置換されてもよい。ヘテロアリール基の例としては、ピリジル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキ

サゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリルチアゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソキノリニル、インダゾリルなどが挙げられる。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子および１～４個の環ヘテロ原子を有する５～８員の芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「５～８員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子および１～４個の環ヘテロ原子を有する５～６員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「５～６員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される１～２個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される１個の環ヘテロ原子を有する。

【０１４８】

１個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基としては、ピロリル、フラニルおよびチオフェニルが挙げられる。２個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基としては、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルが挙げられる。３個のヘテロ原子を含有する例示的な５員ヘテロアリール基としては、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルが挙げられる。４個のヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、テトラゾリルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロアリール基としては、ピリジニルが挙げられる。２個のヘテロ原子を含有する例示的な６員ヘテロアリール基としては、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが挙げられる。３個または４個のヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、それぞれトリアジニルおよびテトラジニルが挙げられる。１個のヘテロ原子を含有する例示的な７員ヘテロアリール基としては、アゼピニル、オキセピニルおよびチエピニルが挙げられる。例示的な５，６－二環式ヘテロアリール基としては、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニルおよびプリニルが挙げられる。例示的な６，６－二環式ヘテロアリール基としては、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニルおよびキナゾリニルが挙げられる。例示的な三環式ヘテロアリール基としては、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルおよびフェナジニルが挙げられる。

【０１４９】

「アミノ」という用語は、－ＮＨ$_2$基を指す。「置換アミノ」という用語は、拡張して、一置換アミノ、二置換アミノまたは三置換アミノを指す。特定の実施形態では、「置換アミノ」は、一置換アミノまたは二置換アミノ基である。

【０１５０】

「アルキルアミノ」という用語は、１個または２個のアルキル基でさらに置換されたアミノ置換基を指す。「アミノアルキル」という用語は、１個以上のアミノ基でさらに置換されたアルキル置換基を指す。「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシルアルキル」という用語は、１個以上のヒドロキシル基でさらに置換されたアルキル置換基を指す。アルキルアミノ、アミノアルキル、メルカプトアルキル、ヒドロキシアルキル、メルカプトアルコキシ、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキルカルボニルおよびアルキルカルボニルアルキルのアルキルまたはアリール部分は、１個以上の置換基で任意に置換されてもよい。

【０１５１】
ある特定の実施形態では、任意の基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなど）上の置換基は、その基の任意の原子にあり得、置換され得る任意の基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなど）は、それぞれが水素原子を置き換える１個以上の置換基（同じであっても異なっていてもよい）で任意に置換され得る。好適な置換基の例としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキル、オキソ（すなわち、カルボニル）、カルボキシル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシカルボニル、チオ、メルカプト、メルカプトアルキル、アリールスルホニル、アミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルカルボニルまたはアリールアミノ置換アリール；アリールアルキルアミノ、アラルキルアミノカルボニル、アミド、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、イミノ、カルバミド、カルバミル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリールまたはメルカプトアルコキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５２】
本明細書の方法で有用な酸および塩基は、当技術分野で公知である。酸触媒は、自然界で無機（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、三塩化アルミニウム）または有機（例えば、カンファースルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酢酸、イッテルビウムトリフレート）であり得る任意の酸性化学物質である。酸は、化学反応を促進するために、触媒量または化学量論量のいずれかで有用である。塩基は、自然界で無機（例えば、重炭酸ナトリウム、水酸化カリウム）または有機（例えば、トリエチルアミン、ピリジン）であり得る任意の塩基性化学物質である。塩基は、化学反応を促進するために、触媒量または化学量論量のいずれかで有用である。

【０１５３】
アルキル化剤は、問題の官能基（例えば、アルコールの酸素原子、アミノ基の窒素原子）のアルキル化を行うことができる任意の試薬である。アルキル化剤は、本明細書で引用される参考文献を含め、当技術分野で公知であり、ハロゲン化アルキル（例えば、ヨウ化メチル、臭化ベンジルまたは塩化物）、硫酸アルキル（例えば、硫酸メチル）、または当技術分野で公知の他のアルキル基脱離基の組み合わせが挙げられる。脱離基は、反応（例えば、脱離反応、置換反応）中に分子から脱離することができ、本明細書で引用される参考文献を含めて当技術分野で公知の任意の安定な種であり、ハロゲン化物（例えば、Ｉ－、Ｃｌ－、Ｂｒ－、Ｆ－）、ヒドロキシ、アルコキシ（例えば、－ＯＭｅ、－Ｏ－ｔ－Ｂｕ）、アシルオキシアニオン（例えば、－ＯＡｃ、－ＯＣ（Ｏ）ＣＦ$_3$）、スルホネート（例えば、メシル、トシル）、アセトアミド（例えば、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｍｅ）、カルバメート（例えば、Ｎ（Ｍｅ）Ｃ（Ｏ）Ｏｔ－Ｂｕ）、ホスホネート（例えば、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＥｔ）$_2$）、水またはアルコール（プロトン性条件）などが挙げられる。

【０１５４】
本明細書で使用される「求核剤」という用語は、求核中心を有する、すなわち求電子中心を探索またはそれと反応することができるイオン、原子または官能基を指す。いくつかの実施形態では、求核剤は、一対の電子を供与して化学結合を形成する（例えば、求電子剤と反応させることによって）。いくつかの実施形態では、求核剤は、中性または負に荷電している。求核剤の非限定的な例としては、水、アミン、メルカプタンおよびアルコー

ルなどの非荷電化合物、ならびにアルコキシド、チオレート、カルバニオン、ならびに種々の有機および無機アニオンなどの荷電部分が挙げられる。アニオン性求核剤の非限定的な例としては、水酸化物、アジド、シアニド、チオシアネート、アセテート、ホルメートまたはクロロホルメートおよび重亜硫酸塩などの単純アニオンが挙げられる。求核剤はまた、塩、例えば、限定されないが、アルカリ金属塩（すなわち、アニオン性求核剤、例えば、アルコキシド、アリールオキシドまたはチオレート、およびアルカリ金属カチオン、例えば、限定されないが、ナトリウム（Ｎａ）、カリウム（Ｋ）、リチウム（Ｌｉ）、ルビジウム（Ｒｂ）またはセシウム（Ｃｓ）カチオンを含む塩として提供され得る。

【０１５５】

本明細書で使用される「求電子剤」という用語は、求電子中心を有する、すなわち電子に引き付けられるイオン、原子または官能基を指す。いくつかの実施形態では、求電子剤は、一対の電子を受容して化学結合（例えば、求核剤と反応させることによって）を形成することによって化学反応に関与する。いくつかの実施形態では、求電子剤は、中性または正に荷電している。例示的な求電子基は、ハロゲン化物基、例えば臭化物または塩化物置換基、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩ）；ニトリル（ＣＮ）；ＬＧが脱離基であるカルボン酸エステル（ＣＯＯ（ＬＧ））；カルボン酸；カルボニル（ＣＯ）；－アルデヒド（－ＣＨＯ）、アセトアルデヒドである。

【０１５６】

「脱離基」（ＬＧ）は、当技術分野で理解されている用語であり、ヘテロリシス結合開裂において電子対で出発する原子または分子フラグメントを指し、分子フラグメントは、アニオンまたは中性分子である。本明細書で使用される場合、脱離基は、求核剤によって置き換えることができる原子または基であり得る。例えば、Ｓｍｉｔｈ，Ｍａｒｃｈ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　６ｔｈ　ｅｄ．（５０１－５０２）を参照されたい。例示的な脱離基としては、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）および活性化置換ヒドロキシル基（例えば、－ＯＣ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｒ^{aa}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）ＯＲ^{aa}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＳ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_3$、－ＯＰ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$および－ＯＰ（＝Ｏ）（ＮＲ^{bb}）$_2$（式中、Ｒ^{aa}、Ｒ^{bb}およびＲ^{cc}は、本明細書において定義される通りである））が挙げられるが、これらに限定されない。好適な脱離基のさらなる例としては、ハロゲンアルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アルカンスルホニルオキシ、アレーンスルホニルオキシ、アルキル－カルボニルオキシ（例えば、アセトキシ）、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、メトキシ、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミノ、ピキシルおよびハロホルメートが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、脱離基は、スルホン酸エステル、例えば、トルエンスルホネート（トシレート、－ＯＴ）、メタンスルホネート（メシレート、－ＯＭ）、ｐ－ブロモベンゼンスルホニルオキシ（ブロシレート、－ＯＢ）、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$（ＣＦ$_2$）$_3$ＣＦ$_3$（ノナフレート、－ＯＮｆ）またはトリフルオロメタンスルホネート（トリフレート、－ＯＴｆ）である。いくつかの実施形態では、脱離基は、ｐ－ブロモベンゼンスルホニルオキシなどのブロシレートである。いくつかの実施形態では、脱離基は、２－ニトロベンゼンスルホニルオキシなどのノシレートである。いくつかの実施形態では、脱離基は、スルホネート含有基である。いくつかの実施形態では、脱離基は、トシレート基である。いくつかの実施形態では、脱離基は、ホスフィンオキシド（例えば、光延反応中に形成される）またはエポキシドもしくは環状硫酸塩などの内部脱離基である。脱離基の他の非限定的な例は、水、アンモニア、アルコール、エーテル部分、チオエーテル部分、ハロゲン化亜鉛、マグネシウム部分、ジアゾニウム塩および銅部分である。「Ｂｃｌ－２」は、本明細書で単独で、またはＢｃｌ－２ファミリーのタンパク質のメンバーへの群参照の一部として使用される場合、以下のＢｃｌ－ｘＬ、ＭＣＬ－１、Ｂｃｌ－Ｗ、ＢＦＬ－１／Ａ１、Ｂｃｌ－Ｂ、ＢＡＸ、ＢＡＫお

よびＢＯＫを含む。

【０１５７】

「タンパク質分解標的化キメラ」または「ＰＲＯＴＡＣ」という用語は、細胞内タンパク質分解を誘導することができるヘテロ二官能性分子を指す。いくつかの実施形態では、ＰＲＯＴＡＣは、分解の標的となるタンパク質に結合する構成成分に共有結合したＥ３－ユビキチンリガーゼ結合分子を含む。

【０１５８】

「新生物」および「腫瘍」という用語は、本明細書では互換的に使用され、塊の成長が正常組織の成長を上回り、正常組織の成長と協調しない異常な組織塊を指す。新生物または腫瘍は、以下の特徴：細胞分化の程度（モフォロジーおよび機能性を含む）、成長速度、局所浸潤および転移に応じて「良性」または「悪性」であり得る。「良性新生物」は、一般に高分化型であり、悪性新生物よりも特徴的に成長が遅く、依然として起源部位に局在する。加えて、良性新生物は、遠隔部位に浸潤、侵入または転移する能力を有さない。例示的な良性新生物としては、脂肪腫、軟骨腫、腺腫、アクロコルドン、老人性血管腫、脂漏性角化症、黒子および脂腺過形成が挙げられるが、これらに限定されない。場合によっては、ある特定の「良性」腫瘍は、後に悪性新生物を生じることがあり、これは腫瘍の新生物細胞の亜集団におけるさらなる遺伝的変化に起因し得るものであり、これらの腫瘍は、「前悪性新生物」と呼ばれる。例示的な前悪性新生物は、奇形腫である。対照的に、「悪性新生物」は、一般に低分化型（退形成）であり、周囲組織の進行性浸潤、侵入および破壊を伴う特徴的な急速な成長を有する。さらに、悪性新生物は一般に、遠隔部位に転移する能力を有する。「転移」、「転移性」または「転移する」という用語は、原発性または元の腫瘍から別の臓器または組織への癌性細胞の広がりまたは移動を指し、典型的には、原発性または元の腫瘍の組織型の「続発性腫瘍」または「続発性細胞塊」の存在によって識別可能であり、続発性（転移性）腫瘍が位置する臓器または組織のものではない。例えば、骨に移動した前立腺癌は、転移した前立腺癌であると言われ、骨組織中で成長する癌性前立腺癌細胞を含む。

【０１５９】

「癌」という用語は、制御不能に増殖し、正常な身体組織に浸潤して破壊する能力を有する異常細胞の発生を特徴とする疾患のクラスを指す。例えば、Ｓｔｅｄｍａｎ’ｓ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ，２５ｔｈ ｅｄ．；Ｈｅｎｓｙｌ ｅｄ．；Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９０を参照されたい。例示的な癌としては、音響神経腫；腺癌；副腎癌；肛門癌；血管肉腫（例えば、リンパ血管肉腫、リンパ血管内皮肉腫、血管肉腫）；虫垂癌；良性単クローン性高がんマグロブリン血症；胆管癌（例えば、胆管癌）；膀胱癌；乳癌（例えば、乳房腺癌、乳頭癌、乳腺癌、乳腺髄様癌）；脳癌（例えば、髄膜腫、神経膠芽腫、神経膠腫（例えば、星状細胞腫、乏突起膠腫）、髄芽腫）；気管支癌；カルチノイド腫瘍；子宮頸癌（例えば、子宮頸部腺癌）；絨毛癌；脊索腫；頭蓋咽頭腫；結腸直腸癌（例えば、結腸癌、直腸癌、大腸腺癌）；結合組織癌；上皮癌；上衣腫；内皮肉腫（例えば、カポジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）；子宮内膜癌（例えば、子宮癌、子宮肉腫）；食道癌（例えば、食道腺癌、バレット腺癌）；ユーイング肉腫；眼癌（例えば、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫）；家族性好酸球増多症；胆嚢癌；胃癌（例えば、胃腺癌）；消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）；胚細胞癌；頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌、口腔癌（例えば、口腔扁平上皮癌）、咽喉癌（例えば、喉頭癌、咽頭癌、鼻咽頭癌、中咽頭癌））；造血癌（例えば、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）などの白血病（例えば、Ｂ細胞ＡＬＬ、Ｔ細胞ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）（例えば、Ｂ細胞ＡＭＬ、Ｔ細胞ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）（例えば、Ｂ細胞ＣＭＬ、Ｔ細胞ＣＭＬ）および慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）（例えば、Ｂ細胞ＣＬＬ、Ｔ細胞ＣＬＬ）；リンパ腫、例えば、ホジキンリンパ腫（ＨＬ）（例えば、Ｂ細胞ＨＬ、Ｔ細胞ＨＬ）および非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）（例えば、びまん性大細胞リンパ腫（ＤＬＣＬ）（例えば、びまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫などのＢ細胞ＮＨＬ）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（ＣＬＬ／ＳＬＬ）、マントル

細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（例えば、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）リンパ腫、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫）、縦隔原発性Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（すなわち、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症）、有毛細胞白血病（ＨＣＬ）、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫；およびＴ細胞ＮＨＬ、例えば前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）（例えば、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）（例えば、菌状息肉腫、セザリー症候群）、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーＴ細胞リンパ腫、腸症型Ｔ細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様Ｔ細胞リンパ腫および未分化大細胞リンパ腫）；上記の１つ以上の白血病／リンパ腫の混合物；および多発性骨髄腫（ＭＭ）、重鎖病（例えば、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病）；血管芽腫；下咽頭癌；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；免疫細胞性アミロイドーシス；腎臓癌（例えば、腎芽腫、別名ウィルムス腫瘍、腎細胞癌）；肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ）、悪性肝細胞癌）；肺癌（例えば、気管支癌、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、肺腺癌）；平滑筋肉腫（ＬＭＳ）；肥満細胞症（例えば、全身性肥満細胞症）；筋癌；骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）；中皮腫；骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）（例えば、真性多血症（ＰＶ）、本態性血小板増多症（ＥＴ）、原因不明の骨髄異形成（ＡＭＭ）、別名骨髄線維症（ＭＦ）、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性好中球性白血病（ＣＮＬ）、好酸球増多症候群（ＨＥＳ））；神経芽腫；神経線維腫（例えば、神経線維腫症（ＮＦ）１型または２型、神経鞘腫症）；神経内分泌癌（例えば、胃腸膵神経内分泌腫瘍（ＧＥＰ－ＮＥＴ）、カルチノイド腫瘍）；骨肉腫（例えば、骨癌）；卵巣癌（例えば、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌）；乳頭腺癌、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌、乳頭内粘液性腫瘍（ＩＰＭＮ）、膵島細胞腫瘍）；陰茎癌（例えば、陰茎および陰嚢のパジェット病）；松果体腫；原始神経外胚葉性腫瘍（ＰＮＴ）；形質細胞腫瘍；腫瘍随伴症候群；上皮内腫瘍；前立腺癌（例えば、前立腺腺癌）；直腸癌；横紋筋肉腫；唾液腺癌；皮膚癌（例えば、扁平上皮癌（ＳＣＣ）、ケラトアカントーマ（ＫＡ）、黒色腫、基底細胞癌（ＢＣＣ））、小腸癌（例えば、虫垂癌）；軟部肉腫（例えば、悪性線維性組織球腫（ＭＦＨ）、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ）、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫）；脂腺癌；小腸癌；汗腺癌；滑膜腫；精巣癌（例えば、精上皮腫、精巣胎児性癌）；甲状腺癌（例えば、甲状腺乳頭癌、甲状腺乳頭癌（ＰＴＣ）、甲状腺髄様癌）；尿道癌；膣癌；ならびに外陰癌（例えば、外陰パジェット病）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６０】

文脈上特に必要とされない限り、単数形の用語は、複数形を含むものとし、複数形の用語は、単数形を含むものとする。単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」および「その（ｔｈｅ）」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数の言及を含む。特許請求の範囲および／または明細書において「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語と併せて使用される場合の「１つの（ａ）」または「１つの（ａｎ）」という単語の使用は、「１つ」を意味し得るが、「１つ以上」、「少なくとも１つ」および「１つまたは複数」の意味とも一致する。

【０１６１】

値の範囲（「範囲」）がリストされている場合、それはその範囲内の各値および部分範囲を包含する。範囲は、特に断らない限り、範囲の両端の値を含む。本出願に範囲が記載されている場合、範囲の端部は、具体的に記載されているかのように具体的に開示されていることが理解されよう。例えば、約１９％～約９９％の範囲は、具体的には、別々に１９％および別々に９９％の開示を含む。

【０１６２】

実施例以外、または他に指示される場合、本明細書で使用される成分または反応条件の量を表すすべての数字は、すべての場合において「約」という用語によって修飾されていると理解されるべきである。「約」および「およそ」は、一般に、測定の性質または精度を考慮して、測定された量の許容可能な程度の誤差を意味するものとする。例示的な誤差

の程度は、所与の値または値の範囲の２０パーセント（％）以内、典型的には１０％以内またはより典型的には５％、４％、３％、２％もしくは１％以内である。

【０１６３】

本明細書における変数の任意の定義における化学基のリストの記載は、任意の単一の基またはリストされた基の組み合わせとしてのその変数の定義を含む。本明細書における変数についての実施形態の記載は、その実施形態を任意の単一の実施形態として、または任意の他の実施形態もしくはその一部と組み合わせて含む。本明細書における実施形態の記載は、その実施形態を任意の単一の実施形態として、または任意の他の実施形態もしくはその一部と組み合わせて含む。

【０１６４】

化合物

本明細書に描写される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（Ｉ）の化合物）は、その塩、水和物、溶媒和物およびプロドラッグを含む。それらは、プロセス中の中間化合物または最終化合物にかかわらず、本明細書のスキームに描写されるすべての化合物を含む。

【０１６５】

本明細書で提供される化合物は、天然源から得ることができるか、または有機合成の当技術分野で公知の手段によって作製もしくは修飾することができる。反応条件を最適化するための方法は、必要に応じて、競合する副生成物を最小限に抑えることは、当技術分野で公知である。反応の最適化およびスケールアップは、高速並列合成設備およびコンピュータ制御マイクロリアクタを有利に利用し得る（例えば、Ｄｅｓｉｇｎ Ａｎｄ Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｒｌｓｏｎ Ｒ，Ｅｄ，２００５；Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｌｔｄ．；Ｊａｈｎｉｓｃｈ，Ｋ ｅｔ ａｌ，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．２００４ ４３：４０６；およびその中の参考文献）。追加の反応スキームおよびプロトコルは、当業者によって、市販の構造検索可能データベースソフトウェア、例えば、ＳｃｉＦｉｎｄｅｒ（登録商標）（米国化学会のＣＡＳ部門）およびＣｒｏｓｓＦｉｒｅ Ｂｅｉｌｓｔｅｉｎ（登録商標）（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ ＭＤＬ）を使用することによって、またはＧｏｏｇｌｅ（登録商標）などのインターネット検索エンジンもしくは米国特許商標局テキストデータベースなどのキーワードデータベースを使用した適切なキーワード検索によって、決定され得る。例えば、本明細書の式の化合物は、当技術分野で公知の方法論を使用して作製することができ、これにはさらに、有機化学の一般原理、ならびに特定の官能性部分および反応性が含まれ、Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，１９９９；Ｍｉｃｈａｅｌ Ｂ．Ｓｍｉｔｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，７ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２０１３；Ｒｉｃｈａｒｄ Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２０１８；およびＣａｒｒｕｔｈｅｒｓ，Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，１９８７に記載されている。

【０１６６】

本明細書で提供される化合物はまた、結合回転が、その特定の結合の周りに制限される、例えば環または二重結合の存在に起因して制限される結合（例えば、炭素－炭素結合）を含有し得る。したがって、すべてのシス／トランスおよびＥ／Ｚ異性体は、本発明に明示的に含まれる。本明細書の化合物はまた、複数の互変異性形態で表されてもよく、そのような場合、本発明は、単一の互変異性形態のみが表され得るとしても、本明細書で提供される化合物のすべての互変異性形態を明示的に含む。本明細書におけるそのような化合物のすべてのそのような異性形態は、本発明に明示的に含まれる。本明細書で提供される化合物のすべての結晶形態および多形は、本発明に明示的に含まれる。本明細書で提供さ

れる化合物のすべての水和物および溶媒和物形態は、本発明に明示的に含まれる。本明細書で提供される化合物を含む抽出物および画分も具現化される。「異性体」という用語は、ジアステレオ異性体、エナンチオマー、位置異性体、構造異性体、回転異性体、互変異性体などを含むことが意図されている。本明細書におけるそのような化合物のすべてのそのような異性体は、本発明に明示的に含まれる。１つ以上の立体中心を含有する化合物、例えばキラル化合物の場合、本明細書で提供される方法は、エナンチオマー的に濃縮された化合物、ラセミ体またはジアステレオマーの混合物を用いて行われ得る。

【０１６７】

好ましいエナンチオマー的に濃縮された化合物は、５０％以上のエナンチオマー過剰率を有し、より好ましくは、化合物は、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９８％または９９％以上のエナンチオマー過剰率を有する。好ましい実施形態では、本明細書で提供されるキラル化合物の１つのエナンチオマーまたはジアステレオマーのみが細胞または対象に投与される。

【０１６８】

本明細書の式の化合物は、Ｃｈｅｎ，Ｑ．Ｙ．；Ｌｉｕ，Ｙ．；Ｃａｉ，Ｗ．；Ｌｕｅｓｃｈ，Ｈ．Ｉｍｐｒｏｖｅｄ Ｔｏｔａｌ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｏｔｅｎｔ Ａｐｒａｔｏｘｉｎ Ｓ４ Ｂａｓｅｄ Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ａｇｅｎｔｓ ｗｉｔｈ Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ Ｓｔａｂｉｌｉｔｙ ａｎｄ Ｆｕｒｔｈｅｒ Ｅｎｈａｎｃｅｄ Ａｃｔｉｖｉｔｙ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１４，５７（７）：ｐ．３０１１－３０２；および国際公開第２０１２／１５８９３３号パンフレットに記載されているものと同様の方法論を使用して合成することができる。

【０１６９】

本開示は、塩形態である化合物を提供する。いくつかの実施形態では、塩は、薬学的に許容される塩である。本明細書で提供されるある特定の具体的な化合物は、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基および酸性官能基の両方を含有する。化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することによって再生され得る。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解度などのある特定の物理的特性において様々な塩形態とは異なるが、そうでなければ塩は、本発明の目的のための化合物の親形態と同等である。

【０１７０】

塩形態に加えて、プロドラッグ形態である化合物が本明細書で提供される。本明細書で提供される化合物のプロドラッグは、本明細書で提供される化合物を提供するために生理学的条件下で容易に化学変化を受ける化合物である。さらに、プロドラッグは、エキソビボ環境において化学的または生化学的方法によって本明細書で提供される化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、好適な酵素または化学試薬と共に経皮パッチリザーバーに配置されると、本明細書で提供される化合物にゆっくりと変換され得る。

【０１７１】

本明細書で提供されるある特定の化合物は、非溶媒和形態および水和形態を含む溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲内に包含されることが意図される。本明細書で提供されるある特定の化合物は、複数の結晶形態または非晶質形態で存在し得る。一般に、すべての物理的形態は、本発明によって企図される使用について同等であり、本発明の範囲内にあることが意図される。

【０１７２】

処置方法

別の態様では、Ｂｃｌ－２タンパク質を分解する方法であって、有効量の本明細書に提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、化合物は、インビトロで投与される。別の態様では、化合物は、インビボで投与される。別の態様では、方法は、化合物を対象に投与すること

をさらに含む。

【０１７３】

別の態様では、疾患または障害の処置を必要とする対象の疾患または障害を処置する方法であって、有効量の本明細書で提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の態様では、疾患は、癌である。別の態様では、癌は、固形腫瘍である。別の態様では、癌は、慢性リンパ性白血病である。別の態様では、対象は、哺乳動物である。別の態様では、対象は、ヒトである。

【０１７４】

別の態様では、疾患または障害に罹患しているかまたは罹患しやすい対象を処置する方法であって、有効量の本明細書で提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の態様では、疾患は、癌である。別の態様では、癌は、固形腫瘍である。別の態様では、癌は、慢性リンパ性白血病である。別の態様では、対象は、哺乳動物である。別の態様では、対象は、ヒトである。

【０１７５】

別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌の処置を必要とする対象のＢｃｌ－２媒介癌を処置する方法であって、血小板毒性が他のＢｃｌ－２阻害剤と比較して低下するように、有効量の本明細書に提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、慢性リンパ性白血病である。別の態様では、他のＢｃｌ－２阻害剤は、ＡＢＴ－７３７、ナビトクラックス（ＡＢＴ－２６３）、ベネトクラックス（ＡＢＴ－１９９）、オバトクラックス（ＧＸ１５－０７０）、（－）－ゴシポール（ＡＴ－１０１）、サブトクラックス（ＢＩ－９７Ｃ１）、ＴＷ－３７、ＢＭ－１２５２（ＡＰＧ－１２５２）またはＡ－１１５５４６３である。別の態様では、他のＢｃｌ－２阻害剤は、ベネトクラックスまたはＡＢＴ－２６３である。

【０１７６】

別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌に罹患しているかまたは罹患しやすい対象を処置する方法であって、有効量の本明細書に提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを、血小板毒性が、他のＢｃｌ－２阻害剤と比べて低下するように投与することを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、慢性リンパ性白血病である。別の態様では、他のＢｃｌ－２阻害剤は、ＡＢＴ－７３７、ナビトクラックス（ＡＢＴ－２６３）、ベネトクラックス（ＡＢＴ－１９９）、オバトクラックス（ＧＸ１５－０７０）、（－）－ゴシポール（ＡＴ－１０１）、サブトクラックス（ＢＩ－９７Ｃ１）、ＴＷ－３７、ＢＭ－１２５２（ＡＰＧ－１２５２）またはＡ－１１５５４６３である。別の態様では、他のＢｃｌ－２阻害剤は、ベネトクラックスまたはＡＢＴ－２６３である。

【０１７７】

別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌の処置を必要とする対象のＢｃｌ－２媒介癌を処置する方法であって、ヒト血小板毒性（IC_{50}）対抗癌活性（IC_{50}）の比が、他のＢｃｌ－２阻害剤の比よりも低くなるように、有効量の本明細書に提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、慢性リンパ性白血病である。別の態様では、他のＢｃｌ－２阻害剤は、ベネトクラックスまたはＡＢＴ－２６３である。別の態様では、抗癌活性は、ＭＯＬＴ－４細胞において測定される。別の態様では、比は、１より大きい。別の態様では、比は、１０より大きい。別の態様では、比は、２０より大きい。別の態様では、比は、４０より大きい。

【０１７８】
別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌に罹患しているかまたは罹患しやすい対象を処置する方法であって、ヒト血小板毒性（ＩＣ５０）対抗癌活性（ＩＣ５０）の比が、他のＢｃｌ－２阻害剤の比よりも小さくなるように、有効量の本明細書で提供される化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法が本明細書で提供される。別の態様では、Ｂｃｌ－２媒介癌は、慢性リンパ性白血病である。別の態様では、他のＢｃｌ－２阻害剤は、ベネトクラックスまたはＡＢＴ－２６３である。別の態様では、抗癌活性は、ＭＯＬＴ－４細胞において測定される。別の態様では、比は、１より大きい。別の態様では、比は、１０より大きい。別の態様では、比は、２０より大きい。別の態様では、比は、４０より大きい。

【０１７９】
本開示は、試料中の１つ以上の癌細胞を選択的に死滅させる方法であって、有効量の式（Ｉ）の化合物を含む組成物を試料と接触させることを含む、方法を包含する。別の態様では、本開示は、癌細胞の選択的な死滅を必要とする対象において１つ以上の癌細胞を選択的に死滅させる方法であって、治療有効量の式（Ｉ）の化合物を含む組成物を対象に投与することを含む、方法を包含する。

【０１８０】
「１つ以上の癌細胞を選択的に死滅させる」とは、本明細書で提供される組成物が同じ濃度で非癌細胞を感知できるほどには死滅させないことを意味する。一実施形態では、本明細書で提供される組成物は、他のＢＣＬ－２阻害剤と比較した場合、血小板毒性が低下しており、癌細胞における毒性が保持または改善されている。したがって、非癌細胞における阻害剤の半数致死量またはＬＤ５０は、癌細胞における阻害剤のＬＤ５０よりも約５～約５０倍高くてもよい。本明細書で使用される場合、ＬＤ５０は、細胞試料中の細胞の半分を死滅させるのに必要な阻害剤の濃度である。例えば、非癌細胞における阻害剤のＬＤ５０は、癌細胞における阻害剤のＬＤ５０よりも約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍または約１０倍超であり得る。あるいは、非癌細胞における阻害剤のＬＤ５０は、癌細胞における阻害剤のＬＤ５０よりも約１０倍、約１５倍、約２０倍、約２５倍、約３０倍、約３５倍、約４０倍、約４５倍または約５０倍超であり得る。さらに、非癌細胞における阻害剤のＬＤ５０は、癌細胞における阻害剤のＬＤ５０よりも５０倍超であり得る。具体的な実施形態では、非癌細胞における阻害剤のＬＤ５０は、癌細胞における阻害剤のＬＤ５００よりも１０倍超である。別の具体的な実施形態では、非癌細胞における阻害剤のＬＤ５０は、癌細胞における阻害剤のＬＤ５０よりも２０倍超である。

【０１８１】
処置され得る新生物または癌の非限定的な例としては、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、ＡＩＤＳ関連癌、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫（小児小脳または大脳）、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳幹神経膠腫、脳腫瘍（小脳星状細胞腫、大脳星状細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、視経路および視床下部神経膠腫、乳癌、気管支腺腫／カルチノイド、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍（小児、胃腸）、原発不明癌腫、中枢神経系リンパ腫（原発）、小脳星状細胞腫、大脳星状細胞腫／悪性神経膠腫、子宮頸癌、小児癌、絨毛癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性障害、結腸癌、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、ユーイング腫瘍ファミリーのユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍（小児）、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌（眼内黒色腫、網膜芽細胞腫）、胆嚢癌、胃（胃）癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍（小児頭蓋外、性腺外、卵巣）、妊娠性栄養膜腫瘍、神経膠芽腫、神経膠腫（成人、小児脳幹、小児大脳星状細胞腫、小児視覚経路および視床下部）、胃カルチノイド、有毛細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞（肝臓）癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、視床下部および視覚経路神経膠腫（小児）、眼内黒色腫、膵島細胞癌、カポジ肉腫、腎臓癌（腎細胞癌）、喉頭癌、白血病（急性リンパ芽球性、急性骨髄性、慢性

リンパ球性、慢性骨髄性、有毛細胞）、口唇および口腔癌、肝臓癌（原発性）、肺癌（非小細胞、小細胞）、リンパ腫（ＡＩＤＳ関連、バーキット、皮膚Ｔ細胞、ホジキン、非ホジキン、原発性中枢神経系）、マクログロブリン血症（ワルデンシュトレーム）、骨悪性線維性組織球腫／骨肉腫、髄芽腫（小児）、黒色腫、眼内黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫（成人悪性、小児）、原発不明転移性扁平上皮頸部癌、口腔癌、多発性内分泌新生物症候群（小児）、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、骨髄性白血病（慢性）、骨髄性白血病（成人急性、小児急性）、多発性骨髄腫、骨髄増殖性障害（慢性）、鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞腎盂移行細胞癌、尿道癌、子宮癌（子宮内膜）、子宮肉腫、膣癌、視経路および視床下部神経膠腫（小児）、外陰癌、ワルデンシュトレームマクロブリン血症、ならびにウィルムス腫瘍（小児）が挙げられる。ある特定の実施形態では、癌は、滑膜肉腫、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽腫、神経膠芽腫、小細胞肺癌、膵臓癌、肝細胞（肝臓）癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌、前立腺癌、膀胱癌、黒色腫、横紋筋肉腫、骨肉腫／骨の悪性線維性組織球腫、絨毛癌、腎臓癌（腎細胞癌）、甲状腺癌、および白血病（急性リンパ芽球性、急性骨髄性、慢性リンパ球性および慢性骨髄性）からなる群から選択される。

【０１８２】

医薬組成物

一態様では、本明細書の式（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が本明細書で提供される。

【０１８３】

別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が本明細書で提供される。別の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が本明細書で提供される。別の態様では、組成物は、追加の薬剤をさらに含む。別の態様では、追加の薬剤は、抗癌剤である。別の態様では、抗癌剤は、アルキル化剤、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質、抗細胞骨格剤、トポイソメラーゼ阻害剤、抗ホルモン剤、標的治療剤、光線力学的治療剤またはそれらの組み合わせである。

【０１８４】

好適なアルキル化剤の非限定的な例としては、アルトレタミン、ベンゾドパ、ブスルファン、カルボプラチン、カルボコン、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、クロロゾトシン、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン（ＤＴＩＣ）、エストラムスチン、フォテムスチン、イホスファミド、イプロスルファン、リポプラチン、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、マホスファミド、マンノスルファン、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、メツレドパ、ムスチン（メクロレタミン）、ミトブロニトール、ニムスチン、ノベンビチン、オキサリプラチン、フェネステリン、ピポスルファン、プレドニムスチン、ラニムスチン、サトラプラチン、セムスチン、テモゾロミド、チオテパ、トレオスルファン、トリアジコン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド（ＴＥＰＡ）、トリエチレンチオホスファミド（チオテパ）、トリメチロメラミン、トロフォスファミド、ウラシルマスタードおよびウレドパが挙げられる。

【０１８５】

好適な代謝拮抗物質としては、アミノプテリン、アンシタビン、アザシチジン、８－アザグアニン、６－アザウリジン、カペシタビン、カルモフル（１－ヘキシルカルボモイル－５－フルオロウラシル）、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン（シトシンアラビノシド（Ａｒａ－Ｃ））、デシタビン、デノプテリン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素（ヒドロキシカルバミド）、ロイコボリン（フォリン酸）、

６－メルカプトプリン、メトトレキサート、ナホキシジン、ネララビン、オブリメルセン、ペメトレキセド、プテロプテリン、ラルチトレキセド、テゴフール、チアゾフリン、チアミプリン、チオグアニン（チオグアニン）およびトリメトレキサートが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８６】

好適な抗腫瘍抗生物質の非限定的な例としては、アクラシノマイシン、アクラルビシン、アクチノマイシン、アドリアマイシン、アウロスタチン（例えば、モノメチルアウリスタチンＥ）、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトレビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エポキソマイシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミトラマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、プリカマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロルビシン、スパルソマイシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、バルルビシン、ウベニメックス、ジノスタチンおよびゾルビシンが挙げられる。

【０１８７】

好適な抗細胞骨格剤の非限定的な例としては、カバジタキセル、コルヒチン、デメコルシン、ドセタキセル、エポチロン、イキサベピロン、マクロマイシン、オメタセタキシンメペスクシネート、オルタタキセル、パクリタキセル（例えば、ＤＨＡ－パクリタキセル）、タキサン、テセタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルビンが挙げられる。

【０１８８】

好適なトポイソメラーゼ阻害剤としては、限定されないが、アムサクリン、エトポシド（ＶＰ－１６）、イリノテカン、ミトキサントロン、ＲＦＳ２０００、テニポシドおよびトポテカンが挙げられる。

【０１８９】

好適な抗ホルモン剤、例えばアミノグルテチミド、抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害４（５）－イミダゾール、ビカルタミド、フィナステリド、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ケオキシフェン、ロイプロリド、ＬＹ１１７０１８、ミトタン、ニルタミド、オナプリストン、ラロキシフェン、タモキシフェン、トレミフェンおよびトリロスタンの非限定的な例。

【０１９０】

標的治療剤の例としては、モノクローナル抗体、例えば、アレムツズマブ、カルツマキソマブ、エドレコロマブ、エプラツズマブ、ゲムツズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、グラムバツムマブベドチン、イブリツモマブチウキセタン、レディタックス、リツキシマブ、トシツモマブおよびトラスツズマブ；プロテインキナーゼ阻害剤、例えば、ベバシズマブ、セツキシマブ、クリゾニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トセラニブおよびバンデタニブ；血管新生阻害剤、例えば、アンギオスタチン、ベバシズマブ、デニロイキンジプチトックス、エンドスタチン、エベロリムス、ゲニステイン、インターフェロンアルファ、インターロイキン－２、インターロイキン－１２、パゾパニブ、ペガプタニブ、ラニビズマブ、ラパマイシン（シロリムス）、テムシロリムスおよびサリドマイド；ならびに成長阻害ポリペプチド、例えば、ボルタゾミブ、エリスロポエチン、インターロイキン（例えば、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－６）、白血病阻害因子、インターフェロン、ロミデプシン、トロンボポエチン、ＴＮＦ－α、ＣＤ３０リガンド、４－１ＢＢリガンドおよびＡｐｏ－１リガンドが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９１】

光線力学的治療剤の非限定的な例としては、アミノレブリン酸、アミノレブリン酸メチ

ル、レチノイド（アリトレチノン、タミバロテン、トレチノイン）およびテモポルフィンが挙げられる。

【０１９２】

他の抗新生物剤としては、アナグレリド、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、ベキサロテン、ブロピリミン、セレコキシブ、化学結合Ｆａｂ、エファプロキサル、エトグルシド、フェルギノール、ロニドアミド、マソプロコール、ミルテホシン、ミトグアゾン、タラパネル、トラベクチンおよびボリノスタットが挙げられる。

【０１９３】

一態様では、有効量の本明細書の式のいずれかの化合物（例えば、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを、単位剤形で、癌に罹患しているかまたは罹患しやすい対象に化合物を投与するための説明書と共に含むキットが本明細書で提供される。別の態様では、癌は、固形腫瘍である。別の態様では、癌は、慢性リンパ性白血病である。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグは、薬学的に許容される製剤、例えば、薬学的に許容される製剤が対象に投与された後、少なくとも１２時間、２４時間、３６時間、４８時間、１週間、２週間、３週間または４週間、対象に化合物の持続送達を提供する薬学的に許容される製剤を使用して、対象に投与される。

【０１９５】

本明細書で提供される医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルおよび投与の時間経過は、患者に有毒（または許容できないほど有毒）になることなく、特定の患者、組成物および投与様式に対して所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量を得るように変動し得る。

【０１９６】

使用時に、本明細書で提供される少なくとも１つの化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグは、静脈内、筋肉内、皮下もしくは脳室内注射によって、または経口投与もしくは局所適用によって、薬学的に有効な量で、薬学的担体中のそれを必要とする対象に投与される。本明細書で提供される化合物は、単独で、または第２の異なる治療法と併せて投与され得る。「と併せて」とは、実質的に同時にまたは順次に一緒になることを意味する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、急性投与される。したがって、本明細書で提供される化合物は、約１日～約１週間などの短期間の処置のために投与され得る。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、慢性障害を改良するために、より長期間にわたって、例えば、処置される状態に応じて約１週間～数ヶ月間などで投与され得る。

【０１９７】

本明細書で使用される場合、「薬学的に有効な量」は、健全な医学的判断の範囲内で、処置される状態を有意に積極的に改変するのに十分高いが、重篤な副作用を回避するのに十分低い（合理的な利益／リスク比で）本明細書で提供される化合物の量を指す。本明細書で提供される化合物の薬学的に有効な量は、達成されるべき特定の目標、処置される患者の年齢および身体状態、基礎疾患の重症度、処置期間、併用療法の性質および用いられる具体的なアプラトキシン化合物によって変動するであろう。例えば、小児または新生児に投与される本明細書で提供される化合物の治療有効量は、健全な医学的判断に従って比例して減少する。したがって、本明細書で提供される化合物の有効量は、所望の効果を提供する最小量となる。

【０１９８】

化合物またはその組成物は、非経口的または腹腔内投与され得る。分散液は、例えば、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物中、および油中で調製することもできる。

【０１９９】

注射用途に好適な医薬形態としては、滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散液、および滅菌注射液または分散液の即時調製のための滅菌粉末が挙げられる。すべての場合において、形態は、無菌でなければならず、容易な注射可能性が存在する程度に流動性でなければならない。それは、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならない。担体は、例えば、水、ＤＭＳＯ、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、それらの好適な混合物および植物油を含有する溶媒または分散媒であり得る。適正な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合に必要な粒径の維持によって維持することができる。多くの場合、それは、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射可能な組成物の持続的な吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組成物における使用によってもたらされ得る。

【０２００】

滅菌注射液は、必要量の本明細書で提供される化合物を、必要に応じて上に列挙した様々な他の成分と共に適切な溶媒に組み込み、続いて濾過滅菌することによって調製される。一般に、分散液は、様々な滅菌化合物を、塩基性分散媒および上に列挙したものからの必要な他の成分を含有する滅菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。滅菌注射液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、これにより、活性成分および任意の追加の所望の成分の粉末が、以前に滅菌濾過されたその溶液から得られる。

【０２０１】

経口治療的投与のために、化合物は、賦形剤と共に組み込まれ、摂取可能な錠剤、口腔錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハースなどの形態で使用され得る。本明細書で提供される組成物または調製物は、経口投薬単位形態が対象の障害を処置するのに十分な化合物濃度を含有するように調製される。

【０２０２】

薬学的担体として働くことができる物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；トラガンカント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸；ステアリン酸マグネシウム；硫酸カルシウム；ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびテオブロマの油などの植物油；プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール；寒天；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；およびリン酸緩衝液；脱脂粉乳；ならびに例えば、ビタミンＣ、エストロゲンおよびエキナセアなどの医薬製剤に使用される他の非毒性の適合性物質である。ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿潤剤および潤滑剤、ならびに着色剤、香味剤、潤滑剤、賦形剤、錠剤化剤、安定剤、酸化防止剤および保存剤も存在することができる。

【実施例】

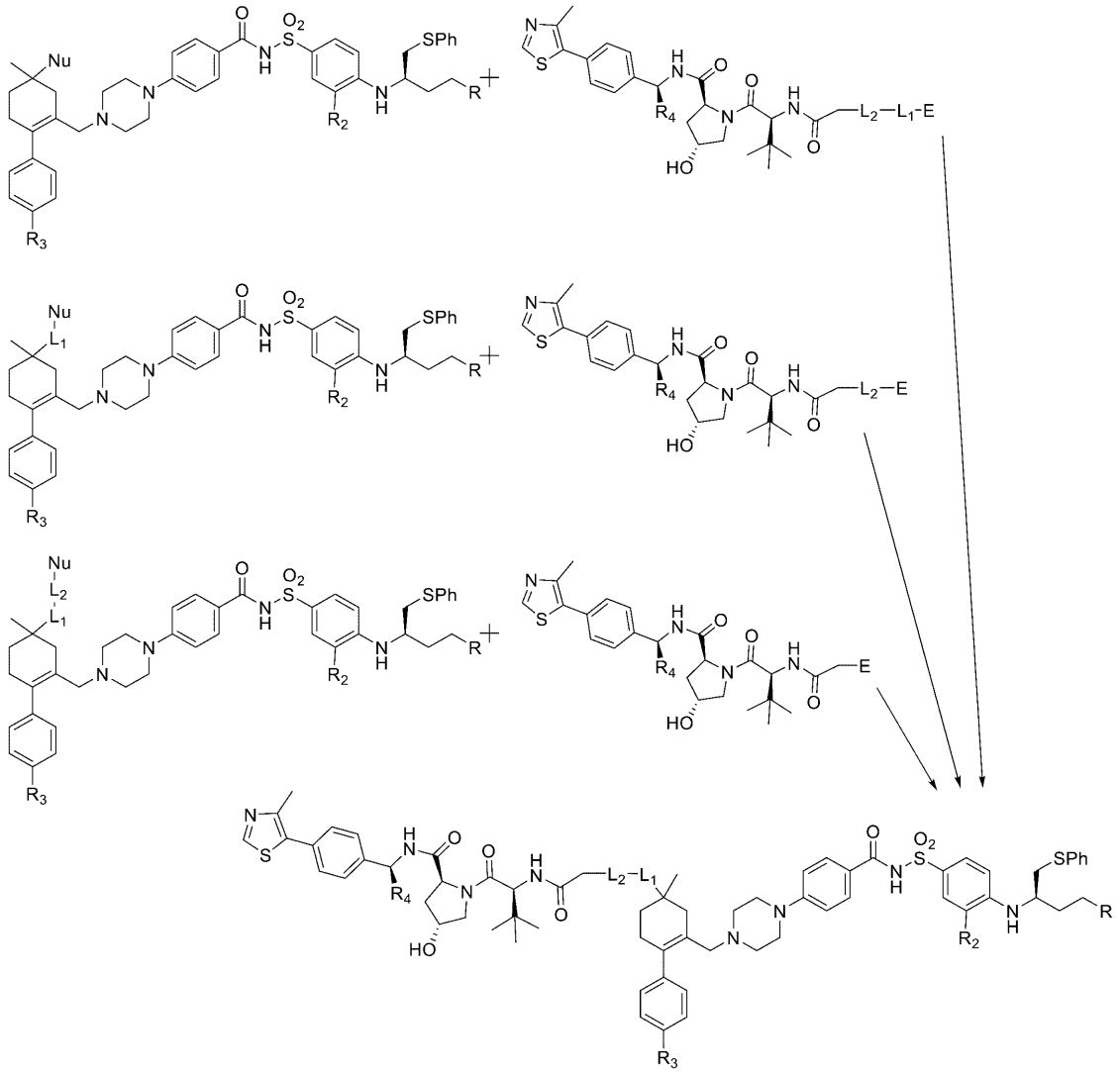
【０２０３】

ここで、本発明を、限定として解釈されるべきではない具体例を使用して実証する。

【０２０４】

化合物の調製

【化１３２】

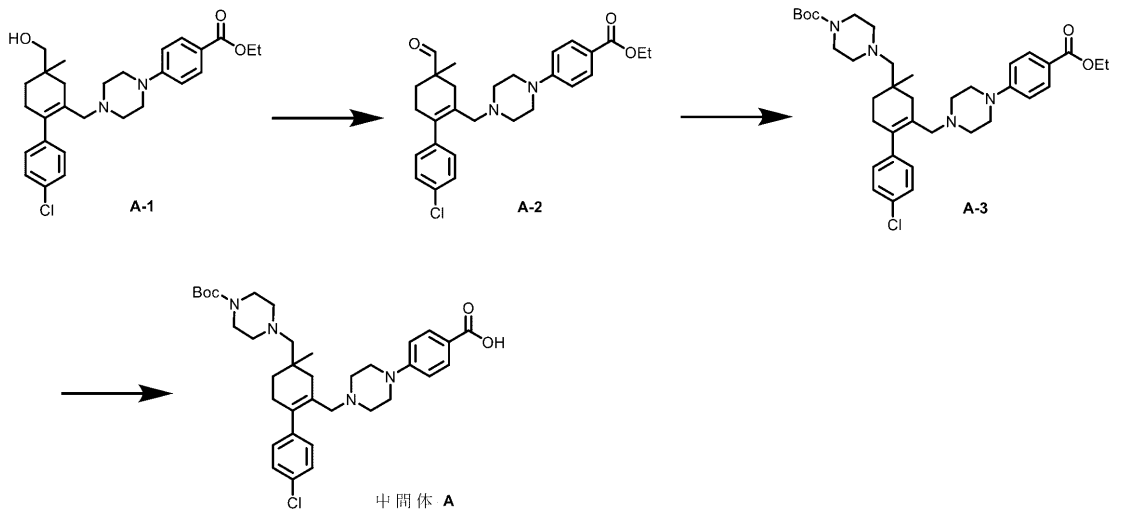


本明細書で提供される化合物は、有機合成の当技術分野で公知の種々の手段によって作製または修飾することができる。例えば、当技術分野で公知の様々な有機合成方法論の中でも、本明細書で提供される化合物は、上記の反応スキームに従って合成することができる。Ｅは、求電子剤を表し、Ｎｕは、求核剤を表す。Ｒは、R_1またはモルホリンである。R_1、R_2、R_3、R_4、L_1およびL_2は、本明細書で定義される通りである。いくつかの実施形態では、求核剤は、アミンであり、求電子剤は、カルボン酸である。

【０２０５】

スキーム１：中間体Ａの調製

【化１３３】



エチル４－（４－（（４’－クロロ－４－ホルミル－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾエート（Ａ－２）の調製：アルゴン雰囲気下、ＤＭＳＯ（４４０μＬ、６．２１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、塩化オキサリル（３５１μＬ、４．１４ｍｍｏｌ）を撹拌しながら－７８℃で滴下した。得られた混合物を－７８℃でさらに１５分間撹拌した。次いで、Ａ－１（１ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ／ＤＭＳＯ（２０ｍＬ／５ｍＬ）中溶液を滴下した。添加完了後、混合物を－７８℃で余分に３０分間撹拌した。ＴＥＡ（１．７３ｍＬ、１２．４２ｍｍｏｌ）を－７８℃で混合物に添加し、次いで、ドライアイス／アセトン浴を取り除いた。反応混合物を室温まで温め、さらに３０分間撹拌した。反応混合物を水に添加し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を１０％の$Na_2S_2O_3$水溶液および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～４０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、Ａ－２（７６０ｍｇ、収率７６％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ９．５６（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．００－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８５－６．８２（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．８６（ｑ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｄｄ，Ｊ＝１８．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４７－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．２５（ｍ，４Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．６８－．５８（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８１．１；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{28}H_{34}ClN_2O_3^+$の計算値：４８１．２３。

【０２０６】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（エトキシカルボニル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ａ－３）の調製：$NaBH(OAc)_3$（７７１ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ）を、Ａ－２（３５０ｍｇ、０．７２７ｍｍｏｌ）、１－Ｂｏｃ－ピペラジン（１６２ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（６０７μＬ、４．３７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に分割して添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～４０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、化合物Ａ－３（４００ｍｇ、収率８４％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）

δ７．９４－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．０３－７．００（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．５９－２．１１（ｍ，１４Ｈ），１．９５（ｄ，１Ｈ），１．６７－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６５１．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{37}Ｈ_{52}ＣｌＮ_{4}Ｏ_{4}^{+}$の計算値：６５１．３７。

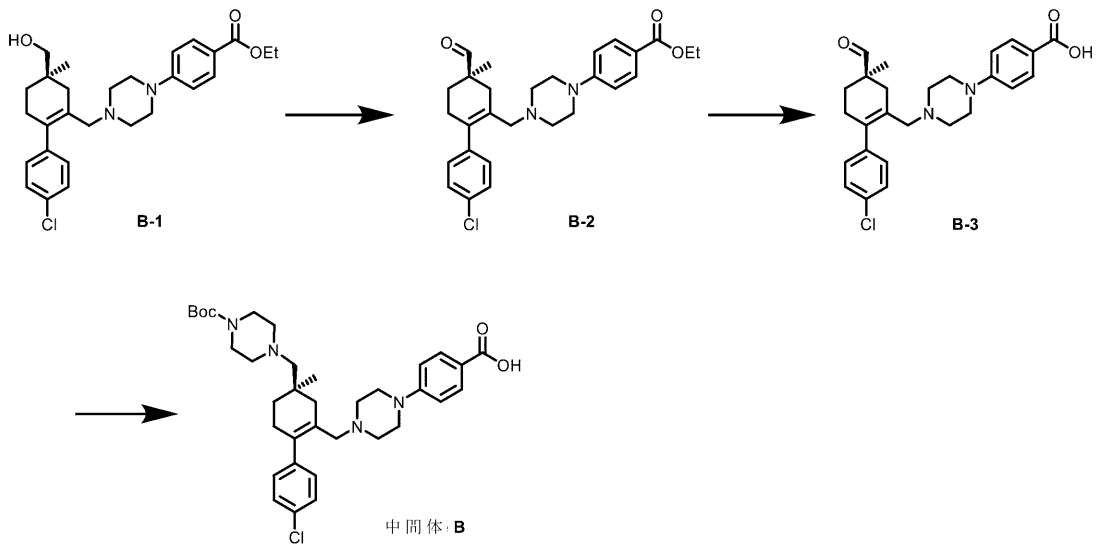
【０２０７】

４－（４－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸（中間体Ａ）の調製：Ａ－３（４００ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（４ｍＬ／４ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ・$Ｈ_{2}Ｏ$（１２９ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）溶液を添加し、次いで、４５℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、１０％のクエン酸水溶液でｐＨ＝５～６に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水および飽和ブライン水溶液で洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～７０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、中間体Ａ（３４０ｍｇ、収率８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）δ７．９８－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．０３－７．００（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．８１（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），３．３０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．５９－２．１３（ｍ，１４Ｈ），１．９７（ｄ，１Ｈ），１．６７－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６２３．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{35}Ｈ_{48}ＣｌＮ_{4}Ｏ_{4}^{+}$の計算値：６２３．３４。

【０２０８】

スキーム２：中間体Ｂの調製

【化１３４】



エチル（Ｒ）－４－（４－（（４’－クロロ－４－ホルミル－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾエート（Ｂ－２）の調製：調製は、出発材料としてＢ－１（３ｇ、６．２１ｍｍｏｌ）を用いた中間体Ａの調製における第１の工程に従って実行した。Ｂ－２（２．３ｇ）を収率７７％で得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．５６（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．０１－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．８７－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ

＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．８６（ｑ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７３－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．２６（ｍ，４Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８１．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{28}Ｈ_{34}ＣｌＮ_{2}Ｏ_{3}$$^{+}$の計算値：４８１．２３。

【０２０９】

（Ｒ）－４－（４－（（４’－クロロ－４－ホルミル－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸（Ｂ－３）の調製：Ｂ－２（２．３ｇ、４．７８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（２５ｍＬ／２５ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ・$Ｈ_{2}Ｏ$（６０２ｍｇ、１４．３５ｍｍｏｌ）の水（６ｍＬ）溶液を添加し、次いで、得られた混合物を４０℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、１０％のクエン酸水溶液でｐＨ＝５～６に調整した。沈殿物を濾過によって収集し、次いで、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、Ｂ－３（２．０ｇ、収率９２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_{4}$）δ９．５６（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．００－６．９５（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．４２（ｍ，４Ｈ），３．０４－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．６８（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４４－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．２１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４５３．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{26}Ｈ_{29}ＣｌＮ_{2}Ｏ_{3}$$^{+}$の計算値：４５２．９８。

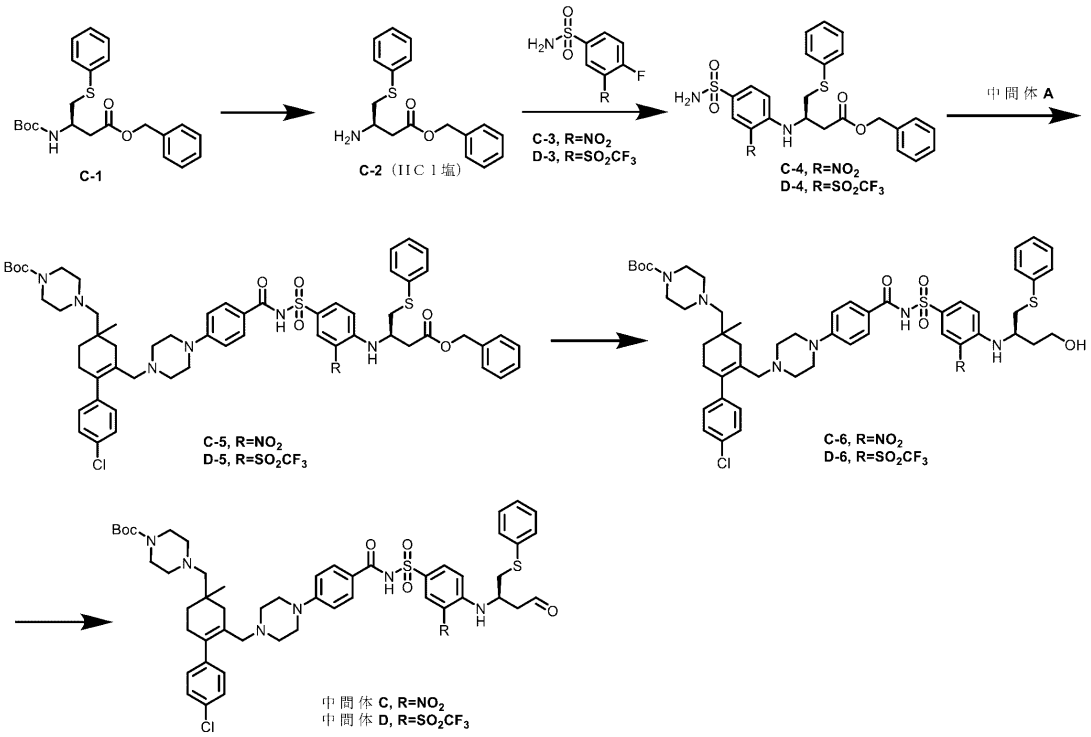
【０２１０】

（Ｒ）－４－（４－（（４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸（中間体Ｂ）の調製：ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（４６８ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）を、Ｂ－３（５００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、１－Ｂｏｃ－ピペラジン（６１６ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ）、およびＴＥＡ（７６８μＬ、５．５２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和$ＮＨ_{4}Ｃｌ$水溶液で洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～４０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、中間体Ｂ（５３０ｍｇ、収率７７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．９０－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．９１（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．４０（ｍ，４Ｈ），３．３７－３．３１（ｍ，４Ｈ），３．１０－３．００（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５３（ｍ，８Ｈ），２．４３－２．２３（ｍ，５Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７２－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｄｔ，Ｊ＝１１．６，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．０５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６２３．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{35}Ｈ_{48}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{4}Ｏ_{4}$$^{+}$の計算値：６２３．３４。

【０２１１】

スキーム３：中間体ＣおよびＤの調製

【化１３５】



ベンジル（Ｒ）－３－アミノ－４－（フェニルチオ）ブタノエート（Ｃ－２）の調製：ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ、１０ｍＬ）を、撹拌しながらＣ－１（１．０ｇ、２．４９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に添加した。室温で２時間撹拌した後、反応混合物を濃縮して、粗Ｃ－２（９５０ｍｇ）をＨＣｌ塩として得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３０２．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{17}Ｈ_{20}ＣｌＦ_{3}ＮＯ_{2}Ｓ^{+}$の計算値：３０２．１２。

【０２１２】

ベンジル（Ｒ）－３－（（２－ニトロ－４－スルファモイルフェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブタノエート（Ｃ－４）およびベンジル（Ｒ）－４－（フェニルチオ）－３－（（４－スルファモイル－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）ブタノエート（Ｄ－４）の調製：Ｃ－３またはＤ－３（１．０当量）を、Ｃ－２（１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（８．０当量）のＤＭＳＯ中溶液に添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$Ｎ_{4}Ｃｌ$水溶液で洗浄した。有機層を$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、それぞれＣ－４およびＤ－４を得た。Ｃ－４（１４０ｍｇ、二工程で収率５６％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７１－８．６５（ｍ，２Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．２５（ｍ，１０Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｑ，２Ｈ），４．８２（ｓ，２Ｈ），４．３１－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．９６（ｄｄ，Ｊ＝１６．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｄｄ，Ｊ＝１６．３，６．８Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５０２．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{23}Ｈ_{24}Ｎ_{3}Ｏ_{6}Ｓ_{2}^{+}$の計算値：５０２．１１。Ｄ－４（１．１ｇ、二工程で収率７５％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．２６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．２９（ｍ，８Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，１Ｈ），４．１９－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｄ

ｄ，Ｊ＝１６．５，６．６Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８９．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{24}Ｈ_{24}Ｎ_{2}Ｏ_{6}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：５８９．０７。

【０２１３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（（４－（４－（４－（（（（Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－４－オキソ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｃ－５）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－４－オキソ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｄ－５）の調製：Ｃ－４またはＤ－４（１．０当量）を、中間体Ａ（１．０当量）、ＤＭＡＰ（６．０当量）およびＥＤＣ（６．０当量）のＤＣＭ中混合物に添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和$ＮＨ_{4}Ｃｌ$水溶液で洗浄した。有機層を$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、それぞれＣ－５およびＤ－５を得た。

Ｃ－５（１３６ｍｇ、収率６２％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．８１（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．２０（ｍ，１２Ｈ），７．０４－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｑ，２Ｈ），４．３１－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，４Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８２（ｍ，４Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．４４－２．１１（ｍ，９Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４３（ｍ，１０Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１０６．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{58}Ｈ_{69}ＣｌＮ_{7}Ｏ_{9}Ｓ_{2}$$^{+}$の計算値：１１０６．４３。Ｄ－５（２２５ｍｇ、収率６５％）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１９３．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{59}Ｈ_{69}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{6}Ｏ_{9}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１１９３．３９

【０２１４】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｃ－６）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｄ－６）の調製：Ｃ－５またはＤ－５（１．０当量）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（５０ｍＬ／２．５ｍＬ）中溶液に、$ＮａＢＨ_{4}$（２０．０当量）を６時間かけて分割して添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。飽和$ＮＨ_{4}Ｃｌ$水溶液を添加し、混合物をＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を飽和$ＮＨ_{4}Ｃｌ$水溶液で洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、それぞれＣ－６およびＤ－６を得た。Ｃ－６（１１２ｍｇ、収率９１％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．８１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２

Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２７－７．１９（ｍ，３Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，３Ｈ），４．２０－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．２０（ｑｄ，Ｊ＝１４．１，５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．５７－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．４５－２．１１（ｍ，１１Ｈ），２．０１－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｔｄ，Ｊ＝１６．３，８．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５０－１．４４（ｍ，１０Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１００２．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{51}Ｈ_{65}ＣｌＮ_{7}Ｏ_{8}Ｓ_{2}$$^{+}$の計算値：１００２．４０。Ｄ－６（１８１ｍｇ、収率８８％）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０８９．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{52}Ｈ_{65}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{6}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１０８９．３７。

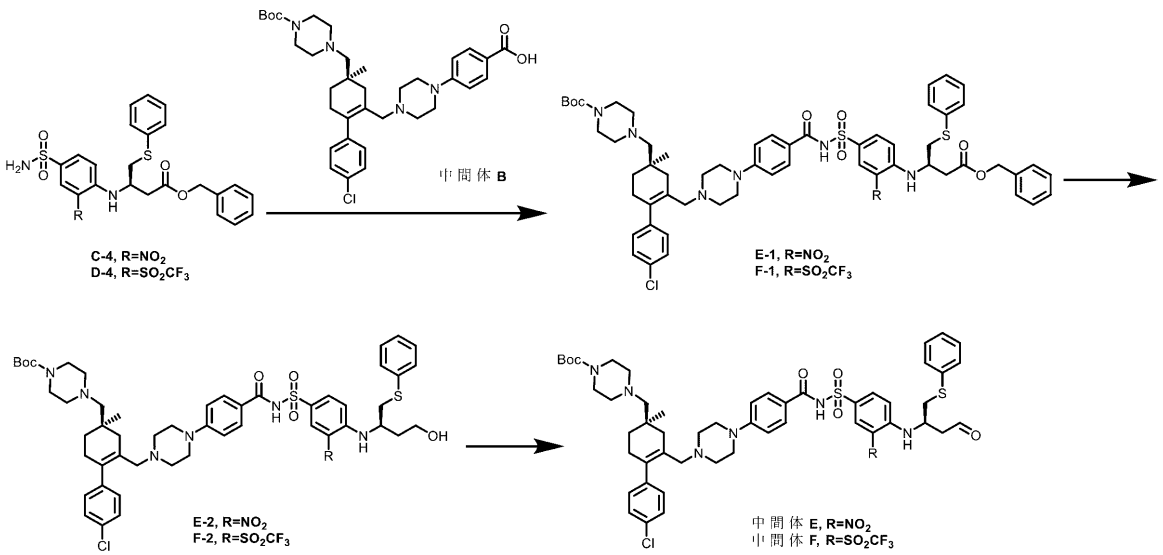
【０２１５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（３－ニトロ－４－（（（Ｒ）－４－オキソ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｃ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－オキソ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｄ）の調製：ＤＭＰ（２．０当量）を、化合物Ｃ－６またはＤ－６（１．０当量）のＥｔＯＡｃ中溶液に添加し、次いで、室温で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、それぞれ粗中間体Ｃおよび中間体Ｄを得て、これを次の工程で直接使用するか、またはフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。中間体Ｃ（８４ｍｇ、収率７５％）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０００．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{51}Ｈ_{63}ＣｌＮ_{7}Ｏ_{8}Ｓ_{2}$$^{+}$の計算値：１０００．３９。中間体Ｄ（１５５ｍｇ、収率８６％）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０８７．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{52}Ｈ_{63}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{6}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１０８７．３５。

【０２１６】

スキーム４：中間体ＥおよびＦの調製

【化１３６】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（

ベンジルオキシ）－４－オキソ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｅ－１）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－４－オキソ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｆ－１）の調製：Ｃ－４またはＤ－４（１．０当量）を、中間体Ｂ（１．０当量）、ＤＭＡＰ（６．０当量）およびＥＤＣ（６．０当量）のＤＣＭ中混合物に添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、それぞれＥ－１およびＦ－１を得た。Ｅ－１（１５０ｍｇ、収率８４％）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１０６．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{58}H_{69}ClN_7O_9S_2^+$の計算値：１１０６．４３。Ｆ－１（２２０ｍｇ、収率５７％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３８－７．２６（ｍ，１０Ｈ），７．０４－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１９－５．０６（ｍ，２Ｈ），４．１７－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３８（ｍ，４Ｈ），３．２９（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．２０－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．７６（ｍ，４Ｈ），２．５２（ｓ，４Ｈ），２．４５－２．３４（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．１２（ｍ，５Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，１０Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１９３．４；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{59}H_{69}ClF_3N_6O_9S_3^+$の計算値：１１９３．３９。

【０２１７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｅ－２）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｆ－２）の調製：Ｅ－１またはＦ－１（１．０当量）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（５０ｍＬ／２．５ｍＬ）中溶液に、$NaBH_4$（２０．０当量）を分割して６時間にわたって添加し、次いで、室温で一晩撹拌した。反応混合物に飽和NH_4Cl水溶液を添加し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、それぞれＥ－２およびＦ－２を得た。Ｅ－２（９９ｍｇ、収率７３％）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１００２．３；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{51}H_{65}ClN_7O_8S_2^+$の計算値：１００２．４０。Ｆ－２（１６８ｍｇ、収率６６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．７６－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．１７（ｍ，７Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｓ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，１Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝３６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４０（ｓ，５Ｈ），３．２８（ｓ

，４Ｈ），３．１８－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．３６（ｍ，９Ｈ），２．３６－２．０８（ｍ，５Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｓ，１Ｈ），１．６８－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０８９．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{52}$Ｈ$_{65}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１０８９．３７。

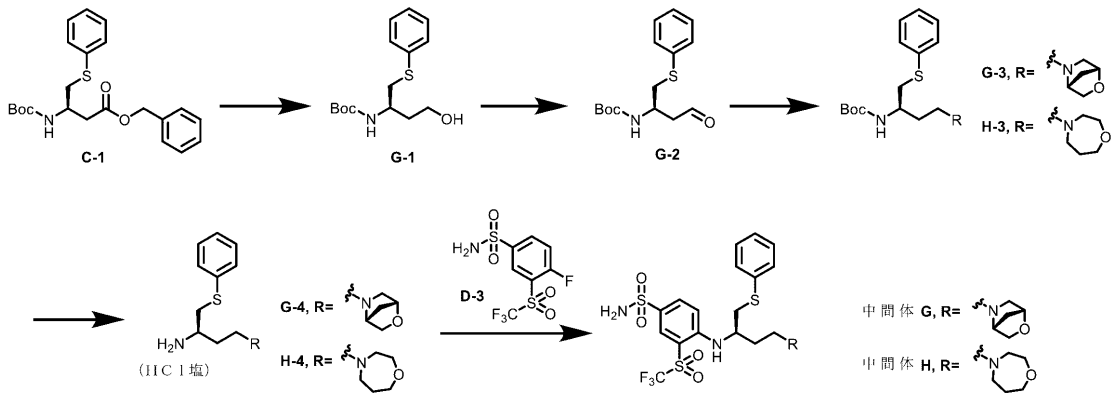
【０２１８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（４Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－２－（（４－（４－（（（３－ニトロ－４－（（（Ｒ）－４－オキソ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－［１，１’－ビ（シクロヘキサン）］－１，１’，５’－トリエン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｅ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（（（４Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－２－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－オキソ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－［１，１’－ビ（シクロヘキサン）］－１，１’，５’－トリエン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体Ｆ）の調製：ＤＭＰ（２．０当量）を、化合物Ｅ－２またはＦ－２（１．０当量）のＥｔＯＡｃ中溶液に添加し、次いで、室温で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗中間体Ｅおよび中間体Ｆを得、これを次の工程で直接使用するか、またはフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。中間体Ｅ（１７１ｍｇ、粗生成物）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０００．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{51}$Ｈ$_{63}$ＣｌＮ$_{7}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０００．３９。中間体Ｆ（９０ｍｇ、収率５５％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．７４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄｄ，Ｊ＝５．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｔｄ，Ｊ＝９．５，８．７，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．２２（ｍ，６Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝１９．９，８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｄｄ，Ｊ＝９．４，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，４Ｈ），３．３５－３．２６（ｍ，４Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．４１（ｍ，９Ｈ），２．３７－２．１５（ｍ，５Ｈ），２．０５－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，１０Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０８７．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{52}$Ｈ$_{63}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１０８７．３５。

【０２１９】

スキーム５：中間体ＧおよびＨの調製

【化１３７】



ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－ヒドロキシ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル

）カルバメート（Ｇ－１）の調製：Ｃ－１（２．７ｇ、６．７２４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（５０ｍＬ／５ｍＬ）中溶液に、$NaBH_4$（１．４９ｇ、４０．３５ｍｍｏｌ）を分割して６時間にわたって添加添加した。次いで、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液を添加し、混合物をＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～７０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、Ｇ－１（１．６ｇ、収率８０％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ（ｐｐｍ）：７．４３－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，１Ｈ），４．８４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｓ，１Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），３．２２－２．９８（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２９８．１；$[M+H]^+C_{15}H_{24}NO_3S^+$の計算値：２９８．１５。

【０２２０】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－オキソ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（Ｇ－２）の調製：ＤＭＰ（２．０８ｇ、４．９０ｍｍｏｌ）を、Ｇ－１（１．０８ｇ、３．６３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）中溶液に添加し、室温で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～７０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、Ｇ－２（１．０ｇ、収率９３％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．７１（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｓ，１Ｈ），３．３３－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７２（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２９６．１；$[M+H]^+C_{15}H_{22}NO_3S^+$の計算値：２９６．１３。

【０２２１】

ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（Ｇ－３）およびｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（Ｈ－３）の調製：$NaBH(OAc)_3$（１．２当量）を、Ｇ－２（１当量）およびアミン（１．１当量）のＤＣＭ中溶液に添加し、次いで、室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０％～１００％のＥｔＯＡｃ、次いでＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、それぞれＧ－３およびＨ－３を得た。Ｇ－３（３６０ｍｇ，５６％）：^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ７．４４（ｄ，２Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄ，１Ｈ），３．８１－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．０９（ｍ，４Ｈ），３．０９－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０１（ｍ，３Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３７９．２；$[M+H]^+C_{20}H_{31}N_2O_3S^+$の計算値：３７９．２０。Ｈ－３（７６０ｍｇ、収率９８％）：^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｔ，２Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．５９－２．５２（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．７４－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３８１．４；$[M+H]^+C_{20}H_{33}N_2O_3S^+$の計算値：３８１．２２。

【０２２２】

（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－アミンヒドロクロリド（Ｇ－４）および（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－アミン（Ｈ－４）の調製：ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ）を、Ｇ－３またはＨ－３のＤＣＭ中溶液に添加し、次いで、室温で１時間撹拌し、反応混合物を濃縮して、それぞれＧ－４およびＨ－４を得、これを次の工程で直接使用した。Ｇ－４（３５０ｍｇ、定量的収率）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２７９．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$C_{15}H_{23}N_{2}OS^{+}$の計算値：２７９．１５。Ｈ－４（７５０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２８１．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$C_{15}H_{25}N_{2}OS^{+}$の計算値：２８１．１７。

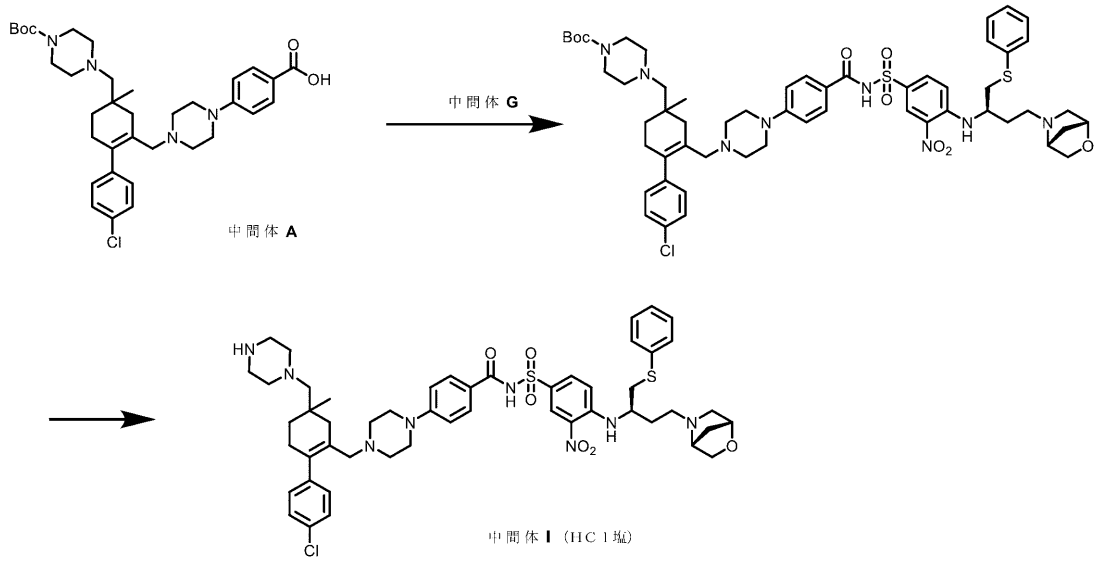
【０２２３】

４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼンスルホンアミド（中間体Ｇ）および（Ｒ）－４－（（４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼンスルホンアミド（中間体Ｈ）の調製：Ｄ－３（１．０当量）を、Ｇ－４またはＨ－４（１．２当量）およびＤＩＰＥＡ（８．０当量）のＤＭＳＯ中溶液に添加し、次いで、室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NH_{4}Cl$水溶液で洗浄した。有機層を$Na_{2}SO_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０％～１００％のＥｔＯＡｃ、次いでＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、それぞれ中間体Ｇまたは中間体Ｈを得た。中間体Ｇ（４８０ｍｇ、二工程で収率８９％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－d_{4}）δ８．１５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｓ，１Ｈ），４．１４－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｓ，１Ｈ），３．３０（ｄｄ，１Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７５－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，１．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６６．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$C_{22}H_{27}F_{3}N_{3}O_{5}S_{3}^{+}$の計算値：５６６．１１。中間体Ｈ（９００ｍｇ、二工程で収率８３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｓ，２Ｈ），４．０１－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７３－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．１４－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６７（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６８．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$C_{22}H_{29}F_{3}N_{3}O_{5}S_{3}^{+}$の計算値：５６８．１２。

【０２２４】

スキーム６：中間体Ｉの調製

【化１３８】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｉ－１）の調製：中間体Ｇ（３６ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）を、中間体Ａ（４０ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（６２ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（３９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中混合物に添加した。得られた反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、Ｉ－１（３９ｍｇ、収率５２％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．８，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０６－６．９７（ｍ，３Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１３－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．９４－２．７９（ｍ，３Ｈ），２．７８－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４７（ｍ，４Ｈ），２．４２（ｓ，４Ｈ），２．３６－２．０４（ｍ，６Ｈ），２．０３－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，１０．９，８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５１－１．４１（ｍ，１０Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１７０．４；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{57}H_{72}ClF_3N_7O_8S_3^+$の計算値：１１７０．４２。

【０２２５】

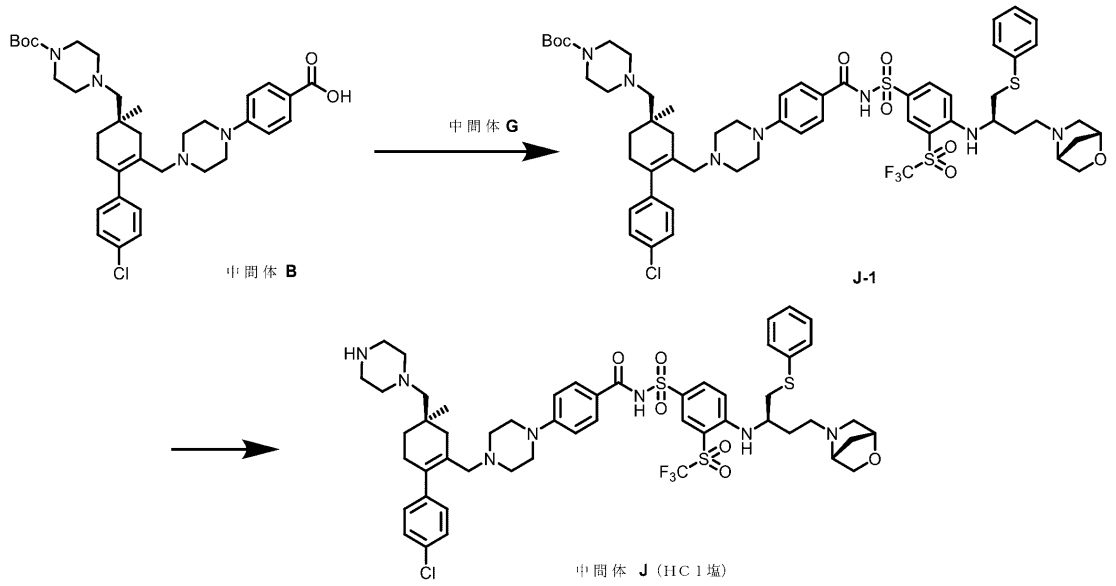
Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（中間体Ｉ）の調製：ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ、１ｍＬ）を、化合物Ｉ－１（３９ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液に添加した

。室温で２時間撹拌した後、反応混合物を濃縮して、粗中間体Ｉ（３７ｍｇ、定量的収率）を得て、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０７０．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{52}Ｈ_{64}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{6}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１０７０．３７。

【０２２６】

スキーム７：中間体Ｊの調製

【化１３９】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｊ－１）の調製：中間体Ｇ（９１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を、中間体Ａ（１００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１５４ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（９８ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７ｍＬ）中混合物に添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和$ＮＨ_{4}Ｃｌ$水溶液で洗浄した。有機層を$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、Ｉ－１（１５７ｍｇ、収率８４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３５（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０９－８．０２（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．１４－７．０４（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝９．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｓ，１Ｈ），４．０５－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１６－３．０１（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７６（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．４６（ｍ，４Ｈ），２．４６－２．３６（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．１１（ｍ，５Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ，１０Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１７０．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{57}Ｈ_{72}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１１７０．４２。

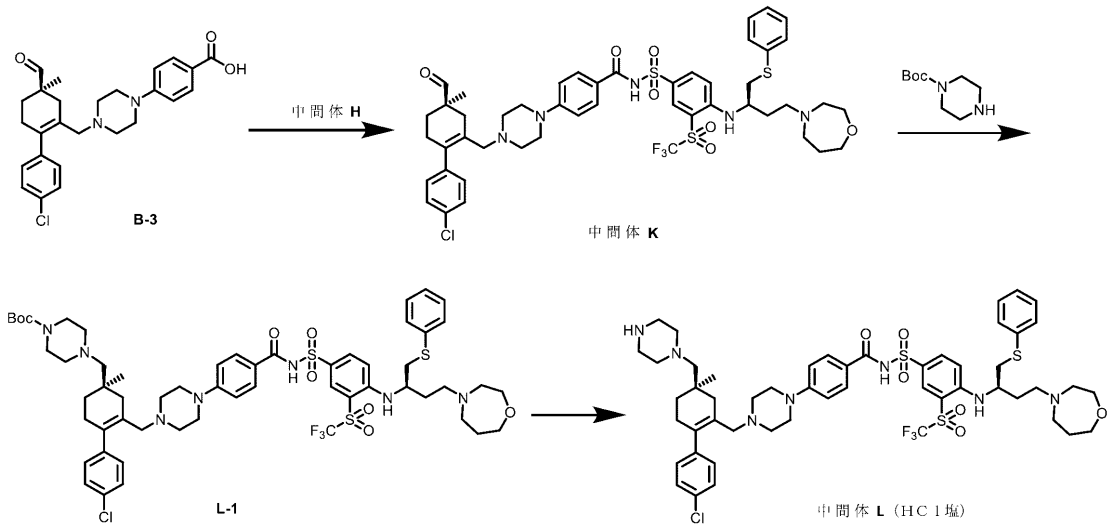
【０２２７】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（中間体Ｊ）の調製：ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ、４ｍＬ）を、Ｊ－１（１００ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中溶液に添加した。室温で２時間撹拌した後、反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルを用いて研和し、次いで、真空下で乾燥して、中間体Ｊ（１０３ｍｇ、定量的収率）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０７０．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{52}$Ｈ$_{64}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１０７０．３７。

【０２２８】

スキーム８：中間体ＫおよびＬの調製

【化１４０】



Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－ホルミル－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（中間体Ｋ）の調製：中間体Ｈ（２５０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を、Ｂ－３（２００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（４２４ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（２６９ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中混合物に添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和Ｎ$_{4}$Ｃｌ水溶液で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、中間体Ｋ（２９０ｍｇ、収率６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ９．５４（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８２－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．３５－３．２６（ｍ，４Ｈ），３．１６－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．５８（ｍ，８Ｈ），２．５１－２．２５（ｍ，７Ｈ），２．１５－１．８７（ｍ，６Ｈ），１．８６－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．１６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１００２．３；［Ｍ＋Ｈ］

$^{+}C_{48}H_{56}ClF_3N_5O_7S_3^{+}$の計算値：１００２．３０。

【０２２９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｌ－１）の調製：$NaBH(OAc)_3$（１０６ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を、中間体Ｋ（２５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、１－Ｂｏｃ－ピペラジン（２３１ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２０８μＬ、１．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中溶液に添加し、次いで、室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、Ｌ－１（２４０ｍｇ、収率８２％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．３７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，２Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，２Ｈ），６．８１－６．７６（ｍ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．４２（ｓ，４Ｈ），３．３５－３．２４（ｍ，４Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．５９（ｍ，８Ｈ），２．５２（ｓ，４Ｈ），２．４５－２．３５（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．２０（ｍ，４Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．８８（ｍ，４Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １１７２．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}C_{57}H_{74}ClF_3N_7O_8S_3^{+}$の計算値：１１７２．４４。

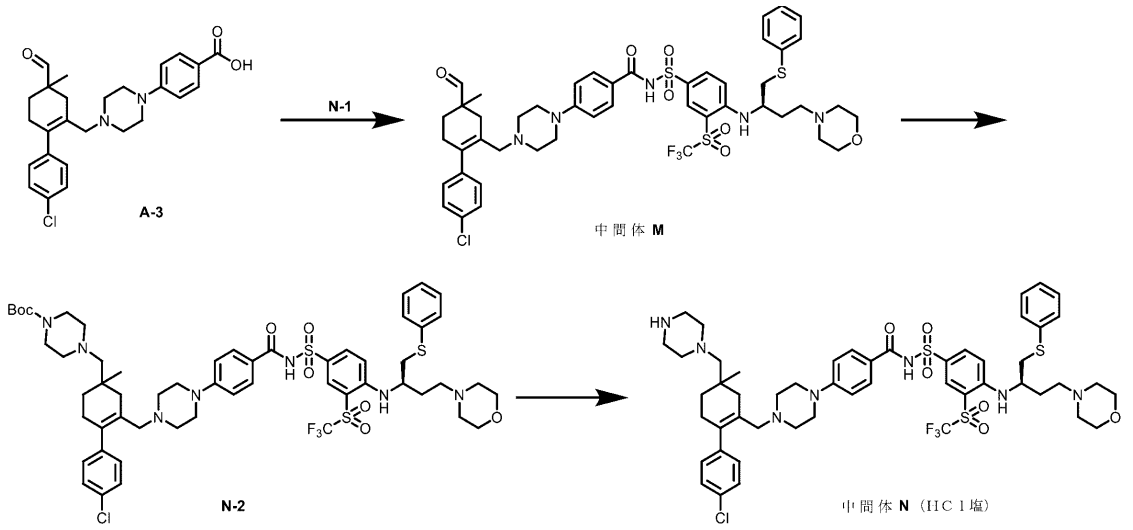
【０２３０】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（中間体Ｌ）の調製：ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ、４ｍＬ）を、Ｌ－１（２４０ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中撹拌溶液に添加した。室温で２時間撹拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣をジエチルエーテルを用いて研和し、真空下で乾燥させて中間体Ｌ（２２７ｍｇ、定量的収率）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １０７２．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}C_{52}H_{66}ClF_3N_7O_6S_3^{+}$の計算値：１０７２．３９。

【０２３１】

スキーム９：中間体ＭおよびＮの調製

【化１４１】



４－（４－（（４’－クロロ－４－ホルミル－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド（中間体Ｍ）の調製：Ｎ－１（１．３６ｇ、２．４５ｍｍｏｌ）を、Ａ－３（１．２ｇ、２．６５ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１．５ｇ、１２．２７ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ（２．３５ｇ、１２．２７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中混合物に添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～５％のＭｅＯＨ）によって精製して、中間体Ｍ（１．９ｇ、収率７２％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．５４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．６１（ｍ，６Ｈ），３．３２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１２（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），２．６９（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５３－２．２７（ｍ，１０Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ９８８．３；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{47}H_{54}ClF_3N_5O_7S_3^+$の計算値：９８８．２８。

【０２３２】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｎ－２）の調製：$NaBH(OAc)_3$（１１３ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を、中間体Ｍ（３５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、１－Ｂｏｃ－ピペラジン（７９ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２４６μＬ、１．７７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中溶液に部分的に添加し、次いで、室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層を$NaSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、Ｎ－２（３２０ｍｇ、収率８１％）を

得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．４２（ｓ，４Ｈ），３．２９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１２（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．５８－２．２７（ｍ，１７Ｈ），２．２７－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７５－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１５８．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{56}$Ｈ$_{72}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１１５８．４２。

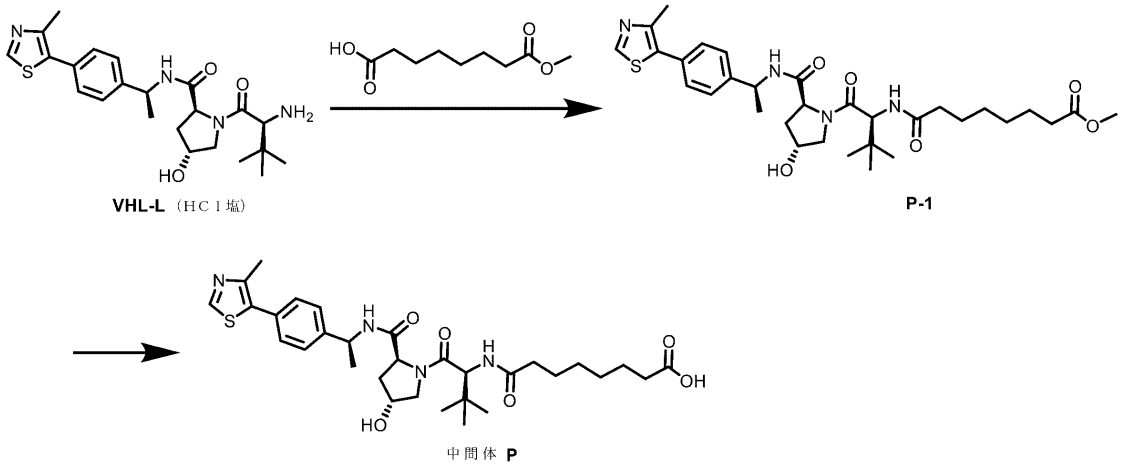
【０２３３】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（中間体Ｎ）の調製：ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ、５ｍＬ）を、Ｎ－２（３２０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中撹拌溶液に添加した。室温で２時間撹拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣をジエチルエーテルを用いて研和し、真空下で乾燥させて、中間体Ｌ（３０５ｍｇ、定量的収率）をＨＣｌ塩として得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０５８．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{51}$Ｈ$_{64}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１０５８．３７。

【０２３４】

スキーム１０：中間体Ｐの調製

【化１４２】



メチル８－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－８－オキソオクタノエート（Ｐ－１）の調製：ＶＨＬリガンド（ＶＨＬ－Ｌ、１．０ｇ、２．０８ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）およびＴＥＡ（１．４５ｍＬ、１０．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液を、８－メトキシ－８－オキソオクタン酸（４６９ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．２ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、水および飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液で洗浄した。有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラ

ムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、Ｐ－１（８２０ｍｇ、収率６４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，２Ｈ），６．１９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，３．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５７－２．４９（ｍ，５Ｈ），２．３１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｑｄ，Ｊ＝８．１，６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３７－１．２８（ｍ，４Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６１５．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{32}$Ｈ$_{47}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{6}$Ｓ$^{+}$の計算値：６１５．３２。

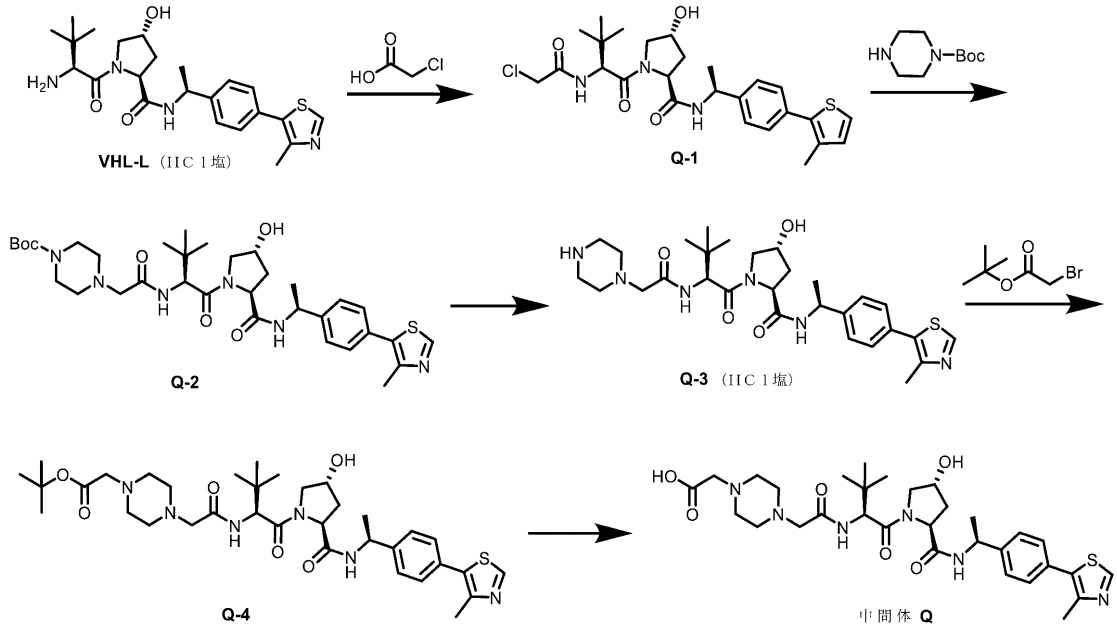
【０２３５】

８－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－８－オキソオクタン酸（中間体Ｐ）の調製：Ｐ－１（８２０ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（５ｍＬ／５ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（１６８ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）の水（２ｍＬ）溶液を添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。応混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ＝３～４に調整した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、次いで、真空下で乾燥させて、中間体Ｐ（７３０ｍｇ、収率９１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９９（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，２Ｈ），４．９２（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５７（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１４－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，４Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６０１．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{31}$Ｈ$_{45}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{6}$Ｓ$^{+}$の計算値：６０１．３１

【０２３６】

スキーム１１：中間体Ｑの調製

【化１４３】



（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－クロロアセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（Ｑ－１）の調製：２－クロロ酢酸（２９４ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．５８ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）、ＶＨＬ－Ｌ（１ｇ、２．０８ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）およびＴＥＡ（１．７４ｍＬ、１２．４７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）中溶液を室温で３時間撹拌した。反応混合物を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、Ｑ－１（８７０ｍｇ、収率８１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．５２（ｍ，２Ｈ），４．１０－４．０３（ｍ，２Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７６－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．５１（ｍ，４Ｈ），２．０９－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５２１．２；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{25}H_{34}ClN_4O_4S^+$の計算値：５２１．２０。

【０２３７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｑ－２）の調製：Ｑ－１（３８０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（５０７μＬ、２．９２ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（２０３ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）中溶液を室温で３日間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、Ｑ－２（５００ｍｇ、定量的収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，２Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），

４．５３（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．４２（ｍ，４Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．６２－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．４８（ｍ，４Ｈ），２．１２－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４６（ｍ，１２Ｈ），１．０９（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６７１．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{34}Ｈ_{51}Ｎ_{6}Ｏ_{6}Ｓ^{+}$の計算値：６７１．３６。

【０２３８】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（２－（ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（Ｑ－３）の調製：ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ、５ｍＬ）を、Ｑ－２（５００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に添加した。室温で２時間撹拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣をジエチルエーテルを用いて研和し、真空下で乾燥させて、Ｑ－３（５７０ｍｇ、定量的収率）をＨＣｌ塩として得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７１．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{29}Ｈ_{43}Ｎ_{6}Ｏ_{4}Ｓ^{+}$の計算値：５７１．３１。

【０２３９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（Ｑ－４）の調製：Ｑ－３（５７０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．３１ｍＬ、７．５１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（５４９ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和$Ｎ_{4}$Ｃｌ水溶液で洗浄した。有機層を$Ｎａ_{2}Ｓ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、Ｑ－４（３９０ｍｇ、３工程で収率７８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，２Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２０－２．９９（ｍ，５Ｈ），２．７９－２．５７（ｍ，９Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．４８（ｍ，１２Ｈ），１．０９（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６８５．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{35}Ｈ_{53}Ｎ_{6}Ｏ_{6}Ｓ^{+}$の計算値：６８５．３７。

【０２４０】

２－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（中間体Ｑ）の調製：ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ、１０ｍＬ）を、Ｑ－４（３９０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルを用いて研和し、沈殿を濾過により収集し、真空下で乾燥させて中間体Ｑ（３５２ｍｇ、収率９８％）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６２９．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{31}Ｈ_{45}Ｎ_{6}Ｏ_{6}Ｓ^{+}$の計算値：６２９．３１。

【０２４１】

表１の化合物の調製

一般手順Ａ

工程１：ハロゲン化物エステル（１．０当量）、１－Ｂｏｃ－ピペラジン（１．２当量）およびＤＩＰＥＡ（３．０当量）またはK_2CO_3（１．５当量）のＤＭＦまたはＤＭＳＯ中混合物を５０℃～１２０℃で一晩加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、水で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、対応するエステル中間体を得た。

【０２４２】

工程２：工程１からのエステル中間体（１．０当量）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ中溶液に、ＬｉＯＨ・ＯＨ（５当量）の水溶液を添加し、次いで、４０℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、１０％のクエン酸水溶液でｐＨ＝５～６に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、対応するカルボン酸中間体を得た。

【０２４３】

工程３：アミン（１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（５．０当量）のＤＭＦ中溶液を、工程２からのカルボン酸中間体（１．０当量）およびＨＡＴＵ（１．２当量）のＤＭＦ中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、対応するアミド中間体を得た。

【０２４４】

工程４：工程３からのアミド中間体のＤＣＭ中溶液に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ）を添加した。得られた混合物を室温で１～２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗ピペラジン中間体をＨＣｌ塩として得、これを次の工程で直接使用した。

【０２４５】

工程５：アルデヒド（１．０当量）、工程４からのピペラジン中間体（１．２～１．６当量）、ＴＥＡ（２０．０当量）および$NaBH(OAc)_3$（２．０当量）のＤＣＥ中懸濁液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、対応する最終生成物を得た。

【０２４６】

一般手順Ｂ

アジド（１．０当量）およびアルキン（１．０当量）のＴＨＦ／ｔ－ＢｕＯＨ／H_2O中溶液に、Ｖｃ－Ｎａ（０．０５当量）および$CuSO_4$（０．０５当量）を添加し、次いで、得られた混合物を５０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、所望の化合物を得た。

【０２４７】

一般手順Ｃ

工程１：アミン（１当量）、ハロゲン化物（１．１当量）および塩基（２当量）のＤＭＦ中混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、次いで、水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルエステル中間体を得た。

【０２４８】

工程２：工程１からのｔｅｒｔ－ブチルエステル中間体（１．０当量）のＤＣＭ中溶液に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ）を添加し、次いで、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して粗カルボン酸中間体を得、これを次の工程で直接使用した。

【０２４９】

工程３：ＶＨＬ－Ｌ（１当量、ＨＣｌ塩）およびＴＥＡ（５当量）のＤＣＭ中溶液を、工程２からのカルボン酸中間体（１当量）、ＴＥＡ（５当量）およびＨＡＴＵ（１．１当量）のＤＣＭ中溶液に添加した。得られた混合物を室温で７時間撹拌した。反応混合物を

飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチルエステル中間体を得た。

【０２５０】

工程４：工程３からのエチルエステル中間体（１．０当量）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ中溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（３．０～５．０当量）の水溶液を添加し、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、１０％のクエン酸水溶液でｐＨ＝５～６に調整した。沈殿物を濾過によって収集し、次いで、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、カルボン酸中間体を得た。

【０２５１】

工程５：工程４からのカルボン酸中間体（１当量）、ＨＡＴＵ（１．１当量）、中間体Ｎ（１当量、ＨＣｌ塩）およびＴＥＡ（１０当量）のＤＭＦ中溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、所望の化合物を得た。

【０２５２】

一般手順Ｄ

工程１：Ｇ－２（１．０当量）、アミン（１．２当量）および$NaBH(OAc)_3$（２．０当量）のＤＣＭ中懸濁液を室温で３時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｂｏｃ－アミン中間体を得た。

【０２５３】

工程２：工程１からのＢｏｃ－アミン中間体（１．０当量）のＤＣＭ中溶液に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ）を添加し、次いで、室温で１～２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、対応するアミン中間体をＨＣｌ塩として得、これを次の工程で直接使用した。

【０２５４】

工程３：工程２からのアミン中間体（１．０当量、ＨＣｌ塩）、ＤＩＰＥＡ（８．０当量）および４－フルオロ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼンスルホンアミドまたは４－フルオロ－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（１．０当量）のＤＭＳＯ中溶液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、スルホンアミド中間体を得た。

【０２５５】

工程４：中間体ＡまたはＢ（１．０当量）、ＤＭＡＰ（５．０当量）およびＥＤＣ（５．０当量）のＤＣＭ中溶液に、工程３からのスルホンアミド中間体（１．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｂｏｃ－アミン中間体を得た。

【０２５６】

工程５：工程４からのＢｏｃ－アミン中間体（１．０当量）のＤＣＭ中溶液に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ）を添加し、次いで、室温で１～２時間撹拌した。反応混合物を濃縮してアミンＨＣｌ塩中間体を得、これを次の工程で直接使用した。

【０２５７】

工程６：工程５からのアミンＨＣｌ塩（１．０当量）およびＴＥＡ（８．０当量）のＤＣＭ（またはＤＭＦ）中溶液を、中間体Ｐ（１．２当量）およびＨＡＴＵ（１．５当量）のＤＣＭ（またはＤＭＦ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した（またはＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NHCl_4$水溶液で洗浄した）。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、所望の化合物を得た。

【０２５８】

一般手順Ｅ

工程１：カルボン酸（１．０当量）、ＤＭＡＰ（５．０当量）およびＥＤＣ（５．０当量）のＤＣＭ中溶液に、スルホンアミド（１．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｂｏｃ保護基を有する対応するＮ－アシル－スルホンアミド中間体を得た。

【０２５９】

工程２：工程１からの中間体（１．０当量）のＤＣＭ中溶液に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ）を添加し、次いで、室温で１～２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、対応するアミン－ＨＣｌ塩中間体を得、これを次の工程で直接使用した。

【０２６０】

工程３：工程２からのアミン－ＨＣｌ塩中間体（１．０当量）およびＴＥＡ（８．０当量）のＤＣＭ（またはＤＭＦ）中溶液を、カルボン酸（１．２当量）およびＨＡＴＵ（１．５当量）のＤＣＭ（またはＤＭＦ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した（またはＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NHCl_4$水溶液で洗浄した）。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、所望の化合物を得た。

【０２６１】

一般的手順Ｆ

工程１：アルデヒド（１．０当量）、アミン（１．２～１．５当量）、ＴＥＡ（３．０～５．０当量）および$NaBH(OAc)_3$（２．０当量）のＤＣＭ中懸濁液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチルエステル中間体を得た。

【０２６２】

工程２：工程１からのエチルエステル中間体（１．０当量）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ中溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（３．０～５．０当量）の水溶液を添加し、次いで、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、１０％のクエン酸水溶液でｐＨ＝５～６に調整した。沈殿物を濾過によって収集し、次いで、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、対応するカルボン酸中間体を得た。

【０２６３】

工程３：工程２からのカルボン酸中間体（１．０当量）、ＤＭＡＰ（５．０当量）およびＥＤＣ（５．０当量）のＤＣＭ中溶液に、スルホンアミド（１．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｂｏｃ保護中間体を得た。

【０２６４】

工程４：工程３からの中間体（１．０当量）のＤＣＭ中溶液に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ）を添加し、次いで、室温で１～２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗アミン－ＨＣｌ塩を得、これを次の工程で直接使用した。

【０２６５】

工程５：工程４からのアミン－ＨＣｌ塩（１．０当量）およびＴＥＡ（８．０当量）のＤＣＭ（またはＤＭＦ）中溶液を、カルボン酸（１．２当量）およびＨＡＴＵ（１．５当量）のＤＣＭ（またはＤＭＦ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した（またはＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NHCl_4$水溶液で洗浄した）。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、所望の化合物を得た。

【０２６６】

一般的手順Ｇ

工程１：アルデヒド（１．０当量）、アミン（１．２～１．５当量）、ＴＥＡ（３．０

～５．０当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２．０当量）のＤＣＭ中懸濁液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｂｏｃ保護基を有する対応する還元的アミノ化生成物を得た。

【０２６７】

工程２：工程１からの生成物（１．０当量）のＤＣＭ中溶液に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ）を添加し、次いで、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、対応するアミン－ＨＣｌ塩中間体を得、これを次の工程で直接使用した。

【０２６８】

工程３：工程２からの粗アミン－ＨＣｌ塩（１．０当量）およびＴＥＡ（８．０当量）のＤＣＭ（またはＤＭＦ）中溶液を、中間体Ｐ（１．２当量）およびＨＡＴＵ（１．５当量）のＤＣＭ（またはＤＭＦ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で洗浄した（またはＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮＨＣｌ$_4$水溶液で洗浄した）。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、所望の化合物を得た。

【０２６９】

一般的手順Ｈ

アミン（１．０当量、ＨＣｌ塩）およびＴＥＡ（８．０当量）のＤＣＭ（またはＤＭＦ）中溶液を、酸（１．２当量）およびＨＡＴＵ（１．５当量）のＤＣＭ（またはＤＭＦ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で洗浄した（またはＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮＨＣｌ$_4$水溶液で洗浄した）。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、所望の化合物を得た。

【０２７０】

一般的手順Ｊ

工程１：アミンヒドロクロリド（１．０当量）、ＤＩＰＥＡ（８．０当量）および４－フルオロ－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼンスルホンアミドまたは４－フルオロ－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（１．０当量）のＤＭＳＯ中溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、スルホンアミド中間体を得た。

【０２７１】

工程２：中間体ＡまたはＢ（１．０当量）、ＤＭＡＰ（５．０当量）およびＥＤＣ（５．０当量）のＤＣＭ中溶液に、工程１からのスルホンアミド中間体（１．０当量）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、水および飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｂｏｃ保護基を有する対応するＮ－アシル－スルホンアミドを得た。

【０２７２】

工程３：工程２からの生成物（１．０当量）のＤＣＭ中溶液に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ）を添加し、次いで、室温で１～２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗アミン－ＨＣｌ塩中間体を得、これを次の工程で直接使用した。

【０２７３】

工程４：工程３からのアミン－ＨＣｌ塩（１．０当量）およびＴＥＡ（８．０当量）のＤＣＭ（またはＤＭＦ）中溶液を、中間体Ｐ（１．２当量）およびＨＡＴＵ（１．５当量）のＤＣＭ（またはＤＭＦ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で洗浄した（またはＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮＨＣｌ$_4$水溶液で洗浄した）。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、所望の化合物を得た。

【０２７４】

一般的手順Ｋ

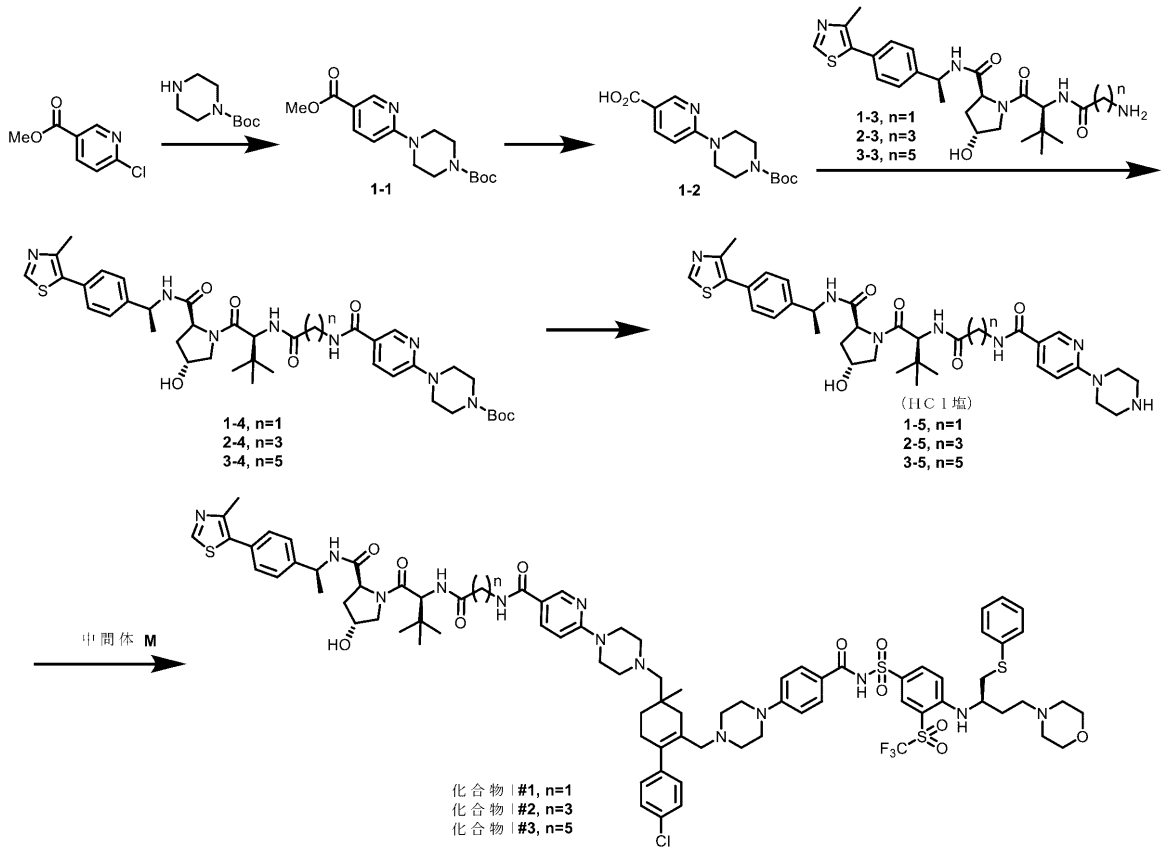
アミン（２．０当量）、ＴＥＡ（８．０当量）、アルデヒド（１．０当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２．０当量）のＤＣＭ中混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、所望の化合物を得た。

【実施例１】

【０２７５】

化合物＃１～３の調製

【化１４４】



化合物＃１～３を、一般手順Ａに従って調製した。

【０２７６】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（メトキシカルボニル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１－１）（８９０ｍｇ、収率９５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．８２（ｄｄ，Ｊ＝２．３，０．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．７４－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３２２．３；［Ｍ＋Ｈ］$^+$Ｃ$_{16}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_3$Ｏ$_4$$^+$の計算値：３２２．１８。

【０２７７】

６－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ニコチン酸（１－２）（２６６ｍｇ、収率９３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．６４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３０８．２；［Ｍ＋Ｈ］$^+$Ｃ$_{15}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_3$Ｏ$_4$$^+$の計算値：３０８．１６。

【０２７８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロ

キシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１－４）（１８ｍｇ、収率５７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｓ，４Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７１－３．６１（ｍ，５Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．０Ｈｚ，４Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．２，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５２（ｄ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７９１．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{40}Ｈ_{55}Ｎ_{8}Ｏ_{7}Ｓ^{+}$の計算値＋：７９１．３９

【０２７９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（（４－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２－４）：（１７ｍｇ、収率５５％）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８１９．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{42}Ｈ_{59}Ｎ_{8}Ｏ_{7}Ｓ^{+}$の計算値：８１９．４２。

【０２８０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３－４）：（１９ｍｇ、収率６１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝６．７，３．９Ｈｚ，５Ｈ），３．５２（ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．０Ｈｚ，４Ｈ），３．４０（ｑｄ，Ｊ＝６．８，３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１８（ｍ，３Ｈ），２．１３－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．６５（ｄｑ，Ｊ＝１４．１，７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５１－１．４５（ｍ，１２Ｈ），１．３７（ｐ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８４７．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{44}Ｈ_{63}Ｎ_{8}Ｏ_{7}Ｓ^{+}$の計算値：８４７．４５。

【０２８１】

Ｎ－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－（ピペラジン－１－イル）ニコチンアミドヒドロクロリド（１－５）：（１６ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６９１．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

$C_{35}H_{47}N_8O_5S^+$の計算値：６９１．３４。
【０２８２】
Ｎ－（４－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）－６－（ピペラジン－１－イル）ニコチンアミドヒドロクロリド（２－５）：（１８ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７１９．２；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{37}H_{51}N_8O_5S^+$の計算値：７１９．３７。
【０２８３】
Ｎ－（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）－６－（ピペラジン－１－イル）ニコチンアミドヒドロクロリド（３－５）：（１７ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７４７．６；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{39}H_{55}N_8O_5S^+$の計算値：７４７．４０。
【０２８４】
６－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ニコチンアミド（化合物＃１）（７．３ｍｇ、収率２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝３３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，６Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．７５（ｄ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．７０－３．５０（ｍ，１０Ｈ），３．２３（ｓ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｑ，Ｊ＝１２．６，１２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７２－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．１６（ｍ，２１Ｈ），２．１０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７１－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），１．００（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６６２．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{82}H_{100}ClF_3N_{13}O_{11}S_4^+$の計算値：１６６２．６２。
【０２８５】
６－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（４－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－

オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）ニコチンアミド（化合物＃２）（４．７ｍｇ、収率２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５７－８．５１（ｍ，１Ｈ），８．３６－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，２Ｈ），７．４６－７．３３（ｍ，６Ｈ），７．２８（ｓ，４Ｈ），７．０３－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄｔ，Ｊ＝３７．１，８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．４５（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．３３（ｍ，１２Ｈ），３．２０（ｓ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１４．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｄｄ，２Ｈ），２．７３－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．５１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），２．４７－２．１９（ｍ，２０Ｈ），２．１０（ｓ，２Ｈ），１．９２（ｓ，４Ｈ），１．７１－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６９０．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{84}$Ｈ$_{104}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{13}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６９０．６５。

【０２８６】

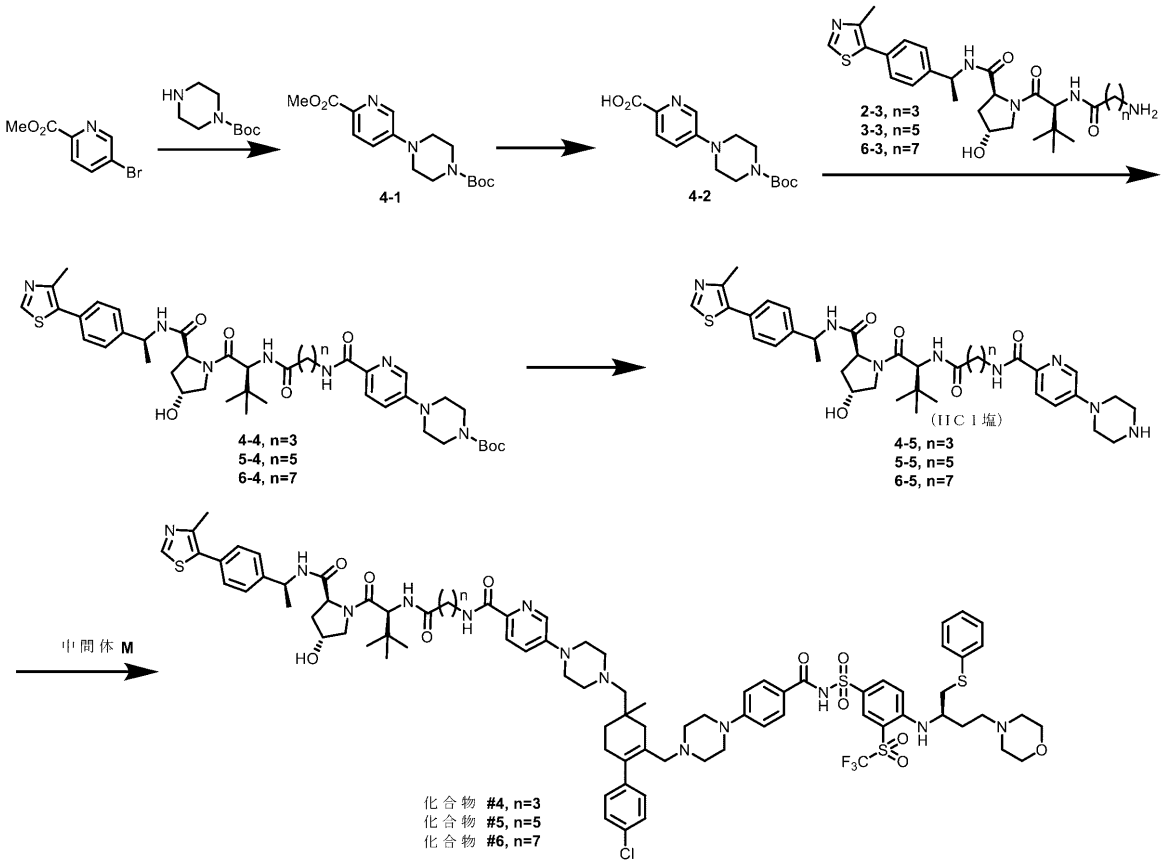
６－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）ニコチンアミド（化合物＃３）（５．６ｍｇ、収率２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｓ，２Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝４１．３，７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，６Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ，５Ｈ），７．０２－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｄｄ，Ｊ＝３１．０，１６．４Ｈｚ，３Ｈ），５．０７（ｔｄ，Ｊ＝７．２，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄｔ，Ｊ＝２０．８，８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．７０－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．６０－３．４９（ｍ，５Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｓ，４Ｈ），３．１４－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｐ，Ｊ＝１２．５，１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．１９（ｍ，２０Ｈ），２．１０（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７３－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．３９－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７１８．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{86}$Ｈ$_{108}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{13}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１７１８．６８。

【実施例２】

【０２８７】

化合物＃４～６の調製

【化１４５】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（メトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４－１）の調製：アルゴン雰囲気下、メチル５－ブロモピコリネート（１．０当量）、１－Ｂｏｃ－ピペラジン（１．２当量）、Cs_2CO_3（２．５当量）、ＲｕＰｈｏｓ（０．１当量）および$Pd_2(dba)_3$（０．０５当量）のトルエン中懸濁液を８０℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、次いで、水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－１（５８０ｍｇ、収率７８％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．３６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｔ，４Ｈ），３．３７（ｔ，４Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３２２．２；$[M+H]^+C_{16}H_{24}N_3O_4^+$の計算値：３２２．１８。

【０２８８】

化合物＃４～６を、一般手順Ａの以下の工程２～５によって４－１から調製した。

【０２８９】

５－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ピコリン酸（４－２）（２６６ｍｇ、収率９３％）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３０８．１；$[M+H]^+C_{15}H_{22}N_3O_4^+$の計算値：３０８．１６。

【０２９０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（（４－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）カルバモイル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４－４）（５４ｍｇ、収率６７％）。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），

８．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．４４（ｍ，７Ｈ），３．３１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．１３（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．６，８．３，１．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４６（ｍ，１２Ｈ），１．１２（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８１９．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{42}$Ｈ$_{59}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$^{+}$の計算値：８１９．４２

【０２９１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）カルバモイル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５－４）（５９ｍｇ、収率７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．５７（ｍ，５Ｈ），３．４４（ｔｄ，Ｊ＝１２．４，６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３８－３．１９（ｍ，５Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．１，７．７，３．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１２Ｈ），１．４７－１．２２（ｍ，６Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８４７．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{44}$Ｈ$_{63}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$^{+}$の計算値：８４７．４５

【０２９２】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（（８－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－８－オキソオクチル）カルバモイル）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６－４）（５１ｍｇ、収率６０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．５７（ｍ，５Ｈ），３．４４（ｔｄ，Ｊ＝１２．４，６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３８－３．１９（ｍ，５Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．１，７．７，３．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１２Ｈ），１．４７－１．２２（ｍ，６Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８７５．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{46}$Ｈ$_{67}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$^{+}$の計算値：８７５．４８。

【０２９３】

Ｎ－（４－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）－５－（ピペラジン－１－イル）ピコリンアミドヒドロクロリド（４－５）（２８ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７１９．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{37}$Ｈ$_{51}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：７１９．３７。

【０２９４】

Ｎ－（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）－５－（ピペラジン－１－イル）ピコリンアミドヒドロクロリド（５－５）（３７ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７４７．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{39}$Ｈ$_{55}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：７４７．４０。

【０２９５】

Ｎ－（８－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－８－オキソオクチル）－５－（ピペラジン－１－イル）ピコリンアミドヒドロクロリド（６－５）（３０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７７５．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{41}$Ｈ$_{59}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：７７５．４３

【０２９６】

５－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（４－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）ピコリンアミド（化合物＃４）（３．１ｍｇ、収率２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１７－８．１０（ｍ，２Ｈ），８．００（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，６Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．１７－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，４Ｈ），３．６１－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．３６－３．２２（ｍ，８Ｈ），３．１２（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．７９－２．６８（ｍ，４Ｈ），２．５６－２．１７（ｍ，２２Ｈ），２．１２（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，８．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９９－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．７４－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．３９（ｍ，４Ｈ），１．０８（ｓ，９Ｈ），０．９９（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６９０．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{84}$Ｈ$_{104}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{13}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６９０．６５。

【０２９７】

５－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジ

ン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）ピコリンアミド（化合物＃５）（３．３ｍｇ、収率２１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３６（ｍ，６Ｈ），７．３５－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，６．１Ｈｚ，４Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｄｔ，Ｊ＝１８．４，５．３Ｈｚ，８Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．７４（ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．１８（ｍ，２０Ｈ），２．１５－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７５－１．５８（ｍ，６Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９９（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７１８．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{86}$Ｈ$_{108}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{13}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１７１８．６８。

【０２９８】

５－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（８－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－８－オキソオクチル）ピコリンアミド（化合物＃６）（３．６ｍｇ、収率２９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１５－８．０９（ｍ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．１Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，０Ｈ），３．６７（ｑ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，４Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，３Ｈ），３．２８（ｄｔ，Ｊ＝２３．１，５．３Ｈｚ，８Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．７９－２．６８（ｍ，４Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ），２．４８－２．１８（ｍ，１８Ｈ），２．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７２－１．５８

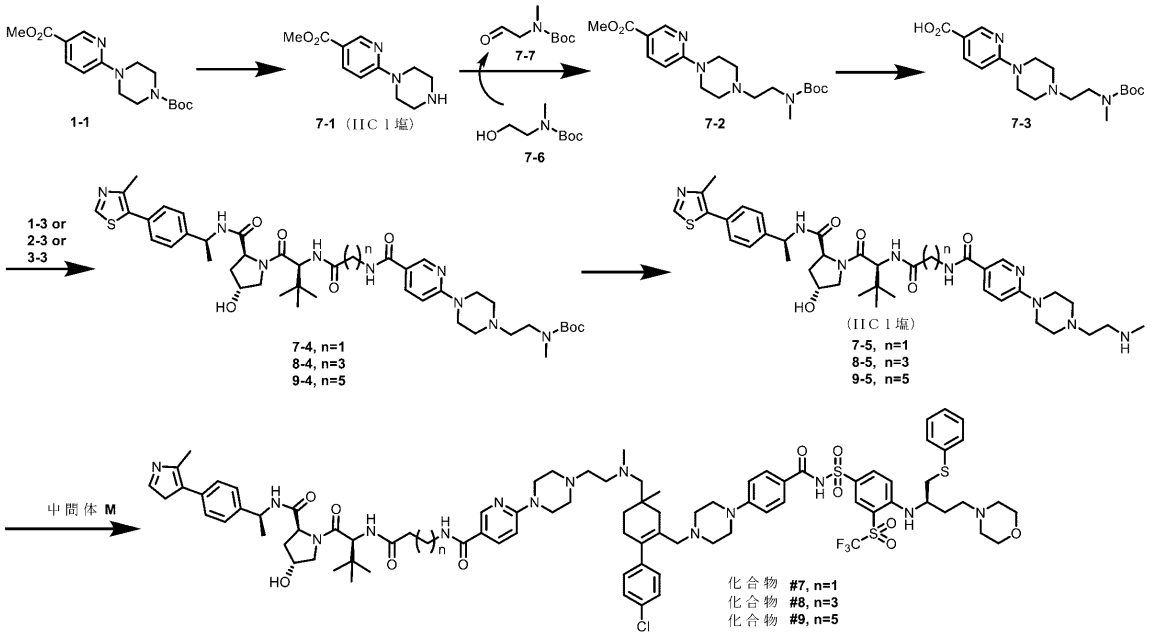
（ｍ，８Ｈ），１．５３－１．３０（ｍ，１０Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９９（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７４６．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{88}Ｈ_{112}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{13}Ｏ_{11}Ｓ_{4}$$^{+}$の計算値：１７４６．７１。

【実施例３】

【０２９９】

化合物＃７～９の調製

【化１４６】



エチル６－（ピペラジン－１－イル）ニコチネートヒドロクロリド（７－１）の調製：１－１のＤＣＭ中溶液に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ）を添加し、次いで、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、７－１（１４５ｍｇ、定量的収率）ＨＣｌ塩を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２２２．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{11}Ｈ_{16}Ｎ_{3}Ｏ_{2}$$^{+}$の計算値：２２２．１２。

【０３００】

エチル６－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）ニコチネート（７－２）の調製：アルゴン雰囲気下、ＤＭＳＯ（１．２２ｍＬ、１７．１４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中溶液に、塩化オキサリル（９６６μＬ、１１．４３ｍｍｏｌ）を撹拌しながら－７８℃で滴下した。得られた混合物を－７８℃でさらに１５分間撹拌した。次いで、７－６（１ｇ、５．７１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液を滴下した。添加完了後、混合物を－７８℃で余分に２０分間撹拌した。ＴＥＡ（４．８ｍＬ、３４．２９ｍｍｏｌ）を－７８℃で混合物に添加し、次いで、ドライアイス／アセトン浴を取り除いた。得られた混合物を室温まで温め、さらに３０分間撹拌した。反応混合物に水を添加し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を１０％の$Ｎａ_{2}Ｓ_{2}Ｏ_{3}$水溶液および飽和$ＮＨ_{4}Ｃｌ$水溶液で洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮してアルデヒド７－７を得、これを次の工程で直接使用した。

【０３０１】

７－７（１．０当量）、７－１（１．２当量）および$ＮａＢＨ（ＯＡｃ）_{3}$（２．０当量）のＤＣＭ中懸濁液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和$ＮＨ_{4}Ｃｌ$水溶液で洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、７－２（１６１ｍｇ、収率７６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７９．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{19}Ｈ_{31}Ｎ_{4}Ｏ_{4}$$^{+}$の計算値：３７９．２３。

【０３０２】

６－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エチル）ピ

ペラジン－１－イル）ニコチン酸（７－３）の調製：７－２（１．０当量）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ中溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（５当量）の水溶液を添加し、次いで、４０℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、１０％のクエン酸水溶液でｐＨ＝５～６に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、７－３（１３５ｍｇ、収率９３％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６５．１；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{18}H_{29}N_4O_4^+$の計算値：３６５．２２。

【０３０３】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（５－（（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）（メチル）カルバメート（７－４）、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（５－（（４－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）（メチル）カルバメート（８－４）およびｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（５－（（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）（メチル）カルバメート（９－４）の調製：１－３、２－３または３－３（１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（５．０当量）のＤＭＦ中溶液を、７－３（１．０当量）およびＨＡＴＵ（１．２当量）のＤＭＦ中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、それぞれ７－４、８－４および９－４を得た。７－４（２４ｍｇ、収率７１％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．０３－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，４Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．５９（ｍ，６Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．６８－２．５３（ｍ，５Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３７（ｍ，１２Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８４８．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{43}H_{62}N_9O_7S^+$の計算値：８４８．４５。８－４（１７．８ｍｇ、収率５３％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，４Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｐ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．５６（ｍ，５Ｈ），３．４９－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９５－２．８４（ｍ，４Ｈ），２．６４－２．４７（ｍ，１０Ｈ），２．４３－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．１３（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．６，７．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｐ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，１２Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／Ｍ

Ｓ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８７６．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{45}$Ｈ$_{66}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{7}$Ｓ$^{+}$の計算値：８７６．４８。９－４（１９．７ｍｇ、収率６１％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，４Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５１－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．４９（ｍ，１０Ｈ），３．３９（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．７６－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｄ，３Ｈ），１．４０－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９０４．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{47}$Ｈ$_{70}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{7}$Ｓ$^{+}$の計算値：９０４．５１。

【０３０４】

Ｎ－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－（４－（２－（メチルアミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）ニコチンアミドヒドロクロリド（７－５）、Ｎ－（４－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）－６－（４－（２－（メチルアミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）ニコチンアミドヒドロクロリド（８－５）およびＮ－（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）－６－（４－（２－（メチルアミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）ニコチンアミドヒドロクロリド（９－５）の調製：７－４、８－４または９－４のＤＣＭ中溶液に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ）を添加し、次いで、室温で１～２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、それぞれ７－５、８－５および９－５をＨＣｌ塩として得、これを次の工程で直接使用した。７－５（１５ｍｇ、定量的収率）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７４８．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{38}$Ｈ$_{54}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：７４８．４０。８－５（１８ｍｇ、定量的収率）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７７６．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{40}$Ｈ$_{58}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：７７６．４３。９－５（１７ｍｇ、定量的収率）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８０４．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{42}$Ｈ$_{62}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：８０４．４６。

【０３０５】

６－（４－（２－（（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ニコチンアミド（化合物＃７）、６－（４－（２－（（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５

－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（４－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）ニコチンアミド（化合物＃８）および６－（４－（２－（（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）ニコチンアミド（化合物＃９）の調製：中間体Ｍ（１．０当量）、７－５／８－５／９－５（１．２～１．６当量）ＴＥＡ（２０．０当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２．０当量）のＤＣＥ中懸濁液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和ＮH_4Ｃｌ水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、所望の化合物を得た。化合物＃７（３．１ｍｇ、収率１８％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．７０（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，６Ｈ），７．３１－７．２０（ｍ，５Ｈ），７．０１－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．０６（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．５６（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．２１－３．９９（ｍ，３Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．６８－３．６０（ｍ，６Ｈ），３．５３（ｓ，４Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝５３．８Ｈｚ，５Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．７１（ｓ，２Ｈ），２．５９（ｓ，６Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．１９（ｍ，２２Ｈ），２．１８－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６８－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．４７－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７１９．８；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{85}H_{107}ClF_3N_{14}O_{11}S_4^+$の計算値：１７１９．６８。

【０３０６】

化合物＃８（４．８ｍｇ、収率２７％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．３３（ｍ，７Ｈ），７．３２－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．０１－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｑ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．６９－３．５６（ｍ，５Ｈ），３．５５－３．４２（ｍ，５Ｈ），３．３９（ｓ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，６Ｈ），２．５２（ｓ，４Ｈ），２．４８－２．２０（ｍ，２２Ｈ），２．１６－２．０７（ｍ，３Ｈ），２．０１－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．３９（ｓ，１Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７４７．９；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{87}H_{111}ClF_3N_{14}O_{11}S_4^+$の計算値：１７４７．７１。

【０３０７】

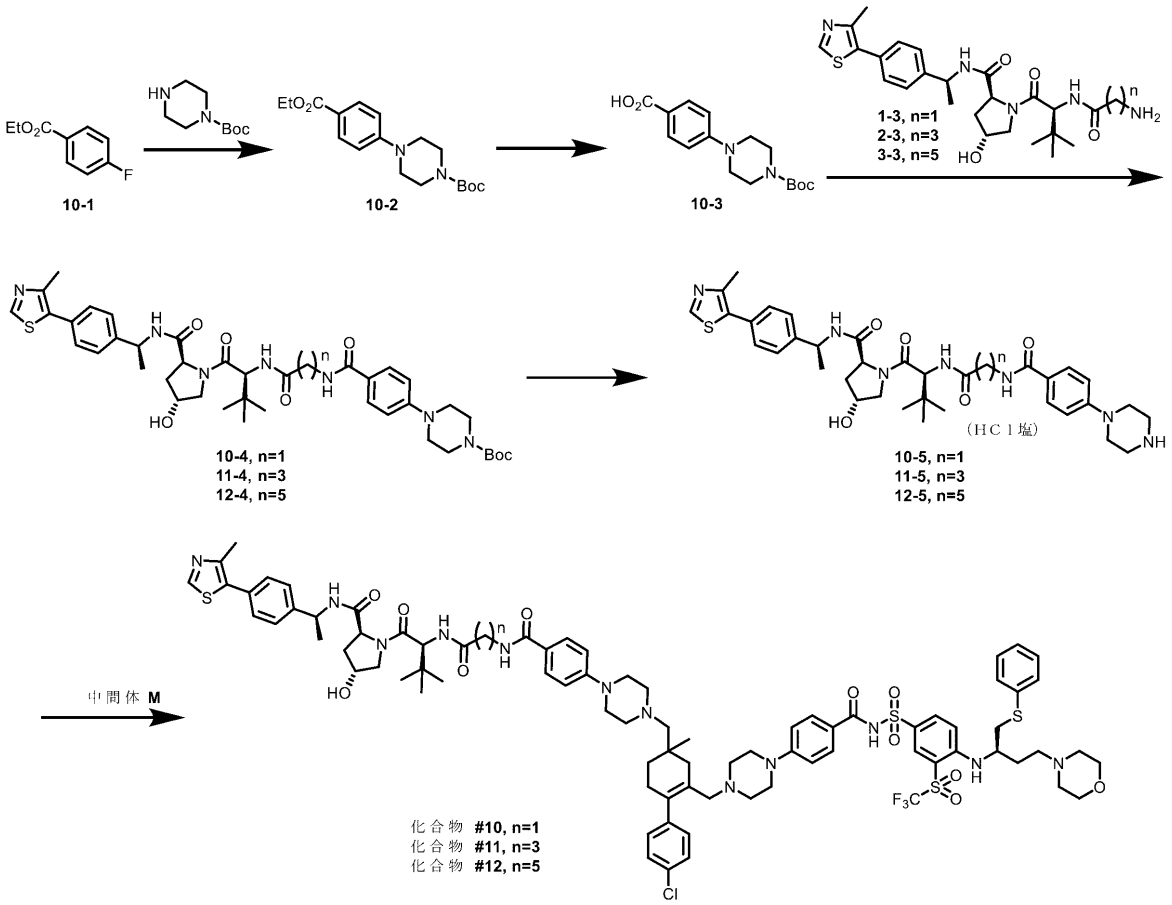
化合物＃９（４．１ｍｇ、収率２３％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，６Ｈ），７．３３－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝２４．８，９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｑ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｓ，５Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｓ，４Ｈ），３．４５－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｓ，４Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．７１（ｓ，２Ｈ），２．５８（ｓ，６Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．１７（ｍ，２２Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｓ，１Ｈ），１．７４－１．４３（ｍ，１０Ｈ），１．３９（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７７５．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{89}$Ｈ$_{115}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{14}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１７７５．７４。

【実施例４】

【０３０８】

化合物＃１０～１２の調製

【化１４７】



化合物＃１０～１２を、一般手順Ａに従って調製した。

【０３０９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（エトキシカルボニル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１０－２）（５８０ｍｇ、収率５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．００－７．９２（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．８４（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｔ，４Ｈ），３．３２（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３３５．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{18}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{4}$$^{+}$の計算値：３３５．２０。

【０３１０】

４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）安息香酸（１０－３）（２５０ｍｇ、収率９１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．８２－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．００－６．９３（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．２９（ｔ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３０７．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{16}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{4}$$^{+}$の計算値：３０７．１７。

【０３１１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１０－４）（２３ｍｇ、収率７４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．９６－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，４Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．４４（ｄｄ，Ｊ＝７．０，３．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７９０．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{41}$Ｈ$_{56}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{7}$Ｓ$^{+}$の計算値：７９０．４０。

【０３１２】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（４－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１１－４）（２５ｍｇ、収率８１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．８６（ｍ，２Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｄｔ，Ｊ＝１１．６，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．５４（ｍ，５Ｈ），３．４８－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４６（ｍ，１２Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８１８．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{43}$Ｈ$_{60}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{7}$Ｓ$^{+}$の計算値：８１８．４３。

【０３１３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチ

ル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１２－４）（２０ｍｇ、収率６６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．９０－６．８４（ｍ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｑ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，５Ｈ），３．４０（ｑｄ，Ｊ＝７．０，２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｓ，１Ｈ），２．１２－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｐ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５１－１．４５（ｍ，１２Ｈ），１．３７（ｑｔ，Ｊ＝１０．２，４．６Ｈｚ，２Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８４６．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{45}$Ｈ$_{64}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{7}$Ｓ$^{+}$の計算値：８４６．４６。

【０３１４】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（２－（４－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド）アセトアミド）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（１０－５）（１８ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６９０．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{36}$Ｈ$_{48}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：６９０．３４。

【０３１５】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（４－（４－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド）ブタンアミド）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（１１－５）（２１ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７１８．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{38}$Ｈ$_{52}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：７１８．３７。

【０３１６】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（６－（４－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド）ヘキサンアミド）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（１２－５）（２０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７４６．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{40}$Ｈ$_{56}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：７４６．４１。

【０３１７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１０）（５．４ｍｇ、収率１６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝１８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．７１－７．６１（ｍ，３Ｈ），７．３６（ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，７Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，４Ｈ），７．０３－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８０－６．６８（ｍ，３

Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．７０－３．５９（ｍ，６Ｈ），３．２２（ｓ，９Ｈ），３．１２－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．６５（ｍ，４Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４９－２．１６（ｍ，２０Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８８（ｓ，１Ｈ），１．７１－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．３０（ｍ，４Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １６６１．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{83}$Ｈ$_{101}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{12}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６６１．６２。

【０３１８】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（４－（４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド）ブタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１１）（３．６ｍｇ、収率１１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６４（ｍ，４Ｈ），７．４８－７．３４（ｍ，７Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．０８－６．９６（ｍ，３Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７４－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６２（ｍ，５Ｈ），３．６２－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４２（ｍ，３Ｈ），３．２５（ｓ，８Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．７７－２．６５（ｍ，４Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．２１（ｍ，２０Ｈ），２．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，９Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １６８９．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{85}$Ｈ$_{105}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{12}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６８９．６５。

【０３１９】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（６－（４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド）ヘキサンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１２）（４．１ｍｇ、収率１２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３８－８．３１（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４３－７．３４（ｍ，７Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，４Ｈ），７．０３－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈ

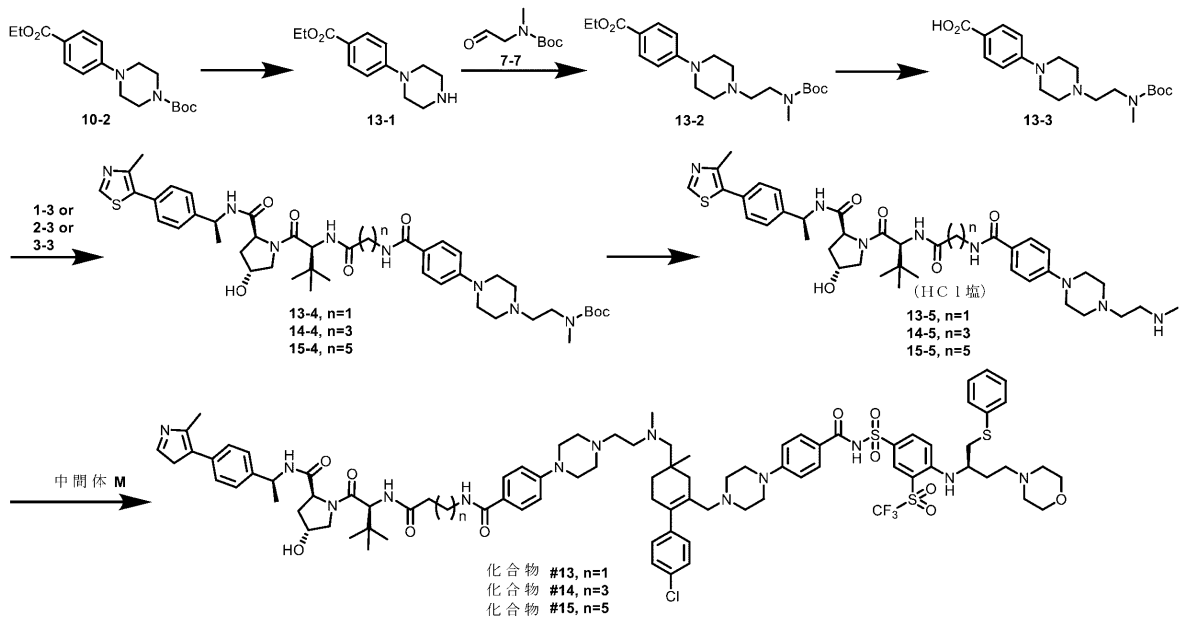
ｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，５Ｈ），３．５５（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，７Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｐ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，５．７Ｈｚ，４Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．２１（ｍ，２２Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．３１（ｍ，１２Ｈ），１．０２（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７１７．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{87}Ｈ_{109}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{12}Ｏ_{11}Ｓ_{4}$$^{+}$の計算値：１７１７．６９。

【実施例５】

【０３２０】

化合物＃１３～１５の調製

【化１４８】



化合物＃１３～１５を、化合物＃７～９の調製と同様の手順に従って調製した。

【０３２１】

エチル４－（ピペラジン－１－イル）ベンゾエート（１３－１）（３０６ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２３５．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{13}Ｈ_{19}Ｎ_{2}Ｏ_{2}$$^{+}$の計算値：２３５．１４。

【０３２２】

エチル４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾエート（１３－２）（２９６ｍｇ、収率６６％）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９２．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{21}Ｈ_{34}Ｎ_{3}Ｏ_{4}$$^{+}$の計算値：３９２．２５。

【０３２３】

４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸（１３－３）（１８０ｍｇ、収率９７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．７９－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．０１－６．９２（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．２４（ｍ，６Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，３Ｈ），２．５５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，４Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），

１．４０（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６４．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{19}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{4}$$^{+}$の計算値：３６４．２２。

【０３２４】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（４－（（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）エチル）（メチル）カルバメート（１３－４）（２５．２ｍｇ、収率７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，２Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，４Ｈ），６．８４（ｓ，２Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，２Ｈ），４．０４（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．２７（ｍ，５Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．７０（ｓ，２Ｈ），２．６３－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３９（ｍ，１２Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８４７．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{44}$Ｈ$_{63}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$^{+}$の計算値：８４７．４５。

【０３２５】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（４－（（４－（（（Ｓ）－３，３－ジメチル－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－メチル－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）エチル）（メチル）カルバメート（１４－４）（２７．７ｍｇ、収率７７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｑ，４Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｓ，２Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６５－３．３１（ｍ，８Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），３．０５－２．７２（ｍ，６Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．２０（ｍ，４Ｈ），２．１２（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ，１２Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８７５．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{46}$Ｈ$_{67}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$^{+}$の計算値：８７５．４８。

【０３２６】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（４－（（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）エチル）（メチル）カルバメート（１５－４）（２５．７ｍｇ、収率６９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，４Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．３１（ｍ，４Ｈ），３．２７（ｔ，

Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｓ，４Ｈ），２．６１－２．５１（ｍ，５Ｈ），２．４１－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｐ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４８－１．４４（ｍ，１２Ｈ），１．４０－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９０３．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{48}$Ｈ$_{71}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$^{+}$の計算値：９０３．５２。

【０３２７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（２－（４－（４－（２－（メチルアミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド）アセトアミド）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（１３－５）（２２ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７４７．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{39}$Ｈ$_{55}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：７４７．４０。

【０３２８】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（４－（４－（４－（２－（メチルアミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド）ブタンアミド）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（１４－５）（１８ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７７５．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{41}$Ｈ$_{59}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：７７５．４３。

【０３２９】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（６－（４－（４－（２－（メチルアミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド）ヘキサンアミド）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（１５－５）（１９ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８０３．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{43}$Ｈ$_{63}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：８０３．４６。

【０３３０】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（４－（４－（２－（（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１３）（５．５ｍｇ、収率３２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６７（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．９，３．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，７Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７１－６．６２（ｍ，３Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１０－５．０２（ｍ，１Ｈ），４．７３（ｔｄ，Ｊ＝８．１，３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．５８（ｍ，５Ｈ），３．１９（ｓ，８Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．７７（ｍ，３Ｈ），２．７０（ｓ，６Ｈ），２．５７－２．２１（ｍ，２５Ｈ），２．２０－２．０１（ｍ，３Ｈ），１．７０－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．１９（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），１．００（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ

／ｚ　１７１８．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{86}$Ｈ$_{108}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{13}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１７１８．６８。

【０３３１】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（４－（４－（４－（２－（（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド）ブタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１４）（４．９ｍｇ、収率２８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，７Ｈ），７．３３－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０１－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．６９（ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．７Ｈｚ，４Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｔｄ，Ｊ＝６．７，３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｔｄ，Ｊ＝８．１，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｔ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．５６（ｍ，５Ｈ），３．５１－３．４２（ｍ，３Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，８Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．７９－２．５９（ｍ，８Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．１９（ｍ，２２Ｈ），２．１２（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０３－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．２７（ｍ，６Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７４６．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{88}$Ｈ$_{112}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{13}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１７４６．７１。

【０３３２】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（６－（４－（４－（２－（（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド）ヘキサンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１５）（６．６ｍｇ、収率３７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３７－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．０６－８．００（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，６Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，２Ｈ），６．９３－６．７９（ｍ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２３．６，８．５Ｈｚ，４Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．６１（ｍ，５Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，８Ｈ），３．１２（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．８３（ｍ，３Ｈ），２．７１（ｓ，５Ｈ），２．５８－２．１９（ｍ，２５Ｈ），２．

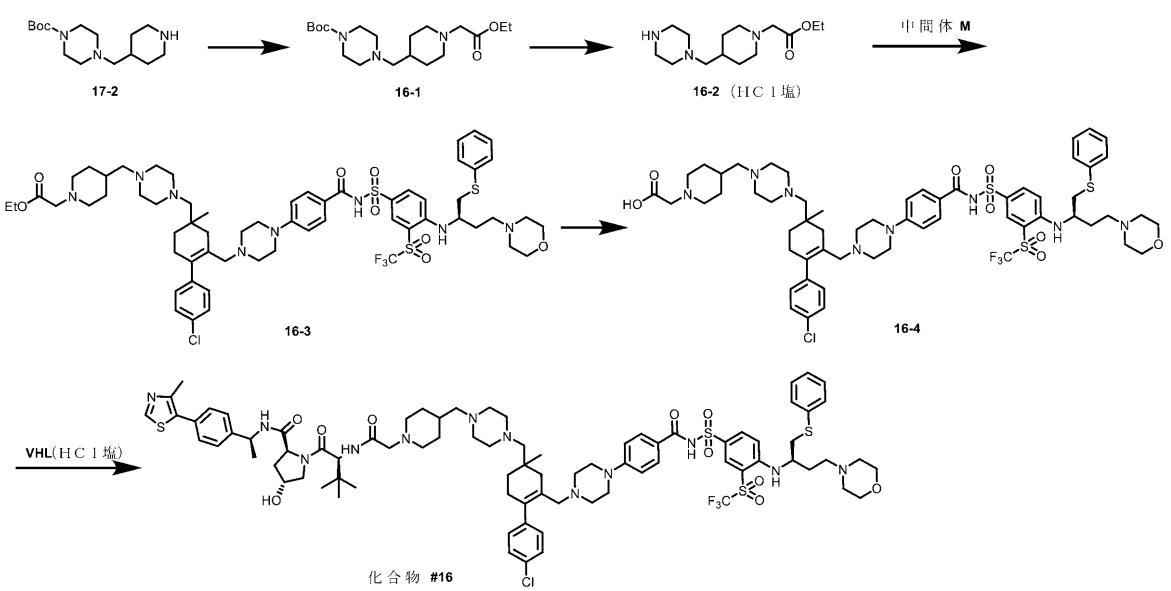
１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７１－１．５７（ｍ，５Ｈ），１．５４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４７（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，６．８Ｈｚ，７Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １７７４．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{９０}Ｈ_{１１６}ＣｌＦ_{３}Ｎ_{１３}Ｏ_{１１}Ｓ_{４}$$^{+}$の計算値：１７７４．７４。

【実施例６】

【０３３３】

化合物＃１６の調製

【化１４９】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）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（１６－１）の調製：ブロモ酢酸エチル（１．０当量）、１７－２（１．０５～１．２当量）およびＤＩＰＥＡ（３．０当量）のＤＭＦ中混合物を４０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水および飽和$Ｎ_{４}Ｃｌ$水溶液で洗浄し、次いで、$Ｎａ_{２}ＳＯ_{４}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、１６－１（３９６ｍｇ、収率７６％）を得た。^{１}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{３}$）δ４．２１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），２．９６（ｄｔ，Ｊ＝１１．８，３．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，４Ｈ），１．７９－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，１０Ｈ），１．３８－１．２５（ｍ，５Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３７０．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{１９}Ｈ_{３６}Ｎ_{３}Ｏ_{４}$$^{+}$の計算値：３７０．２７。

【０３３４】

エチル２－（４－（ピペラジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－イル）アセテートヒドロクロリド（１６－２）の調製：１６－１のＤＣＭ中溶液にＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ）を添加し、次いで、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、１６－２をＨＣｌ塩（１６ｍｇ、定量的収率）として得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２７０．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{１４}Ｈ_{２８}Ｎ_{３}Ｏ_{２}$$^{+}$の計算値：２７０．２２。

【０３３５】

エチル２－（４－（（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェ

ニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－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）アセテート（１６－３）の調製：１６－２（１．２当量、ＨＣｌ塩）、ＴＥＡ（１０．０当量）、中間体Ｍ（１．０当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２．０当量）のＤＣＭ中懸濁液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、１６－３（１７ｍｇ、収率３９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．３４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｄｔ，Ｊ＝８．４，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｑｐ，Ｊ＝６．２，３．４Ｈｚ，５Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝４５．４Ｈｚ，８Ｈ），２．４９－２．１８（ｍ，２２Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．５５（ｓ，１Ｈ），１．５１－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １２４１．４；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{61}H_{81}ClF_3N_8O_8S_3^+$の計算値：１２４１．５０。

【０３３６】

２－（４－（（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－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）酢酸（１６－４）の調製：メチル１６－３（１．０当量）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ中溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（５当量）の水溶液を添加し、次いで、４０℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、１０％のクエン酸水溶液でｐＨ＝５～６に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、１６－４（８ｍｇ、収率８２％）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １２１３．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{59}H_{77}ClF_3N_8O_8S_3^+$の計算値：１２１３．４７。

【０３３７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（４－（（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－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）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１６）の調製：ＶＨＬ－Ｌ（１．０当量）、１６－４（工程４からの１．０当量）、ＨＡＴＵ（１．５当量）およびＤＭＡＰ（５．０当量）のＤＣＭ中溶液を室温で一晩撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、化合物＃１６（５．７ｍｇ、収率５３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６７（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．２０（ｍ，１１Ｈ），７．０６－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｓ，

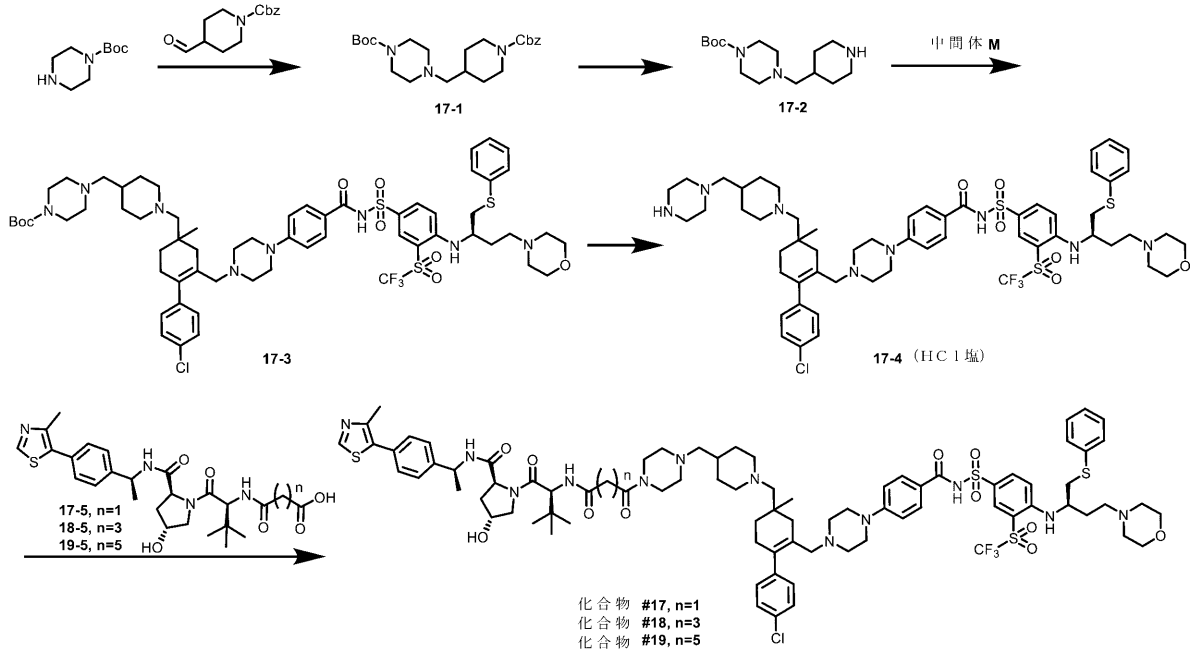
０Ｈ），６．７６（ｓ，２Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），５．１０－５．００（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｓ，６Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．０６（ｍ，６Ｈ），３．０６－２．９０（ｍ，３Ｈ），２．８４－２．５６（ｍ，８Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．２２（ｍ，２０Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．３６（ｍ，１２Ｈ），１．１２－０．９３（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６３９．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{８２}Ｈ_{１０７}ＣｌＦ_{３}Ｎ_{１２}Ｏ_{１０}Ｓ_{４}$$^{+}$の計算値：１６３９．６８。

【実施例７】

【０３３８】

化合物＃１７～１９の調製

【化１５０】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）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（１７－１）の調製：ベンジル４－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（４１５ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{３}$（６４５ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中懸濁液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和$Ｎ_{４}$Ｃｌ水溶液で洗浄し、$Ｎａ_{２}Ｓ_{４}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～５０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、１７－１（７２６ｍｇ、収率８６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{３}$）δ７．４１－７．３６（ｍ，４Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．４２（ｄｄ，Ｊ＝６．７，３．５Ｈｚ，４Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．１９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），１．７２－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．１２（ｓ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４１８．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{２３}Ｈ_{３６}Ｎ_{３}Ｏ_{４}$$^{+}$の計算値：４１８．２７。

【０３３９】

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（１７－２）の調製：１７－１（１５０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ（ＯＨ）$_{２}$（１５ｍｇ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）中撹拌混合物を水素バルーンで一晩水素化

した。反応混合物をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を濃縮して粗１７－２（１０３ｍｇ、定量的収率）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２８４．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{15}Ｈ_{30}Ｎ_{3}Ｏ_{2}$$^{+}$の計算値：２８４．２３。

【０３４０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－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（１７－３）の調製：中間体Ｍ（５０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、１７－２（２８．８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（３５μＬ、０．２５ｍｍｏｌ）および$ＮａＢＨ（ＯＡｃ）_{3}$（２１．３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中懸濁液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和$ＮＨ_{4}Ｃｌ$水溶液で洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、１７－３（４１ｍｇ、収率６３％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）δ８．３３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝７．８，４．６Ｈｚ，４Ｈ），７．２７－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄｔ，Ｊ＝８．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｔｐ，Ｊ＝９．０，４．４Ｈｚ，４Ｈ），３．４５－３．０６（ｍ，１１Ｈ），２．９８（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８４－２．４８（ｍ，７Ｈ），２．４７－２．２６（ｍ，１６Ｈ），２．１９（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１２（ｄｔｄ，Ｊ＝１４．８，７．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｓ，２Ｈ），１．７１－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．５５－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．１０（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １２５５．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{62}Ｈ_{83}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{8}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１２５５．５１。

【０３４１】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（（４－（ピペラジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（１７－４）の調製：１７－３（３５ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液に、ジオキサン（１ｍＬ）中の４Ｎ ＨＣｌを添加し、次いで、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗１７－４（９．３ｍｇ）をＨＣｌ塩として得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １１５５．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{57}Ｈ_{75}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{8}Ｏ_{6}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１１５５．４６。

【０３４２】

一般手順Ｈを化合物＃１７～１９の最後の工程の調製に使用した。

【０３４３】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（１－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－

５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１７）（５．４ｍｇ、収率４３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３４（ｍ，６Ｈ），７．３３－７．２１（ｍ，５Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．７０－３．５０（ｍ，８Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．０７（ｍ，５Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｓ，１Ｈ），２．４３（ｄ，Ｊ＝１１７．５Ｈｚ，３２Ｈ），２．２２－２．０５（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．４０（ｍ，８Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６６７．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{83}$Ｈ$_{107}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{12}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}^{+}$の計算値：１６６７．６７。

【０３４４】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（５－（４－（（１－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１８）（４．７ｍｇ、収率３７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．３３（ｍ，７Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ，４Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｑ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．５６（ｍ，６Ｈ），３．４８（ｓ，１Ｈ），３．３６（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｓ，４Ｈ），３．１２－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ），２．４９－２．２２（ｍ，３０Ｈ），２．２２－２．０７（ｍ，４Ｈ），２．００－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．７６－１．５６（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．４２（ｍ，３Ｈ），１．３６（ｓ，１Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝２５．０Ｈｚ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６９５．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{85}$Ｈ$_{111}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{12}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}^{+}$の計算値：１６９５．７０。

【０３４５】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（７－（４－（（１－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－７－オキソヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１９）（６．１ｍｇ、収率４７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝

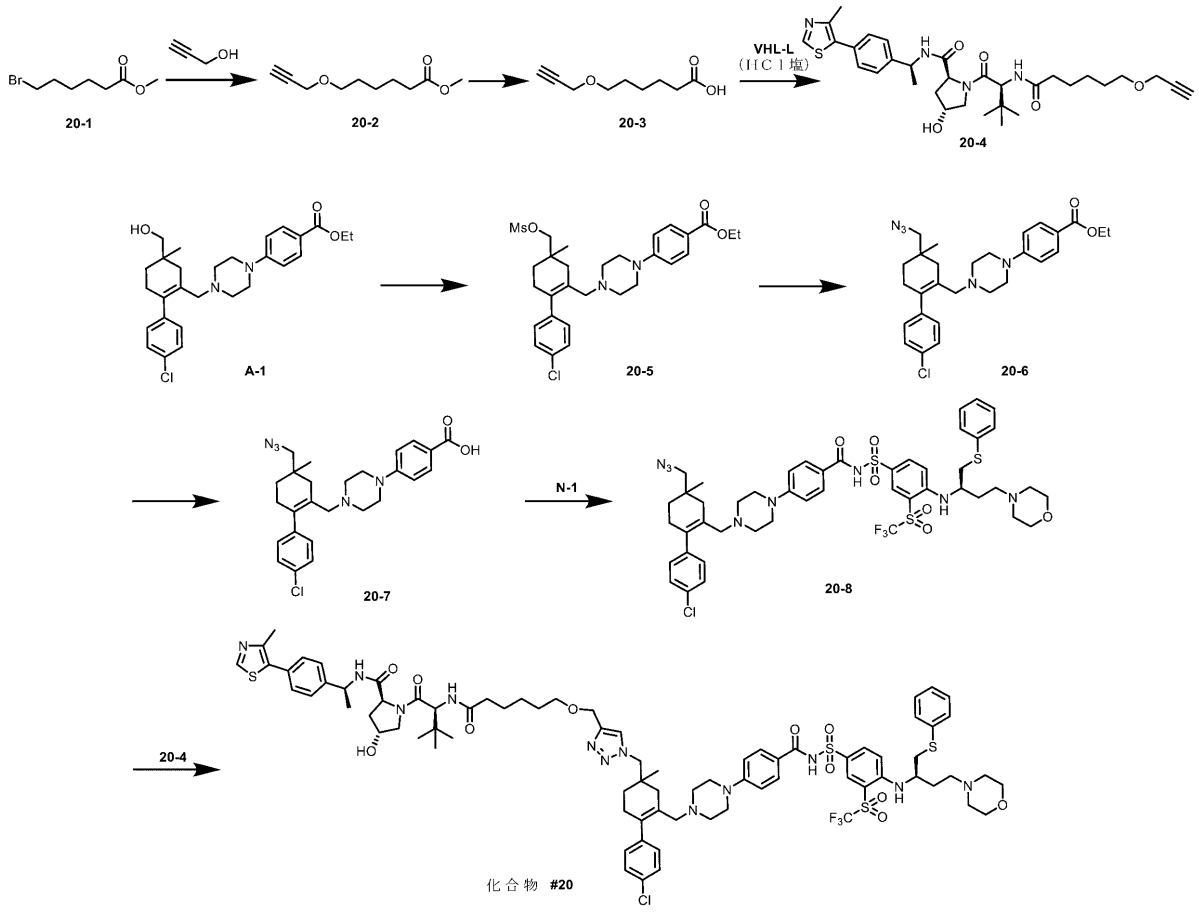
９．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．３３（ｍ，８Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ，５Ｈ），７．００－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝１５．５，７．６Ｈｚ，２Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄｔ，Ｊ＝１９．６，８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｄｄ，Ｊ＝２１．７，１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．５６（ｍ，６Ｈ），３．５５－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．１８（ｓ，４Ｈ），３．１３－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，３Ｈ），２．５０－２．０７（ｍ，３４Ｈ），１．７４－１．５６（ｍ，６Ｈ），１．５４－１．４２（ｍ，５Ｈ），１．４２－１．２９（ｍ，３Ｈ），１．０８－０．９７（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７２３．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{８７}Ｈ_{１１５}ＣｌＦ_{３}Ｎ_{１２}Ｏ_{１１}Ｓ_{４}$$^{+}$の計算値：１７２３．７３。

【実施例８】

【０３４６】

化合物＃２０の調製

【化１５１】



メチル６－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）ヘキサノエート（２０－２）の調製：アルゴン雰囲気下、６０％のＮａＨ（２５０ｍｇ、６．２２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５ｍＬ）中懸濁液に、２－プロピン－１－オール（５６５μＬ、９．５７ｍｍｏｌ）を撹拌しながら０～５℃で滴下した。０～５℃で余分に２０分間撹拌した後、２０－１（１ｇ、４．７８ｍｍｏｌ）を上記混合物に添加した。次いで、得られた混合物を５０℃まで温め、一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄し、$Ｎａ_{２}ＳＯ_{４}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～２０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、２０－２（６５５ｍｇ、収率７４％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１８５．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{１０}Ｈ_{１７}Ｏ_{３}$$^{+}$

の計算値：１８５．１２。
【０３４７】
６－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）ヘキサン酸（２０－３）の調製：２０－２（３００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（１．５ｍＬ／０．３ｍＬ）中溶液に、１Ｍ　ＮａＯＨ（０．５ｍＬ）水溶液を添加し、次いで室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、１０％のクエン酸水溶液でｐＨ＝４～５に調整し、Et_2Oで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗２０－３（２８９ｍｇ、定量的収率）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７１．１；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_9H_{15}O_3^+$の計算値：１７１．１０。
【０３４８】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（６－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）ヘキサンアミド）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（２０－４）の調製：２０－３（３５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、ＶＨＬ－Ｌ（１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）およびＴＥＡ（１５０μＬ、２．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～５％のＭｅＯＨ）によって精製して、２０－４（９９ｍｇ、収率８１％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，４Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０７（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．６３（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｔｄ，Ｊ＝７．４，２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．１２－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５９７．３；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{32}H_{45}N_4O_5S^+$の計算値：５９７．３１。
【０３４９】
エチル４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾエート（２０－５）の調製：アルゴン雰囲気下、Ａ－１（２６０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２２５μＬ、１．６２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、メタンスルホニルクロリド（５０μＬ、０．６５ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。添加が完了した後、得られた混合物を室温まで温め、１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～５０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、２０－５（２７０ｍｇ、収率８９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．９５－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．０４－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，４Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．３７（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．３５－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｄｔ，Ｊ＝１７．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｄｄ，Ｊ＝１８．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１２（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６１．２；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{29}H_{38}ClN_2O_5S^+$の計算値：５６１．２２。
【０３５０】

エチル４－（４－（（４－（アジドメチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾエート（２０－６）の調製：２０－５（２７０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）およびNaN_3（１５６ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中混合物を１２０℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～２５％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、２０－６（１６５ｍｇ、収率６８％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．９４－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．０４－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．８２（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３１－３．２３（ｍ，６Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．３７（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５０８．１；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{28}H_{35}ClN_5O_2^+$の計算値：５０８．２５。

【０３５１】

４－（４－（（４－（アジドメチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸（２０－７）の調製：２０－６（５０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（０．５ｍＬ／０．１ｍＬ）中溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（１５ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）の水（０．１ｍＬ）溶液を添加し、次いで、４５℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、５％のクエン酸水溶液でｐＨ＝５～６に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２０－７を得た（４７ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８０．２；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{26}H_{31}ClN_5O_2^+$の計算値：４８０．２２。

【０３５２】

４－（４－（（４－（アジドメチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド（２０－８）の調製：２０－７（４７ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）、Ｎ－１（４９ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（８５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（５４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～５％のＭｅＯＨ）によって精製して、２０－８（５６ｍｇ、収率６２％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０１５．２；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{47}H_{55}ClF_3N_8O_6S_3^+$の計算値：１０１５．３０。

【０３５３】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（６－（（１－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３トリアゾール－４－イル）メトキシ）ヘキサンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃２０）の調製：一般手順Ｂを適用して、化合物＃２０（１７．６ｍｇ、収率７４％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．

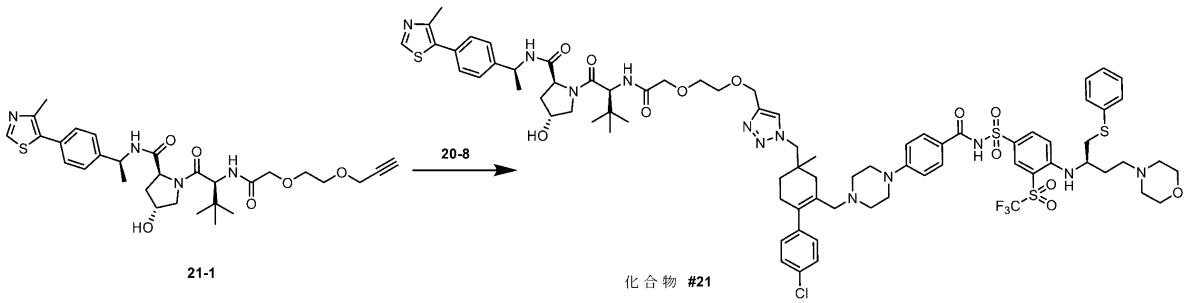
０９（ｄｔ，Ｊ＝９．３，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．７１（ｍ，３Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，６．６Ｈｚ，４Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．０４－６．９７（ｍ，３Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄｄ，Ｊ＝９．１，３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｐ，Ｊ＝８．６，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｄ，１Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４９－２．２３（ｍ，１６Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，４Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７３－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．５３－１．３７（ｍ，６Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６１１．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{７９}Ｈ_{９９}ＣｌＦ_{３}Ｎ_{１２}Ｏ_{１１}Ｓ_{４}$$^{+}$の計算値：１６１１．６１。

【実施例９】

【０３５４】

化合物＃２１の調製

【化１５２】



化合物＃２１を、一般手順Ｂに従って調製した。

【０３５５】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（（２－（（１－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メトキシ）エトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃２１）（１２．５ｍｇ、収率５７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，７Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０５－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．９Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．７５－４．６７（ｍ，３Ｈ），４．５９－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．３０（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．５８（ｍ，７Ｈ），３．５３（ｓ，２

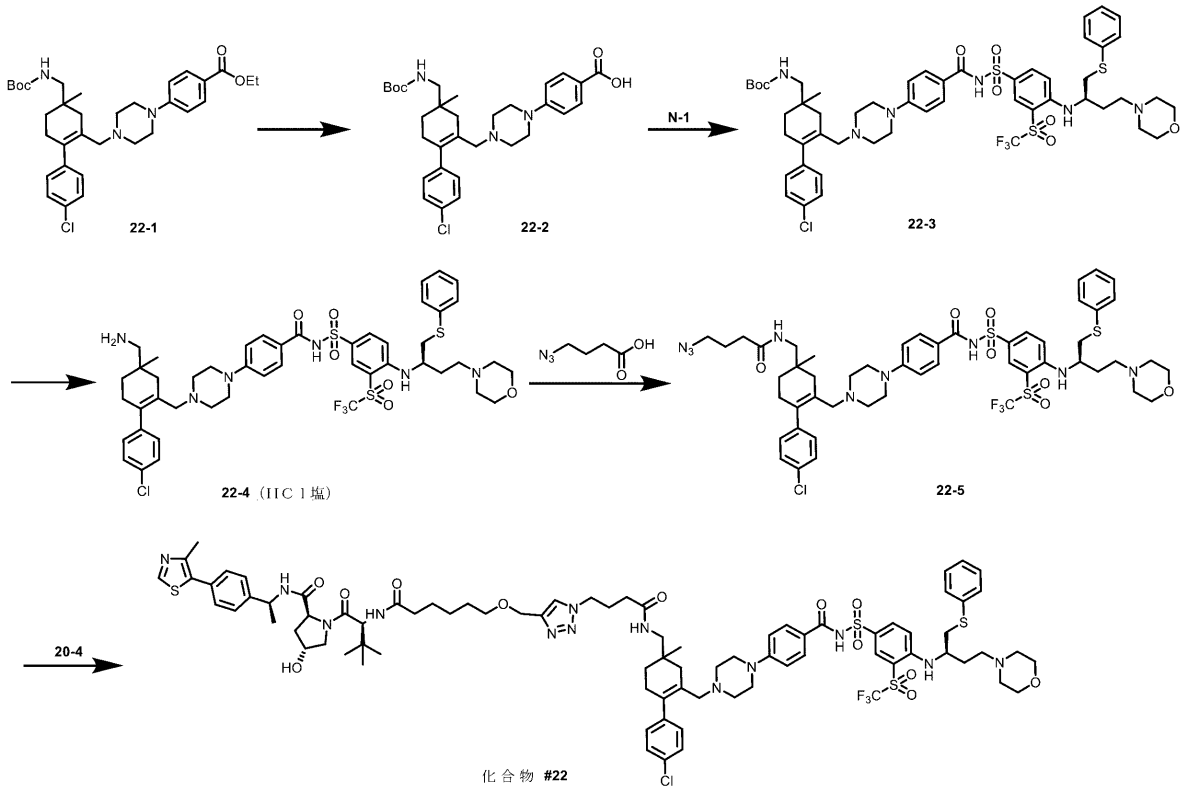
Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，４Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．２３（ｍ，１６Ｈ），２．１６－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７２－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６２（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．７Ｈｚ，３Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５９９．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{77}Ｈ_{95}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{12}Ｏ_{12}Ｓ_{4}$$^{+}$の計算値：１５９９．５７。

【実施例１０】

【０３５６】

化合物＃２２の調製

【化１５３】



４－（４－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸（２２－２）の調製：２２－１（３９ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ（０．３ｍＬ／０．１ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ・$Ｈ_{2}Ｏ$（１５ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の水（０．１ｍＬ）溶液を添加し、次いで、４５℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、１０％のクエン酸水溶液でｐＨ＝５～６に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物２２－２（３７ｍｇ、定量的収率）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５４．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{31}Ｈ_{41}ＣｌＮ_{3}Ｏ_{4}$$^{+}$の計算値：５５４．２８。

【０３５７】

ｔｅｒｔ－ブチル（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）カルバメート（２２－３）の調製：２２－２（３７ｍｇ、０．

０６７ｍｍｏｌ）、Ｎ－１（３４ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（６０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（３８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）中混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～５％のＭｅＯＨ）によって精製して、２２－３（２７ｍｇ、収率４０％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．３６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１４－８．０７（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２２（ｍ，６Ｈ），７．０５－６．９８（ｍ，３Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．７５－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．３６－３．２３（ｍ，４Ｈ），３．１３（ｔｄ，Ｊ＝１３．７，６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｔｄ，Ｊ＝１３．６，６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９１（ｓ，２Ｈ），２．５３－２．２３（ｍ，１１Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．３９（ｍ，１１Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １０８９．５；$[M+H]^+C_{52}H_{65}ClF_3N_6O_8S_3^+$の計算値：１０８９．３７。

【０３５８】

４－（４－（（４－（アミノメチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（２２－４）の調製：２２－３（１２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．２ｍＬ）中溶液に、ジオキサン（０．２ｍＬ）中の４Ｎ ＨＣｌを添加し、次いで、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物２２－４（１１ｍｇ、定量的収率）をＨＣｌ塩として得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ９８９．２；$[M+H]^+C_{47}H_{57}ClF_3N_6O_6S_3^+$の計算値：９８９．３１。

【０３５９】

４－（４－（（４－（（４－アジドブタンアミド）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド（２２－５）の調製：２２－４（１２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１５μＬ、０．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．２ｍＬ）中溶液に、４－アジドブタン酸（１．７ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５．５ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．２ｍＬ）中溶液を添加し、次いで、室温で３時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～６０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、２２－５（１０ｍｇ、収率８３％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．３７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３０（ｍ，４Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．００（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．６３（ｍ，５Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），３．３６－３．２３（ｍ，４Ｈ），３．２１－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），２．５０－２．２６（ｍ，１６Ｈ），２．１４（ｓ，１Ｈ），１．８７（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７４－１．６４（ｍ，

１Ｈ），１．６０－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．０３（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１００．４；［Ｍ＋Ｈ］＋Ｃ５１Ｈ６２ＣｌＦ３Ｎ９Ｏ７Ｓ３＋の計算値：１１００．３６。

【０３６０】

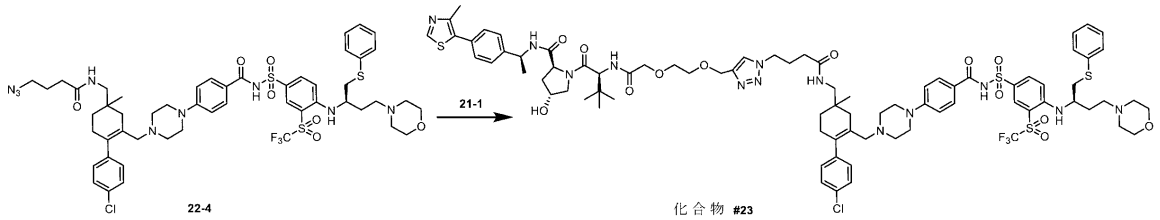
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（６－（（１－（４－（（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－１，２，３トリアゾール－４－イル）メトキシ）ヘキサンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃２２）の調製：一般手順Ｂを実行して、化合物＃２２（８．６ｍｇ、収率５６％）を形成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－８．０２（ｍ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０４－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，３Ｈ），６．５２（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，１Ｈ），４．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．３３（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．３７（ｓ，１Ｈ），３．２２（ｓ，５Ｈ），３．１６－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．０７（ｍ，２２Ｈ），１．７４－１．５１（ｍ，１０Ｈ），１．４８（ｄｄ，Ｊ＝７．０，１．７Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｐ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），１．０１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６９６．７；［Ｍ＋Ｈ］＋Ｃ８３Ｈ１０６ＣｌＦ３Ｎ１３Ｏ１２Ｓ４＋の計算値：１６９６．６６。

【実施例１１】

【０３６１】

化合物＃２３の調製

【化１５４】



化合物＃２３を、一般手順Ｂに従って調製した。

【０３６２】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（２－（（１－（４－（（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－１，２，３トリアゾール－４－イル）メトキシ）エトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－

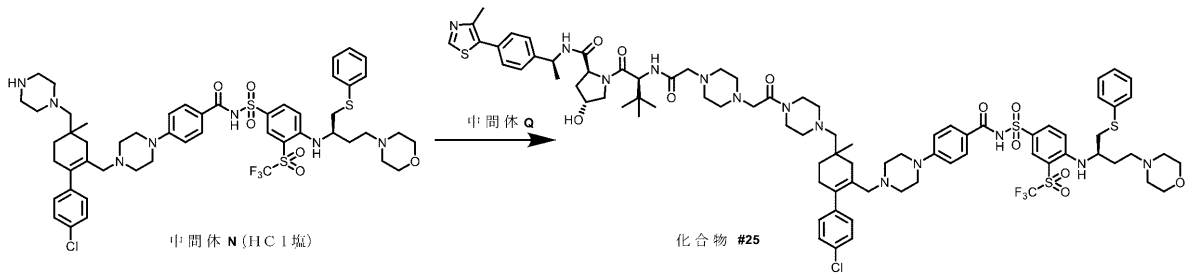
１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃２３）（９．８ｍｇ、収率４３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．３１（ｔｄ，Ｊ＝７．９，２．１Ｈｚ，４Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．６４（ｍ，２Ｈ），４．６１（ｄ，２Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．３２（ｔｄ，Ｊ＝１３．７，６．５Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｄｄ，Ｊ＝１４．１，５．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９７－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．５８（ｍ，９Ｈ），３．３５（ｓ，１Ｈ），３．２３（ｓ，５Ｈ），３．１５－２．９６（ｍ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．０５（ｍ，２２Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｄｄ，Ｊ＝６．９，１．９Ｈｚ，３Ｈ），１．３５－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６８４．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{81}$Ｈ$_{102}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{13}$Ｏ$_{13}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６８４．６２。

【実施例１２】

【０３６３】

化合物＃２５の調製

【化１５５】



化合物＃２５を、一般手順Ｈに従って調製した。

【０３６４】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（４－（２－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃２５）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝３４．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄｔ，Ｊ＝１８．１，６．８Ｈｚ，７Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，４Ｈ），７．０１（ｓ，３Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝５７．８Ｈｚ，２Ｈ），５．１３－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝４４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１７（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，１Ｈ），３．８４－３．５１（ｍ，７Ｈ），３．５０－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．１４－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，５Ｈ），２．５５－２．４４（ｍ，１３Ｈ），２．３２（ｓ，１０Ｈ），２．２０－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．

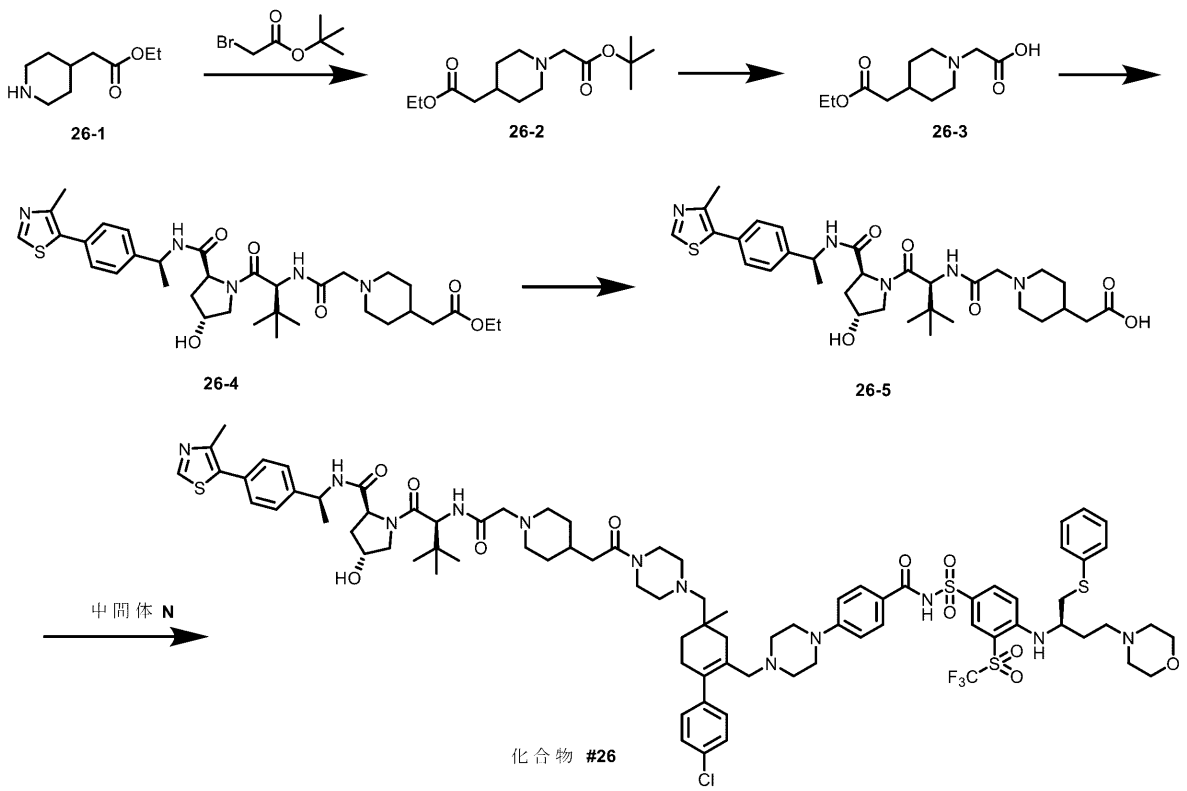
７３（ｓ，１Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｓ，５Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，９Ｈ），０．９７（ｓ，４Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６６８．９；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{８２}$Ｈ$_{１０６}$ＣｌＦ$_{３}$Ｎ$_{１３}$Ｏ$_{１１}$Ｓ$_{４}$$^{+}$の計算値：１６６８．６７。

【実施例１３】

【０３６５】

化合物＃２６の調製

【化１５６】



化合物＃２６を、一般手順Ｃに従って調製した。

【０３６６】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－１－イル）アセテート（２６－２）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｓ，２Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．４，７．６，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７１－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．４２－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３６７】

２－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－１－イル）酢酸（２６－３）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２３０．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{１１}$Ｈ$_{２０}$ＮＯ$_{４}$$^{+}$の計算値：２３０．１４。

【０３６８】

エチル２－（１－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）アセテート（２６－４）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８

．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｓ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５９－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，４Ｈ），２．０６（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．６，８．３，２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．

【０３６９】

２－（１－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）酢酸（２６－５）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．８０（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），４．９３（ｑ，Ｊ＝５．６，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｓ，１Ｈ），４．５２－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．３６（ｄｔ，Ｊ＝４．１，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｄｔ，Ｊ＝１１．１，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．５８（ｓ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．１３（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．２，７．６，１．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９１－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，５Ｈ），０．９８（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６２８．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{３２}$Ｈ$_{４６}$Ｎ$_{５}$Ｏ$_{６}$Ｓ$^{+}$の計算値：６２８．３２。

【０３７０】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（４－（２－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃２６）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，７Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，５Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．６９－３．６２（ｍ，５Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｓ，２Ｈ），３．２３（ｓ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，３Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．５１（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，３Ｈ），２．４１（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３４－２．１０（ｍ，１７Ｈ），１．９１－１．５７（ｍ，１９Ｈ），１．４７（ｄｄ，Ｊ＝７．０，４．０Ｈｚ，４Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６６７．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{８４}$Ｈ$_{１０８}$ＣｌＦ$_{３}$Ｎ$_{１１}$Ｏ$_{１１}$Ｓ$_{４}^{+}$

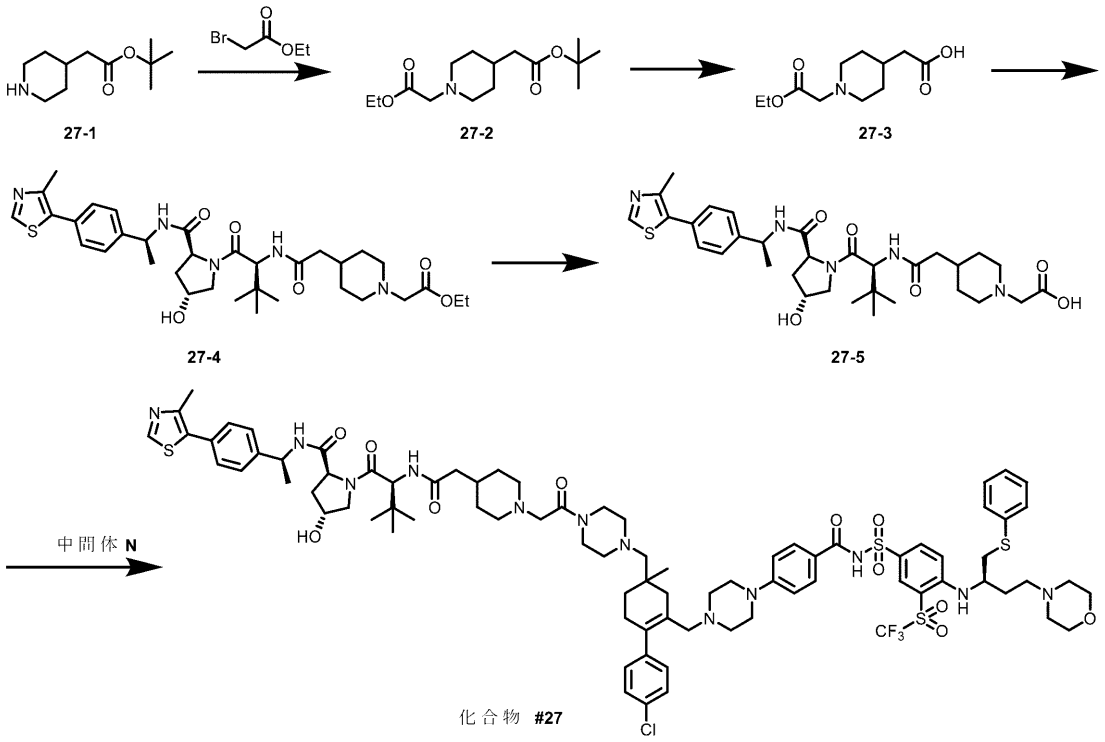
の計算値：１６６７．６７。

【実施例１４】

【０３７１】

化合物＃２７の調製

【化１５７】



化合物＃２７を、一般手順Ｃに従って調製した。

【０３７２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）アセテート（２７－２）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２０－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．１３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｔｔ，Ｊ＝７．２，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７１－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．４１－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３７３】

２－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）酢酸（２７－３）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．２７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．８１－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ，３Ｈ），１．８７（ｔ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３７４】

エチル２－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－イル）アセテート（２７－４）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．０９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），

４．１４（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，４．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，７．５，４．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，３Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｔｄ，Ｊ＝７．４，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７０－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４３－１．３６（ｍ，３Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．

【０３７５】

２－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－イル）酢酸（２７－５）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．７９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，４Ｈ），４．９２（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄｔ，Ｊ＝４．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｄｔ，Ｊ＝１１．１，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５９－３．４７（ｍ，４Ｈ），２．９６（ｓ，２Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，３Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１６－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｓ，１Ｈ），１．８７（ｄｑ，Ｊ＝１３．３，４．５Ｈｚ，３Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．

【０３７６】

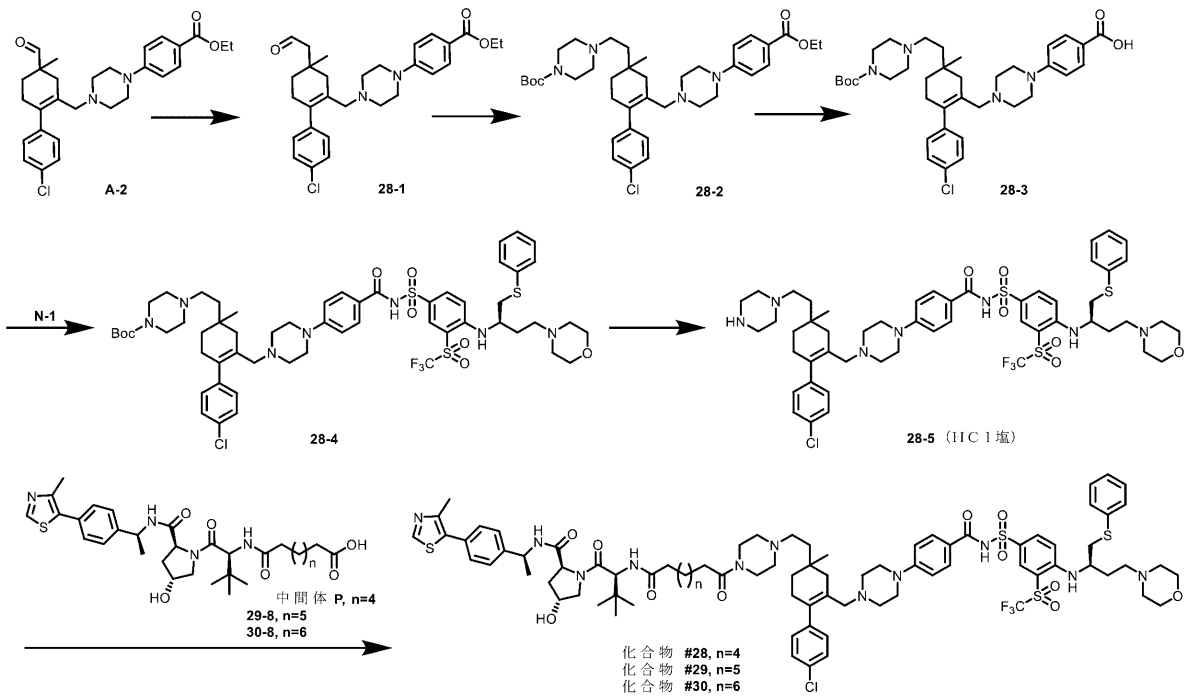
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（１－（２－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃２７）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６５（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０６－８．０３（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，７Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，５Ｈ），６．９６（ｄｔ，Ｊ＝５．９，１．８Ｈｚ，３Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，１Ｈ），３．６６－３．５９（ｍ，６Ｈ），３．５７（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），３．４６（ｓ，２Ｈ），３．３７（ｐ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝２３．４Ｈｚ，７Ｈ），２．９０－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．４８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，７Ｈ），２．３９（ｓ，１４Ｈ），２．１７－２．０５（ｍ，７Ｈ），１．６５（ｄｄ，Ｊ＝１５．１，９．４Ｈｚ，５Ｈ），１．４８－１．３８（ｍ，８Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６６７．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{８３}$Ｈ$_{１０７}$ＣｌＦ$_{３}$Ｎ$_{１２}$Ｏ$_{１１}$Ｓ$_{４}$$^{+}$の計算値：１６６７．６７。

【実施例１５】

【０３７７】

化合物＃２８～３０の調製

【化１５８】



エチル４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（２－オキソエチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾエート（２８－１）の調製。Ａ－２（１当量）および（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド（１．５当量）のＤＭＦ中撹拌溶液にKO_{t-Bu}（１．４当量）を添加し、室温で５時間撹拌した。出発材料が消費されたら、反応物を１Ｎ　ＨＣｌ溶液でクエンチし、続いて３Ｎ　ＨＣｌ溶液を添加し、反応物を一晩撹拌した。エノールエーテルが消失したら、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、続いてブライン溶液で洗浄した。有機部分をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、２８－１を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．９３（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．８０（ｓ，２Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．３３－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｓ，１Ｈ），２．１６－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１９（ｓ，３Ｈ）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ２０３．４２，１６６．８４，１５４．２７，１４１．３２，１３４．９６，１３２．４９，１３１．２６，１２９．７９，１２９．０１，１２８．５５，１２０．０６，１１３．６８，６０．５３，６０．４６，５３．４７，５２．６６，４７．７０，４０．１７，３４．３５，３２．３１，３０．１９，２５．９８，１４．６１ｐｐｍ．

【０３７８】

化合物＃２８～３０を、一般手順Ｆに従って調製した。

【０３７９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４’－クロロ－６－（（４－（４－（エトキシカルボニル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２８－２）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．８９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝

８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），４．３１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．３８（ｍ，７Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．４２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，６Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｓ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３８０】

４－（４－（（４－（２－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）エチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸（２８－３）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．８８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６０－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．４５－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．６９（ｓ，４Ｈ），２．６５－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｄｔ，Ｊ＝１２．６，６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３８１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２８－４）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，４Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄｔ，Ｊ＝８．７，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄｔ，Ｊ＝１１．０，４．９Ｈｚ，８Ｈ），３．２０（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，４．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．９０（ｍ，３Ｈ），２．７８（ｓ，５Ｈ），２．５４－２．３８（ｍ，６Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，６Ｈ），２．２６－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７３－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４８（ｄｑ，Ｊ＝１３．４，６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１７２．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{57}Ｈ_{73}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１１７２．４４。

【０３８２】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（２８－５）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０７２．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{52}Ｈ_{66}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{6}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１０７２．３９。

【０３８３】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（２－（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）ス

ルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃２８）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．２８（ｍ，１１Ｈ），７．１７（ｓ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），６．６５－６．３６（ｍ，１Ｈ），５．０８（ｄｔ，Ｊ＝１４．１，７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．０６－３．８９（ｍ，４Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝２６．８Ｈｚ，６Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４４（ｄ，Ｊ＝５０．２Ｈｚ，４Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），３．１２－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｄｄ，Ｊ＝２７．０，７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，４Ｈ），２．４３－２．１９（ｍ，１３Ｈ），２．１７（ｓ，５Ｈ），１．７６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，６Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１０Ｈ），１．４５（ｄｄ，Ｊ＝２８．７，６．９Ｈｚ，６Ｈ），１．０４－１．０１（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６５４．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{８３}Ｈ_{１０８}ＣｌＦ_{３}Ｎ_{１１}Ｏ_{１１}Ｓ_{４}$$^{+}$の計算値：１６５４．６７。

【０３８４】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（９－（４－（２－（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－９－オキソノンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃２９）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｔ，Ｊ＝７．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．２８（ｍ，９Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，３Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝９．５，３．１Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｄｄ，Ｊ＝５４．７，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｔ，Ｊ＝１４．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝１４．９，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｓ，１Ｈ），４．１４－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．５６（ｍ，８Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），３．２１（ｓ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｓ，１Ｈ），２．８０（ｓ，２Ｈ），２．５１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，８Ｈ），２．４６－２．３３（ｍ，８Ｈ），２．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．０，８．２，４．４Ｈｚ，７Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，５Ｈ），２．１１（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．５０（ｍ，１０Ｈ），１．４５（ｄｄ，Ｊ＝１８．８，６．９Ｈｚ，６Ｈ），１．２９－１．２７（ｍ，６Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，９Ｈ），０．９８－０．９６（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６６８．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{８４}Ｈ_{１１０}ＣｌＦ_{３}Ｎ_{１１}Ｏ_{１１}Ｓ_{４}$$^{+}$の計算値：１６６８．６９。

【０３８５】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（１０－（４－（２－（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）

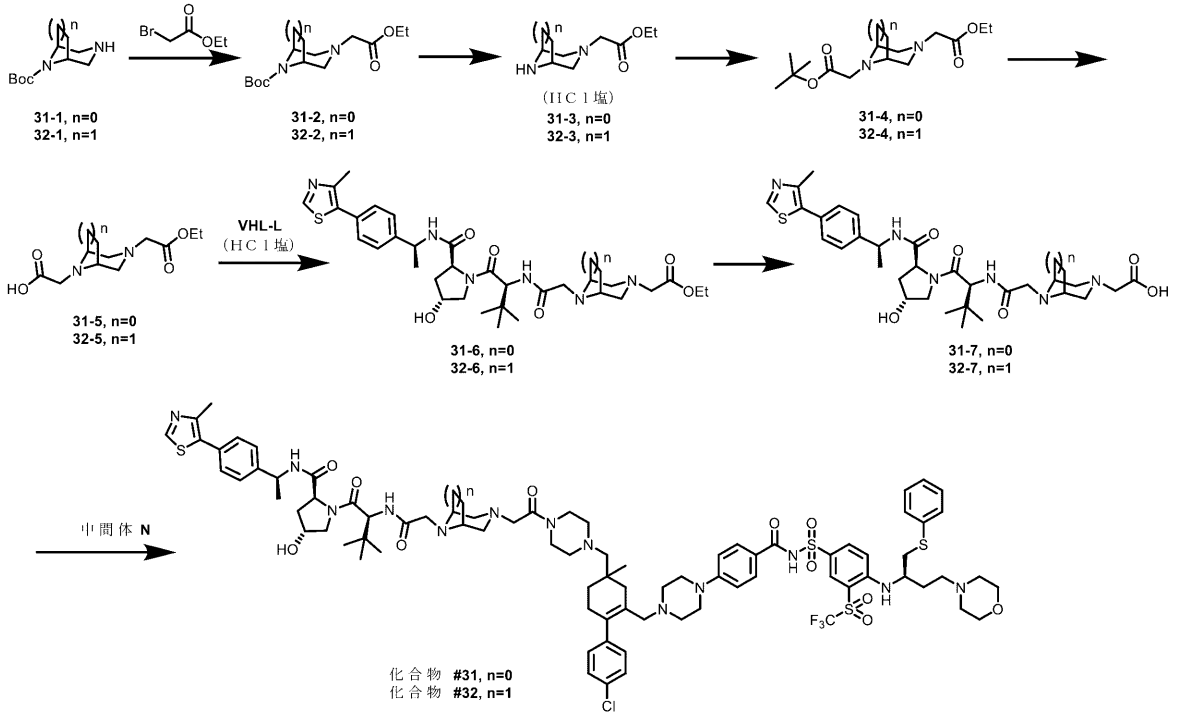
スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－１０－オキソデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃３０）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，６Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６０－６．５６（ｍ，１Ｈ），６．２３（ｄｄ，Ｊ＝１６．２，８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｔｄ，Ｊ＝７．３，４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．６３（ｍ，６Ｈ），３．６３－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，４Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．４２（ｓ，２Ｈ），２．４０－２．３３（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．２７（ｍ，７Ｈ），２．２３－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，６Ｈ），１．５２（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｄｄ，Ｊ＝６．９，５．７Ｈｚ，３Ｈ），１．２６－１．２４（ｍ，１６Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６８２．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{85}$Ｈ$_{112}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６８２．７１。

【実施例１６】

【０３８６】

化合物＃３１～３２の調製

【化１５９】



化合物＃３１～３２を、一般手順Ｃに従って調製した。

【０３８７】

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－カルボキシレート（３１－２）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝２６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｓ，１Ｈ），３．２１（ｓ，１Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｄｔｔ，Ｊ＝８．１，６．１，１．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３８８】

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（３２－２）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．２０（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１３－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝３４．３Ｈｚ，２Ｈ），１．９１（ｄｄ，Ｊ＝７．５，４．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３８９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）アセテート（３１－３）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｓ，２Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，１．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｄｔ，Ｊ＝８．０，５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｓ，１０Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３９０】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）アセテート（３２－３）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），２．６９－２．５８（ｍ，４Ｈ），１．９４－１．８２（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３９１】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）アセテート（３１－４）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２９９．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{15}Ｈ_{27}Ｎ_{2}Ｏ_{4}$$^{+}$の計算値：２９９．２０。

【０３９２】

２－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）酢酸（３２－４）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_{4}$）δ４．２４－４．１８（ｍ，４Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｓ，１Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．２７（ｍ，４Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０３９３】

エチル２－（（１Ｒ，５Ｓ）－６－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）アセテート（３１－５）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホル

ム－ｄ）δ８．６７－８．６４（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，６．３，３．７Ｈｚ，４Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．０２（ｍ，３Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｓ，２Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝２０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，６Ｈ），３．０３－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．４８（ｍ，４Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｄｄ，Ｊ＝７．２，３．０Ｈｚ，４Ｈ），１．２１（ｓ，３Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．

【０３９４】

エチル２－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）アセテート（３２－５）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｄｔ，Ｊ＝８．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），３．０９（ｓ，２Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７３－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｑ，Ｊ＝７．７，６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｔｄ，Ｊ＝７．０，１．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０９（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．

【０３９５】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（３－（２－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃３１）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄｄ，Ｊ＝６．５，２．２Ｈｚ，２Ｈ），８．０５（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄｔ，Ｊ＝８．１，１．３Ｈｚ，６Ｈ），７．２９－７．２７（ｍ，５Ｈ），７．０１－６．９８（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８１－６．７３（ｍ，４Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｓ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，１Ｈ），３．６４（ｓ，８Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｓ，４Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝３５．３Ｈｚ，５Ｈ），３．１２－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１５Ｈ），２．６７（ｓ，２Ｈ），２．５１（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，４Ｈ），２．４３（ｓ，２Ｈ），２．３５（ｔｄ，Ｊ＝１６．４，１５．２，８．６Ｈｚ，６Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝１９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝１８．６Ｈｚ，５Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ

（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６８０．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{83}$Ｈ$_{106}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{13}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６８０．６７。

【０３９６】

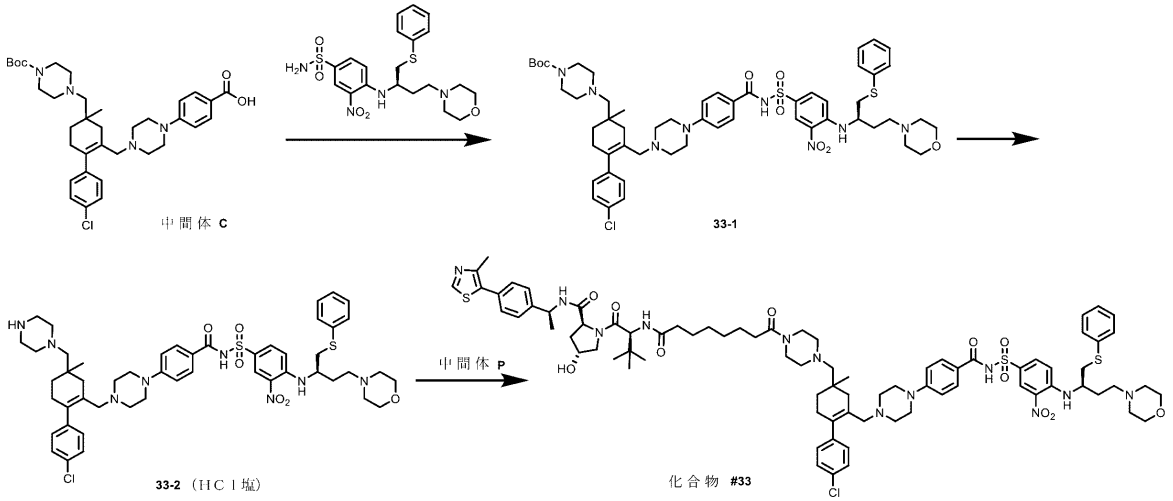
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃３２）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，６Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６３－６．５８（ｍ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔｄ，Ｊ＝７．９，５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．６５（ｔｄ，Ｊ＝６．４，３．４Ｈｚ，５Ｈ），３．５７（ｓ，４Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝２６．３Ｈｚ，５Ｈ），３．１７－２．９８（ｍ，６Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝２９．１Ｈｚ，４Ｈ），２．６６－２．５４（ｍ，５Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．２２（ｍ，１９Ｈ），２．１５－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．５６（ｍ，７Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｓ，１０Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６９４．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{84}$Ｈ$_{108}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{13}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６９４．６８。

【実施例１７】

【０３９７】

化合物＃３３の調製

【化１６０】



化合物＃３３を、一般手順Ｅに従って調製した。

【０３９８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－

ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３３－１）（７３ｍｇ、収率６１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９９－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．１７（ｍ，８Ｈ），７．０２－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝２０．２，９．０Ｈｚ，３Ｈ），３．９９（ｐ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｑｔ，Ｊ＝１０．０，５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．３８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１９－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．５６－２．３４（ｍ，１６Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０７１．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{55}$Ｈ$_{72}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０７１．４６。

【０３９９】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（３３－２）（７５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９７１．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{50}$Ｈ$_{64}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：９７１．４１。

【０４００】

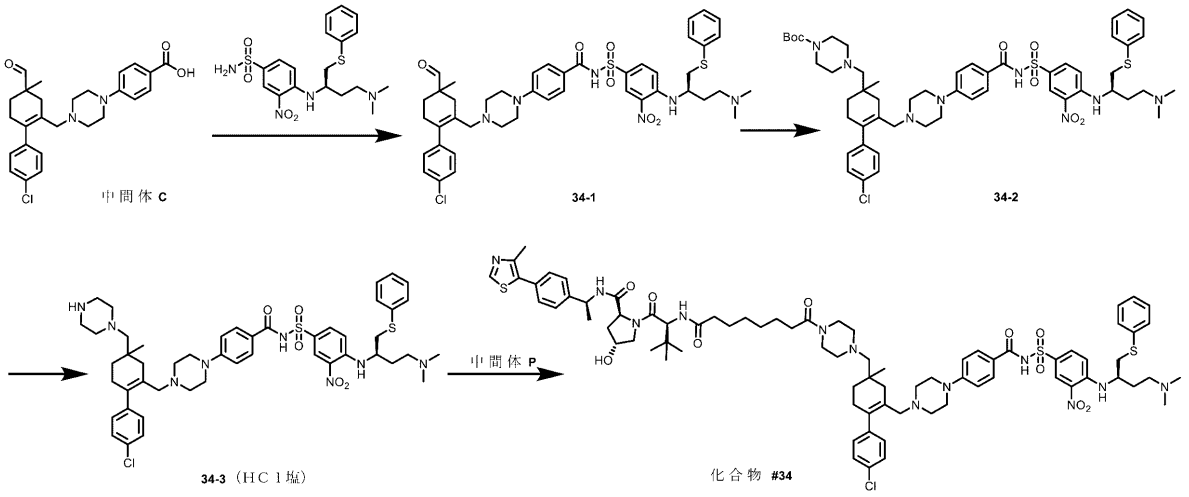
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃３３）（２９．９ｍｇ、収率４９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７６（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５４－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３１（ｍ，６Ｈ），７．３１－７．１８（ｍ，５Ｈ），７．０２－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，３Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，１Ｈ），３．７６－３．６３（ｍ，５Ｈ），３．６４－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），３．３１－３．１９（ｍ，５Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，３Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．６６－２．０７（ｍ，２５Ｈ），１．９７－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．６８－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２４（ｍ，６Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５５３．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{81}$Ｈ$_{106}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１５５３．６９。

【実施例１８】

【０４０１】

化合物＃３４の調製

【化１６１】



４－（４－（（４’－クロロ－４－ホルミル－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミド（３４－１）の調製：中間体Ｇ（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－４－（（４－（ジメチルアミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（１１２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１２７ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（８１ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～２０％のＭｅＯＨ）によって精製して、３４－１（１２４ｍｇ、収率６５％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８５９．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{44}H_{52}ClN_6O_6S_2^+$の計算値：８５９．３１。

【０４０２】

化合物＃３４の調製のための最後の３つの工程を、一般手順Ｇに従って行った。

【０４０３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３４－２）（２３ｍｇ、収率４８％）。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６４（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，３Ｈ），７．３３－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．２２－７．１１（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．５Ｈｚ，２Ｈ），６．７７－６．７０（ｍ，２Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），４．０５－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，４Ｈ），３．１１（ｓ，２Ｈ），２．８３（ｓ，４Ｈ），２．６５－２．４５（ｍ，９Ｈ），２．４５－２．２６（ｍ，５Ｈ），２．２５－２．０９（ｍ，５Ｈ），２．０７－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０２９．８；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{53}H_{70}ClN_8O_7S_2^+$の計算値：１０２９．４５。

【０４０４】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジ

ン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（３４－３）（２５ｍｇ、定量的収率）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．７０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２７－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，４Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２３（ｄｑ，Ｊ＝９．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８２（ｍ，３Ｈ），３．８２－３．４１（ｍ，１５Ｈ），３．３７－３．２１（ｍ，４Ｈ），３．０３－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，６Ｈ），２．８７－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，２Ｈ），２．４１（ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９２９．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{48}$Ｈ$_{62}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：９２９．４０。

【０４０５】

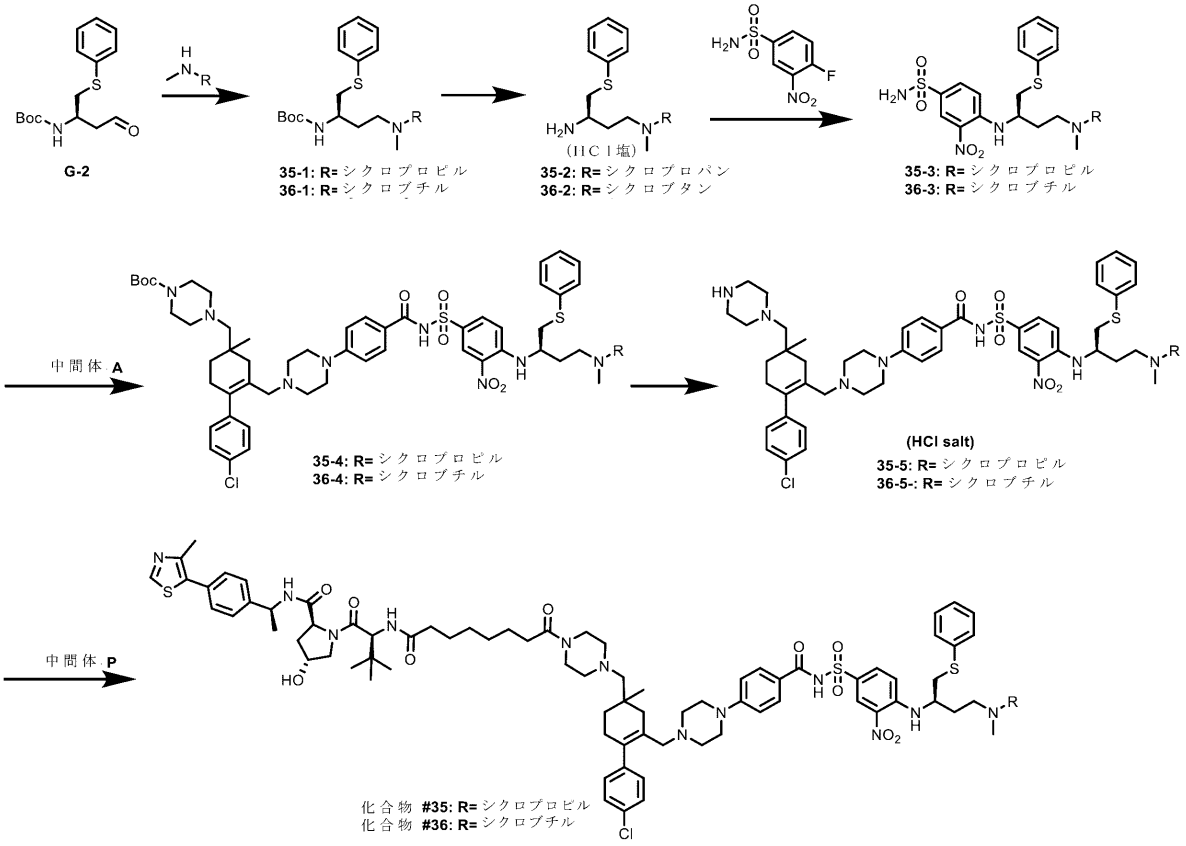
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃３４）（４．９ｍｇ、収率１７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７３－８．６４（ｍ，２Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５６－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，４Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．６７－３．５０（ｍ，３Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｓ，４Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８９－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．０６（ｍ，３２Ｈ），２．０２－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．５０（ｍ，６Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．１６（ｍ，５Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５１１．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{79}$Ｈ$_{104}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１５１１．６８。

【実施例１９】

【０４０６】

化合物＃３５～３６の調製

【化１６２】



化合物＃３５～３６を、一般手順Ｄに従って調製した。

【０４０７】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（シクロプロピル（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（３５－１）（２８ｍｇ、収率７９％）。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，１Ｈ），３．２５（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０９－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），１．９６－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），０．５７－０．４３（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５１．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{19}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{2}$Ｓ$^{+}$の計算値：３５１．２１。

【０４０８】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（シクロブチル（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（３６－１）（３２ｍｇ、収率８６％）。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．４４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．１９－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．９１－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６５．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{20}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{2}$Ｓ$^{+}$の計算値：３６５．２３。

【０４０９】

（Ｒ）－Ｎ１－シクロプロピル－Ｎ１－メチル－４－（フェニルチオ）ブタン－１，３－ジアミンヒドロクロリド（３５－２）（２５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２５１．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{14}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_{2}$Ｓ$^{+}$の計算値：２５１．１６。

【０４１０】

（Ｒ）－Ｎ１－シクロブチル－Ｎ１－メチル－４－（フェニルチオ）ブタン－１，３－ジアミンヒドロクロリド（３６－２）（３４ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２６５．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{15}Ｈ_{25}Ｎ_{2}Ｓ^{+}$の計算値：２６５．１７。

【０４１１】

（Ｒ）－４－（（４－（シクロプロピル（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（３５－３）（１４ｍｇ、二工程で収率３９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７０－８．６５（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２３（ｍ，３Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｐ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１８－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６３（ｐ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），０．５１－０．３８（ｍ，３Ｈ），０．２８－０．２０（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４５１．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{20}Ｈ_{27}Ｎ_{4}Ｏ_{4}Ｓ_{2}^{+}$の計算値：４５１．１５。

【０４１２】

（Ｒ）－４－（（４－（シクロブチル（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（３６－３）：（３０ｍｇ、二工程で収率７４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．９２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，０Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｔ，Ｊ＝９．３，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄｑ，Ｊ＝６．２，１．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２１（ｍ，４Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝９．３，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｐ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５６－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｄｔ，Ｊ＝１２．５，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０５（ｍ，４Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｐ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６８－１．５２（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６５．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{21}Ｈ_{29}Ｎ_{4}Ｏ_{4}Ｓ_{2}^{+}$の計算値：４６５．１６。

【０４１３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（シクロプロピル（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３５－４）（３０ｍｇ、収率９１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．８６－８．７８（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｄｔ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２０（ｍ，６Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．８１－６．７５（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７３（ｍ，３Ｈ），２．６３－２．４５（ｍ，５Ｈ），２．４４－２．２７（ｍ，８Ｈ），２．２７－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５７（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ），０．５３－０．３９（ｍ，３Ｈ），０．３０（ｓ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０５５．９；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{55}Ｈ_{72}ＣｌＮ_{8}Ｏ_{7}Ｓ_{2}^{+}$の計算値：１０５５．４６。

【０４１４】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（シクロブチル（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イ

ル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３６－４）（３１ｍｇ、収率９０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，３Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．０４－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，４Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１８－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．７２（ｓ，２Ｈ），２．５１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．４７－２．３４（ｍ，７Ｈ），２．３３－２．０１（ｍ，１２Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７２（ｑ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６８－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０６９．９；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{56}Ｈ_{74}ＣｌＮ_{8}Ｏ_{7}Ｓ_{2}$$^{+}$の計算値：１０６９．４８。

【０４１５】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（シクロプロピル（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（３５－５）（３５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９５５．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{50}Ｈ_{64}ＣｌＮ_{8}Ｏ_{7}Ｓ_{2}$$^{+}$の計算値：９５５．４１。

【０４１６】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（シクロブチル（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（３６－５）（３７ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９６９．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{51}Ｈ_{66}ＣｌＮ_{8}Ｏ_{7}Ｓ_{2}$$^{+}$の計算値：９６９．４３。

【０４１７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（シクロプロピル（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃３５）（１７．９ｍｇ、二工程で収率４１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７７（ｄｄ，Ｊ＝３．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，１Ｈ），７．７６－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｄｄ，１Ｈ），７．４２－７．３１（ｍ，６Ｈ），７．３１－７．１８（ｍ，５Ｈ），７．０１－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５３－６．４１（ｍ，１Ｈ），５．１６－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｐ，Ｊ＝７．６，７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝９．２，３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．６４－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．４３（ｑ，Ｊ＝４．５，３．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．１８－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．４６（ｍ，８Ｈ），２．４５－２．１４（ｍ，１５Ｈ），２．１４－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，２Ｈ）

，１．６９－１．５２（ｍ，７Ｈ），１．５１－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．２３（ｍ，７Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ），０．４４（ｄｔｄ，Ｊ＝１６．５，８．２，７．２，４．３Ｈｚ，３Ｈ），０．２８（ｄｔ，Ｊ＝８．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５３７．５。［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{81}$Ｈ$_{106}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１５３７．７０。

【０４１８】

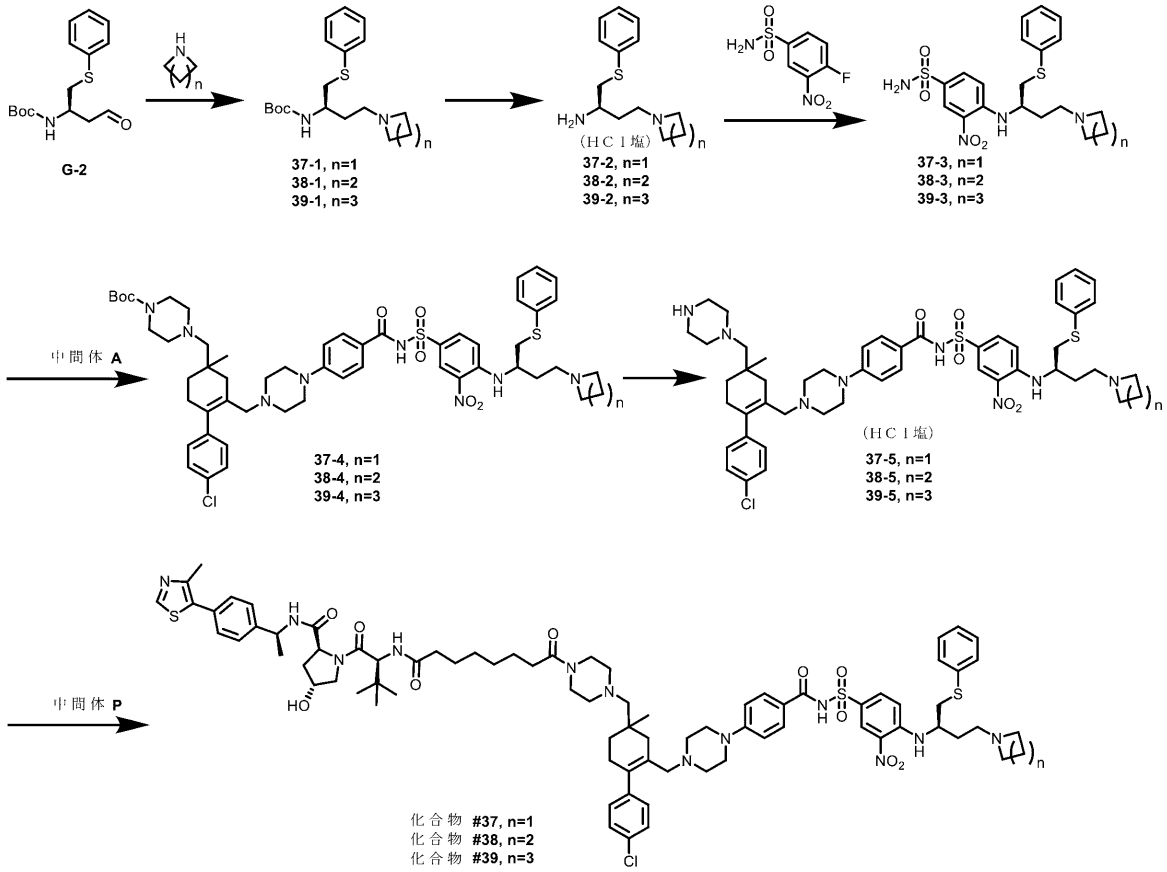
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（シクロブチル（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃３６）（１９．９ｍｇ、二工程で収率４４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７２（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５３－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，４Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５２－６．４１（ｍ，１Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｄｄ，Ｊ＝９．１，３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｓ，１Ｈ），４．０３－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５３（ｍ，３Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．９６（ｓ，１Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．４６（ｍ，１０Ｈ），２．４５－２．３４（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．１５（ｍ，１０Ｈ），２．１５－１．８７（ｍ，７Ｈ），１．７２－１．５４（ｍ，９Ｈ），１．５１－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．２３（ｍ，７Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５５１．９；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{82}$Ｈ$_{108}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１５５１．７２。

【実施例２０】

【０４１９】

化合物＃３７～３９の調製

【化１６３】



化合物＃３７～３９を、一般手順Ｄに従って調製した。

【０４２０】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（アゼチジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（３７－１）（２１ｍｇ、収率６１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．４３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，４Ｈ），３．７２－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．２３－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．４６（ｐ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．０１－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３３７．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{18}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{2}$Ｓ$^{+}$の計算値：３３７．１９。

【０４２１】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（フェニルチオ）－４－（ピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）カルバメート（３８－１）（１７ｍｇ、収率４８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，１Ｈ），５．４９（ｓ，１Ｈ），３．７６（ｓ，１Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－２．９２（ｍ，６Ｈ），２．８５－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９７（ｍ，５Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５１．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{19}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{2}$Ｓ$^{+}$の計算値：３５１．２１。

【０４２２】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（フェニルチオ）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）カルバメート（３９－１）（２３ｍｇ、収率６２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ７．４４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．１９－２．９９（ｍ，８Ｈ），２．２１－２．１０

（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７７（ｍ，５Ｈ），１．６５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６５．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{20}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{2}$Ｓ$^{+}$の計算値：３６５．２３。

【０４２３】

（Ｒ）－４－（アゼチジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－アミンヒドロクロリド（３７－２）（２０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２３７．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{13}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_{2}$Ｓ$^{+}$の計算値：２３７．１４。

【０４２４】

（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピロリジン－１－イル）ブタン－２－アミンヒドロクロリド（３８－２）（１５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２５１．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{14}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_{2}$Ｓ$^{+}$の計算値：２５１．１６。

【０４２５】

（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－２－アミンヒドロクロリド（３９－２）（２３ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２６５．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{15}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_{2}$Ｓ$^{+}$の計算値：２６５．１７。

【０４２６】

（Ｒ）－４－（（４－（アゼチジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（３７－３）（１８ｍｇ、二工程で収率６６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ８．５５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１６（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，６Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｐ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４３７．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{19}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{4}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：４３７．１３。

【０４２７】

（Ｒ）－３－ニトロ－４－（（１－（フェニルチオ）－４－（ピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）ベンゼンスルホンアミド（３８－３）（１６ｍｇ、二工程で収率７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ８．５５（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝９．３，４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．８３（ｍ，６Ｈ），２．２８－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４５１．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{20}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{4}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：４５１．１５。

【０４２８】

（Ｒ）－３－ニトロ－４－（（１－（フェニルチオ）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）ベンゼンスルホンアミド（３９－３）（２０ｍｇ、二工程で収率６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．５６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．６１－２．３７（ｍ，７Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６５．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{21}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{4}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：４６５．１６。

【０４２９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（（４－（４－（４－（（（（Ｒ）－４－（アゼチジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３７－４）（２４ｍｇ、収率４８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．５５（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．１９－７．０８（ｍ，３Ｈ），７．００（ｄｔ，Ｊ＝８．３，１．７Ｈｚ，２Ｈ），６．７８－６．６３（ｍ，３Ｈ），４．１７－３．８１（ｍ，５Ｈ），３．４０（ｓ，４Ｈ），３．２５－３．０１（ｍ，９Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．５６－２．２６（ｍ，１２Ｈ），２．２５－２．１７（ｍ，３Ｈ），２．１４－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０４１．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{54}$Ｈ$_{70}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０４１．４５。

【０４３０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（３－ニトロ－４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３８－４）（１３ｍｇ、収率５１％）、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６２（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．７９（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．２２－７．１０（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，３Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．２８－３．０３（ｍ，１１Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．５８－２．４５（ｍ，６Ｈ），２．４４－２．２６（ｍ，５Ｈ），２．２６－１．９１（ｍ，１１Ｈ），１．６１（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０５５．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{55}$Ｈ$_{72}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０５５．４６。

【０４３１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（３－ニトロ－４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３９－４）（１８ｍｇ、収率７０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．９６－７．８０（ｍ，３Ｈ），７．３１－７．２１（ｍ，４Ｈ），７．２１－７．０８（ｍ，３Ｈ），７．０５－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．８１－６．６４（ｍ，３Ｈ），４．０６（ｓ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２８－３．０３（ｍ，６Ｈ），３．０２－２．７４（ｍ，７Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．４５－２．１７（ｍ，９Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９２－１．７９（ｍ，５Ｈ），１．６７－１．５１（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，１１Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０６９．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{56}$Ｈ$_{74}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０６９．４８。

【０４３２】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（アゼチジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）－４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミ

ドヒドロクロリド（３７－５）（２１ｍｇ、収率９３％）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ９４１．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{49}$Ｈ$_{62}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：９４１．４０。

【０４３３】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（３－ニトロ－４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（３８－５）（１６ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ９５５．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{50}$Ｈ$_{64}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：９５５．４１。

【０４３４】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（３－ニトロ－４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（３９－５）（２１ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ９６９．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{51}$Ｈ$_{66}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：９６９．４３。

【０４３５】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（アゼチジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃３７）（１０．３ｍｇ、二工程で収率３１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８１（ｄ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝７．９，４．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），７．３１－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．２０－７．１１（ｍ，３Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５２－６．４６（ｍ，１Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝９．０，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，４Ｈ），３．６５－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｓ，４Ｈ），３．１４－３．００（ｍ，４Ｈ），２．８５－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．４５（ｍ，７Ｈ），２．４４－２．３２（ｍ，８Ｈ），２．３２－２．０８（ｍ，１１Ｈ），２．０８－１．８８（ｍ，３Ｈ），１．６４－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．２３（ｍ，５Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １５２３．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{80}$Ｈ$_{104}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１５２３．６８。

【０４３６】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（３－ニトロ－４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃３８）（１０．７ｍｇ、二工程で収率５７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），７．８６（

ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｑｄ，Ｊ＝８．３，１．７Ｈｚ，４Ｈ），７．３１－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．２１－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．７Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），５．１２－５．０２（ｍ，１Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．１３－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５０（ｍ，３Ｈ），３．４８－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２３－２．９６（ｍ，１２Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．６０－２．４６（ｍ，６Ｈ），２．４１－２．０８（ｍ，１６Ｈ），２．０７－１．８５（ｍ，７Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．５１－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．２２（ｍ，５Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５３７．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{81}$Ｈ$_{106}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{3}^{+}$の計算値：１５３７．７０。

【０４３７】

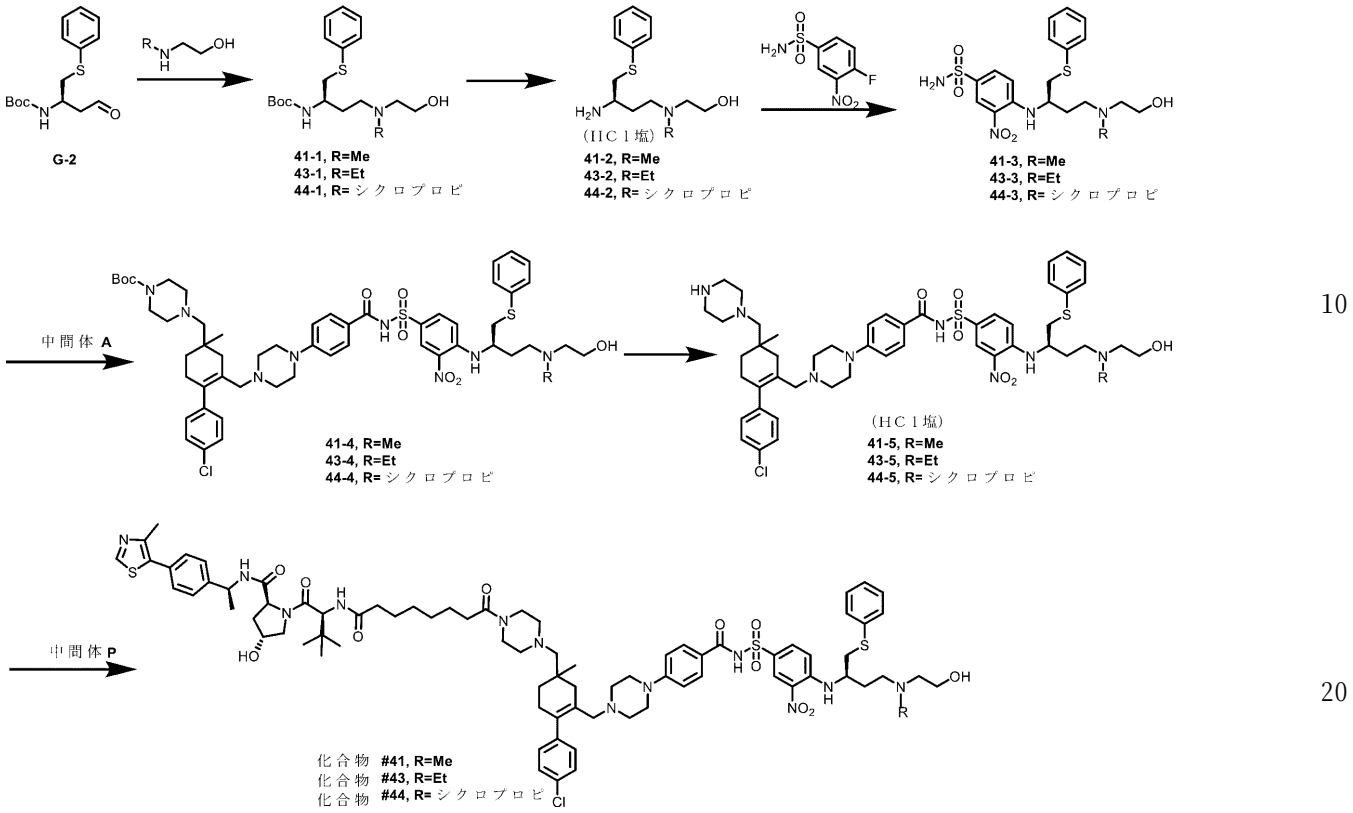
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（３－ニトロ－４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃３９）（１４．９ｍｇ、二工程で収率５７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７２－８．６３（ｍ，２Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝１９．７，８．７Ｈｚ，３Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｑｄ，Ｊ＝８．３，１．６Ｈｚ，４Ｈ），７．３２－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．２２－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．５Ｈｚ，２Ｈ），６．７３（ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，３Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．６１（ｄ，１Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝７．１，３．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２６－３．０４（ｍ，６Ｈ），２．８７－２．６８（ｍ，６Ｈ），２．６３－２．４６（ｍ，７Ｈ），２．３６（ｓ，５Ｈ），２．３１－２．０９（ｍ，１２Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７７（ｓ，６Ｈ），１．６７－１．３９（ｍ，１１Ｈ），１．３５－１．２２（ｍ，５Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５５１．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{81}$Ｈ$_{106}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{3}^{+}$の計算値：１５５１．７２。

【実施例２１】

【０４３８】

化合物＃４１および＃４３～４４の調製

【化１６４】



化合物＃４１および＃４３～４４を、一般手順Ｄに従って調製した。

【０４３９】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（４１－１）（２７ｍｇ、収率７５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ７．４４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．７７（ｓ，２Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３５５．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{18}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{3}$Ｓ$^{+}$の計算値：３５５．２０。

【０４４０】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（４３－１）（２４ｍｇ、収率６４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８９－３．７３（ｍ，３Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－２．８３（ｍ，８Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３６９．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{19}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{3}$Ｓ$^{+}$の計算値：３６９．２２。

【０４４１】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（シクロプロピル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（４４－１）（２５ｍｇ、収率６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ７．４２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈ

ｚ，１Ｈ），３．７６－３．６１（ｍ，３Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．７０（ｍ，４Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），０．６０－０．４０（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８１．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{20}Ｈ_{33}Ｎ_{2}Ｏ_{3}Ｓ^{+}$の計算値：３８１．２２。

【０４４２】

（Ｒ）－２－（（３－アミノ－４－（フェニルチオ）ブチル）（メチル）アミノ）エタン－１－オールヒドロクロリド（４１－２）（２３ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２５５．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{13}Ｈ_{23}Ｎ_{2}ＯＳ^{+}$の計算値：２５５．１５。

【０４４３】

（Ｒ）－２－（（３－アミノ－４－（フェニルチオ）ブチル）（エチル）アミノ）エタン－１－オールヒドロクロリド（４３－２）（１９ｍｇ、収率９５％）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２６９．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{14}Ｈ_{25}Ｎ_{2}ＯＳ^{+}$の計算値：２６９．１７。

【０４４４】

（Ｒ）－２－（（３－アミノ－４－（フェニルチオ）ブチル）（シクロプロピル）アミノ）エタン－１－オールヒドロクロリド（４４－２）（２５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２８１．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{14}Ｈ_{25}Ｎ_{2}ＯＳ^{+}$の計算値：２８１．１７。

【０４４５】

（Ｒ）－４－（（４－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（４１－３）（２２ｍｇ、二工程で収率６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７－８．６３（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２２（ｍ，３Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄｑ，Ｊ＝１０．４，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６５－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．４７（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８４（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４５５．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{19}Ｈ_{27}Ｎ_{4}Ｏ_{5}Ｓ_{2}^{+}$の計算値：４５５．１４。

【０４４６】

（Ｒ）－４－（（４－（エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（４３－３）（２４ｍｇ、収率８３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．１９（ｍ，３Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．５７（ｍ，７Ｈ），２．２５－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｄｑ，Ｊ＝１４．２，６．７Ｈｚ，１Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４６９．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{20}Ｈ_{29}Ｎ_{4}Ｏ_{5}Ｓ_{2}^{+}$の計算値：４６９．１６。

【０４４７】

（Ｒ）－４－（（４－（シクロプロピル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（４４－３）（二工程で６ｍｇ、収率１９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２０（ｍ，３Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｔｄ，Ｊ＝７．７，５．９，３．３Ｈｚ，

１Ｈ），３．６６－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．６７（ｍ，４Ｈ），２．２７－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，１Ｈ），０．６０－０．３８（ｍ，３Ｈ），０．３４－０．２５（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８１．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{21}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：４８１．１６。

【０４４８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４１－４）（２２ｍｇ、収率４３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．１２（ｍ，７Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７８－６．７０（ｍ，２Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝３０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．６６（ｍ，３Ｈ），３．４１（ｓ，４Ｈ），３．２３（ｓ，４Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝１８．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９３－２．６９（ｍ，８Ｈ），２．６２－２．２６（ｍ，１１Ｈ），２．２６－２．０９（ｍ，４Ｈ），２．０３－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．５３－１．４３（ｍ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０５９．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{54}$Ｈ$_{72}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０５９．４６。

【０４４９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４３－４）（１２ｍｇ、収率３５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９８－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．１２（ｍ，７Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７７－６．５８（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．８０－３．６９（ｍ，３Ｈ），３．４１（ｓ，４Ｈ），３．３３－３．０６（ｍ，６Ｈ），３．０５－２．７８（ｍ，８Ｈ），２．５２（ｄ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ，５Ｈ），２．４４－２．２６（ｍ，５Ｈ），２．２７－２．０９（ｍ，３Ｈ），２．０６－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｔｄ，Ｊ＝１４．８，１４．３，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．１６－１．０９（ｍ，４Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０７３．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{55}$Ｈ$_{74}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０７３．４８。

【０４５０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（シクロプロピル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４４－４）（５．３ｍｇ、収率３８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．８２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．１９（ｍ，５Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．８２－６．７５（ｍ，２Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，０Ｈ），３．６３（ｔｄ，Ｊ＝５．３，４．８，１．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４２（ｓ，５Ｈ），３．２９（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３

．２３－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．７１（ｍ，６Ｈ），２．５１（ｓ，５Ｈ），２．４４－２．１１（ｍ，１０Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，１０Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ），０．６０－０．４２（ｍ，３Ｈ），０．３９－０．２９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０８５．９；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{56}Ｈ_{74}ＣｌＮ_{8}Ｏ_{8}Ｓ_{2}$$^{+}$の計算値：１０８５．４８。

【０４５１】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（４１－５）（２１ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９５９．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{49}Ｈ_{64}ＣｌＮ_{8}Ｏ_{6}Ｓ_{2}$$^{+}$の計算値：９５９．４１。

【０４５２】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（４３－５）（１４ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９７３．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{50}Ｈ_{66}ＣｌＮ_{8}Ｏ_{6}Ｓ_{2}$$^{+}$の計算値：９７３．４２。

【０４５３】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（シクロプロピル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（４４－５）（８ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９８５．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{51}Ｈ_{66}ＣｌＮ_{8}Ｏ_{6}Ｓ_{2}$$^{+}$の計算値：９８５．４２。

【０４５４】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃４１）（４．４ｍｇ、二工程で収率１４％）。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７４－８．６５（ｍ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｑ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，５Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔｄ，Ｊ＝８．２，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．５２（ｍ，６Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．０９（ｍ，７Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７７－２．６１（ｍ，３Ｈ），２．６１－２．４７（ｍ，７Ｈ），２．４５－２．

３１（ｍ，５Ｈ），２．３１－２．０９（ｍ，１０Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．５１（ｍ，７Ｈ），１．５２－１．３８（ｍ，４Ｈ），１．３４－１．２１（ｍ，７Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５４１．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{８０}Ｈ_{１０６}ＣｌＮ_{１２}Ｏ_{１１}Ｓ_{３}$$^{+}$の計算値：１５４１．６９。

【０４５５】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃４３）（４．１４ｍｇ、二工程で収率２４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７１（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｑ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，５Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，４Ｈ），７．２３－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０２－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｔｄ，Ｊ＝８．２，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，１Ｈ），３．６９－３．５１（ｍ，５Ｈ），３．４７－３．３８（ｍ，３Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８７－２．７０（ｍ，７Ｈ），２．６１－２．４７（ｍ，７Ｈ），２．４３－２．０８（ｍ，１６Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．２２（ｍ，７Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５５５．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{８１}Ｈ_{１０８}ＣｌＮ_{１２}Ｏ_{１１}Ｓ_{３}$$^{+}$の計算値：１５５５．７１。

【０４５６】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（シクロプロピル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃４４）（１．４６ｍｇ、二工程で収率１９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７９（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．３２（ｍ，７Ｈ），７．２８（ｓ，５Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７８（ｄ，２Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．６４－３．５０（ｍ，５Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｓ，４Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．６８（ｍ，６Ｈ），２．６５－２．４２（ｍ，７Ｈ），２．４２－２．０６（ｍ，１４Ｈ），１．９７－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．５４（ｍ，８Ｈ），１．５３－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２２（ｍ，７Ｈ），１．０６

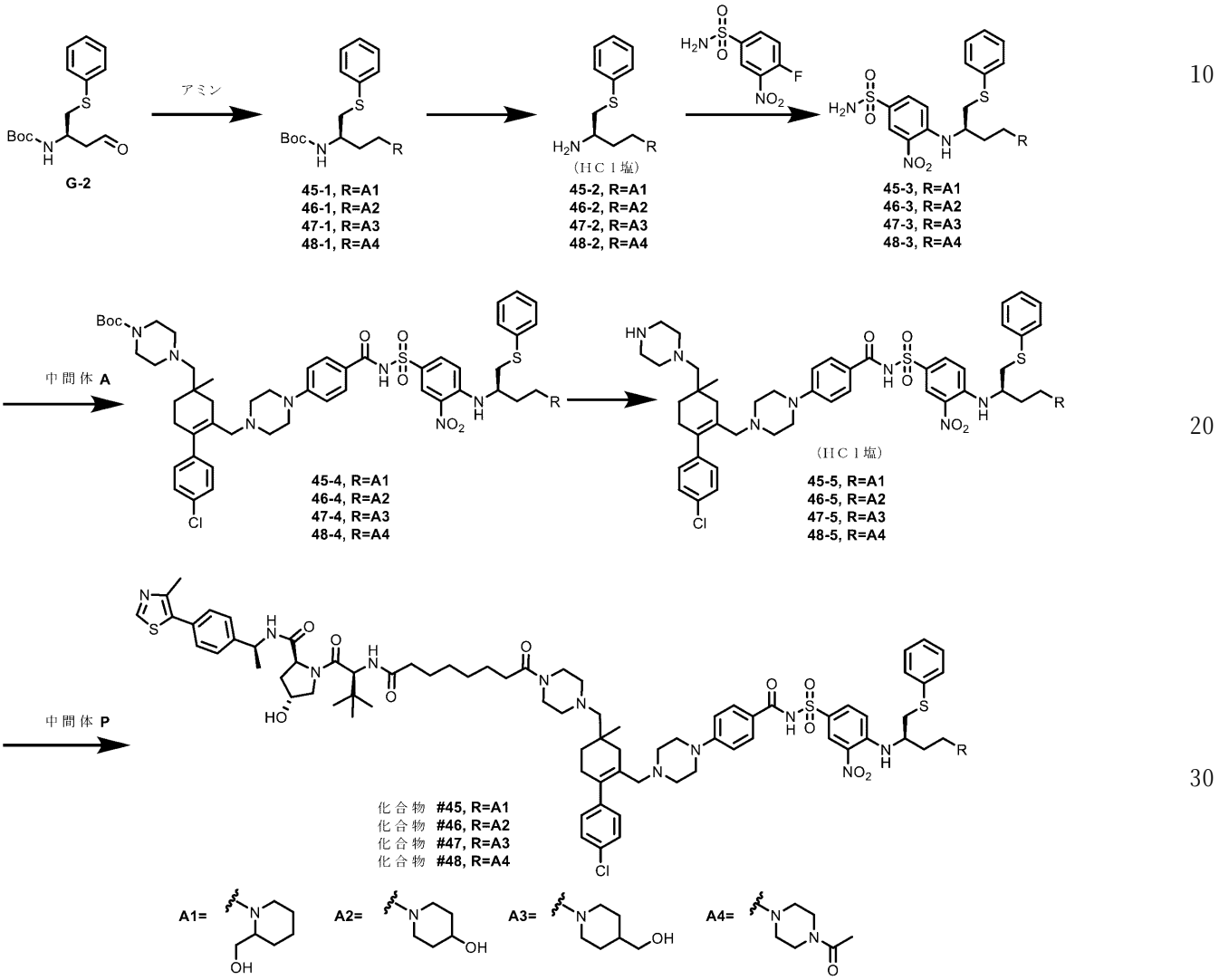
（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ），０．５８－０．３８（ｍ，３Ｈ），０．３４（ｓ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５６７．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$C_{81}H_{108}ClN_{12}O_{11}S_{3}^{+}$の計算値：１５６７．７１。

【実施例２２】

【０４５７】

化合物＃４５～４８の調製

【化１６５】



化合物＃４５～４８を、一般手順Ｄに従って調製した。

【０４５８】

ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－４－（２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（４５－１）（２６ｍｇ、収率６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ７．４５－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．７０（ｍ，３Ｈ），３．６９－３．４１（ｍ，４Ｈ），３．１７－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．３９（ｍ，３Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３２（ｍ，１１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９５．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$C_{21}H_{35}N_{2}O_{3}S^{+}$の計算値：３９５．２４。

【０４５９】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（４６－１）（３７ｍｇ、収率９６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｔ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｓ，１Ｈ），３．２９－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，２Ｈ），２．０４－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．８４－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３８２．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{20}Ｈ_{33}Ｎ_{2}Ｏ_{3}Ｓ^{+}$の計算値：３８１．２２。

【０４６０】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（４７－１）（３４ｍｇ、収率８５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，１Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－３．１１（ｍ，３Ｈ），２．９６（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｑ，Ｊ＝１１．８，１０．１Ｈｚ，２Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．３８（ｍ，１１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３９５．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{21}Ｈ_{35}Ｎ_{2}Ｏ_{3}Ｓ^{+}$の計算値：３９５．２４。

【０４６１】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（４８－１）（３９ｍｇ、収率９４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２３－７．１８（ｍ，１Ｈ），５．４８（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１１－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．２９（ｍ，６Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），１．９５－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０８．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{21}Ｈ_{34}Ｎ_{3}Ｏ_{3}Ｓ^{+}$の計算値：４０８．２３。

【０４６２】
（１－（（Ｒ）－３－アミノ－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペリジン－２－イル）メタノールヒドロクロリド（４５－２）（２８ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２９５．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{16}Ｈ_{27}Ｎ_{2}ＯＳ^{+}$の計算値：２９５．１８。

【０４６３】
（Ｒ）－１－（３－アミノ－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペリジン－４－オールヒドロクロリド（４６－２）：（１７ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２８１．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{15}Ｈ_{25}Ｎ_{2}ＯＳ^{+}$の計算値：２８１．１７。

【０４６４】
（Ｒ）－（１－（３－アミノ－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペリジン－４－イル）メタノールヒドロクロリド（４７－２）（２０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２９５．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{16}Ｈ_{27}Ｎ_{2}ＯＳ^{+}$の計算値：２９５．１８。

【０４６５】
（Ｒ）－１－（４－（３－アミノ－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オンヒドロクロリド（４８－２）（２０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３０８．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{16}Ｈ_{26}Ｎ_{3}ＯＳ^{+}$の計算値：３０８

．１８。
【０４６６】
４－（（（２Ｒ）－４－（２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（４５－３）（２３ｍｇ、収率７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．５６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．１７（ｍ，３Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．２９（ｍ，５Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，８．８，６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，４．２，２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４８－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９５．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{２２}$Ｈ$_{３１}$Ｎ$_{４}$Ｏ$_{５}$Ｓ$_{２}^{+}$の計算値：４９５．１７。
【０４６７】
（Ｒ）－４－（（４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（４６－３）（２０ｍｇ、二工程で収率７９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．５６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｓ，１Ｈ），２．８２－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．０７（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．６４－１．４９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８１．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{２１}$Ｈ$_{２９}$Ｎ$_{４}$Ｏ$_{５}$Ｓ$_{２}^{+}$の計算値：４８１．１６。
【０４６８】
（Ｒ）－４－（（４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（４７－３）（１８ｍｇ、二工程で収率８７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．５６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｔｔ，Ｊ＝８．９，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３６（ｄｄ，１Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．２６（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４９５．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{２２}$Ｈ$_{３１}$Ｎ$_{４}$Ｏ$_{５}$Ｓ$_{２}^{+}$の計算値：４９５．１７。
【０４６９】
（Ｒ）－４－（（４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（４８－３）（１８ｍｇ、二工程で収率８５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．５６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，１Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．１８（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．４９（ｍ，４Ｈ），３．３６（ｄｄ，１Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５９－２．３５（ｍ，５Ｈ），２．３５－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ

５０８．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{22}$Ｈ$_{30}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：５０８．１７。

【０４７０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（２Ｒ）－４－（２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４５－４）（８ｍｇ、収率３３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７９（ｓ，１Ｈ），８．７１－８．６３（ｍ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，２Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２０（ｍ，５Ｈ），７．０５－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｓ，２Ｈ），６．６７－６．５９（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．８５－３．７２（ｍ，３Ｈ），３．６４－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３７（ｍ，５Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－２．８０（ｍ，３Ｈ），２．６０－２．１１（ｍ，１８Ｈ），１．９８－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．６１（ｄｑ，Ｊ＝１８．３，１０．６，８．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０９９．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{57}$Ｈ$_{76}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０９９．４９。

【０４７１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４６－４）（１２ｍｇ、収率４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．４４－８．２７（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝３３．１Ｈｚ，３Ｈ），７．３５－７．１１（ｍ，６Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７９－６．６４（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．９０－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｓ，４Ｈ），３．２２（ｓ，４Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝７２．９Ｈｚ，３Ｈ），２．８９－２．６６（ｍ，４Ｈ），２．５０（ｓ，５Ｈ），２．４６－２．２７（ｍ，６Ｈ），２．２７－２．０９（ｍ，６Ｈ），２．０８－１．８５（ｍ，５Ｈ），１．８１－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０８５．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{56}$Ｈ$_{74}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０８５．４８。

【０４７２】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４７－４）（９ｍｇ、収率３４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７２（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．９８－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，４Ｈ），７．２４－７．１３（ｍ，３Ｈ），７．０４－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．８０－６．６７（ｍ，３Ｈ），４．０２（ｓ，１Ｈ），３．５０－３．３８（ｍ，７Ｈ），３．３４－３．０６（ｍ，８Ｈ），２．８９－２．６６（ｍ，４Ｈ），２．５１（ｓ，５Ｈ），２．４６－２．０９（ｍ，１２Ｈ），２．０４－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｓ，２Ｈ），１．６６－１．４３（ｍ，１１Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０９９．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{57}$Ｈ$_{76}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０９９

．４９。
【０４７３】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（（４－（４－（４－（（（（Ｒ）－４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４８－４）（１９ｍｇ、収率７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．８２（ｑ，Ｊ＝２．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｔ，Ｊ＝９．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２０（ｍ，５Ｈ），７．０５－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．８２－６．７６（ｍ，２Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，５Ｈ），３．２８（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，５Ｈ），３．２２－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．６０－２．２６（ｍ，１３Ｈ），２．２６－２．１１（ｍ，５Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１１２．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{57}Ｈ_{75}ＣｌＮ_{9}Ｏ_{8}Ｓ_{2}^{+}$の計算値：１１１２．４９。
【０４７４】
４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（４５－５）（６ｍｇ、収率８０％）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９９９．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{52}Ｈ_{68}ＣｌＮ_{8}Ｏ_{6}Ｓ_{2}^{+}$の計算値：９９９．４４。
【０４７５】
４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（４６－５）（１６ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９８５．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{51}Ｈ_{66}ＣｌＮ_{8}Ｏ_{6}Ｓ_{2}^{+}$の計算値：９８５．４２。
【０４７６】
４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（４７－５）（１１ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９９９．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{52}Ｈ_{68}ＣｌＮ_{8}Ｏ_{6}Ｓ_{2}^{+}$の計算値：９９９．４４。
【０４７７】
Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）－４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（４８－５）（２１ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（Ｅ

ＳＩ）ｍ／ｚ　１０１２．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{52}$Ｈ$_{67}$ＣｌＮ$_{9}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０１２．４３。

【０４７８】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（２Ｒ）－４－（２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃４５）（７．２ｍｇ、収率７９％）。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３０（ｍ，７Ｈ），７．３０－７．１７（ｍ，５Ｈ），７．００－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，５．８Ｈｚ，２Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｔｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｓ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，１Ｈ），３．８０－３．３７（ｍ，１２Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．１８－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．７６（ｍ，３Ｈ），２．５０（ｓ，５Ｈ），２．４６－２．０１（ｍ，２２Ｈ），１．９６－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．５１－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，５Ｈ），１．０２（ｓ，９Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５８１．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{83}$Ｈ$_{110}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１５８１．７３。

【０４７９】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃４６）（８．９ｍｇ、二工程で収率５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４８－８．３４（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｑ，Ｊ＝８．６，６．２Ｈｚ，４Ｈ），７．３３－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．２５－７．１３（ｍ，４Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｓ，３Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｓ，１Ｈ），４．６１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１８－４．０７（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｓ，１Ｈ），３．６３－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），３．２８－３．０６（ｍ，７Ｈ），３．００－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．４８（ｍ，７Ｈ），２．４８－２．０８（ｍ，２２Ｈ），２．０４－１．８４（ｍ，５Ｈ），１．７２－１．５２（ｍ，８Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．４６－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．２１（ｍ，５Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５６７．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{82}$Ｈ$_{108}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１５６７．７１。

【０４８０】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃４７）（５．４ｍｇ、二工程で収率４２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７７－８．５９（ｍ，２Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．７６（ｍ，３Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｑ，４Ｈ），７．３３－７．２１（ｍ，４Ｈ），７．２０－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，３Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），５．１０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．１３－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，３Ｈ），３．３４－３．００（ｍ，８Ｈ），２．９８－２．７２（ｍ，３Ｈ），２．６２－２．４６（ｍ，８Ｈ），２．４５－２．０７（ｍ，２０Ｈ），２．００（ｓ，１Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７７（ｓ，２Ｈ），１．７０－１．３８（ｍ，１２Ｈ），１．３５－１．２０（ｍ，５Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５８２．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{８３}$Ｈ$_{１１０}$ＣｌＮ$_{１２}$Ｏ$_{１１}$Ｓ$_{３}$$^{+}$の計算値：１５８１．７３。

【０４８１】

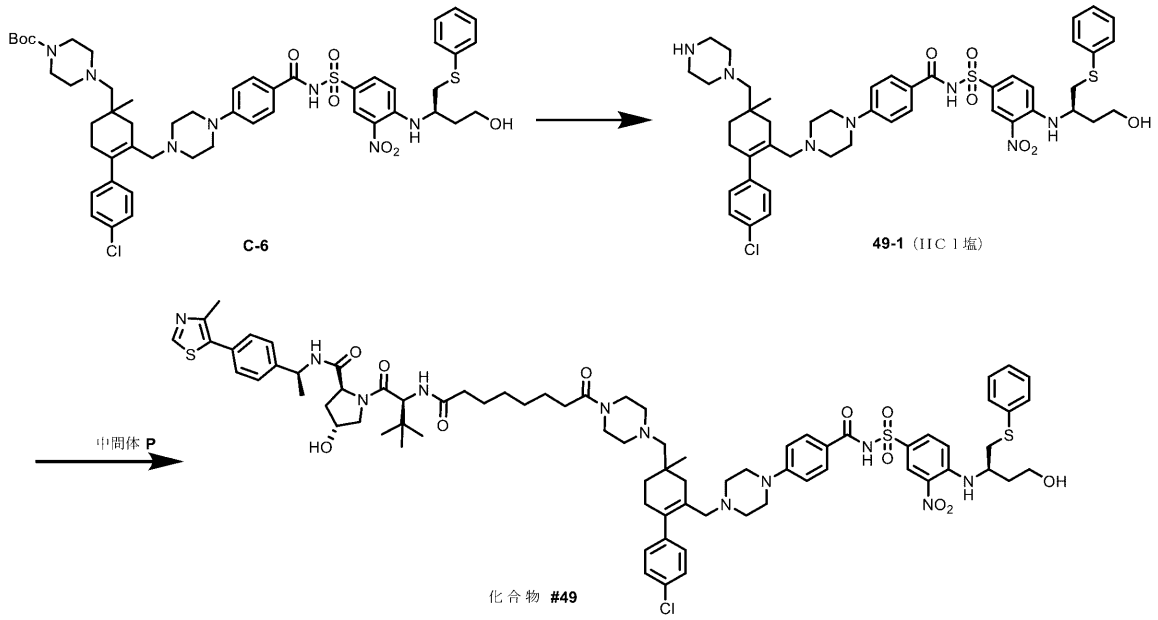
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃４８）（１４．８ｍｇ、二工程で収率５５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７９（ｐ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７５－８．６４（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｄｔ，Ｊ＝９．２，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝３０．２，７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３２（ｍ，７Ｈ），７．３２－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，２Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｑ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１９－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．４９（ｍ，５Ｈ），３．４９－３．３６（ｍ，４Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．２０－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｓ，１Ｈ），２．５６－２．４６（ｍ，７Ｈ），２．４７－２．０４（ｍ，２３Ｈ），１．９３－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．５３－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，５Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５９４．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{８３}$Ｈ$_{１０９}$ＣｌＮ$_{１３}$Ｏ$_{１１}$Ｓ$_{３}$$^{+}$の計算値：１５９４．７２。

【実施例２３】

【０４８２】

化合物＃４９の調製

【化１６６】



４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（４９－１）の調製：Ｃ－６（６ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ、０．５ｍＬ）を添加し、次いで、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルを用いて研和して、ＨＣｌ塩として粗４９－１（５ｍｇ、収率８９％）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９０２．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{46}$Ｈ$_{57}$ＣｌＮ$_{7}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：９０２．３５。

【０４８３】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃４９）の調製：一般手順Ｈを適用して、化合物＃４９（２．７ｍｇ、収率３４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７９（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．３，９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．３３（ｍ，７Ｈ），７．３２－７．１７（ｍ，５Ｈ），７．０４－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．５，９．４，３．１Ｈｚ，３Ｈ），６．３１（ｄｄ，Ｊ＝２８．５，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｑ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄｄ，Ｊ＝９．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，２Ｈ），３．８４－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．５０（ｍ，３Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），３．３２－３．１３（ｍ，６Ｈ），２．８７（ｑ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｓ，１Ｈ），２．５６－２．３９（ｍ，８Ｈ），２．４０－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．０４（ｍ，１１Ｈ），１．９８－１

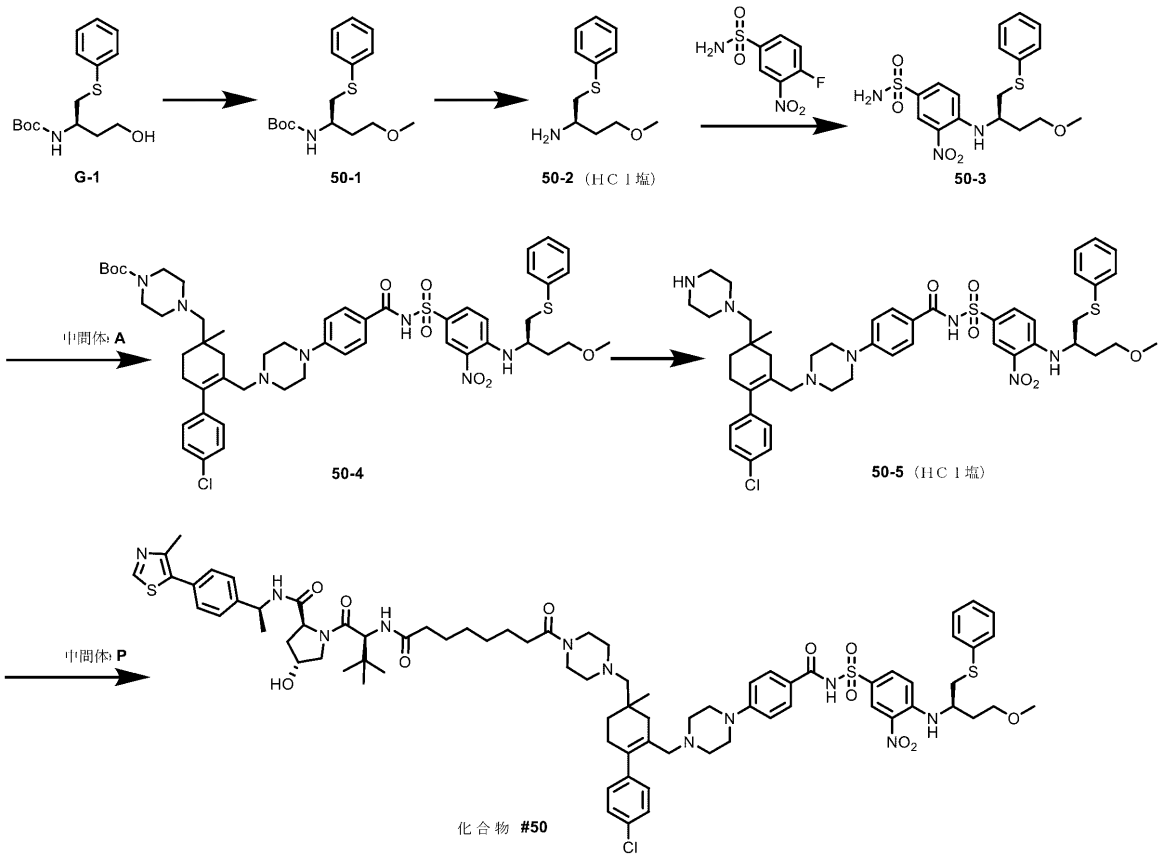
．８３（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．４０（ｍ，１１Ｈ），１．３７－１．２０（ｍ，５Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１４８４．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{７７}Ｈ_{９９}ＣｌＮ_{１１}Ｏ_{１１}Ｓ_{３}$$^{+}$の計算値：１４８４．６４。

【実施例２４】

【０４８４】

化合物＃５０の調製

【化１６７】



（Ｒ）－（４－メトキシ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０－１）の調製：Ｇ－１（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（１２０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）および$Ａｇ_{２}Ｏ$（５９ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の$Ｅｔ_{２}Ｏ$（３ｍＬ）中懸濁液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～５０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、５０－１（１４ｍｇ、収率２７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，１Ｈ），３．５０－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．３３（ｓ，２Ｈ），３．２３（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｓ，１Ｈ），２．００－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．

【０４８５】

（Ｒ）－４－メトキシ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－アミンヒドロクロリド（５０－２）の調製：５０－１（１４ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中溶液に、ジオキサン（０．５ｍＬ）中の４Ｎ　ＨＣｌを添加し、次いで、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗５０－２（１２ｍｇ、定量的収率）をＨＣｌ塩として得、これを次の工程で直接使用した。

【０４８６】
化合物＃５０の調製のための最後の４つの工程は、一般手順Ｊに基づいた。
【０４８７】
（Ｒ）－４－（（４－メトキシ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（５０－３）（１５ｍｇ、二工程で収率８７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７２－８．６６（ｍ，２Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｑ，Ｊ＝５．９，１．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ，３Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｄｄｄ，Ｊ＝７．１，４．３，１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），３．２４－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９３（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．
【０４８８】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－メトキシ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０－４）（１８ｍｇ、収率７３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．８３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２０（ｍ，５Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．８２－６．７７（ｍ，２Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｔｄ，Ｊ＝５．２，４．５，２．７Ｈｚ，２Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．２２－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．４３－２．２６（ｍ，５Ｈ），２．２６－２．１０（ｍ，５Ｈ），２．０３－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．６８－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，１０Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １０１６．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{52}$Ｈ$_{67}$ＣｌＮ$_{7}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０１６．４２。
【０４８９】
４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－メトキシ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（５０－５）（１９ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ９１６．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{47}$Ｈ$_{59}$ＣｌＮ$_{7}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：９１６．３７。
【０４９０】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－メトキシ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃５０）（１５．９ｍｇ、二工程で収率６０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７９（ｑ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．７５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．９，３．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．３１（ｍ，７Ｈ），７．３１－７．１８（ｍ，５Ｈ），７．０２－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，２Ｈ），６．７２（ｄ，１Ｈ），６．５４－６．３９（ｍ，１Ｈ），５．１４－５．０４

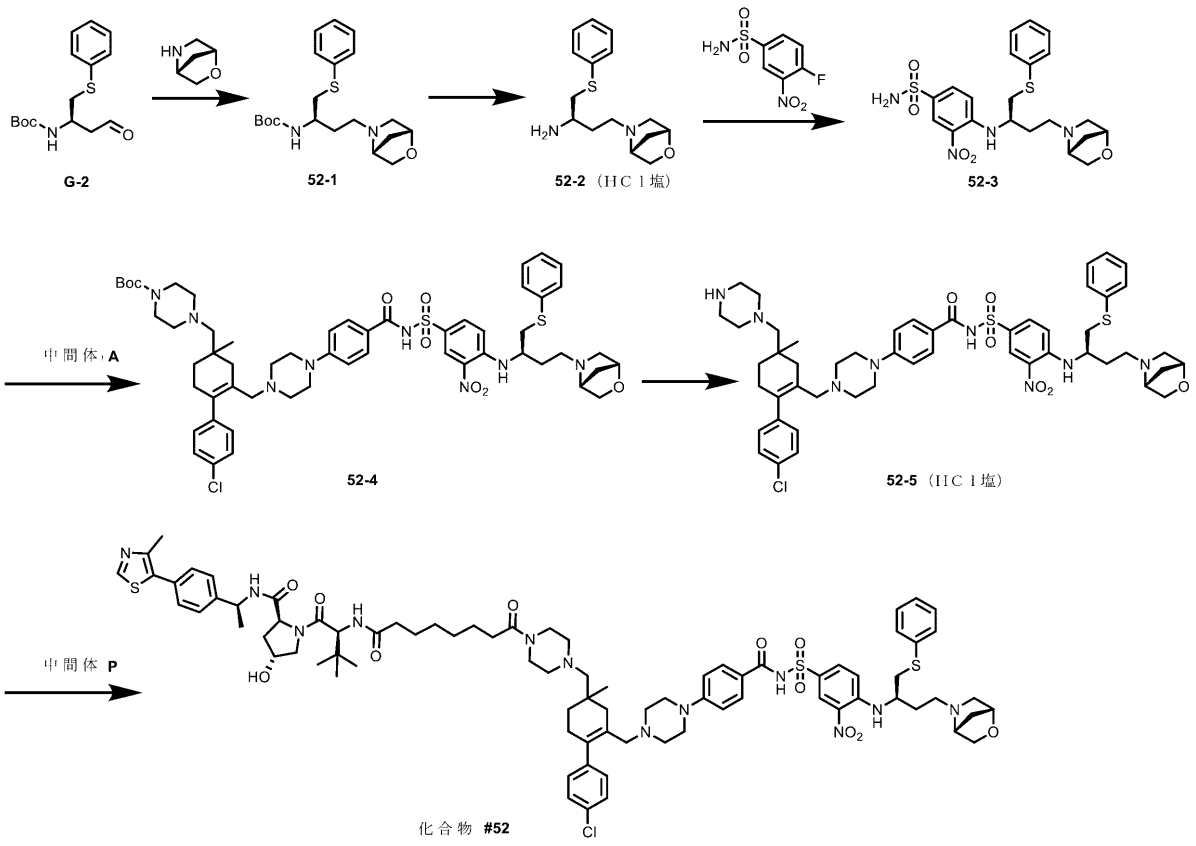
（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｄｔ，Ｊ＝１１．５，３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝７．０，４．１，１．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．２１－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．６２－２．４８（ｍ，７Ｈ），２．４６－２．０７（ｍ，１６Ｈ），２．０２－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，８．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７０－１．５４（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，４Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，５Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１４９８．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{78}Ｈ_{101}ＣｌＮ_{11}Ｏ_{11}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１４９８．６５。

【実施例２５】

【０４９１】

化合物＃５２の調製

【化１６８】



化合物＃５２を、一般手順Ｄに従って調製した。

【０４９２】

ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（５２－１）（３００ｍｇ、収率３９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４１（ｄ，２Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２３－７．１８（ｍ，１Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９１－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１３－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．０８－１．７６（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７９．０；［Ｍ＋Ｈ

]$^{+}$Ｃ$_{20}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{3}$Ｓ$^{+}$の計算値：３７９．２０。

【０４９３】

（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－アミンヒドロクロリド（５２－２）（２６３ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２７９．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{15}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_{2}$ＯＳ$^{+}$の計算値：２７９．１５。

【０４９４】

４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（５２－３）（３２０ｍｇ、収率８４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７５－８．６９（ｍ，２Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２４（ｍ，３Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｓ，２Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４４（ｓ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４７９．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{21}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：４７９．１４。

【０４９５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５２－４）（４２ｍｇ、収率６０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．８０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．１９（ｍ，４Ｈ），７．０４－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．８２－６．７６（ｍ，２Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｓ，１Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），２．７７－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，５Ｈ），２．４１－２．２７（ｍ，５Ｈ），２．２７－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０８３．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{56}$Ｈ$_{72}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０８３．４６。

【０４９６】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）－４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（５２－５）（３７ｍｇ、収率９４％）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９８３．３；［Ｍ＋Ｈ］

$^{+}C_{51}H_{64}ClN_8O_6S_2^{+}$の計算値：９８３．４１。

【０４９７】

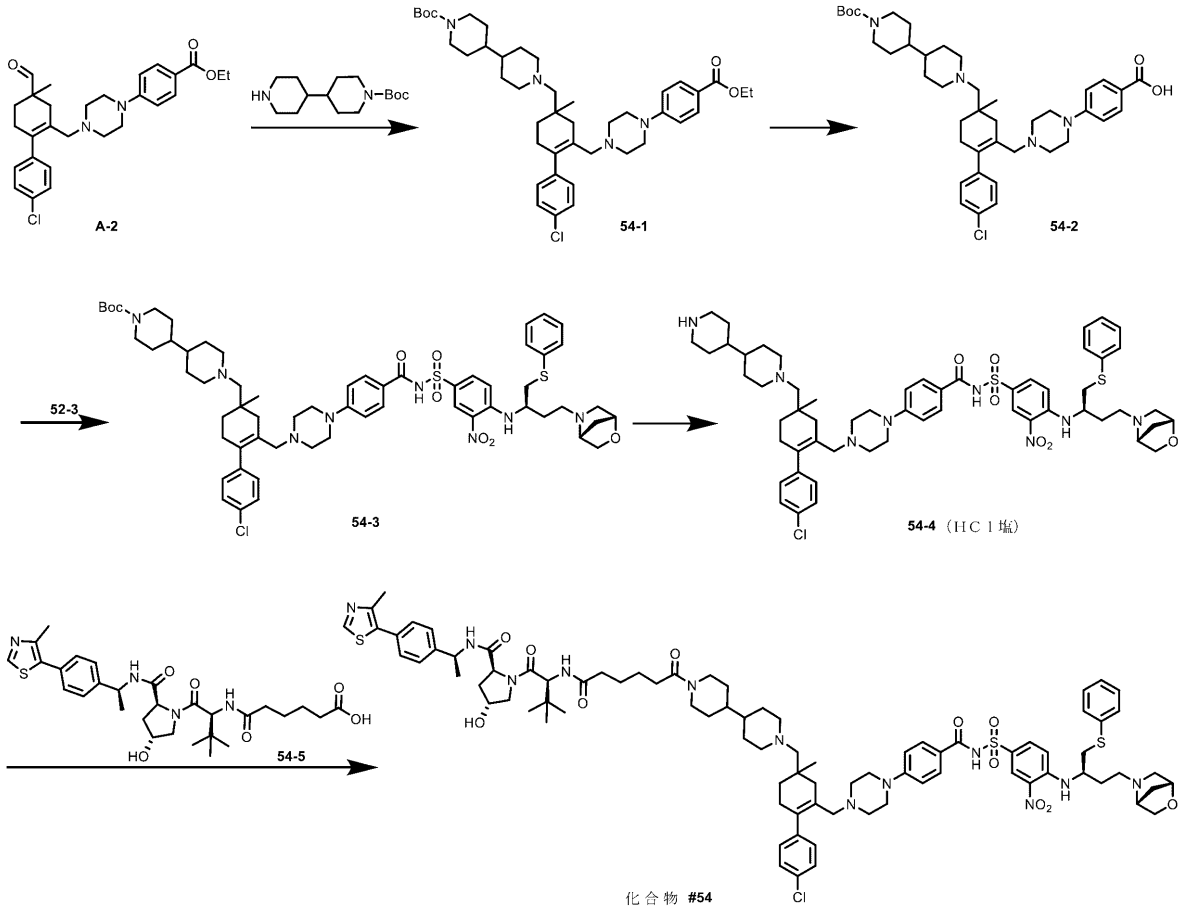
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃５２）（１７．８ｍｇ、収率７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．８０－８．５６（ｍ，３Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．３６（ｍ，４Ｈ），７．３７－７．１６（ｍ，６Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８１－６．６７（ｍ，３Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．１５－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝９．７，８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．５０（ｍ，５Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），３．３３－３．１８（ｍ，５Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），３．０５－２．６９（ｍ，４Ｈ），２．６８－２．１６（ｍ，２１Ｈ），２．１３－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｓ，１Ｈ），１．６７－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．５３－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．２１（ｍ，８Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５６５．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}C_{82}H_{106}ClN_{12}O_{11}S_3^{+}$の計算値：１５６５．６９。

【実施例２６】

【０４９８】

化合物＃５４の調製

【化１６９】



化合物＃５４を、一般手順Ｆに従って調製した。

【０４９９】

ｔｅｒｔ－ブチル１’－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（エトキシカルボニル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－［４，４’－ビピペリジン］－１－カルボキシレート（５４－１）（９９ｍｇ、収率８１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．９４－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０４－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．６５（ｓ，２Ｈ），２．４４－２．３３（ｍ，４Ｈ），２．３２－２．１１（ｍ，７Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，３Ｈ），１．５１－１．４２（ｍ，１０Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．０９（ｍ，３Ｈ），１．０６－０．９９（ｍ，１Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ７３３．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{43}$Ｈ$_{62}$ＣｌＮ$_{4}$Ｏ$_{4}$$^{+}$の計算値：７３３．４５。

【０５００】

４－（４－（（４－（（１’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－［４，４’－ビピペリジン］－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸（５４－２）（６５ｍｇ、収率６８％）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ７０５．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{41}$Ｈ$_{58}$ＣｌＮ$_{4}$Ｏ$_{4}$$^{+}$の計算値：７０５．４１。

【０５０１】
ｔｅｒｔ－ブチル１’－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－［４，４’－ビピペリジン］－１－カルボキシレート（５４－３）（３２ｍｇ、収率６４％）。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７９（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），８．７５－８．５３（ｍ，１Ｈ），７．９５（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｄｔ，Ｊ＝８．５，２．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．１９（ｍ，１０Ｈ），７．０４－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７１－６．５７（ｍ，１Ｈ），４．４４（ｓ，１Ｈ），４．１９－３．９４（ｍ，５Ｈ），３．６８－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．０２（ｍ，８Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９２－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．５４（ｍ，３Ｈ），２．５１－２．１８（ｍ，１０Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７２－１．６０（ｍ，５Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．３７－１．１６（ｍ，６Ｈ），１．１６－０．９８（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１６５．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{62}$Ｈ$_{82}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１１６５．５４。

【０５０２】
Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）－４－（４－（（４－（［４，４’－ビピペリジン］－１－イルメチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（５４－５）（３２ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０６５．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{57}$Ｈ$_{74}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０６５．４９。

【０５０３】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（６－（１’－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－［４，４’－ビピペリジン］－１－イル）－６－オキソヘキサンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃５４）（１２．９ｍｇ、二工程で収率５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．８０－８．７４（ｍ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．３１（ｍ，７Ｈ），７．３１－７．１８（ｍ，４Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝６．５，４．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７４（ｓ，２Ｈ），６．６５（ｓ，２Ｈ），５．０８（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｓ，１Ｈ），４．０９（ｓ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｄｄ，Ｊ＝６．８，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２８－３．０５（ｍ，８Ｈ），３．００－２．８２（ｍ，３Ｈ），２．７７（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７２－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５５－２．１８（ｍ，２１Ｈ），２．１６－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．９２－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．５４（ｍ，１０Ｈ），１．５３

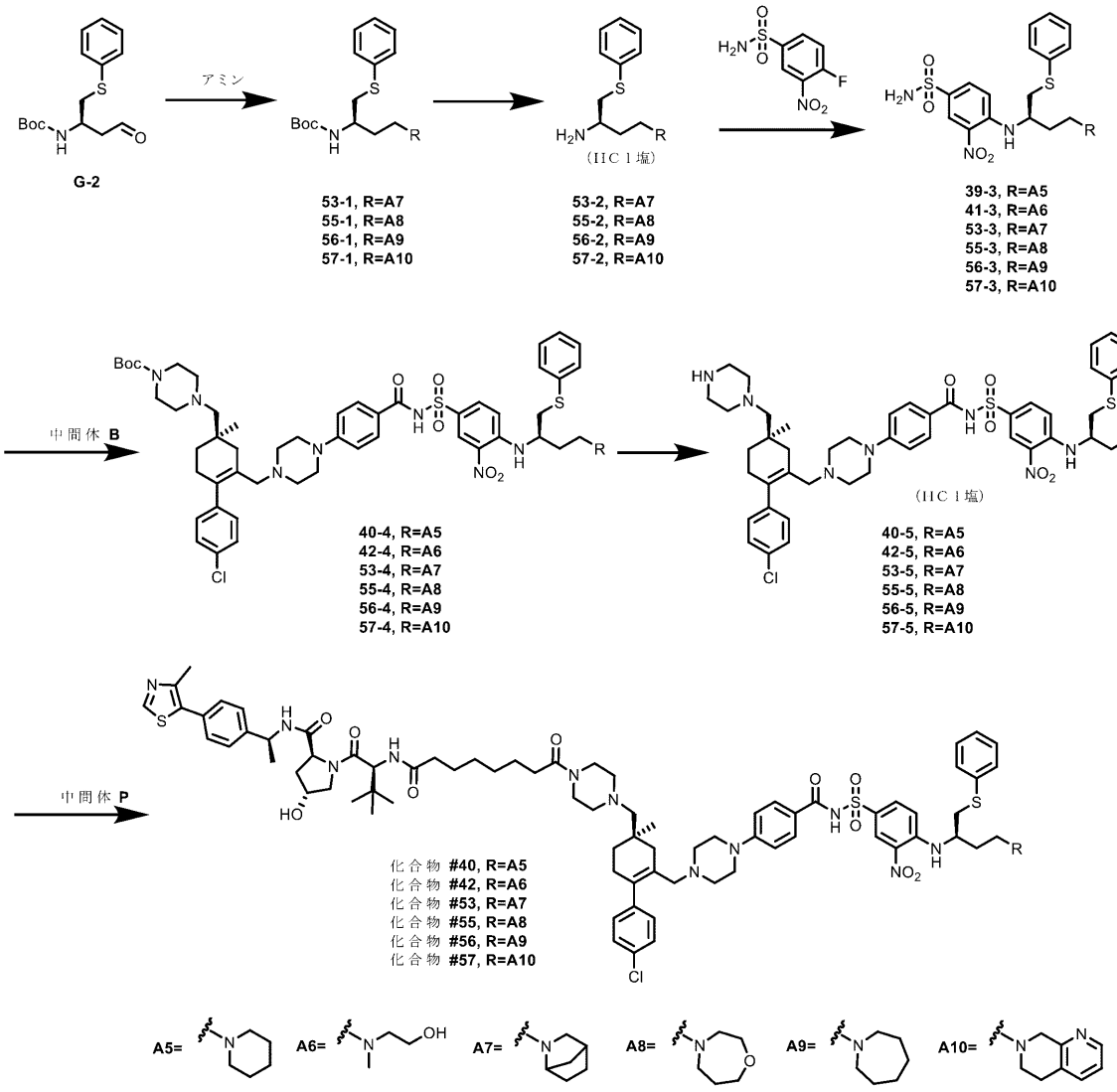
－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３９－１．２２（ｍ，１０Ｈ），１．１６－０．９６（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６１９．９；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{86}$Ｈ$_{112}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１６１９．７４。

【実施例２７】

【０５０４】

化合物＃４０、＃４２、＃５３および＃５５～５７の調製

【化１７０】



化合物＃４０、＃４２、＃５３および＃５５～５７を、一般手順Ｄに従って調製した。

【０５０５】

ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－４－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（５３－１）（３０ｍｇ、収率７９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ７．４４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．２４－２．９８（ｍ，６Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９１－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．５５（ｄｄ，Ｊ＝１５．２，８．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７６．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{21}$Ｈ$_{32}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{2}$Ｓ$^{+}$の計算値：３７６．２２。

【０５０６】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（５５－１）（２２ｍｇ、収率５７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ７．４２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．６６（ｍ，５Ｈ），３．１２（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－．２．６９（ｍ，４Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．７１－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３８１．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{２０}$Ｈ$_{３３}$Ｎ$_{２}$Ｏ$_{３}$Ｓ$^{+}$の計算値：３８１．２２。

【０５０７】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（アゼパン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（５６－１）（２１ｍｇ、収率５５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ７．４５（ｄ，２Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１９（ｍ，４Ｈ），３．１７－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．７９（ｍ，５Ｈ），１．７３（ｐ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，４Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３７９．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{２１}$Ｈ$_{３５}$Ｎ$_{２}$Ｏ$_{２}$Ｓ$^{+}$の計算値：３７９．２４。

【０５０８】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（５７－１）（２２ｍｇ、収率１６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．３１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｑ，２Ｈ），３．１７－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４１４．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{２３}$Ｈ$_{３２}$Ｎ$_{３}$Ｏ$_{２}$Ｓ$^{+}$の計算値：４１４．２２。

【０５０９】

（２Ｒ）－４－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－アミンヒドロクロリド（５３－２）（３０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２７７．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{１６}$Ｈ$_{２５}$Ｎ$_{２}$Ｓ$^{+}$の計算値：２７７．１７。

【０５１０】

（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－アミンヒドロクロリド（５５－２）（２４ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２８１．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{１５}$Ｈ$_{２５}$Ｎ$_{２}$ＯＳ$^{+}$の計算値：２８１．１７。

【０５１１】

（Ｒ）－４－（アゼパン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－アミンヒドロクロリド（５６－２）（２４ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２７９．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{１６}$Ｈ$_{２７}$Ｎ$_{２}$Ｓ$^{+}$の計算値：２７９．１９。

【０５１２】

（Ｒ）－４－（５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－アミンヒドロクロリド（５７－２）（３１ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３１４．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{１８}$Ｈ$_{２４}$Ｎ$_{３}$Ｓ$^{+}$の計算値：３１４．１７。

【０５１３】

４－（（（２Ｒ）－４－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－１

－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（５３－３）（６．７ｍｇ、収率２８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７９（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄｔ，Ｊ＝６．３，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，１Ｈ），３．３０－３．１０（ｍ，３Ｈ），２．９９－２．５２（ｍ，３Ｈ），２．３９（ｓ，１Ｈ），２．３４－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｓ，１Ｈ），１．９５－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２Ｈ），１．７１－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｄｄ，Ｊ＝２５．０，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３７－１．２１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４７７．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{22}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{4}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：４７７．１６。

【０５１４】

（Ｒ）－４－（（４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（５５－３）（９．７ｍｇ、二工程で収率７０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７６－８．６５（ｍ，２Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２４（ｍ，３Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｂｒｓ，２Ｈ），４．１３－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７９－２．５９（ｍ，６Ｈ），２．１６－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７７（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４８１．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{21}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：４８１．１６。

【０５１５】

（Ｒ）－４－（（４－（アゼパン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（５６－３）（１０ｍｇ、二工程で収率７５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２３（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９２（ｂｒｓ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．６０（ｍ，６Ｈ），２．１７－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｓ，１Ｈ），１．７４－１．５６（ｍ，８Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４７９．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{22}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{4}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：４７９．１８。

【０５１６】

（Ｒ）－４－（（４－（５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロベンゼンスルホンアミド（５７－３）（１３ｍｇ、二工程で収率４８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６５（ｄｑ，Ｊ＝５．９，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４０－８．３４（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄｑ，Ｊ＝９．２，２．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．５７（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８４（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１４．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{24}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{4}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：５１４．１６。

【０５１７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（

（（３－ニトロ－４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４０－４）（３１ｍｇ、収率９０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｄｄ，Ｊ＝７．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄｄ，Ｊ＝２２．５，８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．８１（ｍ，３Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，４Ｈ），７．２０－７．１１（ｍ，３Ｈ），７．０１－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．７７－６．６７（ｍ，３Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２１（ｑ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），３．１６－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝４３．０Ｈｚ，７Ｈ），２．５５－２．４４（ｍ，４Ｈ），２．４３－２．１６（ｍ，１０Ｈ），２．１６－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｓ，４Ｈ），１．６５－１．４８（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０６９．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{56}$Ｈ$_{74}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０６９．４８。

【０５１８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４２－４）（１０ｍｇ、収率２９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７７－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．６３－８．５０（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２６（ｍ，５Ｈ），７．２６－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０１－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，１Ｈ），３．７９－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｓ，４Ｈ），３．２９－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．６６（ｍ，６Ｈ），２．５７－２．２７（ｍ，１２Ｈ），２．２６－２．０９（ｍ，５Ｈ），２．０２－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０５９．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{54}$Ｈ$_{72}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０５９．４６。

【０５１９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（４Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（（２Ｒ）－４－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５３－４）（１０ｍｇ、収率６４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６２（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｄｄ，１Ｈ），７．３２－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．２２－７．１０（ｍ，３Ｈ），７．０２－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８４－６．７３（ｍ，３Ｈ），４．２０－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，１Ｈ），３．４０（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，４Ｈ），３．３４－２．８５（ｍ，８Ｈ），２．８０（ｓ，２Ｈ），２．６２（ｓ，１Ｈ），２．４９（ｓ，４Ｈ），２．４３－２．０６（ｍ，１２Ｈ），２．０４－１．７７（ｍ，５Ｈ），１．７７－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５１（ｍ，３Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０８１．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{57}$Ｈ$_{74}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０８１．４８。

【０５２０】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５５－４）（１６．３ｍｇ、収率７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，４Ｈ），７．２５－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．０１－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，１Ｈ），３．８２－３．７１（ｍ，４Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９２－２．６８（ｍ，８Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．４３－２．０９（ｍ，１２Ｈ），２．０１－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．６４－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０８５．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{56}$Ｈ$_{74}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０８５．４８。

【０５２１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（Ｒ）－４－（アゼパン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５６－４）（１４ｍｇ、収率６２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．２１－７．１２（ｍ，３Ｈ），７．０１－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７９－６．７１（ｍ，３Ｈ），４．０８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２６－２．９８（ｍ，１２Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．５６－２．４４（ｍ，４Ｈ），２．４２－２．０８（ｍ，１２Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－１．７１（ｍ，６Ｈ），１．６８－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０８３．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{57}$Ｈ$_{76}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０８３．５０。

【０５２２】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５７－４）（１２ｍｇ、収率４２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．８２－８．７６（ｍ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝４．９，２．１Ｈｚ，３Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．８１－６．７１（ｍ，３Ｈ），４．１３－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．７７－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．５６－２．４６（ｍ，４Ｈ），２．４３－２．１８（ｍ，１０Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ

），１．９８－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１１８．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{59}$Ｈ$_{73}$ＣｌＮ$_{9}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１１１８．４８。

【０５２３】

４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（３－ニトロ－４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（４０－５）（２８ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９６９．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{51}$Ｈ$_{66}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：９６９．４３。

【０５２４】

４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドアミンヒドロクロリド（４２－５）（１３ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９５９．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{49}$Ｈ$_{64}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：９５９．４１。

【０５２５】

Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（５３－５）（１０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９８１．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{52}$Ｈ$_{66}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：９８１．４３。

【０５２６】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（５５－５）（１８ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９８５．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{51}$Ｈ$_{66}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：９８５．４２。

【０５２７】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（アゼパン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（５６－５）（１５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　９８３．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{52}$Ｈ$_{68}$ＣｌＮ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：９８３．４４。

【０５２８】

４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（５７－５）（１４ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０１８．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{54}$Ｈ

$_{65}$ＣｌＮ$_{9}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{2}$$^{+}$の計算値：１０１８．４２。

【０５２９】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（３－ニトロ－４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃４０）（２１．３ｍｇ、二工程で収率５９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．９２－７．７８（ｍ，３Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｑ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，４Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．１３（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８０－６．６９（ｍ，３Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．１０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｓ，１Ｈ），３．６４－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），３．２７－３．０６（ｍ，７Ｈ），２．９８－２．６７（ｍ，７Ｈ），２．６５－２．００（ｍ，２６Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７９（ｓ，４Ｈ），１．６６－１．３９（ｍ，１０Ｈ），１．２８（ｓ，６Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５５１．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{82}$Ｈ$_{108}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１５５１．７２。

【０５３０】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃４２）（５．９ｍｇ、二工程で収率４１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７４－８．６６（ｍ，２Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．２５－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７２（ｄｄ，Ｊ＝２５．１，８．９Ｈｚ，３Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｓ，１Ｈ），３．７８－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），３．２２（ｓ，４Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），２．９２－２．７０（ｍ，６Ｈ），２．６５－２．０６（ｍ，２８Ｈ），１．９９（ｓ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２２（ｍ，５Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５４１．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{80}$Ｈ$_{106}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１５４１．６９。

【０５３１】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（（４Ｒ）－６－（（４－（４－（（４－（（（２Ｒ）－４－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）

－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃５３）（４．３ｍｇ、二工程で収率３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝３３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｑ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，４Ｈ），７．３４－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．１２（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８３－６．７０（ｍ，３Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１９－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，１Ｈ），３．６４－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｓ，２Ｈ），３．３２－３．００（ｍ，７Ｈ），２．９６－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．７０－２．１２（ｍ，２８Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７５－１．５２（ｍ，１０Ｈ），１．５２－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．４１－１．２０（ｍ，７Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５６３．９；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{83}$Ｈ$_{108}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{3}^{+}$の計算値：１５６３．７２。

【０５３２】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（４－（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃５５）（９．８ｍｇ、二工程で収率４２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７７（ｑ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．６８－８．５８（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，３．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｑ，４Ｈ），７．３４（ｄ，２Ｈ），７．３０（ｄ，１Ｈ），７．２７－７．１８（ｍ，３Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝９．５，３．１Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｓ，１Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７７－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５３（ｍ，３Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９１－２．６４（ｍ，９Ｈ），２．６４－２．４６（ｍ，７Ｈ），２．４５－２．３３（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．１７（ｍ，８Ｈ），２．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，８．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０２－１．８１（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３９－１．２４（ｍ，７Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５６７．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{82}$Ｈ$_{108}$ＣｌＮ$_{12}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{3}^{+}$の計算値：１５６７．７１。

【０５３３】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（４－（（Ｒ）－４－（アゼパン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イ

ル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃５６）（９．３ｍｇ、二工程で収率４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｑ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，４Ｈ），７．２９（ｐ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，３Ｈ），７．２３－７．１３（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．７９－６．７１（ｍ，３Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１５－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｓ，２Ｈ），３．２２（ｓ，４Ｈ），３．１８－２．９５（ｍ，８Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｓ，８Ｈ），２．４３－２．０７（ｍ，１６Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｓ，４Ｈ），１．７３－１．５４（ｍ，１０Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２３（ｍ，７Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５６５．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{８３}$Ｈ$_{１１０}$ＣｌＮ$_{１２}$Ｏ$_{１０}$Ｓ$_{３}$$^{+}$の計算値：１５６５．７３。

【０５３４】

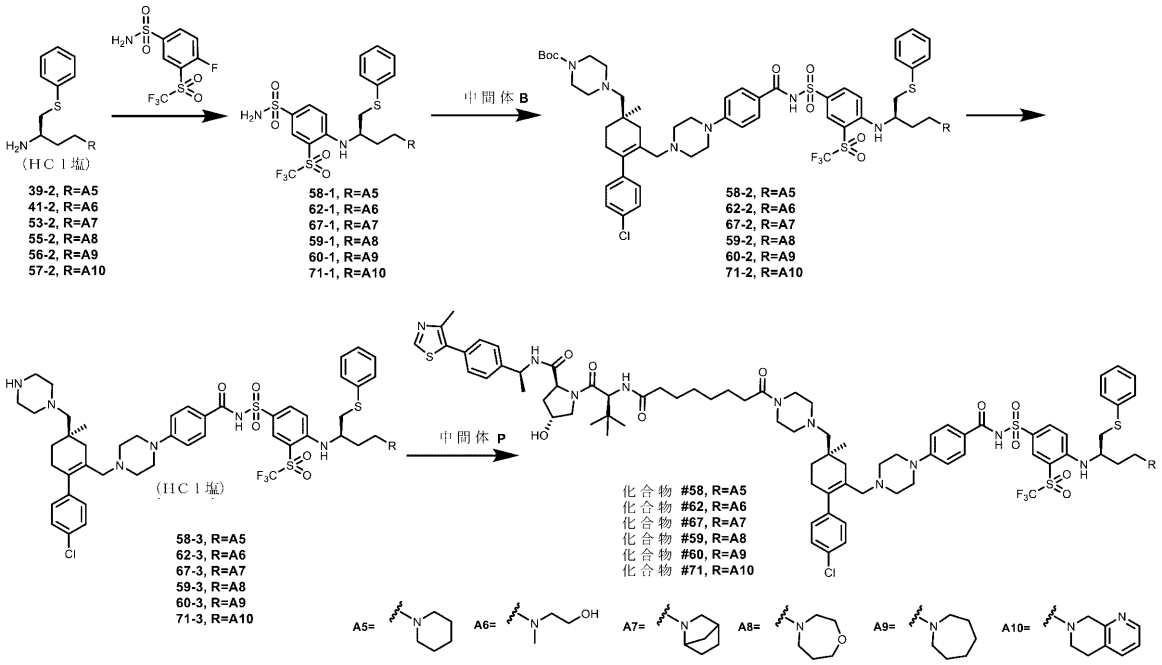
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－６－（（４－（４－（（４－（（（Ｒ）－４－（５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃５７）（１４．６ｍｇ、二工程で収率８５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７８－８．７４（ｍ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４０－８．３６（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｑ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，４Ｈ），７．３５－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，３Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６５－３．５２（ｍ，５Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２８－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．７６－２．４５（ｍ，１１Ｈ），２．４４－２．１５（ｍ，１４Ｈ），２．１４－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．５４（ｍ，６Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２２（ｍ，５Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６００．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{８５}$Ｈ$_{１０７}$ＣｌＮ$_{１３}$Ｏ$_{１０}$Ｓ$_{３}$$^{+}$の計算値：１６００．７１。

【実施例２８】

【０５３５】

化合物＃５８～６０、＃６２、＃６７および＃７１の調製

【化１７１】



化合物＃５８～６０、＃６２、＃６７および＃７１を、一般手順Ｊに従って調製した。

【０５３６】

（Ｒ）－４－（（１－（フェニルチオ）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼンスルホンアミド（５８－１）（４５ｍｇ、収率８３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｄｐ，Ｊ＝９．７，５．８，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．２１（ｍ，４Ｈ），２．１４－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．１，８．０，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５５（ｄｑ，Ｊ＝１０．９，５．４Ｈｚ，４Ｈ），１．４８－１．４０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５２．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{22}$Ｈ$_{29}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{4}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：５５２．１３。

【０５３７】

（Ｒ）－４－（（４－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼンスルホンアミド（６２－１）（１３ｍｇ、収率７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．１４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２７－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｄｑ，Ｊ＝８．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｔｄ，Ｊ＝６．０，１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｄｄ，１Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．４７（ｍ，４Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｄｔｄ，Ｊ＝１４．１，７．８，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．４，８．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５４２．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{20}$Ｈ$_{27}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：５４２．１１。

【０５３８】

４－（（（２Ｒ）－４－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホ

ニル）ベンゼンスルホンアミド（６７－１）（１２ｍｇ、収率４７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．３１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．１７（ｍ，４Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｄｄ，１Ｈ），３．２０（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９５－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．８，６．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．５，６．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２６－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６４．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{23}$Ｈ$_{29}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{4}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：５６４．１３。

【０５３９】

（Ｒ）－４－（（４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼンスルホンアミド（５９－１）（１３ｍｇ、収率７９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２６（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．２，６．０，１．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｑ，Ｊ＝５．８，４．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｔｔ，Ｊ＝８．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．５１（ｍ，４Ｈ），２．１４－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｐ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７２（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．７，８．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６８．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{22}$Ｈ$_{29}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：５６８．１２。

【０５４０】

（Ｒ）－４－（（４－（アゼパン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼンスルホンアミド（６０－１）（１３ｍｇ、収率８３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２３（ｄｔ，Ｊ＝４．８，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．２，７．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．１６－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．７７－６．６６（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｑ，Ｊ＝７．７，７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．６８（ｍ，６Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｓ，４Ｈ），１．６２（ｓ，４Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６６．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{23}$Ｈ$_{31}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{4}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：５６６．１４。

【０５４１】

（Ｒ）－４－（（４－（５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼンスルホンアミド（７１－１）（１２ｍｇ、収率７５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．５７（ｄｄ，Ｊ＝６．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，４．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄｔ，Ｊ＝９．２，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４３－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，６．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．９，８．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１９（ｍ，１

Ｈ），３．１８－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．７６－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．４７（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６０１．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{25}Ｈ_{28}Ｆ_{3}Ｎ_{4}Ｏ_{4}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：６０１．１２。

【０５４２】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５８－２）（２５ｍｇ、収率６７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．７０（ｍ，６Ｈ），２．５６－２．４４（ｍ，４Ｈ），２．４４－２．０７（ｍ，１３Ｈ），２．０１－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８４（ｓ，４Ｈ），１．６５－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４２（ｍ，１０Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１５６．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{57}Ｈ_{74}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{7}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１１５６．４４。

【０５４３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６２－２）（１３ｍｇ、収率４７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３１（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｔ，Ｊ＝８．９，３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，２Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２０（ｍ，４Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．７Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｄ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，４．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８８－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．６１（ｍ，５Ｈ），２．５０（ｓ，４Ｈ），２．４５－２．３４（ｍ，７Ｈ），２．３２－２．１０（ｍ，８Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８９－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１４６．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{55}Ｈ_{72}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１１４６．４２。

【０５４４】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（４Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（２Ｒ）－４－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）

ピペラジン－１－カルボキシレート（６７－２）（１３ｍｇ、収率５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，３Ｈ），７．３９－７．１４（ｍ，７Ｈ），７．０４－６．９８（ｍ，３Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，３Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝４０．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．３２－３．１４（ｍ，６Ｈ），３．１３－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．６８－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．４５－２．２７（ｍ，６Ｈ），２．２７－２．１９（ｍ，４Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１６８．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{58}$Ｈ$_{74}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１１６８．４４。

【０５４５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５９－２）（１６ｍｇ、収率５７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，２Ｈ），７．３３－７．２０（ｍ，５Ｈ），７．０１－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，２Ｈ），６．５８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．０，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），３．１４－３．００（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．５９（ｍ，８Ｈ），２．５０（ｓ，５Ｈ），２．３８（ｑ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），２．３３－２．０７（ｍ，６Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，４Ｈ），１．７６（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，７．８Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１７２．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{57}$Ｈ$_{74}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１１７２．４４。

【０５４６】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（アゼパン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６０－２）（１３ｍｇ、収率４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝１７．８，８．９Ｈｚ，３Ｈ），７．３５（ｄ，２Ｈ），７．３１－７．２２（ｍ，４Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７６（ｄ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１４－２．９５（ｍ，６Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝２７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．４９（ｓ，５Ｈ），２．４１－２．２５（ｍ，５Ｈ），２．２４－２．０７（ｍ，５Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｓ，４Ｈ），１．６８－１．５５（ｍ，５Ｈ），１．５０－１．４１（ｍ，１０Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１７０．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{58}$Ｈ$_{76}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１１７０．４６。

【０５４７】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７１－２）（１４ｍｇ、収率５８％）。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｑ，Ｊ＝２．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｔ，Ｊ＝９．３，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄ，１Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．１９（ｍ，４Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄｔ，Ｊ＝９．４，２．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｓ，４Ｈ），３．２９（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．１６－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．７８（ｍ，４Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．３９（ｓ，４Ｈ），２．３４－２．１９（ｍ，５Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２０５．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{60}Ｈ_{73}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{8}Ｏ_{7}Ｓ_{3}^{+}$の計算値：１２０５．４４。

【０５４８】
４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（５８－３）（３０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０５５．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{52}Ｈ_{66}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{5}Ｓ_{3}^{+}$の計算値：１０５５．３８。

【０５４９】
４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（６２－３）（１５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０４６．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{50}Ｈ_{64}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{6}Ｓ_{3}^{+}$の計算値：１０４６．３７。

【０５５０】
Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（６７－３）（１５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０６８．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{53}Ｈ_{66}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{5}Ｓ_{3}^{+}$の計算値：１０６８．３９。

【０５５１】
Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジ

ン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（５９－３）（２０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０７２．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{52}$Ｈ$_{66}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１０７２．３９。

【０５５２】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（アゼパン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（６０－３）（１５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０７０．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{53}$Ｈ$_{68}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１０７０．４１。

【０５５３】

４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（７１－３）（１５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１０５．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{55}$Ｈ$_{65}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１１０５．３９。

【０５５４】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（ピペリジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃５８）（１２．２ｍｇ、二工程で収率３４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３２（ｍ，６Ｈ），７．３２－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．０４－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．９４－６．８３（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｄ，２Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１７－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｓ，１Ｈ），３．６４－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），３．２３（ｓ，４Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．６７（ｍ，７Ｈ），２．６１－２．３７（ｍ，１０Ｈ），２．３４－２．０７（ｍ，１２Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｓ，４Ｈ），１．６８－１．４１（ｍ，１２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，７Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６３８．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{83}$Ｈ$_{108}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６３８．６８。

【０５５５】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－６－（（４－（４－（（４－（（（Ｒ）－４－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチ

ルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃６２）（４．０ｍｇ、二工程で収率２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．７Ｈｚ，２Ｈ），７．５７－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，６Ｈ），７．３３－７．２０（ｍ，４Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８１－６．７３（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．６９－３．５１（ｍ，６Ｈ），３．４７－３．３８（ｍ，３Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１３－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．４６（ｍ，１０Ｈ），２．４２－２．２６（ｍ，１２Ｈ），２．２４－２．０４（ｍ，６Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．５１－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３１（ｓ，５Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，９Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６２８．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{81}$Ｈ$_{106}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６２８．６６。

【０５５６】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（（４Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（２Ｒ）－４－（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃６７）（３．４ｍｇ、二工程で収率１８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．８７（ｍ，３Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），７．３８－７．１６（ｍ，５Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．９３－６．７２（ｍ，４Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，１Ｈ），３．７０－３．５３（ｍ，３Ｈ），３．４４（ｓ，２Ｈ），３．２２（ｓ，４Ｈ），３．１６－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．７６（ｍ，３Ｈ），２．６６－２．４９（ｍ，８Ｈ），２．４９－１．８８（ｍ，２４Ｈ），１．８０－１．５６（ｍ，９Ｈ），１．５１－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２２（ｍ，５Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６５０．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{84}$Ｈ$_{108}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６５０．６８。

【０５５７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃５９）（１３．０ｍｇ

、二工程で収率５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝７．３，４．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５６－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，７Ｈ），７．２６（ｓ，４Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６７－６．５４（ｍ，２Ｈ），５．０８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７４－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．１３－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．７９－２．４６（ｍ，１０Ｈ），２．４６－２．０４（ｍ，２０Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．７３（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｐ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，６Ｈ），１．５１－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．２７（ｍ，５Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６５４．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{83}$Ｈ$_{108}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６５４．６７。

【０５５８】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（アゼパン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃６０）（５．７ｍｇ、二工程で収率３１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，３Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，６Ｈ），７．３１－７．２４（ｍ，３Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．０４－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，１Ｈ），３．６４－３．５３（ｍ，３Ｈ），３．４４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，５Ｈ），３．００－２．８１（ｍ，３Ｈ），２．６２－２．４３（ｍ，８Ｈ），２．４０（ｓ，４Ｈ），２．３６－２．０８（ｍ，１２Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｓ，４Ｈ），１．７０－１．５３（ｍ，１１Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，４Ｈ），１．３８－１．２８（ｍ，５Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６５２．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{84}$Ｈ$_{110}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６５２．７０。

【０５５９】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（５，８－ジヒドロ－１，７－ナフチリジン－７（６Ｈ）－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化

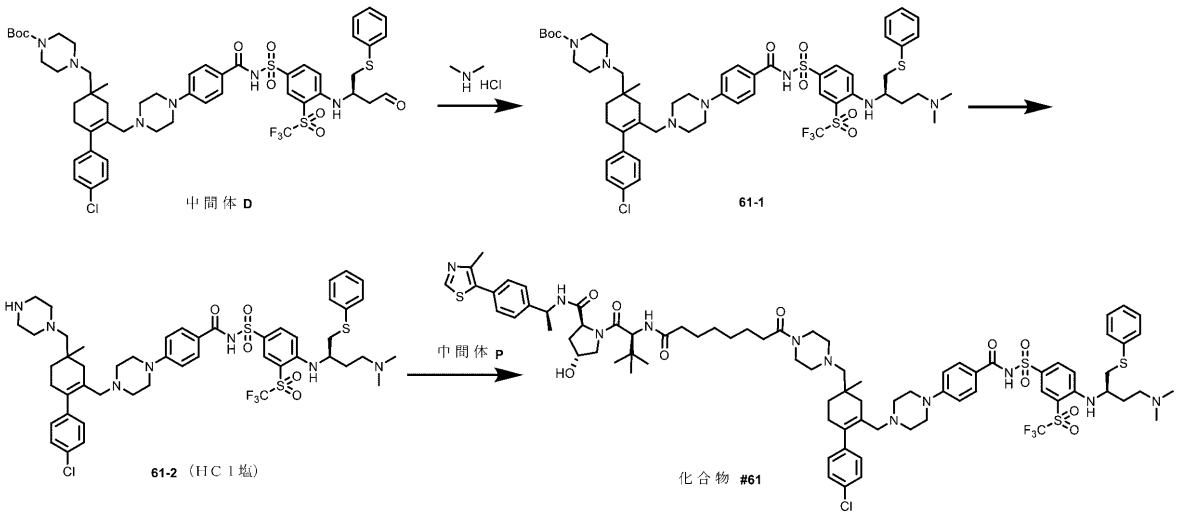
合物＃７１）（１０．０ｍｇ、二工程で収率５１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３３（ｍ，７Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝７．７，４．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），５．１２（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），３．２５（ｓ，４Ｈ），３．１０（ｑｄ，Ｊ＝１３．９，６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．７８（ｍ，４Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．４７（ｍ，９Ｈ），２．３８（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，４Ｈ），２．３２－２．１４（ｍ，１２Ｈ），２．１４－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｄｔ，Ｊ＝１３．８，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，６Ｈ），１．５２－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，５Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６８７．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{86}Ｈ_{107}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{12}Ｏ_{10}Ｓ_{4}$$^{+}$の計算値：１６８７．６８。

【実施例２９】

【０５６０】

化合物＃６１の調製

【化１７２】



化合物＃６１を、一般手順Ｇに従って調製した。

【０５６１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６１－１）（２１ｍｇ、収率５７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，２Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９５（ｍ，２Ｈ）

，６．７６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｐ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．１１－３．００（ｍ，２Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．７５（ｄｔ，Ｊ＝１９．８，８．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｓ，６Ｈ），２．５３－２．４６（ｍ，４Ｈ），２．４１（ｑ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），２．３３－２．１０（ｍ，６Ｈ），２．００－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，１０Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１１６．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{54}$Ｈ$_{70}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１１１６．４１。

【０５６２】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（６１－２）（２２ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０１６．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{49}$Ｈ$_{62}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１０１６．３６。

【０５６３】

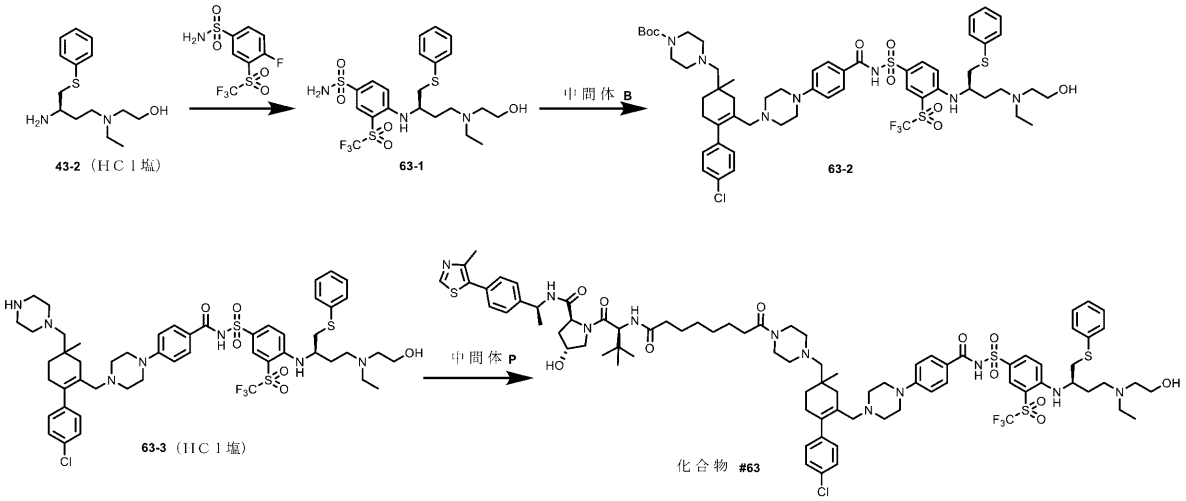
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃６１）（１３．６ｍｇ、二工程で収率４５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，６Ｈ），７．３０－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．０１－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｐ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．１１－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．６９－２．４７（ｍ，９Ｈ），２．４６－２．０４（ｍ，２３Ｈ），１．９５－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｄｑ，Ｊ＝１４．６，７．２Ｈｚ，６Ｈ），１．５１－１．３９（ｍ，４Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，５Ｈ），１．０２（ｓ，９Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１５９８．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{80}$Ｈ$_{104}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１５９８．６５。

【実施例３０】

【０５６４】

化合物＃６３の調製

【化１７３】



化合物＃６３を、一般手順Ｊに従って調製した。

【０５６５】

（Ｒ）－４－（（４－（エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼンスルホンアミド（６３－１）（１２ｍｇ、収率３９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２２（ｑ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｔ，Ｊ＝７．２，２．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３６－７．２５（ｍ，３Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄｑ，Ｊ＝８．５，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．１２－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．４９（ｍ，６Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝７．１，３．４Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５５６．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{21}$Ｈ$_{29}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：５５６．１２。

【０５６６】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６３－２）（１３ｍｇ、収率４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２２（ｍ，４Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．９８－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｓ，４Ｈ），３．３０－３．１９（ｍ，４Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９２－２．６９（ｍ，１０Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．４４－２．２６（ｍ，４Ｈ），２．２６－２．０９（ｍ，４Ｈ），１．９４（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．１０（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，５Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１６０．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{56}$Ｈ$_{74}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１１６０．４４。

【０５６７】

４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（６３－３）（１５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０６０．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$C_{51}H_{66}ClF_3N_7O_6S_3$$^{+}$の計算値：１０６０．３９。

【０５６８】

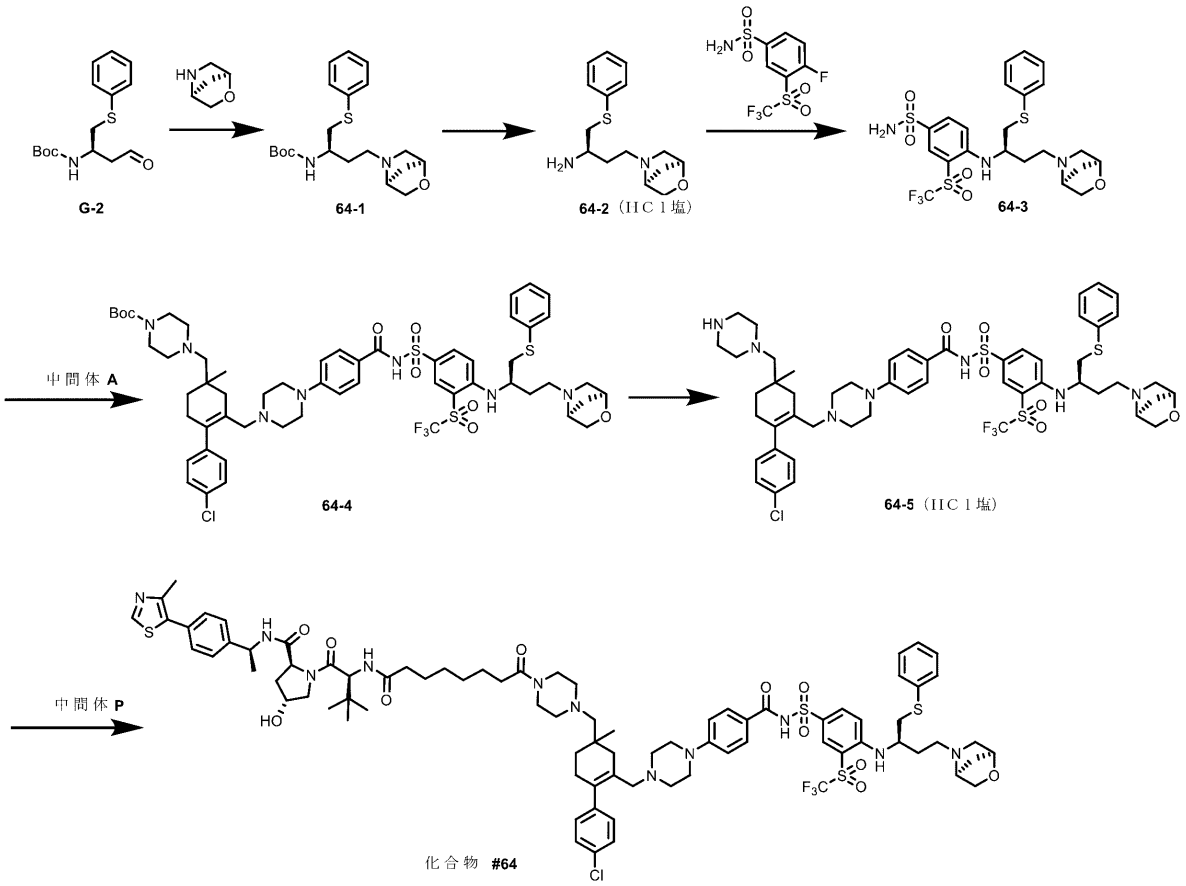
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（Ｒ）－４－（エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃６３）（４．３ｍｇ、二工程で収率２３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｔ，１Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，６Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｔｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．１，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｓ，２Ｈ），３．５９（ｄｔ，Ｊ＝１５．３，４．９Ｈｚ，３Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｓ，４Ｈ），３．１２（ｄｄ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．７１（ｍ，８Ｈ），２．６１－２．０６（ｍ，２６Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７２－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．５１－１．３８（ｍ，４Ｈ），１．３７－１．２２（ｍ，５Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６４２．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$C_{82}H_{108}ClF_3N_{11}O_{11}S_4$$^{+}$の計算値：１６４２．６７。

【実施例３１】

【０５６９】

化合物＃６４の調製

【化１７４】



化合物＃６４を、一般手順Ｄに従って調製した。

【０５７０】

ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｒ）－４－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）カルバメート（６４－１）（４５ｍｇ、収率７８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｄ，１Ｈ），３．２８－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３７９．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{20}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{2}$Ｏ$_{3}$Ｓ$^{+}$の計算値：３７９．２。

【０５７１】

（Ｒ）－４－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－アミンヒドロクロリド（６４－２）（３７ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２７９．１；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{15}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_{2}$ＯＳ$^{+}$の計算値：２７９．１５。

【０５７２】

４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼンスルホンアミド（６４－３）（１４ｍｇ、二工程で収率４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．２６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４

３－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｔｑ，Ｊ＝８．１，４．７，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｓ，１Ｈ），３．１５－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．８２－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，１．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｄｄ，Ｊ＝９．９，２．９，１．５Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５６６．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{22}$Ｈ$_{27}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：５６６．１１。

【０５７３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６４－４）（１８ｍｇ、収率６４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３７（ｄｔ，Ｊ＝４．８，２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１２－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２０（ｍ，７Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，１Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．７４（ｍ，３Ｈ），２．６７（ｓ，１Ｈ），２．５６－２．４７（ｍ，５Ｈ），２．４３－２．２７（ｍ，５Ｈ），２．２７－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｄｔ，Ｊ＝１４．１，７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．４７（ｓ，１０Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１７０．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{57}$Ｈ$_{72}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１１７０．４２。

【０５７４】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（６４－５）（２０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０７０．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{52}$Ｈ$_{64}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１０７０．３７

【０５７５】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｓ，４Ｓ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カル

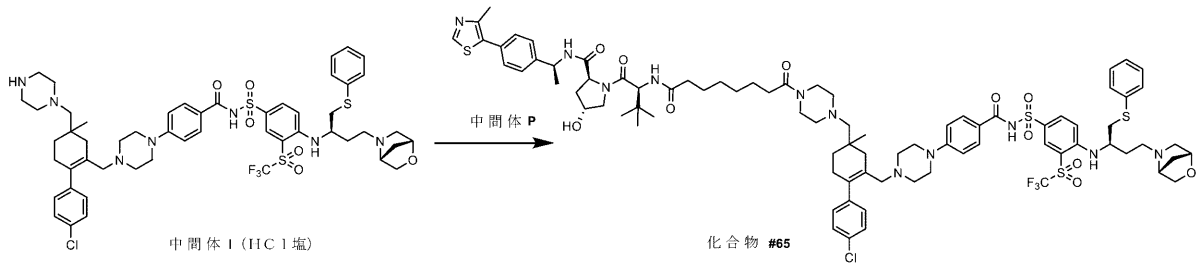
ボキサミド（化合物＃６４）（１７．３ｍｇ、二工程で収率６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝１８．８，７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．３３－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｓ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．１０（ｐ，１Ｈ），４．７８－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｓ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，１Ｈ），３．６３－３．４９（ｍ，４Ｈ），３．４４（ｓ，２Ｈ），３．３１－３．１４（ｍ，４Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．７３（ｍ，３Ｈ），２．６８－２．３６（ｍ，１４Ｈ），２．３４－２．１４（ｍ，１２Ｈ），２．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２３（ｍ，５Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６５２．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{83}$Ｈ$_{106}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６５２．６６。

【実施例３２】

【０５７６】

化合物＃６５の調製

【化１７５】



化合物＃６５を、一般手順Ｈに従って調製した。

【０５７７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃６５）（１４．９ｍｇ、収率４９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄｄ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．３５－７．２０（ｍ，５Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７６（ｓ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．１５－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｓ，１Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），４．０２－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），３．３１－３．１６（ｍ，４Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．８０

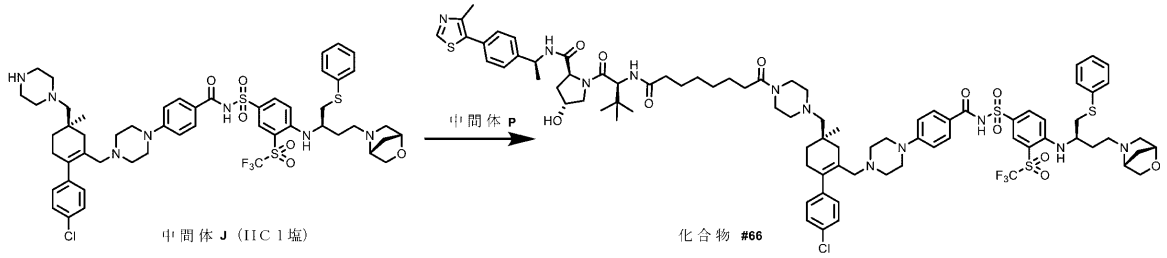
－２．３４（ｍ，１４Ｈ），２．３４－２．１４（ｍ，１２Ｈ），２．１１（ｄｄ，１Ｈ），２．０２（ｓ，１Ｈ），１．９７－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５４（ｍ，６Ｈ），１．５４－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．２３（ｍ，５Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６５２．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{８３}Ｈ_{１０６}ＣｌＦ_{３}Ｎ_{１１}Ｏ_{１１}Ｓ_{４}$$^{+}$の計算値：１６５２．６６。

【実施例３３】

【０５７８】

化合物＃６６の調製

【化１７６】



化合物＃６６を、一般手順Ｈに従って調製した。

【０５７９】

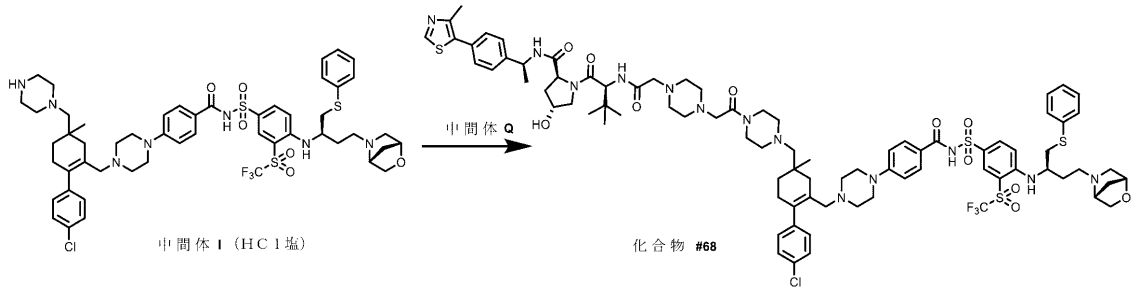
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃６６）（４．７ｍｇ、収率１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｓ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．６７－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．５３－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），３．１５－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８１（ｍ，３Ｈ），２．７８－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｄｔ，Ｊ＝１２．２，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｓ，５Ｈ），２．４８－２．３３（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．１４（ｍ，１２Ｈ），２．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｄｄ，２Ｈ），１．８０－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５４（ｍ，６Ｈ），１．５２－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３０（ｓ，５Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６５２．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{８３}Ｈ_{１０６}ＣｌＦ_{３}Ｎ_{１１}Ｏ_{１１}Ｓ_{４}$$^{+}$の計算値：１６５２．６６。

【実施例３４】

【０５８０】

化合物＃６８の調製

【化１７７】



化合物＃６８を、一般手順Ｈに従って調製した。

【０５８１】

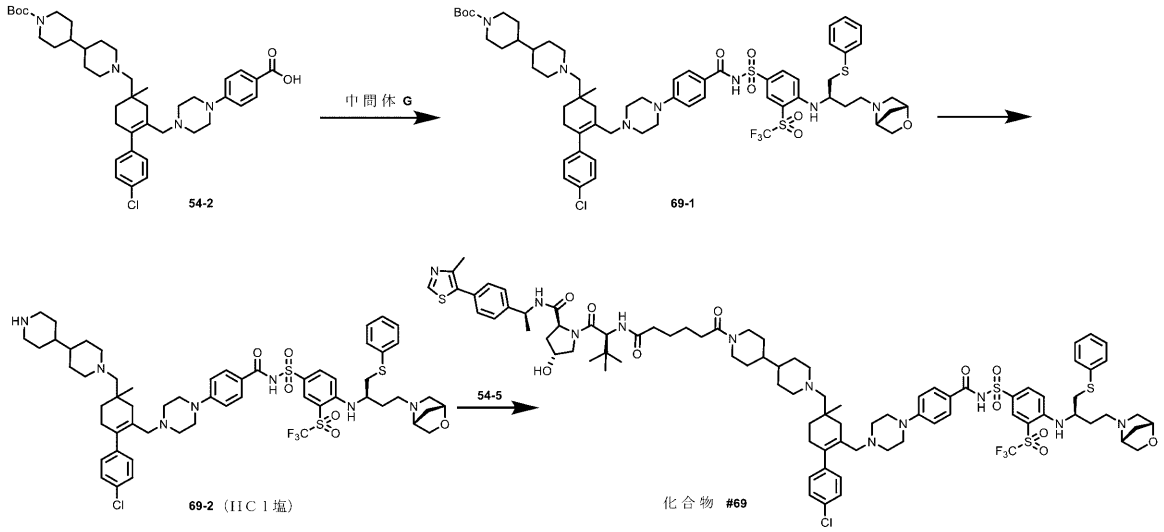
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（４－（２－（４－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃６８）（７．９ｍｇ、収率３５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，７Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０２－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｓ，１Ｈ），４．６１－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．４１（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，１Ｈ），３．６４－３．５３（ｍ，５Ｈ），３．４５（ｓ，１Ｈ），３．３３－２．７７（ｍ，１４Ｈ），２．７５－２．１９（ｍ，２６Ｈ），２．１０（ｄｄ，１Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．５９（ｍ，４Ｈ），１．５４－１．３９（ｍ，４Ｈ），１．３９－１．２８（ｍ，５Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６８０．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{８３}Ｈ_{１０６}ＣｌＦ_{３}Ｎ_{１３}Ｏ_{１１}Ｓ_{４}$$^{+}$の計算値：１６８０．６７。

【実施例３５】

【０５８２】

化合物＃６９の調製

【化１７８】



化合物＃６９を、一般手順Ｅに従って調製した。

【０５８３】

ｔｅｒｔ－ブチル１’－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－［４，４’－ビピペリジン］－１－カルボキシレート（６９－１）（３６ｍｇ、収率６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，５Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，１Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，１Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｓ，１Ｈ），３．２０（ｓ，５Ｈ），３．１４－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７０－２．１１（ｍ，１８Ｈ），２．１０－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．６０（ｍ，５Ｈ），１．５９－１．４１（ｍ，１０Ｈ），１．３８－１．１７（ｍ，５Ｈ），１．１６－０．９９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２５２．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{63}$Ｈ$_{82}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{3}^{+}$の計算値：１２５２．５０。

【０５８４】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（４－（［４，４’－ビピペリジン］－１－イルメチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（６９－２）（４０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１５２．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{58}$Ｈ$_{74}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{3}^{+}$の計算値：１１５２．４５。

【０５８５】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（６－（１’－（（６－（（４－（４－（（（

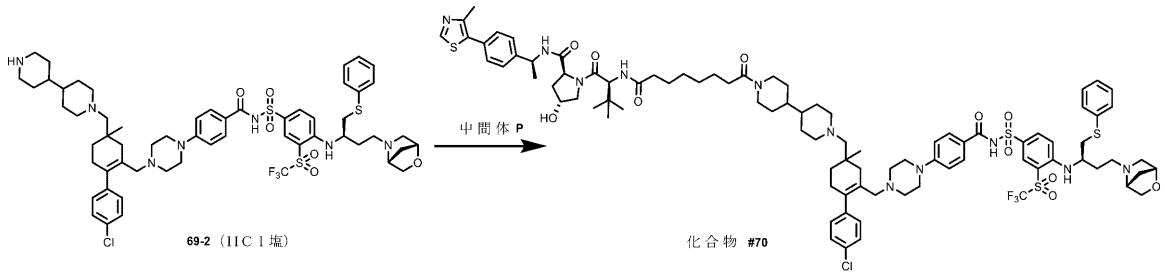
４－（（（（Ｒ）－４－（（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－［４，４’－ビピペリジン］－１－イル）－６－オキソヘキサンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃６９）（１０．５ｍｇ、収率４９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｑ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，４Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，４Ｈ），７．２２－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，９．０Ｈｚ，３Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．１２－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．４８－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１６－３．０４（ｍ，７Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．６０－２．４５（ｍ，７Ｈ），２．４４－２．１６（ｍ，１４Ｈ），２．１５－１．７３（ｍ，１２Ｈ），１．６９－１．５４（ｍ，８Ｈ），１．５２－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．２７（ｍ，５Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７０６．９；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{87}$Ｈ$_{112}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１７０６．７１。

【実施例３６】

【０５８６】

化合物＃７０の調製

【化１７９】



化合物＃７０を、一般手順Ｈに従って調製した。

【０５８７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（１’－（（６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－［４，４’－ビピペリジン］－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃７０）（２．６ｍｇ、収率１２％）。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝２１．１，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（

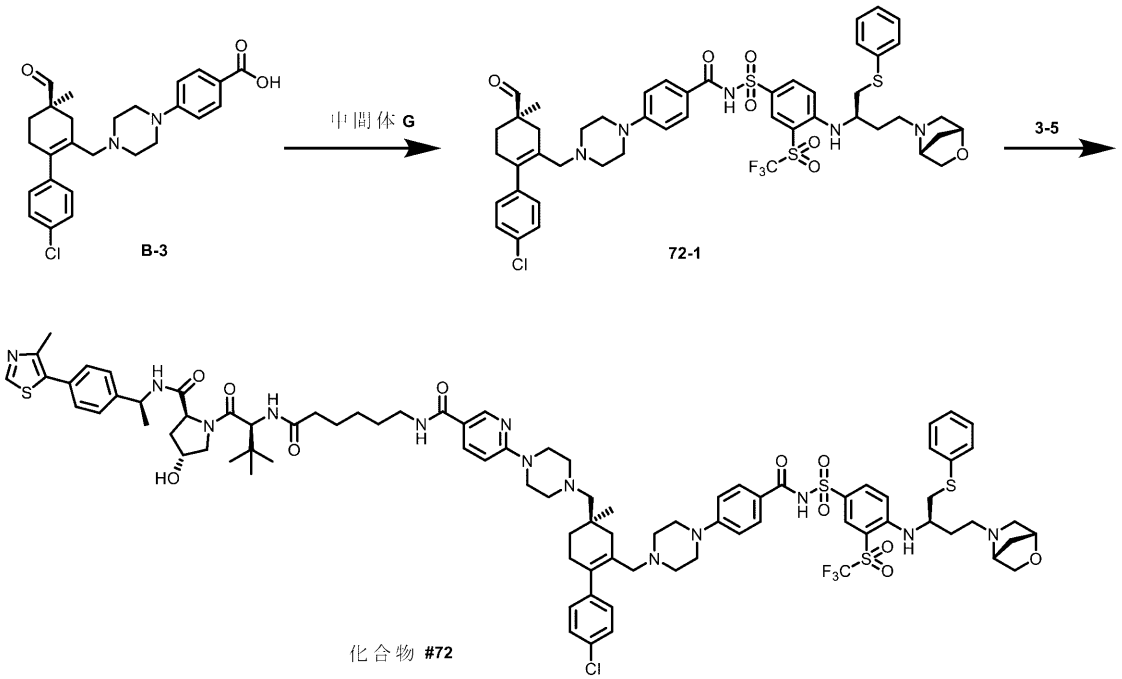
ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，４Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ），７．２１－７．１１（ｍ，３Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７６（ｔ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，３Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．１９－３．９０（ｍ，３Ｈ），３．６３－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３４－２．９９（ｍ，８Ｈ），２．９４－２．７７（ｍ，３Ｈ），２．６７－２．４７（ｍ，８Ｈ），２．４３－２．０４（ｍ，２２Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．４０（ｍ，１８Ｈ），１．３６－１．２７（ｍ，５Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７３４．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{８９}Ｈ_{１１６}ＣｌＦ_{３}Ｎ_{１１}Ｏ_{１１}Ｓ_{４}$$^{+}$の計算値：１７３４．７４。

【実施例３７】

【０５８８】

化合物＃７２の調製

【化１８０】



Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－ホルミル－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（７２－１）の調製：中間体Ｇ（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を、Ｂ－３（９６ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１７０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１０８ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中混合物に添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和$ＮＨ_{４}Ｃｌ$水溶液で洗浄し、$Ｎａ_{２}ＳＯ_{４}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～５％のＭｅＯＨ）によって精製して、７２－１（１１４ｍｇ、収率６４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{３}$）δ９．５４（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．８１（ｄ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ

，１Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｓ，１Ｈ），３．３１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｄｔ，Ｊ＝１０．４，４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｄｔ，Ｊ＝１０．７，５．１Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．０８－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｄｔ，Ｊ＝１４．２，７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．１６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０００．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{48}$Ｈ$_{54}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１０００．２８。

【０５８９】

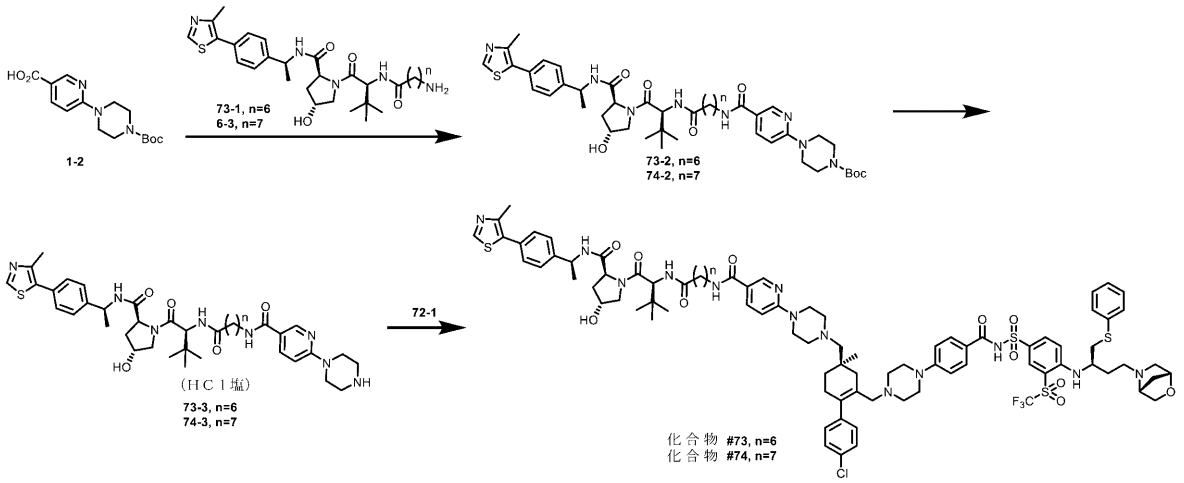
６－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）ニコチンアミド（化合物＃７２）の調製：一般手順Ｋを適用して、化合物＃７２（４．１ｍｇ、収率１６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．３，３．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｔｄ，Ｊ＝６．６，３．１Ｈｚ，４Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０３－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８１－６．７４（ｍ，２Ｈ），６．６３－６．５５（ｍ，３Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５３（ｍ，６Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，４Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．８１（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．５９（ｍ，６Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．４５－２．１９（ｍ，１８Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７３０．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{87}$Ｈ$_{108}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{13}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１７３０．６８。

【実施例３８】

【０５９０】

化合物＃７３～７４の調製

【化１８１】



一般手順Ａの以下の工程３～５によって化合物＃７３～７４を調製した。

【０５９１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（（７－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－７－オキソヘプチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７３－２）（９２ｍｇ、収率６６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．３，３．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｔｄ，Ｊ＝６．６，３．１Ｈｚ，４Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０３－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８１－６．７４（ｍ，２Ｈ），６．６３－６．５５（ｍ，３Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５３（ｍ，６Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，４Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．８１（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．５９（ｍ，６Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．４５－２．１９（ｍ，１８Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８６１．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{41}$Ｈ$_{57}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$^{+}$の計算値：８６１．４７。

【０５９２】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（（８－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－８－オキソオクチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７４－２）（１０１ｍｇ、収率７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝

９．３，３．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｔｄ，Ｊ＝６．６，３．１Ｈｚ，４Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０３－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８１－６．７４（ｍ，２Ｈ），６．６３－６．５５（ｍ，３Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５３（ｍ，６Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，４Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．８１（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．５９（ｍ，６Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．４５－２．１９（ｍ，１８Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　８７５．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{48}$Ｈ$_{67}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{7}$Ｓ$^{+}$の計算値：８７５．４８。

【０５９３】

Ｎ－（７－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－７－オキソヘプチル）－６－（ピペラジン－１－イル）ニコチンアミドヒドロクロリド（７３－３）（２３ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７６１．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{40}$Ｈ$_{57}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：７６１．４２。

【０５９４】

Ｎ－（８－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－８－オキソオクチル）－６－（ピペラジン－１－イル）ニコチンアミドヒドロクロリド（７４－３）（２５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７７５．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{41}$Ｈ$_{59}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{5}$Ｓ$^{+}$の計算値：７７５．４３。

【０５９５】

６－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（７－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－７－オキソヘプチル）ニコチンアミド（化合物＃７３）（５．５ｍｇ、収率２１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２１（ｍ，５Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．８０－６．７５（ｍ，２Ｈ），６．６１－６．５５（ｍ，３Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．５９（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５５（ｍ，６Ｈ），

３．４６－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．８１（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．５８（ｍ，６Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．２０（ｍ，１８Ｈ），２．１２－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７５－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４２－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７４４．９；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{８８}Ｈ_{１１０}ＣｌＦ_{３}Ｎ_{１３}Ｏ_{１１}Ｓ_{４}$$^{+}$の計算値：１７４４．７０。

【０５９６】

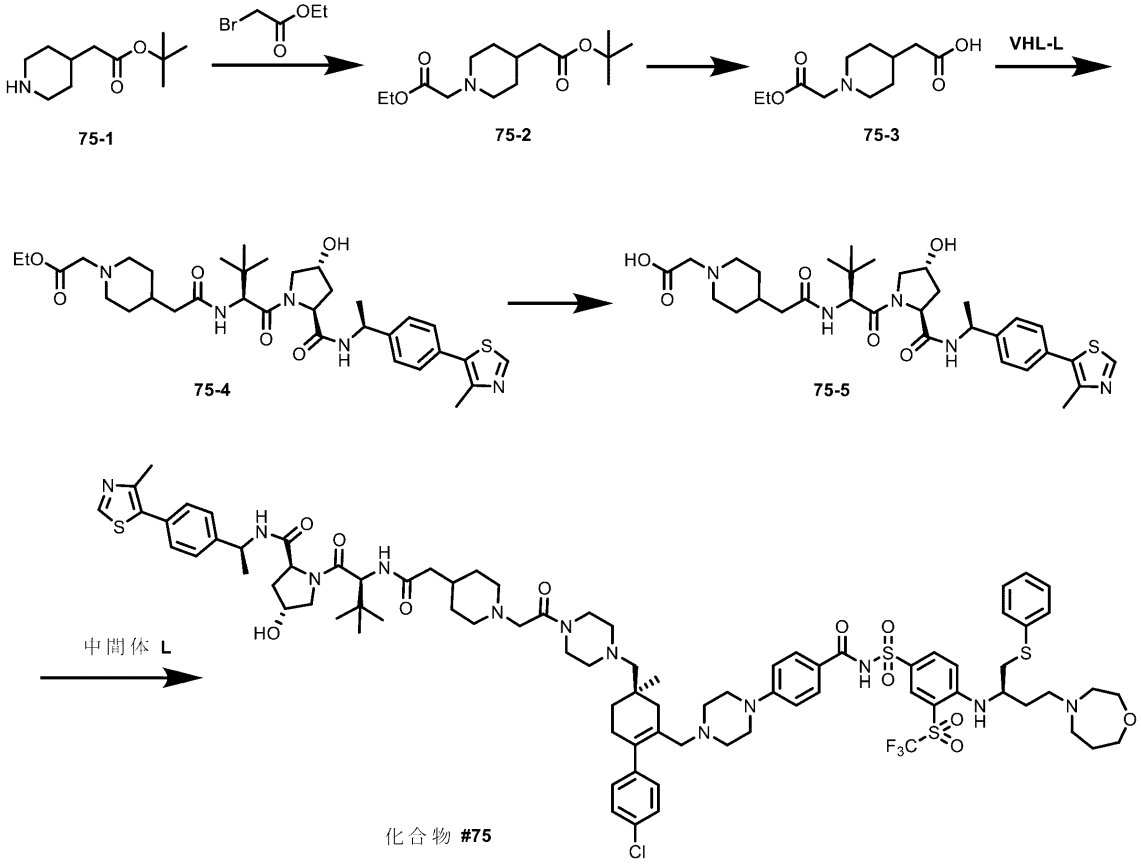
６－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（８－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－８－オキソオクチル）ニコチンアミド（化合物＃７４）（４．５ｍｇ、収率１７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，７Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．８１－６．７６（ｍ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），６．５３（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６９－４．６０（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．５５（ｍ，６Ｈ），３．４７－３．３６（ｍ，３Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．１３－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．８０（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．６０（ｍ，６Ｈ），２．５８－２．４９（ｍ，４Ｈ），２．４０－２．１８（ｍ，１８Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．５２（ｍ，６Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４０－１．２８（ｍ，４Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７５８．９；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{８９}Ｈ_{１１２}ＣｌＦ_{３}Ｎ_{１３}Ｏ_{１１}Ｓ_{４}$$^{+}$の計算値：１７５８．７１。

【実施例３９】

【０５９７】

化合物＃７５の調製

【化１８２】



化合物＃７５を、一般手順Ｃに従って調製した。

【０５９８】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）アセテート（７５－２）（１２１ｍｇ、収率８５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ４．２０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｓ，２Ｈ），２．９４（ｄｔ，Ｊ＝１０．９，３．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｔｄ，Ｊ＝１１．７，２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．８１－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４５－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２８６．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{15}$Ｈ$_{28}$ＮＯ$_{4}^{+}$の計算値：２８６．２０。

【０５９９】

２－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）酢酸（７５－３）（４０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２３０．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{11}$Ｈ$_{20}$ＮＯ$_{4}^{+}$の計算値：２３０．１４。

【０６００】

エチル２－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－イル）アセテート（７５－４）（８５ｍｇ、収率６６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３３（ｍ，５Ｈ），６．２５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄｔ，Ｊ＝４．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｄｔ，Ｊ＝１１．７，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｓ，２

Ｈ），２．９７－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．４６（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．０６（ｍ，５Ｈ），１．８３－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｔｄ，Ｊ＝１３．６，２．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．４１（ｑｔ，Ｊ＝１１．７，５．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６５６．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{34}$Ｈ$_{50}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{6}$Ｓ$^{+}$の計算値：６５６．３５。

【０６０１】

２－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－イル）酢酸（７５－５）（６９ｍｇ、収率８５％）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６２８．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{32}$Ｈ$_{46}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{6}$Ｓ$^{+}$の計算値：６２８．３２。

【０６０２】

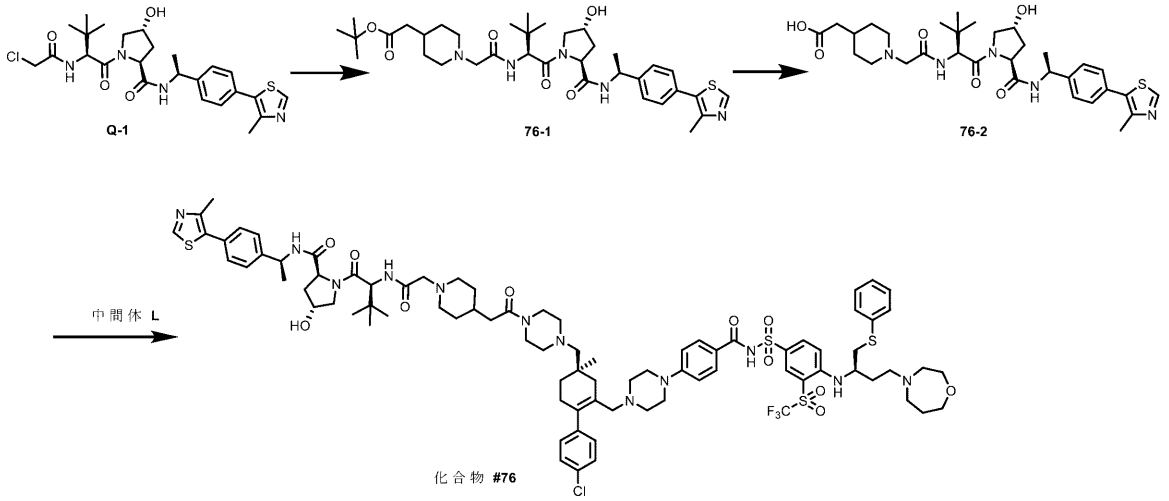
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（２－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃７５）（６．７ｍｇ、収率３８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｑ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，６Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２４（ｔ，１Ｈ），７．０７－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，１Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．１５（ｍ，９Ｈ），３．１５－２．９６（ｍ，３Ｈ），２．９６－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．０２（ｍ，３４Ｈ），１．９５－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．７６－１．５５（ｍ，３Ｈ），１．５５－１．２４（ｍ，９Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６８１．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{84}$Ｈ$_{109}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{12}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６８１．６９。

【実施例４０】

【０６０３】

化合物＃７６の調製

【化１８３】



ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）アセテート（７６－１）の調製：Ｑ－１（５０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペリジン－４－イル）アセテート（２３ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５０μＬ、０．２８８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）中混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、７６－１（４９ｍｇ、収率７４％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｔｔ，Ｊ＝４．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｑ，２Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．１４（ｍ，４Ｈ），２．０８（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．５，８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．４０－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．０９（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６８４．２；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{36}H_{54}N_5O_6S^+$の計算値：６８４．３８。

【０６０４】

２－（１－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）酢酸（７６－２）の調製：ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ　０．５ｍＬ）を、７６－１（４９ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中撹拌溶液に添加した。室温で２時間撹拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣をジエチルエーテルを用いて研和し、真空下で乾燥させ７６－２（３９ｍｇ、収率８７％）を得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６２８．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{32}H_{46}N_5O_6S^+$の計算値：６２８．３２。

【０６０５】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（２－（４－（（（Ｒ）－６－（（

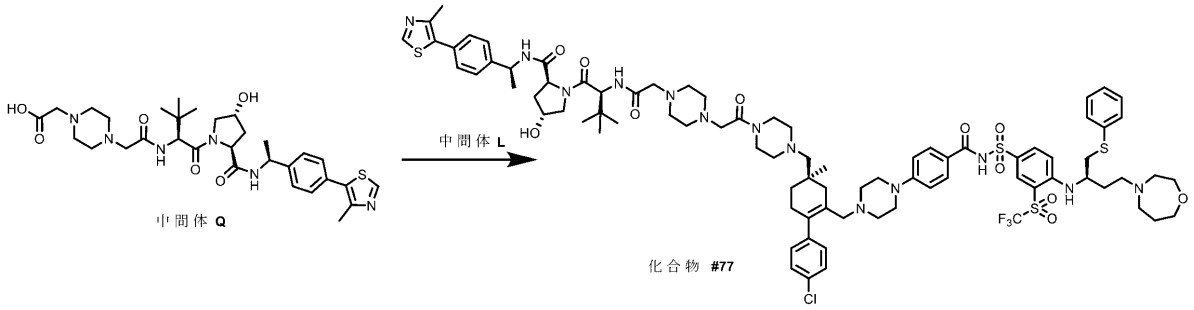
４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃７６）の調製：一般手順Ｈを適用して、化合物＃７６（４．９ｍｇ、収率１３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，７Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．５２（ｍ，５Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｑ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１５－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．９１－２．８１（ｍ，４Ｈ），２．８０－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．５７－２．４８（ｍ，６Ｈ），２．４７－２．０４（ｍ，１６Ｈ），１．９８－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．６３（ｄｐ，Ｊ＝２０．３，７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５４－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２５（ｍ，５Ｈ），１．０９（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６８１．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{84}Ｈ_{109}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{12}Ｏ_{11}Ｓ_{4}$$^{+}$の計算値：１６８１．６９。

【実施例４１】

【０６０６】

化合物＃７７の調製

【化１８４】



化合物＃７７を、一般手順Ｈに従って調製した。

【０６０７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（２－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃７７）（１６．５ｍｇ、収率３６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ

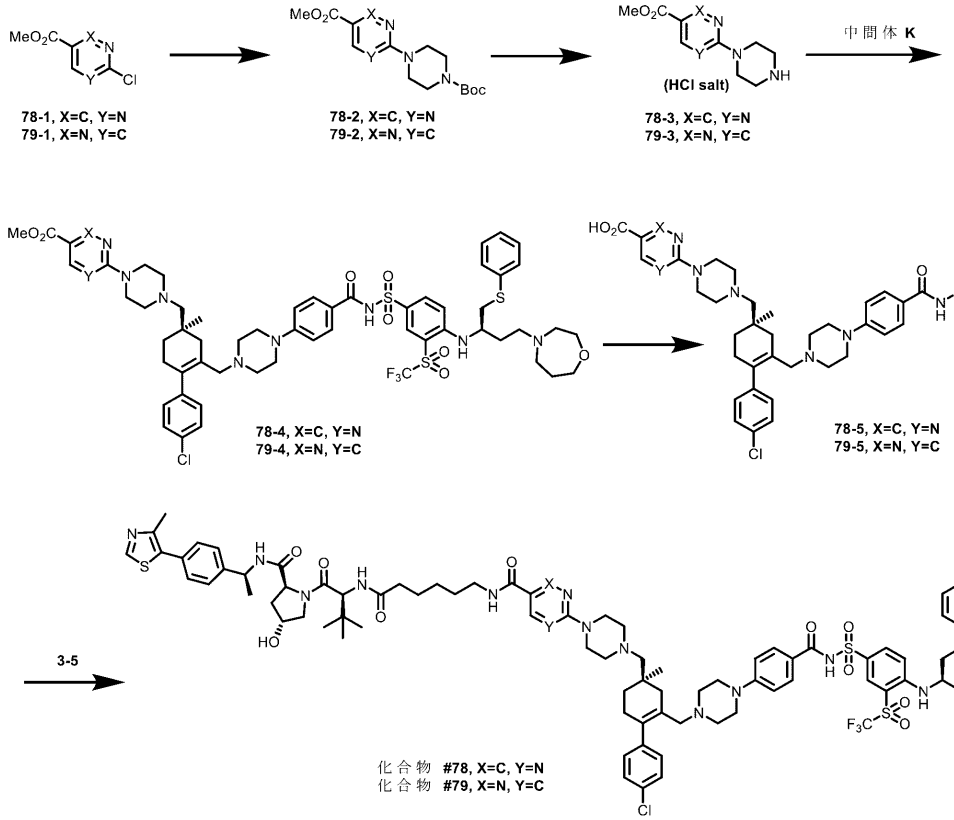
，クロロホルム－ｄ）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３６（ｍ，７Ｈ），７．３５－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｔｄ，Ｊ＝６．７，２．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６７－３．５１（ｍ，５Ｈ），３．３３－３．１９（ｍ，５Ｈ），３．１９－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．９９－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．８０－２．３９（ｍ，２０Ｈ），２．３９－２．２３（ｍ，８Ｈ），２．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．１Ｈｚ，２Ｈ），１．９６－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．７８－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４７－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．０８（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６８２．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{８３}Ｈ_{１０８}ＣｌＦ_{３}Ｎ_{１３}Ｏ_{１１}Ｓ_{４}$$^{+}$の計算値：１６８２．６８。

【実施例４２】

【０６０８】

化合物＃７８～７９の調製

【化１８５】



メチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ピリミジン－５－カルボキシレート（７８－２）およびメチル６－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキシレート（７９－２）の調製：７８－１または７９－１（１．０当量）、１－Ｂｏｃ－ピペラジン（１．０５～１．２当量）およびＤＩＰＥＡ（３．０当量）のＤＭＦ中混合物を９０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層

を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、それぞれ７８－２および７９－２を得た。７８－２（４６０ｍｇ、収率８９％）：^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．８７（ｓ，２Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．５３（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３２３．３；$C_{15}H_{23}N_4O_4^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値：３２３．１７。７９－２（４２０ｍｇ、収率８１％）：^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．９４（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，４Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝６．６，４．０Ｈｚ，４Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３２３．０；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{15}H_{23}N_4O_4^+$の計算値：３２３．１７。

【０６０９】

メチル２－（ピペラジン－１－イル）ピリミジン－５－カルボキシレートヒドロクロリド（７８－３）およびメチル６－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキシレートヒドロクロリド（７９－３）の調製：７８－２または７９－２のＤＣＭ中溶液に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ）を添加し、次いで、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、それぞれ粗７８－３および７９－３をＨＣｌ塩として得、これを次の工程で直接使用した。７８－３（４２ｍｇ、定量的収率）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２２３．３；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{10}H_{15}N_4O_2^+$の計算値：２２３．１２。７９－３（５１ｍｇ、定量的収率）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ２２３．１；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{10}H_{15}N_4O_2^+$の計算値：２２３．１２。

【０６１０】

メチル２－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリミジン－５－カルボキシレート（７８－４）およびメチル６－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキシレート（７９－４）の調製：７８－３または７９－３（１．２当量、ＨＣｌ塩）、ＴＥＡ（１０．０当量）、中間体Ｋ（１．０当量）および$NaBH(OAc)_3$（２．０当量）のＤＣＭ中懸濁液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、それぞれ７８－４および７９－４を得た。７８－４（９ｍｇ、収率３１％）。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ９．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．１，０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．０，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２０（ｍ，５Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，２Ｈ），６．７５（ｄ，２Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．９４－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．６８（ｍ，６Ｈ），３．５７－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．０５（ｄｄｄｄ，２Ｈ），２．９１－２．７５（ｍ，４Ｈ），２．７５－２．６０（ｍ，５Ｈ），２．５６（ｈ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．３４－２．１３（ｍ，５Ｈ），２．１３－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．７

６（ｈ，Ｊ＝１３．８，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６６－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２２（ｍ，２Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２０８．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{58}Ｈ_{70}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{9}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１２０８．４１。７９－４（１０ｍｇ、収率３３％）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２０（ｍ，５Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．９２－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．６７（ｍ，７Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．０５（ｄｄｄｄ，２Ｈ），２．９５－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６０（ｍ，７Ｈ），２．４４（ｓ，４Ｈ），２．３６－２．１５（ｍ，４Ｈ），２．１５－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．７６（ｈ，Ｊ＝１３．８，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｈ，１Ｈ），１．５３－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２０８．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{58}Ｈ_{70}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{9}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１２０８．４１。

【０６１１】

２－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリミジン－５－カルボン酸（７８－５）および６－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボン酸（７９－５）の調製：７８－４または７９－４（１．０当量）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ中溶液に、ＬｉＯＨ・$Ｈ_{2}Ｏ$（５当量）の水溶液を添加し、次いで、４０℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、１０％のクエン酸水溶液でｐＨ＝５～６に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、それぞれ粗７８－５および７９－５を得、これを次の工程で直接使用した。７８－５（１１ｍｇ、収率９６％）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１９４．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{57}Ｈ_{68}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{9}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１１９４．４０。７９－５（９．３ｍｇ、収率９５％）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１９４．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{57}Ｈ_{68}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{9}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１１９４．４０。

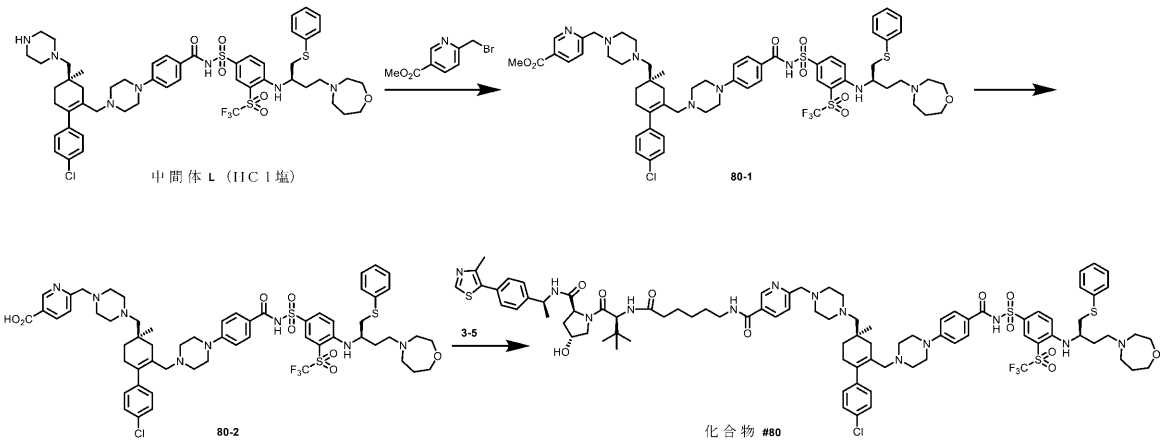
【０６１２】

２－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物＃７８）および６－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－

１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）ピリダジン－３－カルボキサミド（化合物＃７９）の調製：７８－５または７９－５（１．０当量）、酸（工程４からの１．０当量）、ＨＡＴＵ（１．５当量）およびＴＥＡ（５．０当量）のＤＣＭ中溶液。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、それぞれ化合物＃７８および化合物＃７９を得た。化合物＃７８（３．２ｍｇ、収率４７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．７６（ｓ，２Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．３３（ｍ，７Ｈ），７．３３－７．２２（ｍ，４Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．３，６．８Ｈｚ，２Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｓ，４Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７３－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．８１－２．５５（ｍ，９Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．２０（ｍ，１４Ｈ），２．１４－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．８１－１．５４（ｍ，８Ｈ），１．５１－１．３４（ｍ，５Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １７３３．７；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{86}H_{109}ClF_3N_{14}O_{11}S_4^+$の計算値：１７３３．６９。化合物＃７９（３．６ｍｇ、収率４３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．２８（ｔｄ，Ｊ＝１５．２，７．４Ｈｚ，５Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．７９－３．６３（ｍ，８Ｈ），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５１－３．４１（ｍ，３Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．７８－２．５４（ｍ，９Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，５Ｈ），２．３４－２．２０（ｍ，７Ｈ），２．１５－２．０３（ｍ，３Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９１－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５６（ｍ，８Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｐ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９９（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １７３３．６；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{86}H_{109}ClF_3N_{14}O_{11}S_4^+$の計算値：１７３３．６９。

【実施例４３】

【０６１３】
化合物＃８０の調製
【化１８６】



メチル６－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（（４－（（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）メチル）ニコチネート（８０－１）の調製：メチル６－（ブロモメチル）ニコチネート（５．０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、中間体Ｌ（２０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）およびＤＩＰＥＡ（３０μＬ、０．３８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．３ｍＬ）中溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、８０－１（１５ｍｇ、収率６９％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ９．１５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄｔ，Ｊ＝８．１，３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０７－６．９７（ｍ，３Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，３Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．７２（ｍ，６Ｈ），３．２７（ｄｔ，Ｊ＝１８．９，５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．７８（ｍ，４Ｈ），２．７８－２．５７（ｍ，１２Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ），２．３８－２．０９（ｍ，６Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６３（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｄｔ，Ｊ＝１２．３，５．７Ｈｚ，１Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２２１．６；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{60}H_{73}ClF_3N_8O_8S_3^+$の計算値：１２２１．４３。

【０６１４】
６－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）メチル）ニコチン酸（８０－２）の調製：８０－１（１０ｍｇ、０．００８２ｍｍｏｌ）およ

びＬｉＯＨ・H_2O（３．３６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ／H_2O（０．１ｍＬ／０．１ｍＬ／０．１ｍＬ）中溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、ｐＨ＝４～５に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗８０－２（６．６ｍｇ、収率６７％）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２０７．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{59}H_{71}ClF_3N_8O_8S_3^+$の計算値：１２０７．４２。

【０６１５】

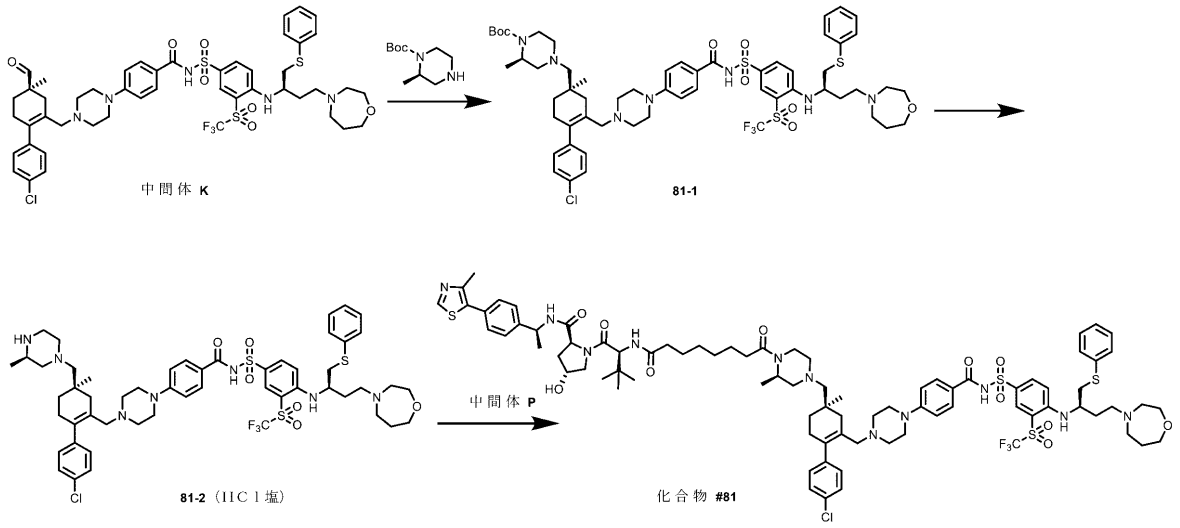
６－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－Ｎ－（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）ニコチンアミド（化合物＃８０）の調製：３－５（３．７ｍｇ、０．００６６ｍｍｏｌ）を、８０－２（６．６ｍｇ、０．００５５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（４．５ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（３ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中混合物に添加し、次いで、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、化合物＃８０（４．１ｍｇ、収率４３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．９３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，３Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３２（ｍ，６Ｈ），７．２８（ｓ，４Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７７－６．６６（ｍ，３Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７２－３．５６（ｍ，５Ｈ），３．５０－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｐ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－３．１６（ｍ，５Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．５２（ｍ，８Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．００（ｍ，２０Ｈ），１．８５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７４－１．５４（ｍ，６Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．０１（ｓ，９Ｈ），０．９８－０．７６（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７４６．８；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{88}H_{112}ClF_3N_{13}O_{11}S_4^+$の計算値：１７４６．７１。

【実施例４４】

【０６１６】

化合物＃８１の調製

【化１８７】



化合物＃８１を、一般手順Ｇに従って調製した。

【０６１７】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（８１－１）（１０ｍｇ、収率５６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３６（ｑ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－８．０６（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝９．９，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０２－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．６７（ｍ，５Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．１６－２．９９（ｍ，３Ｈ），２．８６－２．５７（ｍ，１２Ｈ），２．４８－２．３２（ｍ，５Ｈ），２．３２－２．１６（ｍ，５Ｈ），２．０１－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１２Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １１８６．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{58}Ｈ_{76}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１１８６．４６。

【０６１８】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（（（Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（８１－２）（１１ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １０８６．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{53}Ｈ_{68}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{6}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１０８６．４０。

【０６１９】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（（Ｒ）－４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－

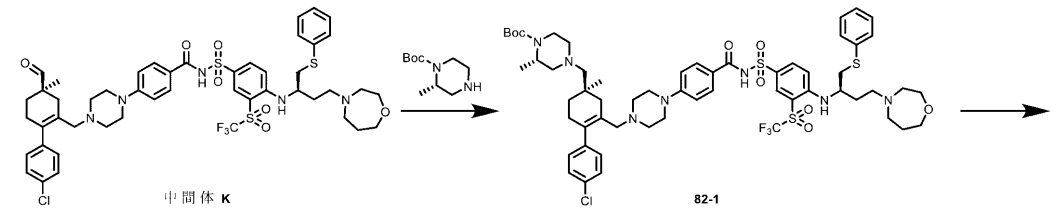
クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃８１）（４．５ｍｇ、二工程で収率３２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，７Ｈ），７．３５－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），５．１２（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，０．５Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１．５Ｈ），３．７８（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｓ，４Ｈ），３．１５－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．８１（ｑ，Ｊ＝６０．６Ｈｚ，８Ｈ），２．５７－２．４７（ｍ，４Ｈ），２．４７－２．０５（ｍ，２０Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｓ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７０－１．５３（ｍ，７Ｈ），１．５３－１．３９（ｍ，５Ｈ），１．３８－１．２８（ｍ，５Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６６８．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{84}$Ｈ$_{110}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６６８．６９。

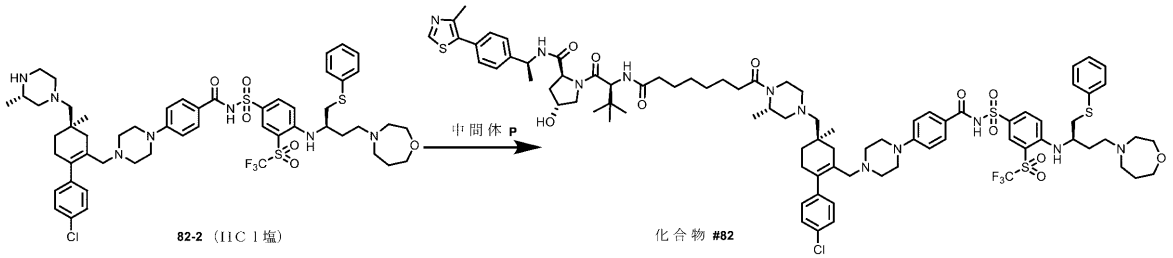
【実施例４５】

【０６２０】

化合物＃８２の調製

【化１８８】





化合物＃８２を、一般手順Ｇに従って調製した。

【０６２１】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（８２－１）（１０ｍｇ、収率５６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３６（ｔ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．

０７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．１８－７．０９（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．４，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．６９（ｍ，５Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１６－３．００（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．６２（ｍ，１０Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），２．３２－２．０８（ｍ，８Ｈ），１．９６－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｄｔ，Ｊ＝１４．６，７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．５１－１．４４（ｍ，１２Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １１８６．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{58}Ｈ_{76}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{8}Ｓ_{3}^{+}$の計算値：１１８６．４６。

【０６２２】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（（（Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（８２－２）（１０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １０８６．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{53}Ｈ_{68}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{6}Ｓ_{3}^{+}$の計算値：１０８６．４０。

【０６２３】

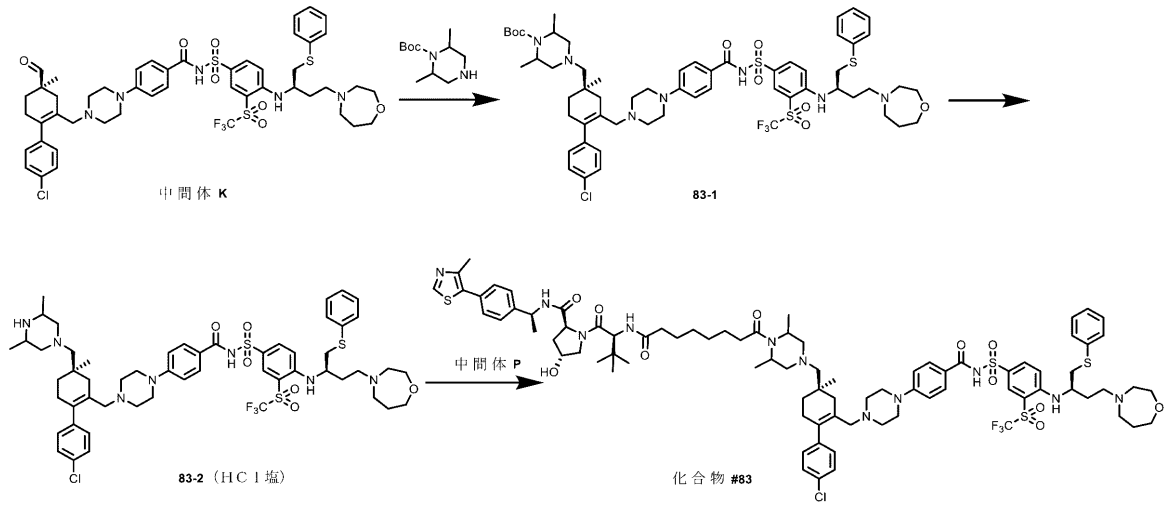
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（（Ｓ）－４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃８２）（２．６ｍｇ、二工程で収率１８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，２Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，６Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３４－６．２３（ｍ，１Ｈ），５．１２（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，０．５Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，１．５Ｈ），３．７８（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｓ，４Ｈ），３．１６－３．０３（ｍ，２Ｈ），３．００－２．５７（ｍ，８Ｈ），２．５３（ｓ，４Ｈ），２．４６－２．０６（ｍ，２０Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．５２（ｍ，７Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，５Ｈ），１．３７－１．２４（ｍ，５Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １６６８．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{84}Ｈ_{110}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{11}Ｏ_{11}Ｓ_{4}^{+}$の計算値：１６６８．６９。

【実施例４６】

【０６２４】

化合物＃８３の調製

【化１８９】



化合物＃８３を、一般手順Ｇに従って調製した。

【０６２５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（８３－１）（１０ｍｇ、収率５５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３６（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３６－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．１８－７．０９（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．７６－３．６９（ｍ，３Ｈ），３．６１（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．５６（ｍ，８Ｈ），２．４５（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４２－２．２８（ｍ，６Ｈ），２．２８－２．１８（ｍ，３Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８８（ｍ，３Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｄｔ，Ｊ＝１４．３，７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．５０（ｓ，６Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．０１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２００．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{59}Ｈ_{78}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１２００．４７。

【０６２６】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（（４Ｒ）－４’－クロロ－４－（（３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（８３－２）（１２ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１００．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{54}Ｈ_{70}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{6}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１１００．４２。

【０６２７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－

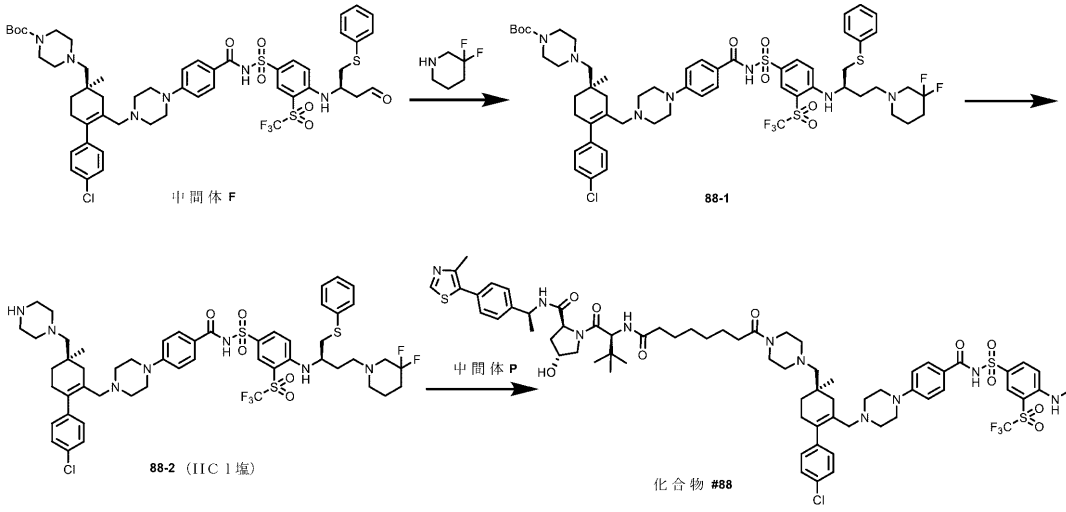
（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃８３）（３．１ｍｇ、二工程で収率２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，６Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７４－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｓ，４Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．７９－２．５５（ｍ，７Ｈ），２．５５－２．４６（ｍ，４Ｈ），２．４６－２．１５（ｍ，１６Ｈ），２．１１（ｔ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｓ，２Ｈ），１．７７－１．５４（ｍ，８Ｈ），１．５３－１．４２（ｍ，７Ｈ），１．４０－１．２４（ｍ，６Ｈ），１．１０－０．９８（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６８２．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{85}$Ｈ$_{112}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６８２．７１。

【実施例４７】

【０６２８】

化合物＃８８の調製

【化１９０】



化合物＃８８を、一般手順Ｇに従って調製した。

【０６２９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－

１－カルボキシレート（８８－１）（１３ｍｇ、収率７９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．４０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，８．６Ｈｚ，３Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｓ，４Ｈ），３．２９（ｓ，４Ｈ），３．１４－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６６（ｑ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５８－２．０３（ｍ，２２Ｈ），１．９９－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１９２．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{57}$Ｈ$_{72}$ＣｌＦ$_{5}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{7}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１１９２．４３。

【０６３０】

４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（８８－２）（１１ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０９２．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{52}$Ｈ$_{64}$ＣｌＦ$_{5}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{5}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１０９２．３７。

【０６３１】

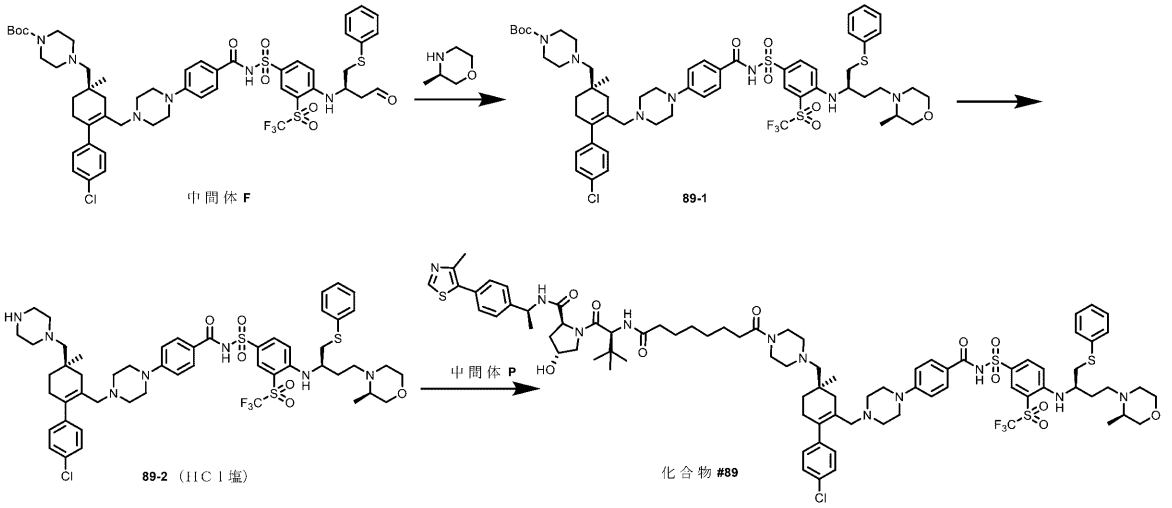
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－６－（（４－（４－（（４－（（（Ｒ）－４－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃８８）（５．７ｍｇ、二工程で収率３１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３７（ｍ，７Ｈ），７．３５－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０６－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．８０－６．６７（ｍ，３Ｈ），６．３１－６．２１（ｍ，１Ｈ），５．１２（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，２．９Ｈｚ，３Ｈ），３．４９－３．１８（ｍ，７Ｈ），３．０９（ｑｄ，Ｊ＝１３．９，６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｓ，１Ｈ），２．７０－２．１５（ｍ，２４Ｈ），２．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．７５－１．５５（ｍ，８Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，４Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝２４．８Ｈｚ，６Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．０８（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６７４．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{83}$Ｈ$_{106}$ＣｌＦ$_{5}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６７４．６６。

【実施例４８】

【０６３２】

化合物＃８９の調製

【化１９１】



化合物＃８９を、一般手順Ｇに従って調製した。

【０６３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（４－（（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－３－メチルモルホリノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８９－１）（１１ｍｇ、収率６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，２Ｈ），７．４１（ｄｔ，Ｊ＝６．４，１．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．２５（ｍ，４Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），３．３４－３．２４（ｍ，５Ｈ），３．１７－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．７９（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｄｔ，Ｊ＝１２．１，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５７－２．４６（ｍ，４Ｈ），２．４５－２．２７（ｍ，７Ｈ），２．２７－２．１２（ｍ，６Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９８－０．９３（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１７２．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{57}$Ｈ$_{74}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１１７２．４４。

【０６４】

４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－３－メチルモルホリノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（８９－１）（１０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０７２．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{52}$Ｈ$_{66}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１０７２．３９。

【０６３５】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－３－メチルモルホリノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）

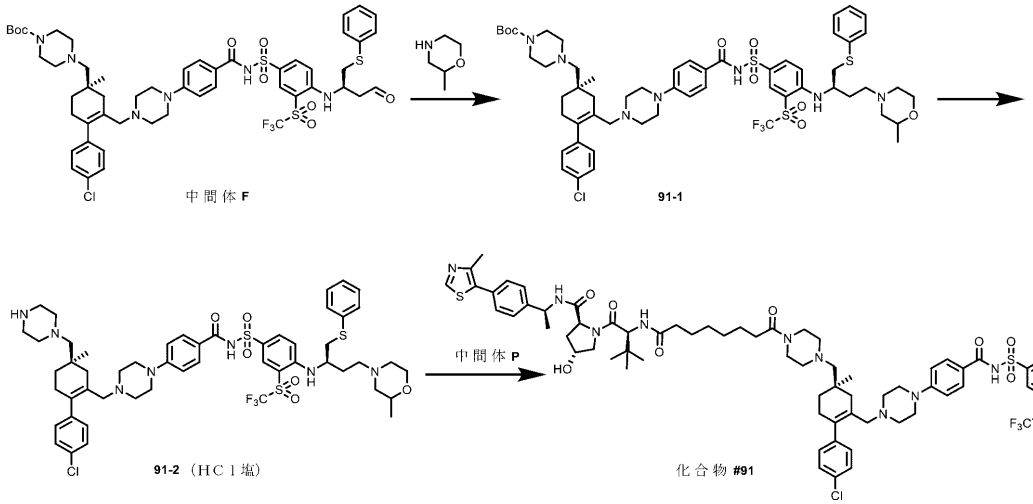
スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃８９）（８．８ｍｇ、二工程で収率５７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，６Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．４４（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．２１（ｍ，５Ｈ），３．１５－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．７９（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．４７（ｍ，７Ｈ），２．４６－２．３４（ｍ，５Ｈ），２．３４－２．１５（ｍ，１２Ｈ），２．１４－２．００（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７３（ｄｑ，Ｊ＝１４．３，７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．５４（ｍ，６Ｈ），１．５１－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．２２（ｍ，５Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６５４．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{83}$Ｈ$_{108}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６５４．６７。

【実施例４９】

【０６３６】

化合物＃９１の調製

【化１９２】



化合物＃９１を、一般手順Ｇに従って調製した。

【０６３７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（４Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（２Ｒ）－４－（２－メチルモルホリノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシ

レート（９１－１）（９．４ｍｇ、収率５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．４，１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６５－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），３．２９（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．１２（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５５－２．４７（ｍ，４Ｈ），２．４７－２．２７（ｍ，７Ｈ），２．２８－２．１１（ｍ，６Ｈ），２．０９－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７５－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１７２．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{57}Ｈ_{74}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１１７２．４４。

【０６３８】

４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（２－メチルモルホリノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（９１－２）（８ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０７２．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{52}Ｈ_{66}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{6}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１０７２．３９。

【０６３９】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（８－（４－（（（４Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（２Ｒ）－４－（２－メチルモルホリノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃９１）（７．７ｍｇ、二工程で収率５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，６Ｈ），７．３６－７．２５（ｍ，５Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，１Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｄｄ，Ｊ＝９．３，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，１Ｈ），３．８８－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５３（ｍ，５Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），３．１２（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．７０（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．４８（ｍ，９Ｈ），２．３７（ｑ，Ｊ＝７．７，６．２Ｈｚ，５Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，１０Ｈ），２．１８－２．００（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７４－１．５６（ｍ，７Ｈ），１．５３－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２９

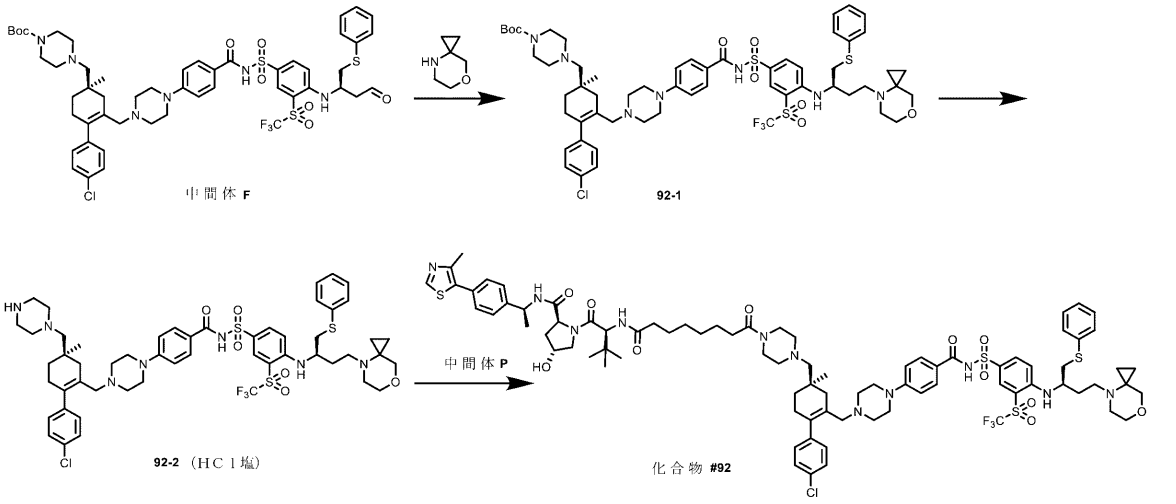
（ｍ，５Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６５４．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{83}$Ｈ$_{108}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６５４．６７。

【実施例５０】

【０６４０】

化合物＃９２の調製

【化１９３】



化合物＃９２を、一般手順Ｇに従って調製した。

【０６４１】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（７－オキサ－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９２－１）（８．１ｍｇ、収率５０％）。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３８（ｔ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝４．７，０．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２９（ｔ，Ｊ＝０．０Ｈｚ，４Ｈ），３．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，４．８，０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０２－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｐ，Ｊ＝８．４，６．２，２．７Ｈｚ，４Ｈ），２．６９－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．４５－２．２７（ｍ，７Ｈ），２．２７－２．１９（ｍ，４Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ），０．６２－０．５３（ｍ，１Ｈ），０．４９－０．４３（ｍ，１Ｈ），０．４３－０．３６（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１８４．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{58}$Ｈ$_{74}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１１８４．４４。

【０６４２】

４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（７－

オキサ－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（９１－２）（７．５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０８４．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{53}$Ｈ$_{66}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１０８４．３９。

【０６４３】

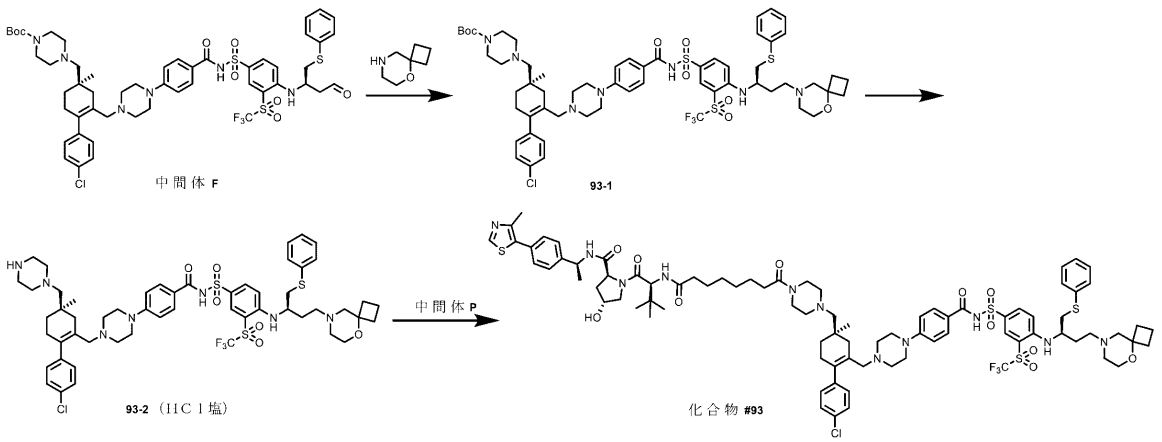
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（７－オキサ－４－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃９２）（４．８ｍｇ、二工程で収率４２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１５－８．０９（ｍ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３８（ｍ，６Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．４７（ｍ，３Ｈ），３．４４（ｓ，２Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，５Ｈ），３．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０２－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．７８（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．４６（ｍ，９Ｈ），２．４５－２．３３（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．１７（ｍ，１０Ｈ），２．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．５４（ｍ，７Ｈ），１．５１－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，５Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ），０．５８（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），０．４８－０．４２（ｍ，１Ｈ），０．４０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６６６．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{84}$Ｈ$_{108}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１６６６．６７。

【実施例５１】

【０６４４】

化合物＃９３の調製

【化１９４】



化合物＃９３を、一般手順Ｇに従って調製した。

【０６４５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（５－オキサ－８－アザスピロ［３．５］ノナン－８－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９３－１）（９．２ｍｇ、収率５６％）。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，４Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，８．７Ｈｚ，３Ｈ），６．８０（ｄ，２Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，１Ｈ），３．６２－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１１（ｑｄ，Ｊ＝１３．９，６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．５１（ｓ，４Ｈ），２．４７－２．１８（ｍ，１５Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．８９（ｍ，５Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５２（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１９８．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{59}Ｈ_{76}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１１９８．４６。

【０６４６】

４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（５－オキサ－８－アザスピロ［３．５］ノナン－８－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（９３－２）（８．５ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０９８．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{53}Ｈ_{66}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{6}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１０９８．４０。

【０６４７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（５－オキサ－８－アザスピロ［３．５］ノナン－８－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃９３）（５．９ｍｇ、二工程で収率４８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，６Ｈ），７．３５－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．２Ｈｚ，３Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，１Ｈ），３．６５－３．５１（ｍ，５Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），３．１１（ｑｄ，Ｊ＝１３．９，６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．６４－２．４６（ｍ，８Ｈ），２．４３－２．３３（ｍ，８Ｈ），２．３３－２．１７（ｍ，１０Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．

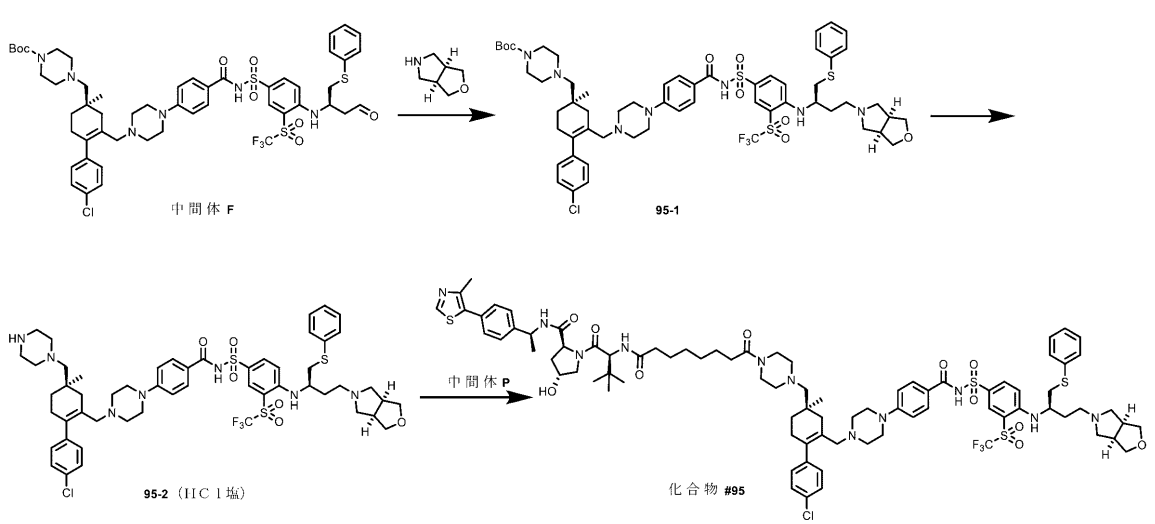
９６（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８８（ｍ，３Ｈ），１．８１（ｑｄ，Ｊ＝１０．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７１－１．５２（ｍ，９Ｈ），１．５１－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．２３（ｍ，５Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６８０．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{８５}$Ｈ$_{１１０}$ＣｌＦ$_{３}$Ｎ$_{１１}$Ｏ$_{１１}$Ｓ$_{４}$$^{+}$の計算値：１６８０．６９。

【実施例５２】

【０６４８】

化合物＃９５の調製

【化１９５】



化合物＃９５を、一般手順Ｇに従って調製した。

【０６４９】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（（３ａＲ，６ａＳ）－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピロール－５（３Ｈ）－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９５－１）（９．０ｍｇ、収率５５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄｔ，Ｊ＝６．２，１．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｄｔ，Ｊ＝９．７，５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｄ，１Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．２７（ｔ，４Ｈ），３．１６－３．０１（ｍ，３Ｈ），３．００－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．７５－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．４７（ｍ，５Ｈ），２．４５－２．１８（ｍ，１２Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１８４．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{５８}$Ｈ$_{７４}$ＣｌＦ$_{３}$Ｎ$_{７}$Ｏ$_{８}$Ｓ$_{３}$$^{+}$の計算値：１１８４．４４。

【０６５０】

４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）

ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（（３ａＲ，６ａＳ）－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピロール－５（３Ｈ）－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミドヒドロクロリド（９３－２）（１０ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１０８４．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$C_{53}H_{66}ClF_{3}N_{7}O_{6}S_{3}$$^{+}$の計算値：１０８４．３９。

【０６５１】

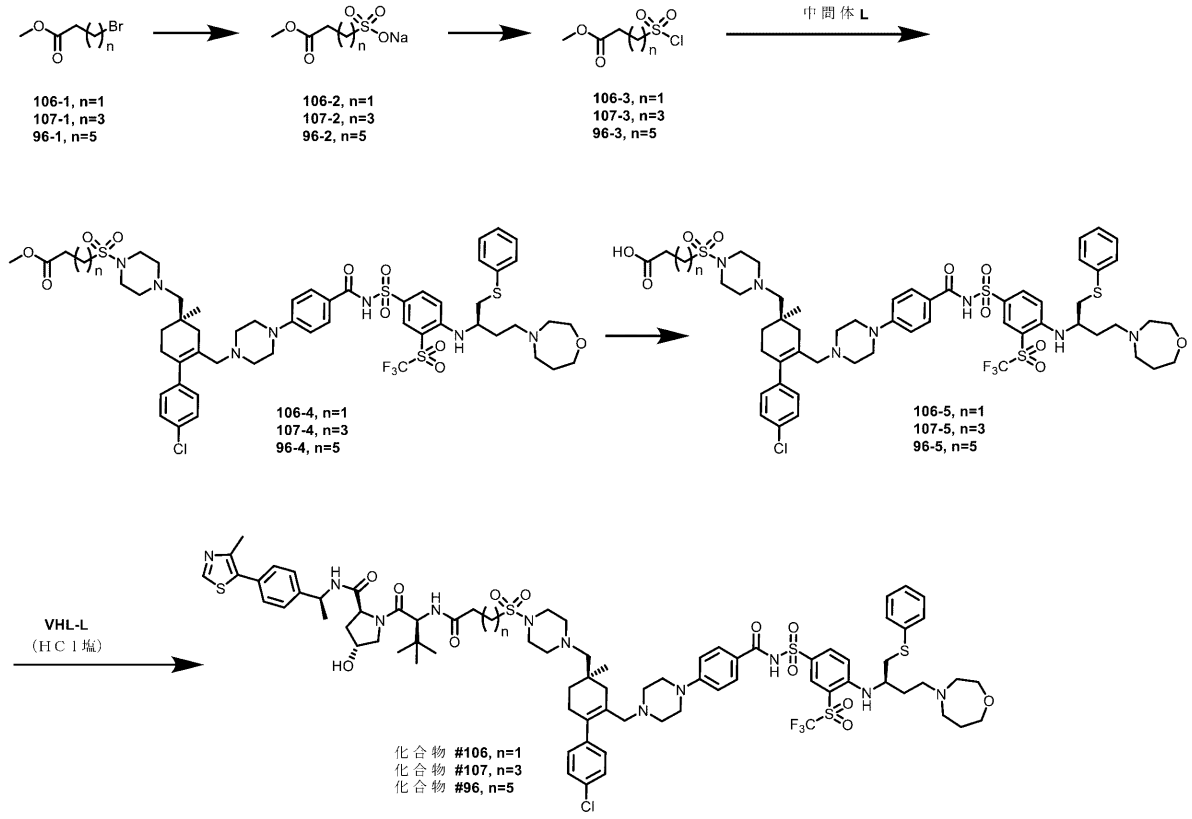
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－１－（フェニルチオ）－４－（（３ａＲ，６ａＳ）－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピロール－５（３Ｈ）－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃９５）（７．７ｍｇ、二工程で収率６１％）。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，８Ｈ），７．３０（ｓ，６Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），５．１２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝６．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，１Ｈ），３．７３（ｓ，２Ｈ），３．６５－３．４８（ｍ，５Ｈ），３．４４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９７－２．７５（ｍ，５Ｈ），２．５３（ｓ，９Ｈ），２．４４－２．３２（ｍ，５Ｈ），２．３２－２．１６（ｍ，１０Ｈ），２．１４－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｓ，１Ｈ），１．６７－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．５３－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．２４（ｍ，５Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６６５．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$C_{84}H_{107}ClF_{3}N_{11}O_{11}S_{4}$$^{+}$の計算値：１６６５．６７。

【実施例５３】

【０６５２】

化合物＃９６および＃１０６～１０７の調製

【化１９６】



メチル３－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）プロパノエート（１０６－４）、メチル５－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）ペンタノエート（１０７－４）およびメチル７－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）ヘプタノエート（９６－４）の調製：１０６－１、１０７－１または９６－１（１．０当量）およびNa_2SO_3（２．０当量）のＥｔＯＨ／H_2O中懸濁液を２時間還流した。得られた混合物を濃縮した。残渣をソックスレー抽出装置内の沸騰エタノールで一晩抽出した。溶液を丸フラスコに移し、溶媒を真空下で除去して、対応するスルホン酸ナトリウム１０６－２、１０７－２および９６－２を得、これを次の工程で直接使用した。

【０６５３】

アルゴン雰囲気下、上記スルホン酸ナトリウム１０６－２、１０７－２または９６－２のトルエン中懸濁液に、$SOCl_2$を０～５℃で撹拌しながら滴下した。添加が完了した後、ＤＭＦ（１滴）を添加し、次いで、得られた混合物を１２０℃に加熱し、還流で５時

間撹拌した。反応混合物を濃縮して、対応する粗スルホニルクロリド１０６－３、１０７－３および９６－３を得、これを次の工程で直接使用した。

【０６５４】

中間体Ｌ（１．０当量）、スルホニルクロリド１０６－３、１０７－３または９６－３（１．２当量）、およびＴＥＡ（８．０当量）のＤＣＭ中溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、それぞれ１０６－４、１０７－４および９６－４を得た。１０６－４（１２ｍｇ、収率５５％）：^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，６Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．８２－６．７６（ｍ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．７１（ｍ，６Ｈ），３．３３－３．１９（ｍ，１０Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．７７（ｍ，５Ｈ），２．７７－２．５７（ｍ，６Ｈ），２．４８－２．３８（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．２０（ｍ，４Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．７８（ｄｑ，Ｊ＝１３．９，６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６３－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２２２．１；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{56}H_{72}ClF_3N_7O_{10}S_4^+$の計算値：１２２２．３９。

【０６５５】

１０７－４（２３ｍｇ、収率４１％）：^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．３３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．２７－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，７．２Ｈｚ，３Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．８１－３．７１（ｍ，４Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２８（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，６．７Ｈｚ，８Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．８２（ｍ，６Ｈ），２．８１－２．６７（ｍ，３Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），２．４６（ｓ，４Ｈ），２．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３３－２．１８（ｍ，４Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．４２（ｍ，１Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２５０．３；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{58}H_{76}ClF_3N_7O_{10}S_4^+$の計算値：１２５０．４２。

【０６５６】

９６－４（１２ｍｇ、収率５２％）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２７８．３；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{60}H_{80}ClF_3N_7O_{10}S_4^+$の計算値：１２７８．４５。

【０６５７】

３－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）プロパン酸（１０６－５）、５－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホ

ニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）ペンタン酸（１０７－５）および７－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）ヘプタン酸（９６－５）の調製：１０６－４、１０７－４、または９６－４（１．０当量）およびＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（２．０当量）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ中溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、５％のクエン酸水溶液でｐＨ＝４～５に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、対応する粗カルボン酸１０６－５、１０７－５および９６－５を得、これを次の工程で直接使用した。

【０６５８】

１０６－５（１１．１ｍｇ、収率９２％）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２０８．３；［Ｍ＋Ｈ］$^+$Ｃ$_{55}$Ｈ$_{70}$ＣｌＦ$_3$Ｎ$_7$Ｏ$_{10}$Ｓ$_4$$^+$の計算値：１２０８．３７。

１０７－５（１９．５ｍｇ、収率８６％）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２３６．３；［Ｍ＋Ｈ］$^+$Ｃ$_{57}$Ｈ$_{74}$ＣｌＦ$_3$Ｎ$_7$Ｏ$_{10}$Ｓ$_4$$^+$の計算値：１２３６．４０

【０６５９】

９６－５（９．７ｍｇ、収率８２％）：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２６４．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+$Ｃ$_{59}$Ｈ$_{78}$ＣｌＦ$_3$Ｎ$_7$Ｏ$_{10}$Ｓ$_4$$^+$の計算値：１２６４．４３。

【０６６０】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）プロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１０６）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（５－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）ペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１０７）および（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（７－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）ヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃９６）の調製：ＶＨＬ－Ｌ（１．０当量）およびＤＩＰＥＡ（５．０当量）のＤＭＦ中溶液を、１０６－５、１０７－５または９６－５（１．０当量）およびＨＡＴＵ（１．２当量）のＤＭＦ中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、ＤＣＭで希釈し、続いて水および飽和ＮＨ$_4$

Ｃｌ水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、所望の化合物を得た。

【０６６１】

化合物＃１０６（２．７ｍｇ、収率３７％）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝９．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４３－７．３６（ｍ，７Ｈ），７．３１（ｓ，４Ｈ），７．０１－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７４－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．４４（ｐ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１６（ｍ，９Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｓ，２Ｈ），２．８１－２．５６（ｍ，８Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．１８（ｍ，１４Ｈ），２．１８－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．８０（ｍ，３Ｈ），１．６８－１．３６（ｍ，６Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １６３４．７；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{78}H_{100}ClF_3N_{11}O_{12}S_5^+$の計算値：１６３４．５８。

【０６６２】

化合物＃１０７（３．４ｍｇ、収率４３％）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，７Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，４Ｈ），７．０１－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，９．１Ｈｚ，２Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｐｔ，Ｊ＝９．５，４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１７（ｍ，８Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．８１（ｍ，４Ｈ），２．７９－２．５５（ｍ，８Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．３５（ｍ，６Ｈ），２．３５－２．１５（ｍ，１０Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．８１（ｐ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４６－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １６６２．７；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{80}H_{104}ClF_3N_{11}O_{12}S_5^+$の計算値：１６６２．６１。

【０６６３】

化合物＃９６（３．８ｍｇ、収率３２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，７Ｈ），７．３３－７．２１（ｍ，４Ｈ），７．０１－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７３－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，８Ｈ），３．

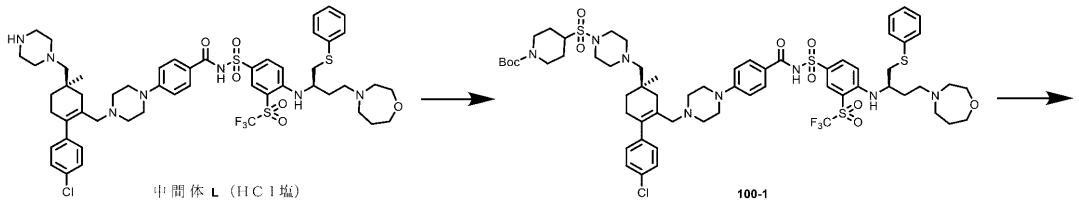
１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．７９－２．５５（ｍ，８Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．０３（ｍ，１４Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．８３－１．６７（ｍ，５Ｈ），１．６６－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．４５－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２７（ｍ，４Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６９０．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{82}Ｈ_{108}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{11}Ｏ_{12}Ｓ_{5}$$^{+}$の計算値：１６９０．６４。

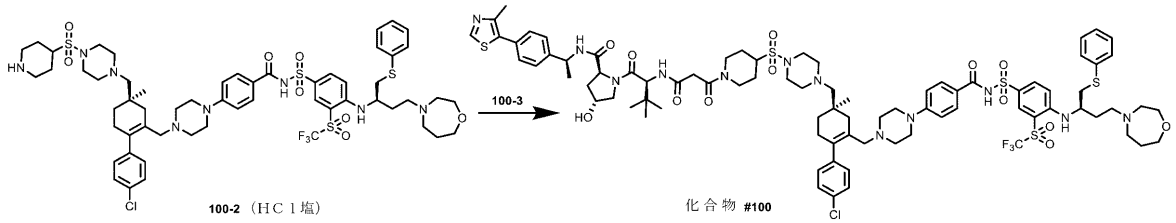
【実施例５４】

【０６６４】

化合物＃１００の調製

【化１９７】





ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１００－１）の調製：中間体Ｌ（６０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（クロロスルホニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３６．８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１５０μＬ、０．８６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液を室温で３日間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～５％のＭｅＯＨ）によって精製して、１００－１（５７ｍｇ、収率８０％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．３６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．１７（ｍ，３Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．３７（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．５７（ｍ，１４Ｈ），２．４２（ｓ，４Ｈ），２．３５－２．２１（ｍ，４Ｈ），２．１７－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，３Ｈ），１．８１－１．６５（ｍ，３Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１３１９．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{62}Ｈ_{83}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{8}Ｏ_{10}Ｓ_{4}$$^{+}$の計算値：１３１９．４８。

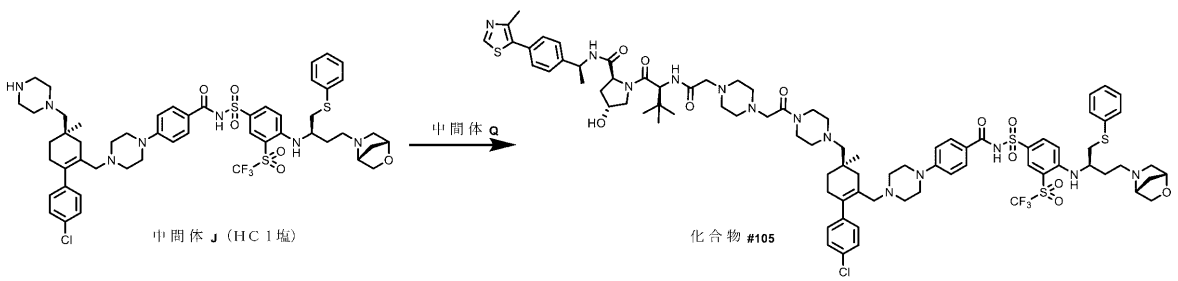
【０６６５】
Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（（４－（ピペリジン－４－イルスルホニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（１００－２）の調製：１００－１（３０ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌジオキサン溶液（４Ｎ、０．５ｍＬ）を添加し、次いで、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗１００－２（２８ｍｇ、定量的収率）をＨＣｌ塩として得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２１９．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$C_{57}H_{75}ClF_3N_8O_8S_4^{+}$の計算値：１２１９．４２。

【０６６６】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１００）の調製：一般手順Ｈを適用して、化合物＃１００（４．４ｍｇ、二工程で収率２３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄｄ，Ｊ＝７．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｑ，Ｊ＝１１．６，１０．１Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６０－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，５Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７８（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．５９（ｍ，２Ｈ），４．５９－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．２１－３．８６（ｍ，３Ｈ），３．７７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．２８（ｍ，６Ｈ），３．２６－３．０２（ｍ，８Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．７９－２．１９（ｍ，２０Ｈ），２．１７－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．５７（ｍ，９Ｈ），１．５３－１．３９（ｍ，４Ｈ），１．２８（ｓ，５Ｈ），１．１２（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，９Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７３２．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$C_{83}H_{107}ClF_3N_{12}O_{13}S_5^{+}$の計算値：１７３１．６３。

【実施例５５】

【０６６７】
化合物＃１０５の調製

【化１９８】



化合物＃１０５を、一般手順Ｈに従って調製した。

【０６６８】

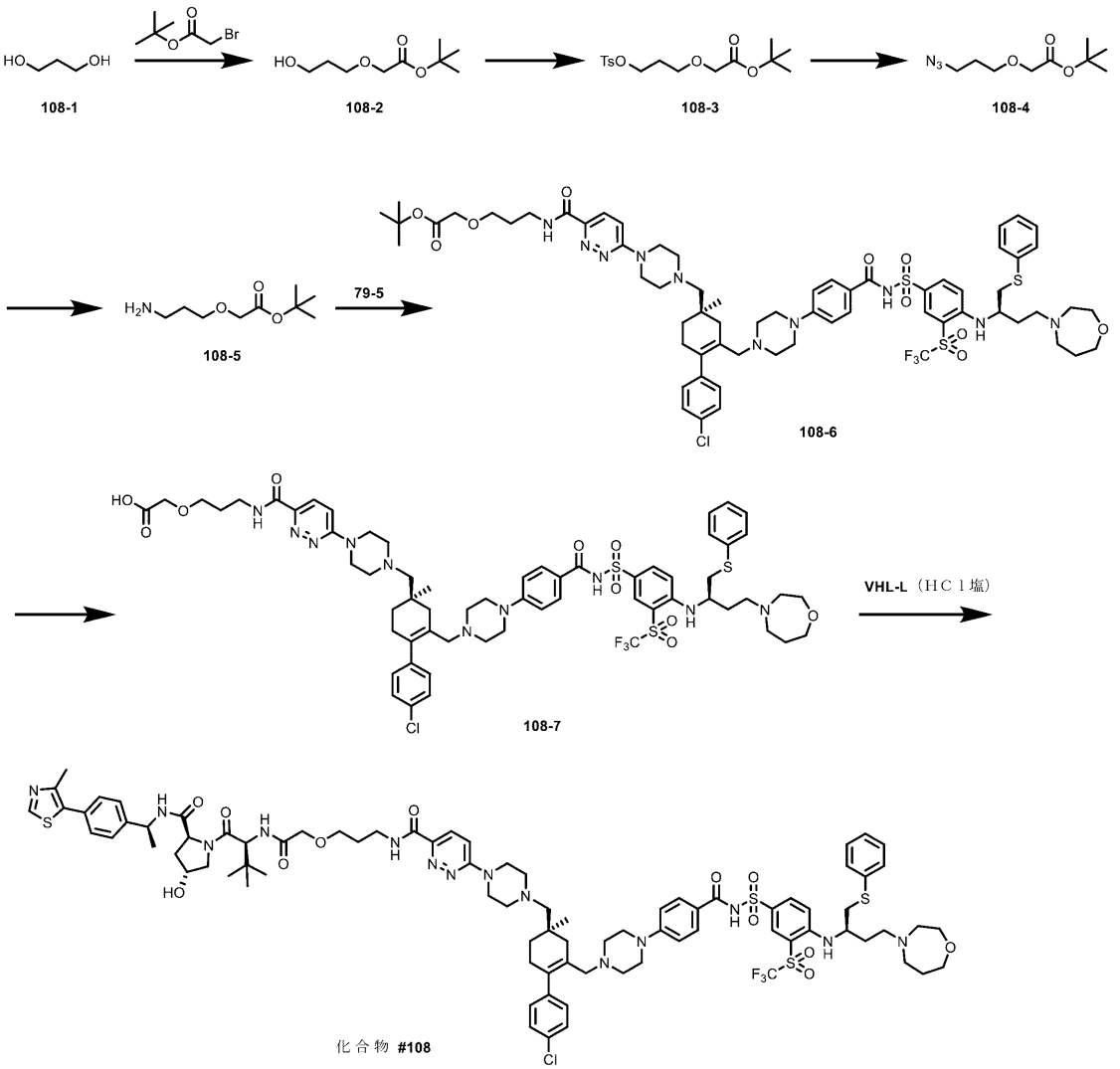
４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）－１－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－（（４－（２－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）アセチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イウム（化合物＃１０５）（１０．１ｍｇ、収率１５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．３４－７．２１（ｍ，５Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．４２（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．４６（ｍ，９Ｈ），３．３２－３．１４（ｍ，６Ｈ），３．１３－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．７９（ｍ，５Ｈ），２．７５（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．４０（ｍ，１７Ｈ），２．３９－２．２１（ｍ，８Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．４２（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１６８０．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{83}Ｈ_{106}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{13}Ｏ_{11}Ｓ_{4}^{+}$の計算値：１６８０．６７。

【実施例５６】

【０６６９】

化合物＃１０８の調製

【化１９９】



ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－ヒドロキシプロポキシ）アセテート（１０８－２）の調製：アルゴン雰囲気下、１０８－１（３ｇ、３９．４ｍｍｏｌ）および６０％ＮａＨ（１．４２ｇ、３５．５ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中懸濁液に、撹拌しながら０～５℃でｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（４．０８ｍＬ、２７．６ｍｍｏｌ）を滴下した。添加が完了した後、得られた混合物を室温まで温め、さらに１６時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～５０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、１０８－２（１．５７ｇ、収率２９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ３．９６（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｔ，２Ｈ），３．００－２．８７（ｂｒ，１Ｈ），１．８３（ｐ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．

【０６７０】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（トシルオキシ）プロポキシ）アセテート（１０８－３）の調製：ＴｓＣｌ（７５０ｍｇ、３．９３ｍｍｏｌ）、１０８－２（５００ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．５ｍＬ、１０．５３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中懸濁液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～６０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、１０８－３（７４０ｍｇ、収率８２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．８４－７．７９（

ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｐ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　３４５．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{16}Ｈ_{25}Ｏ_{6}Ｓ^{+}$の計算値：３４５．１４。

【０６７１】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アジドプロポキシ）アセテート（１０８－４）の調製：１０８－３（７４０ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）および$ＮａＮ_{3}$（１．１ｇ、１７．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中懸濁液を７０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ入れ、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を飽和$ＮＨ_{4}Ｃｌ$水溶液で洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中０％～５０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、１０８－４（４２０ｍｇ、収率９１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．９８（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２１６．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{9}Ｈ_{18}Ｎ_{3}Ｏ_{3}^{+}$の計算値：２１６．１３。

【０６７２】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アミノプロポキシ）アセテート（１０８－５）の調製：１０８－４（４２０ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ／Ｃ（１０５ｍｇ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中懸濁液を水素バルーンで一晩水素化した。反応混合物をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を濃縮して粗１０８－５（３６９ｍｇ、定量的収率）を得、これを次の工程で直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ３．９３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｔｄ，Ｊ＝６．３，４．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５３（ｔ，１Ｈ），１．６２（ｐ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），１．５６（ｐ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１９０．２；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{9}Ｈ_{20}ＮＯ_{3}^{+}$の計算値：１９０．１４。

【０６７３】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（６－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキサミド）プロポキシ）アセテート（１０８－６）の調製：１０８－５（２．５ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、７９－５（９ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（５ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（３．２ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．３ｍＬ）中溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和$ＮＨ_{4}Ｃｌ$水溶液で洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、１０８－６（８．１ｍｇ、収率７８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，６Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８１－６．７６（ｍ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．９４－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７０（ｍ，８Ｈ），３．６４（ｄｔ，Ｊ＝１５．２，６．４Ｈｚ，４Ｈ），３．２９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．

９０（ｓ，２Ｈ），２．８５－２．５９（ｍ，１０Ｈ），２．４３（ｓ，４Ｈ），２．３８－２．１６（ｍ，６Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｐ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，４Ｈ），１．７７（ｄｔ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｔｔ，Ｊ＝８．８，５．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．００（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１３６５．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{66}$Ｈ$_{85}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{10}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１３６５．５２。

【０６７４】

２－（３－（６－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキサミド）プロポキシ）酢酸（１０８－７）の調製：１０８－６（８ｍｇ、０．００５９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．２ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（０．０５ｍＬ）を添加し、次いで、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して１０８－７（８ｍｇ、定量的収率）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１３０９．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{62}$Ｈ$_{77}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{10}$Ｏ$_{10}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１３０９．４６。

【０６７５】

６－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（３－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）プロピル）ピリダジン－３－カルボキサミド（化合物＃１０８）の調製：ＶＨＬ－Ｌ（３．６ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）およびＴＥＡ（２０μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．２ｍＬ）中溶液を、１０８－７（８ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２．９ｍｇ、０．００７６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．２ｍＬ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液で洗浄した。有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、化合物＃１０８（３．７ｍｇ、収率３６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６７（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２２（ｍ，８Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．８２－３．７４（ｍ，４Ｈ），３．７５－３．５６（ｍ，１０Ｈ），３．５５－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．８１－２．５５（ｍ，１０Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．１６（ｍ，１２Ｈ），２．１６－２．０５（ｍ，３Ｈ），２．０１－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．７９－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．９

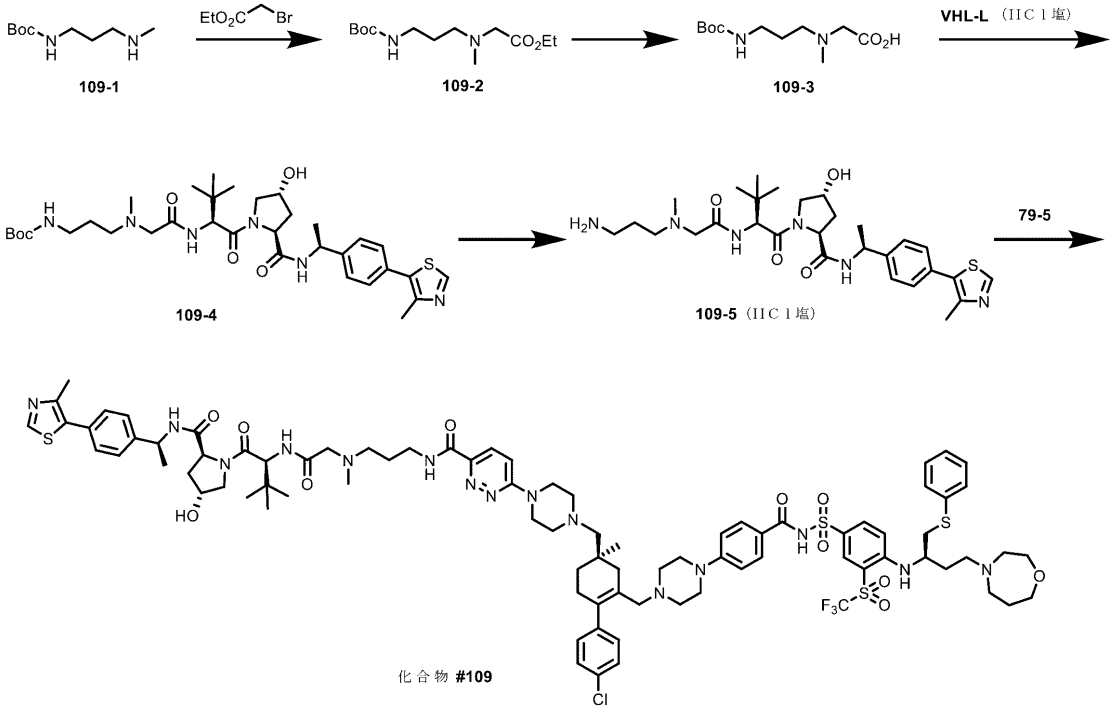
Ｈｚ，３Ｈ），１．０８（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７３５．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{85}Ｈ_{107}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{14}Ｏ_{12}Ｓ_{4}$$^{+}$の計算値：１７３５．６７。

【実施例５７】

【０６７６】

化合物＃１０９の調製

【化２００】



化合物＃１０９を、一般手順Ａに従って調製した。

【０６７７】

エチルＮ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－Ｎ－メチルグリシネート（１０９－２）（６３０ｍｇ、収率８６％）、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ５．２４（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，４Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．６４（ｐ，Ｊ＝７．６，７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２７５．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{13}Ｈ_{27}Ｎ_{2}Ｏ_{4}$$^{+}$の計算値：２７５．２０。

【０６７８】

Ｎ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－Ｎ－メチルグリシン（１０９－３）（８３ｍｇ、収率８８％）、ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２４７．０；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{11}Ｈ_{23}Ｎ_{2}Ｏ_{4}$$^{+}$の計算値：２４７．１７。

【０６７９】

ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）（メチル）アミノ）プロピル）カルバメート（１０９－４）（１５４ｍｇ、収率７２％）、ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６７３．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{34}Ｈ_{53}Ｎ_{6}Ｏ_{6}Ｓ$$^{+}$の計算値：６７３。

【０６８０】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（（３－アミノプロピル）（メチル）アミ

ノ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（１０９－５）：（５ｍｇ、定量的収率）、ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５７３．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{29}$Ｈ$_{45}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{4}$Ｓ$^{+}$の計算値：５７３．３２。

【０６８１】

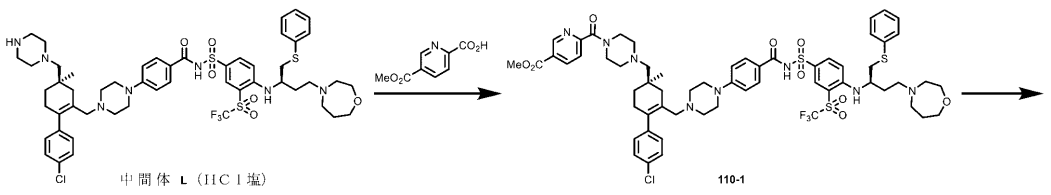
６－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（３－（（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）（メチル）アミノ）プロピル）ピリダジン－３－カルボキサミド（化合物＃１０９）（６．９ｍｇ、収率５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄｔ，Ｊ＝６．５，１．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２２（ｍ，８Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．８２－３．５４（ｍ，１１Ｈ），３．５１（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１５－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．８０－２．５５（ｍ，１１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，９Ｈ），２．３５－２．１８（ｍ，７Ｈ），２．１７－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．０９（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７４８．９；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{86}$Ｈ$_{110}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{15}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１７４８．７０。

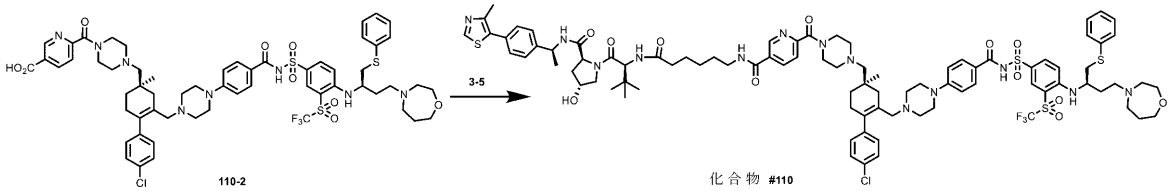
【実施例５８】

【０６８２】

化合物＃１１０の調製

【化２０１】





メチル６－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボニル）ニコチネート（１１０－１）の調製：中間体Ｌ（２０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を、５－（メトキシカルボニル）ピコリン酸（４．３ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１０．５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（７ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中混合物に添加し、次いで、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、１１０－１（１３ｍｇ、収率５８％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ９．１８（ｄｄ，Ｊ＝２．１，０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６８（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．８０－６．７５（ｍ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．７１（ｍ，６Ｈ），３．５３（ｑ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．６２（ｍ，１０Ｈ），２．６３－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．３６－２．０７（ｍ，５Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．７８（ｄｑ，Ｊ＝１３．８，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｄｔ，Ｊ＝１１．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １２３５．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{60}H_{71}ClF_3N_8O_9S_3^+$の計算値：１２３５．４１。

【０６８３】

６－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボニル）ニコチン酸（１１０－２）の調製：１１０－１（１３ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）および$LiOH\cdot H_2O$（１．３ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ／H_2O（０．１ｍＬ／０．１ｍＬ／０．１ｍＬ）中溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して有機溶媒を除去し、次いで、１０％のクエン酸水溶液でｐＨ＝４～５に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗１１０－２（１２．８ｍｇ、収率７９％）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １２２１．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{59}H_{69}ClF_3N_8O_9S_3^+$の計算値：１２２１．４０。

【０６８４】

６－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボニル）－Ｎ－（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキ

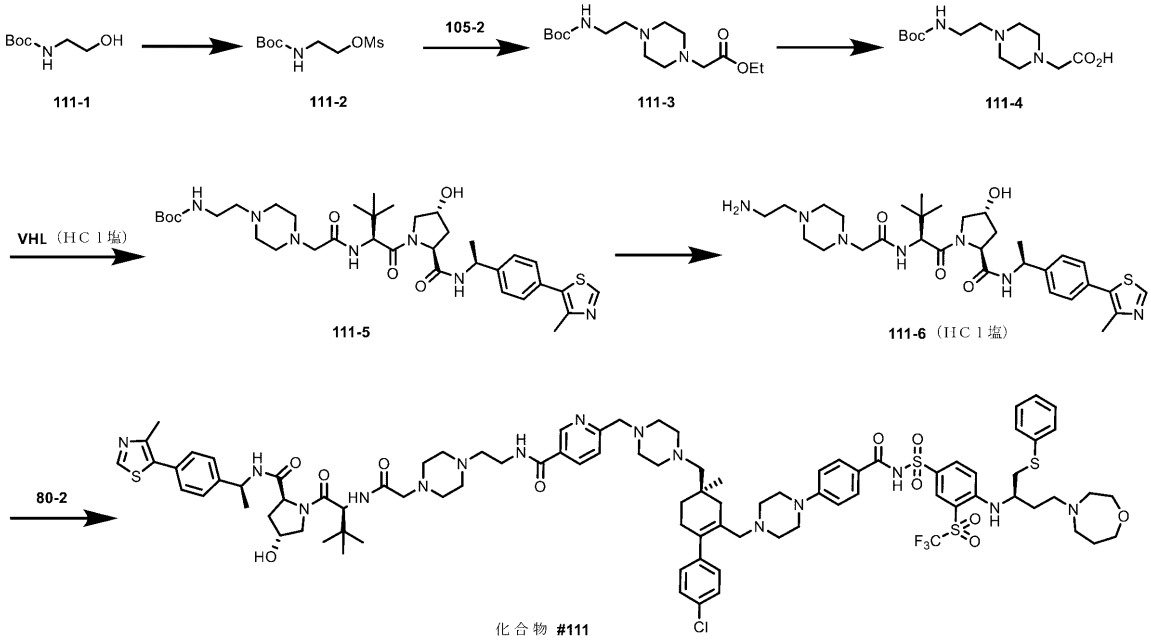
ソヘキシル）ニコチンアミド（化合物＃１１０）の調製：３－５（８．５ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）を、１１０－２（１２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（５．７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（３．６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中混合物に添加し、次いで、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、化合物＃１１０（６．１ｍｇ、収率３５％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ９．０３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，６Ｈ），７．３３－７．２１（ｍ，６Ｈ），７．０１－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．４Ｈｚ，２Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），３．９６－３．８１（ｍ，３Ｈ），３．８１－３．６４（ｍ，４Ｈ），３．６４－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．３９（ｍ，３Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，４Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．７７－２．５４（ｍ，６Ｈ），２．５４－２．４７（ｍ，４Ｈ），２．４２－２．１８（ｍ，２０Ｈ），２．１１－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．３９（ｍ，５Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７６０．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{88}H_{110}ClF_3N_{13}O_{12}S_4^+$の計算値：１７６０．６９。

【実施例５９】

【０６８５】

化合物＃１１１の調製

【化２０２】



２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチルメタンスルホネート（１１１－２）の調製：ＭｓＣｌ（０．９２ｍＬ、１１．９４ｍｍｏｌ）を、１１１－１（１．６ｇ、１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（４ｍＬ、２６．６４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中

撹拌溶液に０～５℃で滴下した。追加が完了した後、得られた混合物を室温まで温め、さらに１時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、１１１－２（２．１８ｇ、収率９２％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ４．９２（ｓ，１Ｈ），４．３１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【０６８６】

エチル２－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１１１－３）の調製：１１１－２（０．７ｇ、２．９３ｍｍｏｌ）、１０５－２（０．９２ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．６ｍＬ、１１．７２ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１５ｍＬ）中溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣にＤＣＭを添加し、次いで、飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、１１１－３（４００ｍｇ、収率４３％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ４．９８（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－３．１９（ｍ，４Ｈ），２．６３（ｓ，４Ｈ），２．５８－２．４３（ｍ，６Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３１６．４；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{15}H_{30}N_3O_4^+$の計算値：３１６．２２。

【０６８７】

２－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（１１１－４）の調製：１１１－３（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（２ｍＬ／０．５ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（６５ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）のH_2O（０．５ｍＬ）中溶液を添加し、次いで、室温で一晩撹拌した。反応混合物を１Ｎ ＨＣｌ水溶液でｐＨ＝５～６に調整し、次いで、濃縮した。残渣を真空下で乾燥させて、粗１１１－４（９１ｍｇ、定量的収率）を得、これを次の工程で直接使用した。

【０６８８】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エチル）カルバメート（１１１－５）の調製：ＶＨＬ－Ｌ（１４０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）およびＴＥＡ（１５０μＬ、１．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液を、１１１－４（９１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１２５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、１１１－５（１２０ｍｇ、二工程で収率６２％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ７１４．４；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{36}H_{56}N_7O_6S^+$の計算値：７１４．４０。

【０６８９】

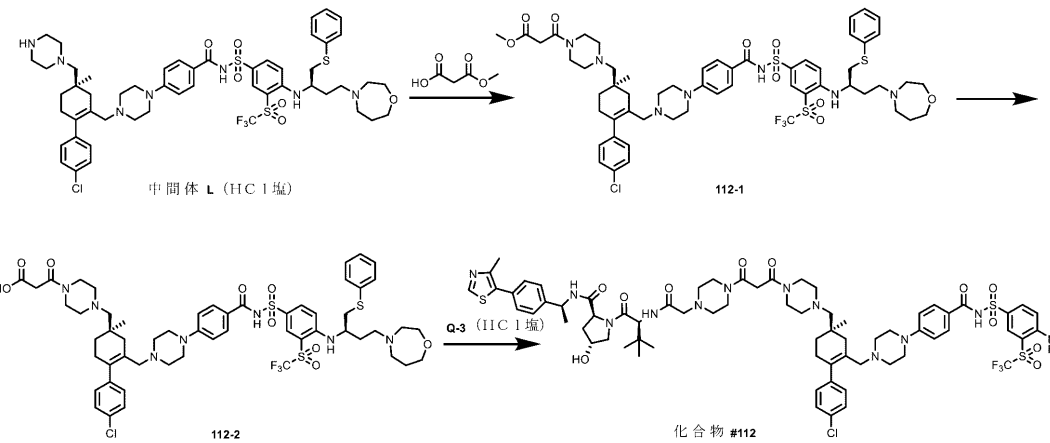
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（２－アミノエチル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（１１１－６）の調製：１１１－５（４．３ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．２ｍＬ）中溶液に、ジオキサン（０．２ｍＬ）中の４Ｎ ＨＣｌを添加し、次いで、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、１１１－６（４．９ｍｇ、定量的収率）をＨＣｌ塩として得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ６１４．４；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{31}H_{48}N_7O_4S^+$の計算値：６１４．３５。

【０６９０】
６－（（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－Ｎ－（２－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エチル）ニコチンアミド（化合物＃１１１）の調製：１１１－６（４．９ｍｇ、０．００７５ｍｍｏｌ）を、８０－２（６．６ｍｇ、０．００５５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（４．２ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（２．６ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．３ｍＬ）中混合物に添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、化合物＃１１１（２．８ｍｇ、二工程で収率２９％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．９２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９４－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３５（ｍ，７Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ，５Ｈ），７．０２－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．７８－６．７４（ｍ，２Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｄｑ，Ｊ＝８．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７２－３．５６（ｍ，７Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，７Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８３－２．４６（ｍ，３０Ｈ），２．４６－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．２９－２．１５（ｍ，５Ｈ），２．１５－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７０－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．４３（ｄｔ，Ｊ＝１１．９，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１８０２．９；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{90}H_{116}ClF_3N_{15}O_{11}S_4^+$の計算値：１８０２．７５。

【実施例６０】

【０６９１】
化合物＃１１２の調製

【化２０３】



メチル３－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロパノエート（１１２－１）の調製：中間体Ｌ（１２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、３－メトキシ－３－オキソプロパン酸（１．９ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０μＬ、０．２７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５．３ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．３ｍＬ）中溶液を室温で１時間撹拌し、次いで飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、１１２－１（１０．３ｍｇ、収率８１％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．３６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．７１（ｍ，６Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．６２（ｍ，７Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），２．４２（ｐ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ），２．３７－２．２１（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，３Ｈ），１．７８（ｄｑ，Ｊ＝１３．６，６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４４（ｍ，３Ｈ），１．３４（ｑ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，２Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ １１７２．２；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{56}H_{70}ClF_3N_7O_9S_3^+$の計算値：１１７２．４０。

【０６９２】

３－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロパン酸（１１２－２）の調製：１１２－１（１０ｍｇ、０．００８５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ（０．３ｍＬ／０．３ｍＬ）中溶液に、$LiOH\cdot H_2O$（３．６ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）の水（０．２ｍＬ）溶液を添加し、次いで、室温で２時間撹拌した。反応混合物を１Ｎ ＨＣｌ水溶液でｐＨ＝５～６に調整し、次いで、濃縮した。残渣を真空下で乾燥させて粗１１２－２（１６ｍｇ）を得、これを次の工程で直接使用した。

【０６９３】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロパノイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１１２）の調製：１１２－２（１６ｍｇ、粗）、Ｑ－３（６．２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）、ＴＥＡ（１０μＬ、０．０７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４．２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中溶液。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、次いで飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2

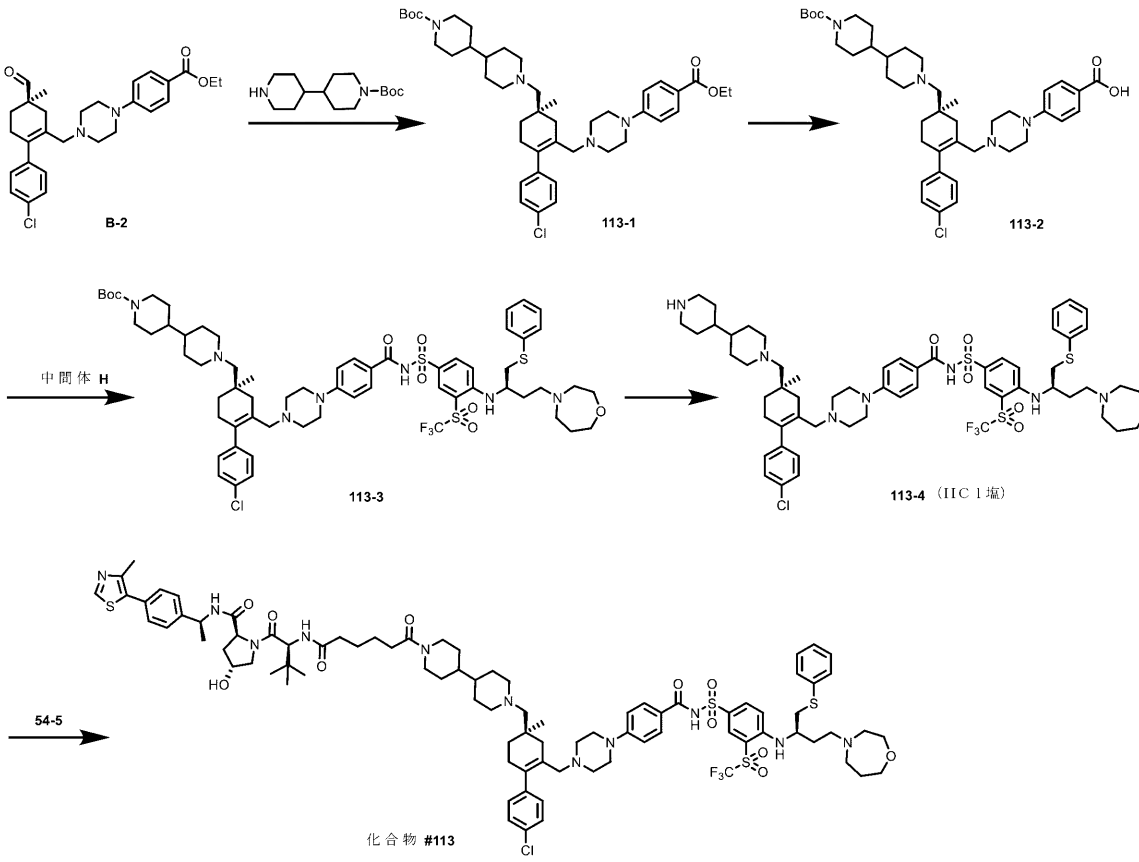
ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、化合物＃１１２（１．７ｍｇ、収率１２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３１（ｍ，７Ｈ），７．３１－７．１９（ｍ，５Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．６８（ｍ，６Ｈ），３．６８－３．５２（ｍ，９Ｈ），３．５２－３．３９（ｍ，３Ｈ），３．２５（ｓ，５Ｈ），３．１５－２．９７（ｍ，６Ｈ），２．９５－２．６４（ｍ，５Ｈ），２．５２（ｄ，Ｊ＝１６．７Ｈｚ，９Ｈ），２．４７－２．１３（ｍ，１０Ｈ），２．０９（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．７１（ｍ，５Ｈ），１．６１（ｐ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ），０．９４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７１０．８；［Ｍ＋Ｈ］$^+$Ｃ$_{84}$Ｈ$_{108}$ＣｌＦ$_3$Ｎ$_{13}$Ｏ$_{12}$Ｓ$_4$$^+$の計算値：１７１０．６８。

【実施例６１】

【０６９４】

化合物＃１１３の調製

【化２０４】



化合物＃１１３を、一般手順Ｆに従って調製した。

【０６９５】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－１’－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（エトキシカルボニル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－［４，４’－ビピペリジン］－１－カルボキシレート（１１３－１）（４７０ｍｇ、収率８８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（

６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．９５－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．０４－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．８６－６．８０（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．２８（ｑ，Ｊ＝５．２，４．０Ｈｚ，４Ｈ），２．９１－２．７８（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．１１（ｍ，９Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，６Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３５－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．０９（ｍ，３Ｈ），１．０７－０．９９（ｍ，１Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７３３．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{43}$Ｈ$_{62}$ＣｌＮ$_{4}$Ｏ$_{4}$$^{+}$の計算値：７３３．４５。

【０６９６】

（Ｒ）－４－（４－（（４－（（１’－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－［４，４’－ビピペリジン］－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸（１１３－２）（３８５ｍｇ、収率９１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ７．８９－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．９２－６．８８（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４５－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．０２－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．８３（ｍ，４Ｈ），２．８３－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．４５－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．０８（ｍ，５Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７０５．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{41}$Ｈ$_{58}$ＣｌＮ$_{4}$Ｏ$_{4}$$^{+}$の計算値：７０５．４１。

【０６９７】

ｔｅｒｔ－ブチル１’－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－［４，４’－ビピペリジン］－１－カルボキシレート（１１３－３）（２０６ｍｇ、収率４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ７．８９－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．９２－６．８８（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４５－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．０２－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．８３（ｍ，４Ｈ），２．８３－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．４５－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝１８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．０８（ｍ，５Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２５４．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{64}$Ｈ$_{85}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１２５４．５２。

【０６９８】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４－（［４，４’－ビピペリジン］－１－イルメチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（１１３－４）（６１ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１５４．７；

［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{58}$Ｈ$_{76}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１１５４．４７。

【０６９９】

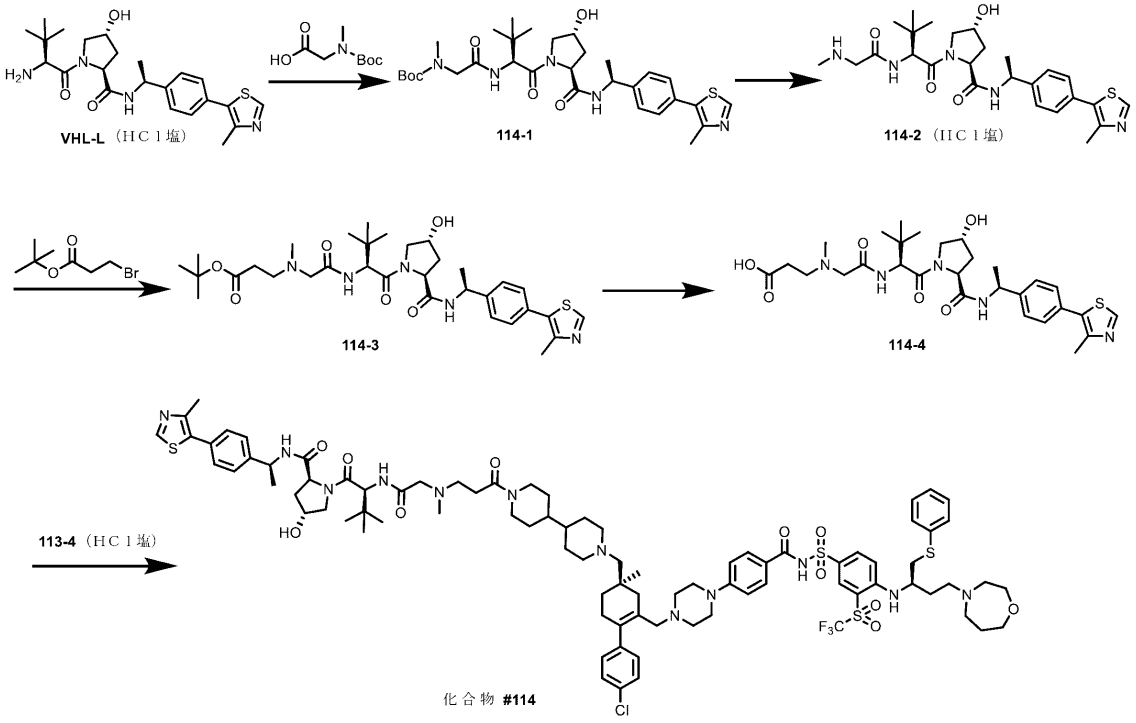
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－（１’－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－［４，４’－ビピペリジン］－１－イル）－６－オキソヘキサンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１１３）（６．４ｍｇ、収率２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．９，２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝３４．５，８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．３０（ｓ，５Ｈ），７．０９－７．０３（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｑ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．６４（ｍ，６Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｓ，４Ｈ），３．１６－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．５１（ｍ，９Ｈ），２．５０－２．１８（ｍ，２３Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９０（ｓ，２Ｈ），１．７９－１．５３（ｍ，１０Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，４Ｈ），１．２８（ｓ，５Ｈ），１．０７（ｓ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７０８．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{87}$Ｈ$_{114}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{11}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１７０８．７２。

【実施例６２】

【０７００】

化合物＃１１４の調製

【化２０５】



ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）（メチル）カルバメート（１１４－１）の調製：ＶＨＬ－Ｌ（４００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）およびＴＥＡ（３４７μＬ、２．５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液を、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－メチルグリシン（１８９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（６３２ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、１１４－１（４３０ｍｇ、収率８４％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６１６．５；$[M+H]^+$ $C_{31}H_{46}N_5O_6S^+$の計算値：６１６．３２。

【０７０１】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（２－（メチルアミノ）アセトアミド）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（１１４－２）の調製：１１４－１（２００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中溶液に、ジオキサン（４ｍＬ）中の４Ｎ　ＨＣｌを添加し、次いで、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して１１４－２（１７０ｍｇ、定量的収率）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５１６．５；$[M+H]^+$ $C_{26}H_{38}N_5O_4S^+$の計算値：５１６．２６。

【０７０２】

ｔｅｒｔ－ブチル３－（（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）（メチル）アミノ）プロパノエート（１１４－３）の調製：１１４－２（５７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモプロパノエート（６５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１４４μＬ、０．８３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、１１４－３（１０ｍｇ、収率２４％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，４Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｑ，Ｊ＝７．７，６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｓ，１Ｈ），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｓ，１Ｈ），１．５１－１．４２（ｍ，１２Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　６４４．１；$[M+H]^+$ $C_{33}H_{50}N_5O_6S^+$の計算値：６４４．３５。

【０７０３】

３－（（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）（メチル）アミノ）プロパン酸（１１４－４）の調製：１１４－３（１０ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中溶液に、ジオキサン（０．５ｍＬ）中の４Ｎ　ＨＣｌを添加し、次いで、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して１１４－４（９ｍｇ、定量的収率）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　５８８．１；$[M+H]^+$ $C_{29}H_{42}N_5O_6S^+$の計算値：５８８．２９

【０７０４】

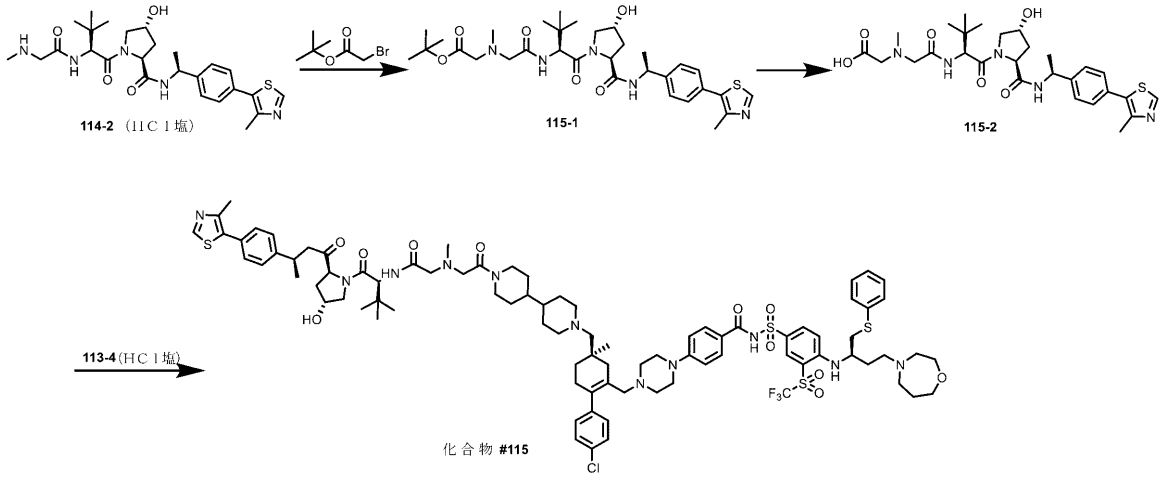
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（（３－（１’－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－［４，４’－ビピペリジン］－１－イル）－３－オキソプロピル）（メチル）アミノ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１１４）の調製：１１３－４（９ｍｇ、０．００７６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）およびＴＥＡ（６．３μＬ、０．０４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．２ｍＬ）中溶液を、５４－５（４．３ｍｇ、０．００７６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４．３ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．２ｍＬ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、化合物＃１１４（１．９ｍｇ、収率１５％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ，２Ｈ），７．４３－７．１９（ｍ，１０Ｈ），７．０９－６．９７（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７３－６．５４（ｍ，３Ｈ），５．１０－４．９９（ｍ，１Ｈ），４．６６（ｓ，１Ｈ），４．６３－４．３９（ｍ，４Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），４．００－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｐ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．３０－３．０３（ｍ，４Ｈ），２．８４－２．４３（ｍ，９Ｈ），２．４１－２．２２（ｍ，８Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１２５．１Ｈｚ，３２Ｈ），１．５３－１．４４（ｍ，４Ｈ），１．０７－０．９９（ｍ，１２Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７２３．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+$$C_{87}H_{115}ClF_3N_{12}O_{11}S_4^+$の計算値：１７２３．７３。

【実施例６３】

【０７０５】

化合物＃１１５の調製

【化２０６】



ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）

アミノ）－２－オキソエチル）－Ｎ－メチルグリシネート（１１５－１）の調製：１１４－２（１１２ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（１１９ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３５３μＬ、２．０３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液を室温で２日間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液で洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ）によって精製して、１１５－１（８３ｍｇ、収率６５％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，４Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１５（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．１，８．３，２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１２Ｈ），１．１１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ６３０．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{32}H_{48}N_5O_6S^+$の計算値：６３０．３３。

【０７０６】

Ｎ－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－Ｎ－メチルグリシン（１１５－２）の調製：１１５－１（５０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）中溶液に、ジオキサン（２．０ｍＬ）中の４ＮＨＣｌを添加し、次いで、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して１１５－２（５２ｍｇ、定量的収率）を得、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ５７４．１；［Ｍ＋Ｈ］$^+C_{28}H_{40}N_5O_6S^+$の計算値：５７４．２７。

【０７０７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（（２－（１’－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）－［４，４’－ビピペリジン］－１－イル）－２－オキソエチル）（メチル）アミノ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１１５）の調製：１１３－４（３０ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）およびＴＥＡ（２８μＬ、０．２０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）中溶液を、１１５－４（２２ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１９ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）中溶液に添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水および飽和NH_4Cl水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、化合物＃１１５（５．５ｍｇ、収率１３％）を得た。^1H ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３７－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．３４－７．２１（ｍ，５Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，３Ｈ），６．７５（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６０－４．４５（ｍ，３Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．６６（ｍ，６Ｈ），３．６０（ｄｄ，

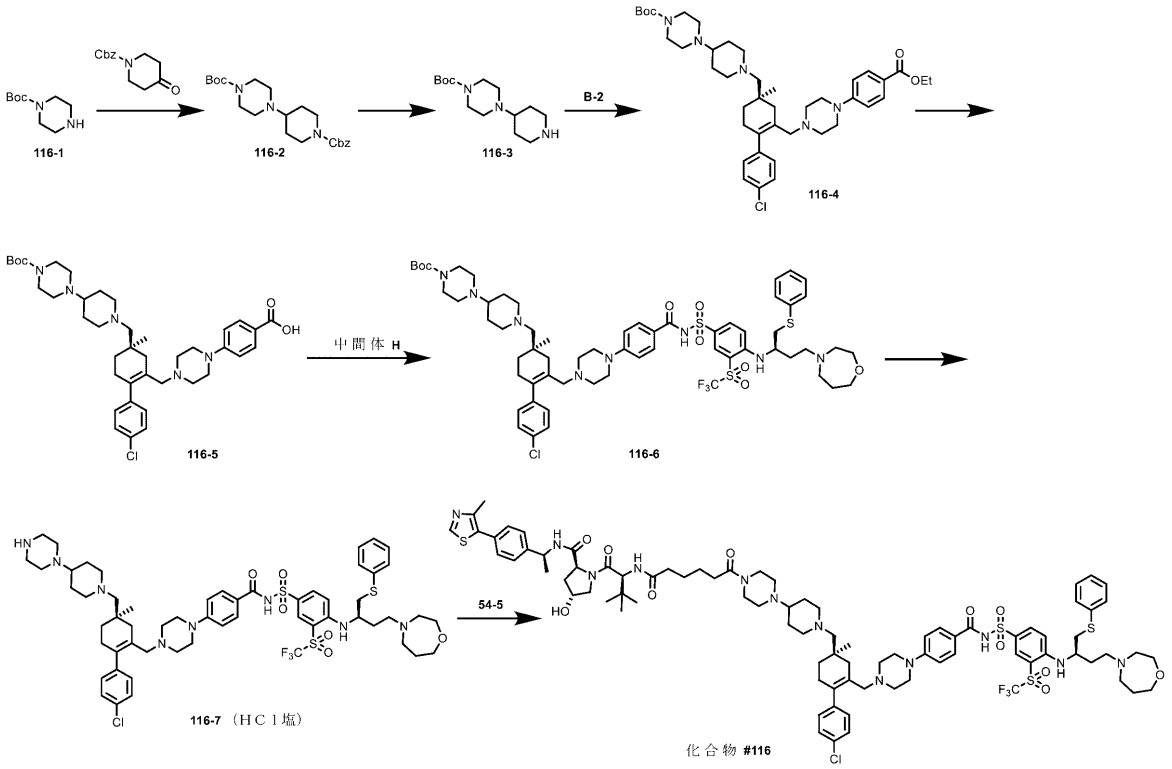
Ｊ＝１１．６，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｓ，２Ｈ），３．２９－２．９８（ｍ，９Ｈ），２．９８－２．５６（ｍ，８Ｈ），２．５６－２．１９（ｍ，２２Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，３Ｈ），１．９３（ｓ，２Ｈ），１．８１－１．４０（ｍ，１１Ｈ），１．３６－１．２３（ｍ，５Ｈ），１．１７－０．９８（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７０９．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{86}Ｈ_{113}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{12}Ｏ_{11}Ｓ_{4}$$^{+}$の計算値：１７０９．７２。

【実施例６４】

【０７０８】

化合物＃１１６の調製

【化２０７】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（（ベンジルオキシ）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（１１６－２）の調製：１１６－１（１８６ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびベンジル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（２３３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（４２４ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液で洗浄した。有機層を$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中０％～８０％のヘキサン）によって精製して、１１６－２（２００ｍｇ、収率５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．４１－７．３０（ｍ，５Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），３．４４（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），２．４７－２．４０（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｓ，２Ｈ），１．５２－１．４０（ｍ，１１Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０４．３；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{22}Ｈ_{34}Ｎ_{3}Ｏ_{4}$$^{+}$の計算値：４０４．２５。

【０７０９】

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（１１６－３）の調製：１１６－２（１９０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ／Ｃ（３０ｍｇ）のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（４ｍＬ／４ｍＬ）中撹拌懸濁液を水素バルーンで一晩水素化した。反応混合物をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を濃縮して粗１１６

－３（９５ｍｇ、収率７５％）を得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２７０．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{14}Ｈ_{28}Ｎ_{3}Ｏ_{2}$$^{+}$の計算値：２７０．２２。

【０７１０】

化合物＃１１６の調製のための最後の５つの工程を一般手順Ｆに従って行った。

【０７１１】

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（１－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（エトキシカルボニル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１１６－４）（１２０ｍｇ、収率５５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ７．９４－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｓ，２Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．８５－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．５２（ｓ，４Ｈ），２．４１－２．３３（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．１０（ｍ，６Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．６８－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．４２（ｍ，１０Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７３４．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{42}Ｈ_{61}ＣｌＮ_{5}Ｏ_{4}$$^{+}$の計算値：７３４．４４。

【０７１２】

（Ｒ）－４－（４－（（４－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸（１１６－５）（９８ｍｇ、収率８５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，メタノール－$ｄ_{4}$）δ７．８７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．９３－６．９０（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｓ，４Ｈ），３．３３（ｓ，４Ｈ），３．０７（ｑ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８５－２．６４（ｍ，１０Ｈ），２．５７（ｓ，６Ｈ），２．４７－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．１４（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７０６．４；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{40}Ｈ_{57}ＣｌＮ_{5}Ｏ_{4}$$^{+}$の計算値：７０６．４１。

【０７１３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１１６－６）（４４ｍｇ、収率４９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．３６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｔｄ，Ｊ＝１６．１，７．５Ｈｚ，５Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．４９（ｓ，４Ｈ），３．２５（ｓ，５Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９３－２．５１（ｍ，１２Ｈ），２．５１－２．１７（ｍ，１２Ｈ），２．１３（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－１．８８（ｍ，３Ｈ），１．８

６－１．６０（ｍ，６Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），０．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２５５．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{62}Ｈ_{83}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{8}Ｏ_{8}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１２５５．５１。

【０７１４】

Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（（４－モルホリノピペリジン－１－イル）メチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（１１６－７）（１９ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１５５．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{57}Ｈ_{75}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{8}Ｏ_{6}Ｓ_{3}$$^{+}$の計算値：１１５５．４６。

【０７１５】

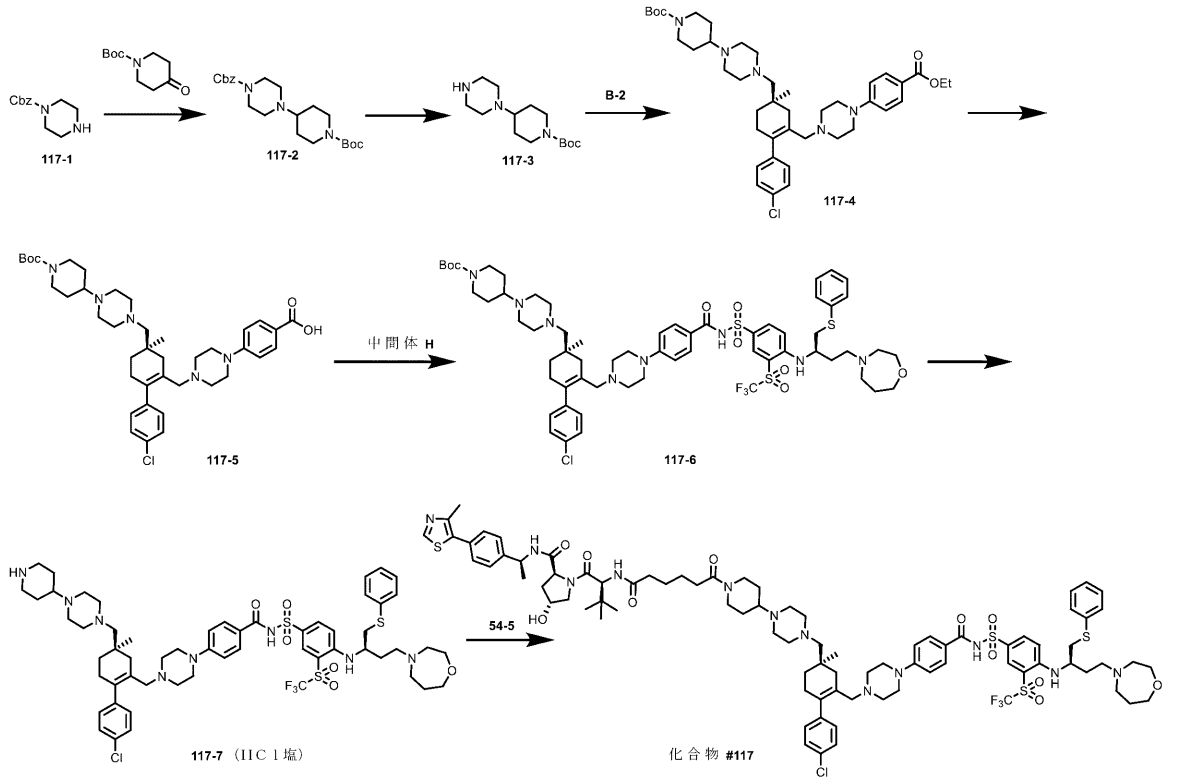
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－（４－（１－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－６－オキソヘキサンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１１６）（４．４ｍｇ、二工程で収率２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．７８（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７４－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），３．２４（ｓ，４Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．８３（ｍ，３Ｈ），２．７８－２．２０（ｍ，２８Ｈ），２．１３（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．５５（ｍ，８Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，８Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７０９．９；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$$Ｃ_{86}Ｈ_{113}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{12}Ｏ_{11}Ｓ_{4}$$^{+}$の計算値：１７０９．７２。

【実施例６５】

【０７１６】

化合物＃１１７の調製

【化２０８】



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（１１７－２）の調製：１１７－１（２２０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（１９９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（４２４ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中０％～８０％のヘキサン）によって精製して、１１６－２（１９０ｍｇ、収率４７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３６（ｓ，５Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．１６（ｓ，１Ｈ），３．５３（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），２．７１（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｓ，５Ｈ），２．４２（ｔｔ，Ｊ＝１１．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．４２（ｑｄ，Ｊ＝１２．２，４．３Ｈｚ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　４０４．５；［Ｍ＋Ｈ］$^+$Ｃ$_{22}$Ｈ$_{34}$Ｎ$_3$Ｏ$_4$$^+$の計算値：４０４．２５。

【０７１７】

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（１１７－３）の調製：１１６－２（１８０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ／Ｃ（３０ｍｇ）のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（４ｍＬ／４ｍＬ）中撹拌懸濁液を水素バルーンで一晩水素化した。反応混合物をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を濃縮して粗１１６－３（１０２ｍｇ、収率８５％）を得、これを次の工程で直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ４．１４（ｓ，１Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），２．７１（ｓ，２Ｈ），２．５７（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，４Ｈ），２．４１－２．２５（ｍ，３Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｑｄ，Ｊ＝１２．１，４．３Ｈｚ，２Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　２７０．３；［Ｍ＋Ｈ］$^+$Ｃ$_{14}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_3$Ｏ$_2$$^+$の計算値：２７０．２２。

【０７１８】

化合物＃１１７の調製のための最後の５工程を一般手順Ｆに従って行った。

【０７１９】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（４－（（４’－クロロ－６－（（４－（４－（エトキシカルボニル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１７－４）（１２６ｍｇ、収率５７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．９４－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．８５－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｓ，１Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．７１（ｓ，２Ｈ），２．６６－２．５３（ｍ，７Ｈ），２．４３－２．１９（ｍ，８Ｈ），２．１５（ｄｔ，Ｊ＝１７．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｓ，１Ｈ），１．９７－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．４０（ｍ，１２Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７３４．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{42}$Ｈ$_{61}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{4}$$^{+}$の計算値：７３４．４４。

【０７２０】
（Ｒ）－４－（４－（（４－（（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－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸（１１７－５）（１１０ｍｇ、収率９１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ７．９１－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１３－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．２０－３．０２（ｍ，７Ｈ），２．９８－２．７０（ｍ，７Ｈ），２．５８（ｓ，４Ｈ），２．５２－２．２３（ｍ，４Ｈ），２．０７（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，３Ｈ），１．７２－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４３（ｍ，１２Ｈ），１．０６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　７０６．５；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{40}$Ｈ$_{57}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{4}$$^{+}$の計算値：７０６．４１。

【０７２１】
ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１７－６）（４１ｍｇ、収率４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．３７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，３Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｓ，３Ｈ），３．９３－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．２４（ｓ，４Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９７－２．５４（ｍ，１８Ｈ），２．３９（ｓ，４Ｈ），２．２６（ｓ，４Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．８２（ｍ，６Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．４２（ｍ，１２Ｈ），０．９６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１２５５．６；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{62}$Ｈ$_{83}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{8}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１２５５．５１。

【０７２２】
Ｎ－（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニ

ル）スルホニル）－４－（４－（（（Ｒ）－４’－クロロ－４－メチル－４－（（４－（ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドヒドロクロリド（１１７－７）（１８ｍｇ、定量的収率）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１１５５．７；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{57}$Ｈ$_{75}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{6}$Ｓ$_{3}$$^{+}$の計算値：１１５５．４６。

【０７２３】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－（４－（１－（（（Ｒ）－６－（（４－（４－（（（４－（（（Ｒ）－４－（１，４－オキサゼパン－４－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン－１－イル）メチル）－４’－クロロ－４－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）－６－オキソヘキサンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物＃１１７）（５．４ｍｇ、二工程で収率２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．９，２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５５－７．３５（ｍ，７Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．５Ｈｚ，２Ｈ），６．７８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），６．５９－６．５０（ｍ，２Ｈ），５．１０（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｄｔ，Ｊ＝１４．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．５０（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝２２．９，１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，２Ｈ），３．７７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｓ，４Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，３Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９７－２．５７（ｍ，１２Ｈ），２．５７－２．１７（ｍ，１６Ｈ），２．１７－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，４Ｈ），１．７６－１．５４（ｍ，８Ｈ），１．５３－１．２９（ｍ，１２Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ　１７０９．８；［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$Ｃ$_{86}$Ｈ$_{113}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{12}$Ｏ$_{11}$Ｓ$_{4}$$^{+}$の計算値：１７０９．７２。

【実施例６６】

【０７２４】

血小板毒性アッセイ

多血小板血漿（ＰＲＰ）は、Ｌｉｆｅ　Ｓｏｕｔｈ　Ｃｏｍｍｕｎｉｔｙ　Ｂｌｏｏｄ　Ｃｅｎｔｅｒｓ（ゲインズビル、フロリダ州、米国）から購入した。ＰＲＰを、５ｍＬの酸クエン酸緩衝液（カタログ番号ｓｃ－２１４７４４、Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）を含有する５０ｍＬチューブに移した。凝固を防止するために、プロスタグランジンＥ１（ＰＧＥ１、カタログ番号ｓｃ－２０１２２３Ａ、Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（ダラス、テキサス州、米国））およびアピラーゼ（カタログ番号Ａ６２３７、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（セントルイス、ミズーリ州、米国））をそれぞれ１μＭおよび０．２Ｕ／ｍＬの最終濃度になるように添加した。溶液を穏やかに混合した後、血小板を中断することなく１２００ｇで１０分間遠心分離することによってペレット化した。１μＭのＰＧＥ１および０．２Ｕ／ｍＬのアピラーゼを含有する２ｍＬのＨＥＰＥＳ　Ｔｙｒｏｄｅ緩衝液（カタログ番号ＰＹ－９２１ＷＢ、Ｂｏｓｔｏｎ　ＢｉｏＰｒｏｄｕｃｔｓ（アッシュランド、マサチューセッツ州、米国））を使用して、血小板を乱すことなくペレット化した血小板を穏やかに洗浄した。洗浄後、ペレットを、１μＭのＰＧＥ１および０．２Ｕ／ｍＬのアピラーゼを含有する１０ｍＬのＨＥＰＥＳ　Ｔｙｒｏｄｅ緩衝液に穏やかに懸濁した。次いで、ＨＥＭＡＶＥＴ　９５０ＦＳ血液分析装置（Ｄｒｅｗ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｉｎｃ．（オックスフォード、コネチ

カット州、米国））を使用して血小板数を計数した。生存率アッセイのために、血小板数を、１μＭのＰＧＥ１および０．２Ｕ／ｍＬのアピラーゼを含有するＨＥＰＥＳ　Ｔｙｒｏｄｅの緩衝液中で２×１０^{8}／ｍＬに調整した。１５ｍＬのポリプロピレンチューブ中の２ｍＬの血小板懸濁液中で各処理を行った。チューブを室温で回転プラットフォーム上に置き、ＭＴＳ試薬（カタログ番号Ｇ１１１１、Ｐｒｏｍｅｇａ（マディソン、ウィスコンシン州、米国））を使用して４８時間の処理後に血小板の生存率を測定した。ＩＣ$_{50}$値を計算するために、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ７ソフトウェアによってデータを分析した。代表的なデータを図４に示す。

【実施例６７】

【０７２５】

細胞生存率アッセイ

急性リンパ芽球性白血病細胞（ＭＯＬＴ－４およびＲＳ４；１１）を、漸増濃度のＢｃｌ－ｘＬ分解物と共に４８時間インキュベートした。細胞生存率をテトラゾリウムベースのＭＴＳアッセイによって測定した。個々の薬剤のＩＣ$_{50}$値を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを用いて計算し、表２に示した。追加の薬剤のＩＣ$_{50}$値を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを用いて計算し、表２Ａに示した。

【表６】

表２．式（Ｉ）および（ＩＩ）の化合物の抗癌活性。

化合物＃	MW	抗癌活性ＩＣ$_{50}$（４８時間）[a]	
		ＭＯＬＴ－４	ＲＳ４；１１
１	１６６３．４６	＋＋＋	＋＋
２	１６９１．５１	＋＋＋	＋＋＋
３	１７１９．５７	＋＋＋＋	＋＋＋
４	１６９１．５１	＋＋＋	＋＋＋
５	１７１９．５７	＋＋＋	＋＋
６	１７４７．６２	＋	＋＋
７	１７２０．５６	＋＋	＋＋＋
８	１７４８．６１	＋＋＋	＋＋＋
９	１７７６．６６	＋＋＋	＋＋＋
１０	１６６２．４７	＋＋	＋＋
１１	１６９０．５３	＋＋＋	＋＋＋
１２	１７１８．５８	＋＋＋＋	＋＋＋
１３	１７１９．５７	＋＋	＋＋
１４	１７４７．６２	＋＋＋	＋＋＋
１５	１７７５．６８	＋＋＋	＋＋＋
１６	１６４０．５１	＋＋＋＋	＋＋＋
１７	１６６８．５２	＋＋	＋＋＋
１８	１６９６．５７	＋＋＋	＋＋＋
１９	１７２４．６３	＋＋＋＋	＋＋＋
２０	１６１２．４１	＋＋＋	＋＋＋＋
２１	１６００．３６	＋＋	＋＋＋
２２	１６９７．５２	＋＋	＋＋
２３	１６８５．４６	＋	＋
２５	１６６９．５１	＋＋＋＋	＋＋＋＋
２６	１６６８．５２	＋＋＋＋	＋＋＋
２７	１６６８．５２	＋＋	＋＋
２８	１６５５．５２	＋＋	＋＋＋
２９	１６６９．５５	＋＋	＋＋＋
３０	１６８３．５７	＋＋	＋＋＋
３１	１６８１．５１	＋＋	＋＋
３２	１６９５．５５	＋＋＋＋	＋＋＋＋
３３	１５５４．４３	＋＋＋	＋＋＋＋
３４	１５１２．４０	＋＋＋＋	＋＋＋＋
３５	１５３８．４４	＋＋＋	＋＋＋＋
３６	１５５２．４	＋＋＋	＋＋＋＋
３７	１５２４．４	＋＋＋＋	＋＋＋＋
３８	１５３８．４４	＋＋＋＋	＋＋＋＋
３９	１５５２．４６	＋＋＋＋	＋＋＋＋
４０	１５５２．４６	＋＋＋＋	＋＋＋＋
４１	１５４２．４２	＋＋＋	＋＋＋＋
４２	１５４２．４２	＋＋＋	＋＋＋＋
４３	１５５６．４５	＋＋＋	＋＋＋＋
４４	１５６８．４６	＋＋	＋＋＋
４５	１５８２．４９	＋＋	＋＋＋
４６	１５６８．４６	＋＋＋	＋＋＋＋
４７	１５８２．４９	＋＋	＋＋＋

化合物＃	MW	抗癌活性ＩＣ$_{50}$（４８時間）[a]	
		ＭＯＬＴ－４	ＲＳ４；１１
４８	１５９５．４９	＋＋＋	＋＋＋＋
４９	１４８５．３３	＋	＋＋＋
５０	１４９９．３５	＋	＋＋＋
５２	１５６６．４５	＋＋＋＋	＋＋＋＋
５３	１５６４．４７	＋＋＋	＋＋＋＋
５４	１６２０．５４	＋＋＋＋	＋＋＋＋
５５	１５６８．４６	＋＋＋＋	＋＋＋＋
５６	１５６６．４９	＋＋＋＋	＋＋＋＋
５７	１６０１．４９	＋＋	＋＋＋
５８	１６３９．５２	＋＋＋＋	＋＋＋＋
５９	１６５５．５２	＋＋＋＋	＋＋＋＋
６０	１６５３．５５	＋＋＋＋	＋＋＋＋
６１	１５９９．４６	＋＋＋＋	＋＋＋＋
６２	１６２９．４８	＋＋＋＋	＋＋＋＋
６３	１６４３．５１	＋＋＋	＋＋＋＋
６４	１６５３．５０	＋＋＋＋	＋＋＋＋
６５	１６５３．５０	＋＋＋＋	＋＋＋＋
６６	１６５３．５０	＋＋＋＋	＋＋＋＋
６７	１６５１．５３	＋＋＋＋	＋＋＋＋
６８	１６８１．５２	＋＋＋＋	＋＋＋＋
６９	１７０７．６０	＋＋＋＋	＋＋＋＋
７０	１７３５．６５	＋＋＋＋	＋＋＋＋
７１	１６８８．５５	＋＋	＋＋＋
７２	１７３１．５８	＋＋＋＋	＋＋＋＋
７３	１７４５．６１	＋＋＋＋	＋＋＋＋
７４	１７５９．６３	＋＋＋＋	＋＋＋
７５	１６８２．５５	＋＋＋	＋＋＋
７６	１６８２．５５	＋＋＋＋	＋＋＋＋
７７	１６３．５３	＋＋＋＋	＋＋＋＋
７８	１７３４．５８	＋＋＋＋	＋＋＋
７９	１７３４．５８	＋＋＋＋	＋＋＋＋
８０	１７４７．６２	＋＋＋＋	＋＋＋＋
８１	１６６９．５５	＋＋＋＋	＋＋＋＋
８２	１６６９．５５	＋＋＋＋	＋＋＋
８３	１６８３．５７	＋＋＋	＋＋
８４	１７０９．６１	ＮＤ	ＮＤ
８５	１６５４．５４	ＮＤ	ＮＤ
８６	１６８２．５９	ＮＤ	ＮＤ
８７	１６４７．４５	ＮＤ	ＮＤ
８８	１６７５．５０	＋	＋
８９	１６５５．５２	＋＋＋	＋＋＋＋
９０	１６５５．５２	ＮＤ	ＮＤ
９１	１６５５．５２	＋＋＋＋	＋＋＋＋
９２	１６６７．５３	＋	＋＋＋
９３	１６８１．５６	＋	＋
９４	１６８１．５６	ＮＤ	ＮＤ
９５	１６６７．５３	＋＋＋＋	＋＋＋＋
９６	１６９１．５７	＋＋＋＋	＋＋＋＋
９７	１７０６．５８	ＮＤ	ＮＤ

化合物＃	MW	抗癌活性ＩＣ$_{50}$（４８時間）[a]	
		ＭＯＬＴ－４	ＲＳ４；１１
９８	１７０４．５７	ＮＤ	ＮＤ
９９	１７１８．５９	ＮＤ	ＮＤ
１００	１７３２．５８	＋＋	＋＋＋
１０１	１７４６．６０	ＮＤ	ＮＤ
１０２	１７４６．６４	ＮＤ	ＮＤ
１０３	１６６２．５２	ＮＤ	ＮＤ
１０４	１６９０．５７	ＮＤ	ＮＤ
１０５	１６８１．５２	＋＋＋＋	＋＋＋＋
[a]＜２０ｎＭ＝＋＋＋＋、２０～１００ｎＭ＝＋＋＋、１００～５００ｎＭ＝＋＋、０．５～１０μＭ＝＋、ＮＤ＝未決定			

【表７】

表２Ａ．式（Ｉ）の追加化合物の抗癌活性。

化合物＃	MW	抗癌活性ＩＣ$_{50}$（４８時間）[a]	
		ＭＯＬＴ－４	ＲＳ４；１１
１０９	１６３５．４６	＋＋	－＋＋
１１０	１６６３．５１	＋＋＋	＋＋＋＋
１１１	１７３６．５５	＋＋＋＋	＋＋＋＋
１１２	１７４９．６０	＋＋＋	＋＋＋＋
１１３	１７６１．６０	＋＋＋	＋＋＋＋
１１４	１８０３．６９	＋＋＋＋	＋＋＋＋
１１５	１７１１．５４	＋＋＋＋	＋＋＋＋
１１６	１７０９．６１	＋＋＋＋	＋＋＋＋
１１７	１７２４．６３	＋＋＋	＋＋＋＋
１１８	１７１０．６０	＋＋＋＋	＋＋＋＋
１１９	１７１０．６０	＋＋＋＋	＋＋＋＋
１２０	１７１０．６０	＋＋＋＋	＋＋＋＋
[a]＜２０ｎＭ＝＋＋＋＋、２０～１００ｎＭ＝＋＋＋、１００～５００ｎＭ＝＋＋．			

【実施例６８】

【０７２６】

Ｊｕｒｋａｔ細胞およびヒト血小板におけるタンパク質分解アッセイ

Ｊｕｒｋａｔ細胞およびヒト血小板を、漸増濃度の試験化合物と共に１６時間インキュベートした。細胞を回収し、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤カクテルを補充したＲＩＰＡ溶解緩衝液中で溶解した。等量のタンパク質（２０ｐｇ／レーン）をプレキャスト４～２０％のＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルで分離した。その後、タンパク質を電気泳動によってＮＯＶＥＸ　ＰＶＤＦ膜に移した。膜をブロッキング緩衝液（ＴＢＳ－Ｔ中５％の脱脂粉乳）においてブロッキング処理し、一次抗体（最適化された濃度で）と共に４℃で一晩インキュベーションした。ＴＢＳ－Ｔで３回洗浄した後、膜を適切なＦＩＲＰコンジュゲート二次抗体と共に室温で１時間インキュベートした。３回の広範な洗浄の後、目的のタンパク質をＥＣＬウェスタンブロッティング検出試薬で検出し、オートラジオグラフィー（Ｐｉｅｒｃｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ（ロックフォード、イリノイ州、米国））で記録した。Ｂｃｌ－ｘＬ（カタログ番号２７６２）、Ｂｃｌ－２（カタログ番号２８７２）、Ｍｃｌ－１（カタログ番号５４５３）およびβ－アクチン（カタログ番号４９７０）に対する一次抗体は、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙから購入した。ＩｍａｇｅＪソフトウェアを使用して相対バンド強度を測定し、β－アクチンに対して正規化

した。代表的なデータを図１Ａ～３Ｃに示す。

【実施例６９】

【０７２７】

三元複合体アッセイ

化合物によって誘導される三元複合体形成を検出するために、ＡＩｐｈａＬＩＳＡアッセイを使用して、Ｂｃｌ－ｘＬ結合アクセプタービーズおよびＶＨＬ－またはＣＲＢＮ結合ドナービーズの近接から生じる発光シグナルを測定した。簡潔には、９６ウェルＰＣＲプレートに、１０ｐＬの２０ｎＭ　６－Ｈｉｓタグ付きＢｃｌ－ｘＬタンパク質を、１０ｐＬの２０ｎＭ　ＧＳＴタグ付きＶＨＬ複合体タンパク質および１０ｐＬの連続希釈試験化合物と混合することができる。室温で３０分間インキュベートした後、５ｐＬの１６０ｐｇ／ｍＬグルタチオンドナービーズ（ＰｅｒｋｉｎＥＩｍｅｒ）を添加し、混合物を暗所で１５分間インキュベートした。５ｐＬの１６０ｐｇ／ｍＬの抗Ｈｉｓアクセプタービーズを最後に添加し、混合物をさらに４５分間インキュベートした後、３８４ウェル白色ＯｐｔｉＰＩａｔｅ（ＰｅｒｋｉｎＥＩｍｅｒ）の２つの隣接ウェル（各々１７ｐＬ）に移した。発光シグナルは、ＡｐｈａＳｃｒｅｅｎフィルターキューブを取り付けたＢｉｏｔｅｋのＳｙｎｅｒｇｙ　Ｎｅｏ２マルチモードプレートリーダーで検出した。すべての試薬を、インキュベーション前に２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、１００ｍＭ　ＮａＣｌ、０．１％のＢＳＡおよび０．００５％のＴｗｅｅｎ２０のアッセイ緩衝液で希釈した。代表的なデータを図５Ａおよび５Ｂに示す。

【実施例７０】

【０７２８】

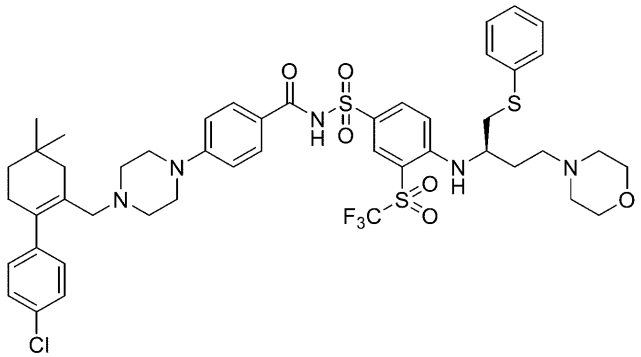
追加データ

ＭＯＬＴ－４細胞および血小板に対する阻害活性を、本開示の例示的な化合物について決定した（表３～表６）。

【０７２９】

化合物ＡＢＴ－２６３は、以下の構造を有する：

【化２０９】

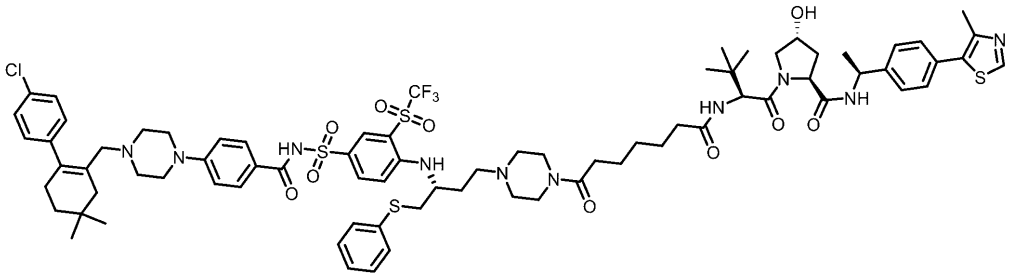


。

【０７３０】

化合物ＤＴ２２１６は、以下の構造を有する：

【化２１０】

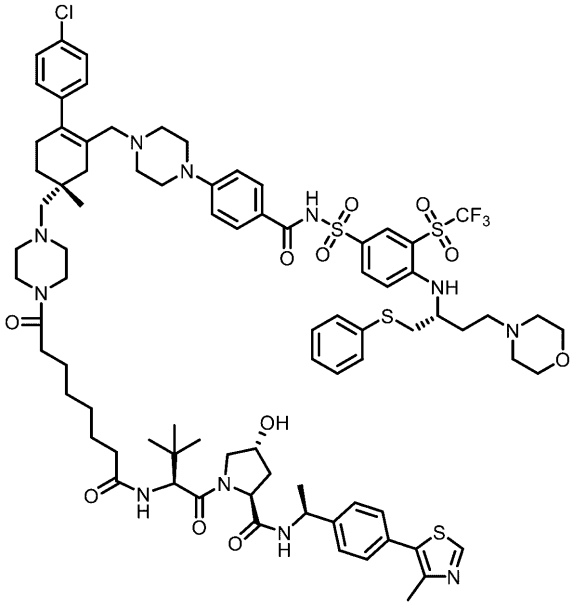


。

【０７３１】

化合物ＰＺ７５３Ｂは、以下の構造を有する：

【化２１１】

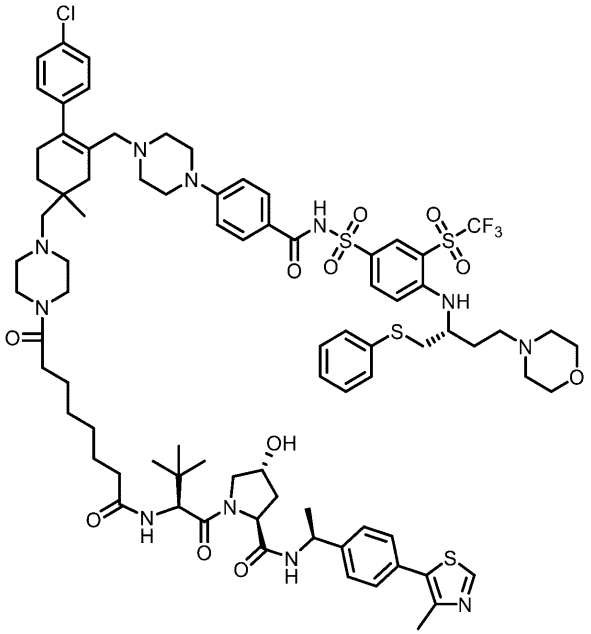


。

【０７３２】

化合物ＰＰ１８３１９Ｃ８は、以下の構造を有する：

【化２１２】



。

【表８】

表３．ＭＯＬＴ－４およびヒト血小板に対する代表的な化合物のＩＣ$_{50}$。

化合物	血小板 ４８時間ＩＣ$_{50}$ （μＭ）	ＭＯＬＴ－４ ４８時間ＩＣ$_{50}$ （ｎＭ）	血小板／ＭＯＬＴ－４ ＩＣ$_{50}$倍率変化
ＡＢＴ－２６３	０．３１２	２２０	１．４
１２	２．１６	１７．５	１２３
３８	３．０	１７．６	１７０
３９	４．５７	１４．３	３１９
４１	４．９	３８．１	１２８
６６	０．８５３	２．３	３７０
６８	０．７７７	３．２	２４０

ＩＣ$_{50}$値は、３連で実行された２つの独立した実験からの平均偏差として報告される。細胞を４８時間処理した。

【表９】

【表９】

表４．ＭＯＬＴ－４、ＲＳ４およびヒト血小板に対する代表的な化合物のＩＣ$_{50}$。

化合物	ＭＯＬＴ－４ ４８時間ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	ＲＳ４ ４８時間ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	血小板 ４８時間ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	ＰＬＴ／ＭＯＬＴ－４ ＩＣ$_{50}$倍率変化
ＡＢＴ－２６３	２２０	３８	２６０	－
ＤＴ２２１６	５０－８０	１８０－２３０	＞１０，０００	＞１５０
ＰＺ７５３Ｂ	６．９	５．８	１，０５０	１５２
ＰＰ１８３１９Ｃ８	１７．４	１８．７	１，６４０	９４
６６	２．３	１．６	８５３	３７０
５９	０．７	１．６	ＮＤ	－
５５	１１	３．２	ＮＤ	－
１０５	４	３	ＮＤ（７７７）	－
６２	２１	＜７	ＮＤ（＞１０，０００）	－
３	９．６	４４．９	４，９００	５１０
７２	４．４	７	ＮＤ	－
７３	７．１	１３．９	ＮＤ	－

ＮＤ＝未決定

【表１０】

表５．ＭＯＬＴ－４、ＲＳ４およびヒト血小板に対する代表的な化合物のＩＣ$_{50}$。

化合物	ＭＯＬＴ－４ ４８時間ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	ＲＳ４ ４８時間ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	血小板 ４８時間ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）
１６	１２．７	４２．８	ＮＤ
６９	１．９	３．７	１５７
３９	１４．３	８．４	４，５７０
３７	２０	７	４，６２０
ＰＰ１８３４８Ｃ８	４２．３	９．０	ＮＤ
ＰＺ１８８１２Ｂ	１３．４	６．４	ＮＤ
４６	５５．９	５．８	ＮＤ
４３	７８．５	７．３	ＮＤ
５２	１５．２	２．８	ＮＤ
２０	８８．１	１５．６	ＮＤ

ＮＤ＝未決定

【表１１】

表６．ＭＯＬＴ－４、ＲＳ４およびヒト血小板に対する代表的な化合物のＩＣ$_{50}$。

化合物	血小板 ４回目 ４８時間ＩＣ$_{50}$（μＭ）	ＭＯＬＴ－４ ４８時間ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	血小板／ＭＯＬＴ－４ ＩＣ$_{50}$倍率変化	ＲＳ４ ４８時間ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）
ＡＢＴ－２６３	０．２２３	２２０	１	３８
６４	０．８８４	２．９	４５５	４．７
６５	１．５９７	２．８	７１１	４．２
６６	０．８５３	２．３	３７０	１．６
６８	０．７７７	３．２	２４０	５．０

【０７３３】

参照による組み込み

本出願を通して引用されたすべての参考文献（文献、発行された特許、公開された特許出願および同時係属中の特許出願を含む）の内容は、参照によりその全体が本明細書に明示的に組み込まれる。

【０７３４】

均等物

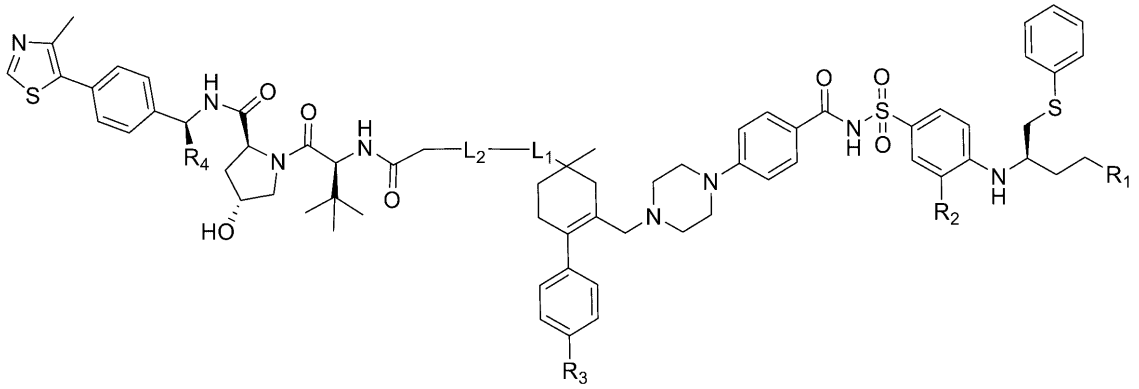
当業者は、本明細書で提供される本明細書で提供される具体的な実施形態の多くの均等物を認識するか、または日常的な実験のみを使用して確認することができるであろう。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図されている。

【０７３５】

実施形態リスト

１．式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ：

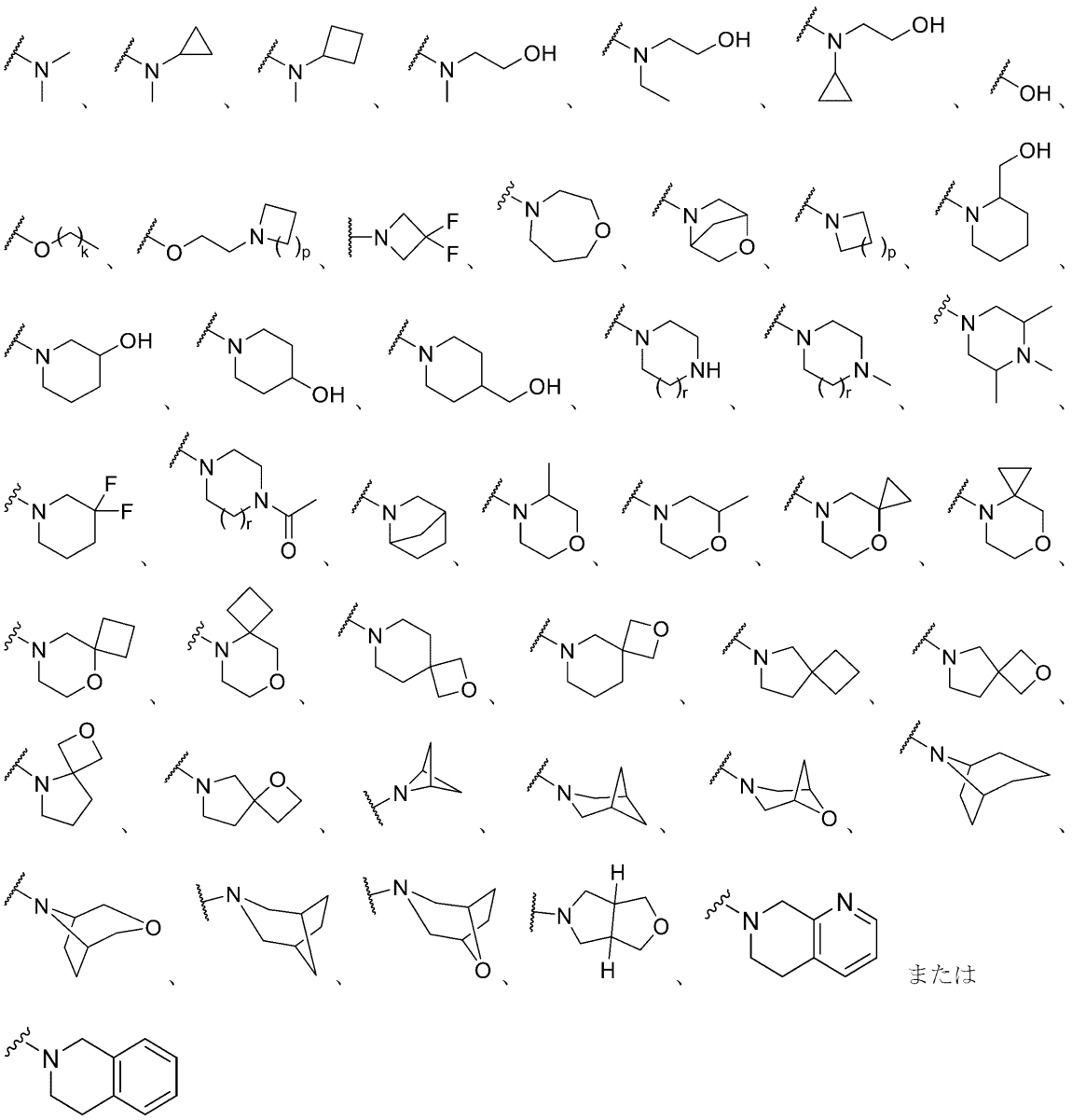
【化２１３】



式（Ｉ）、

（式中、Ｒ１は、

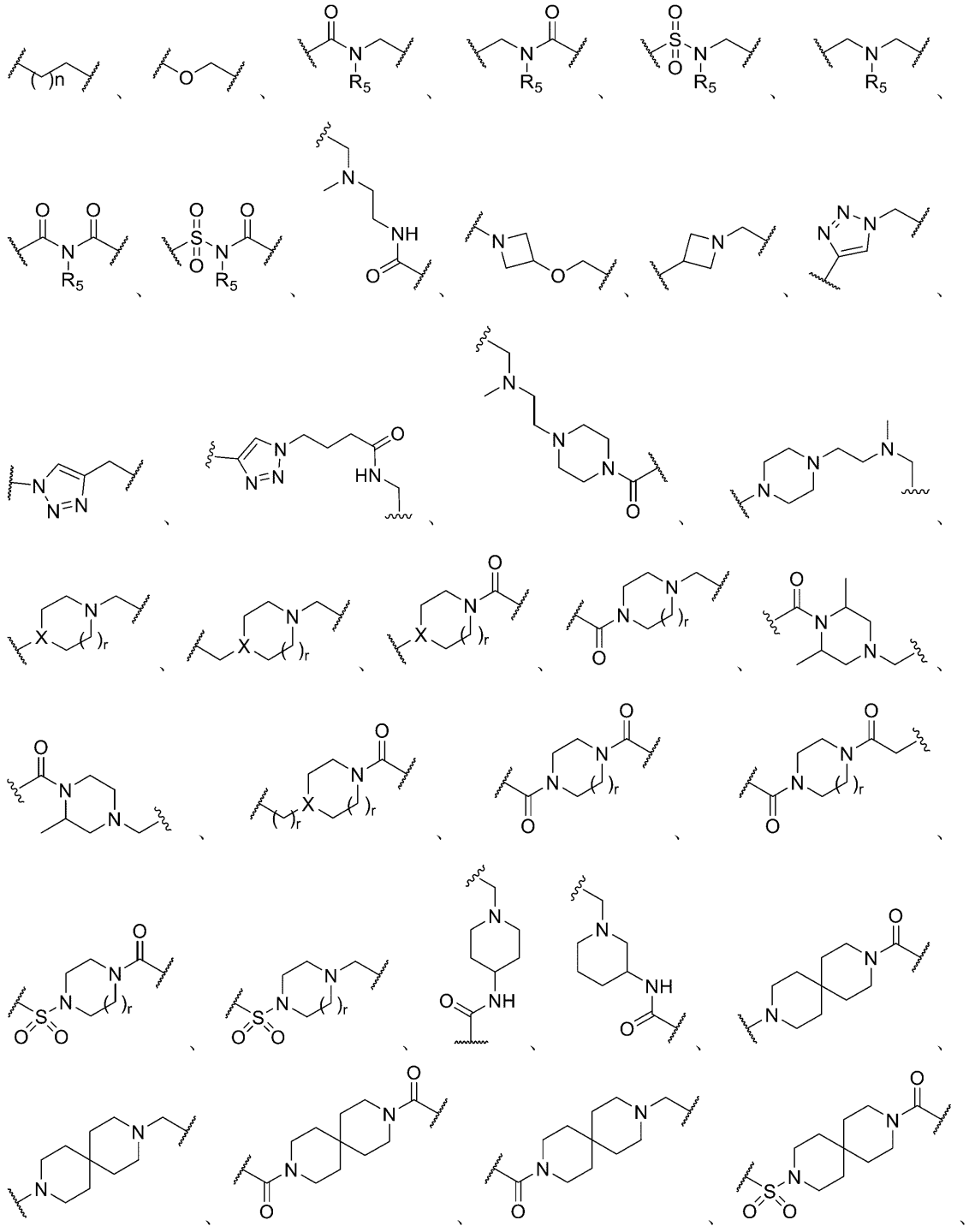
【化２１４】

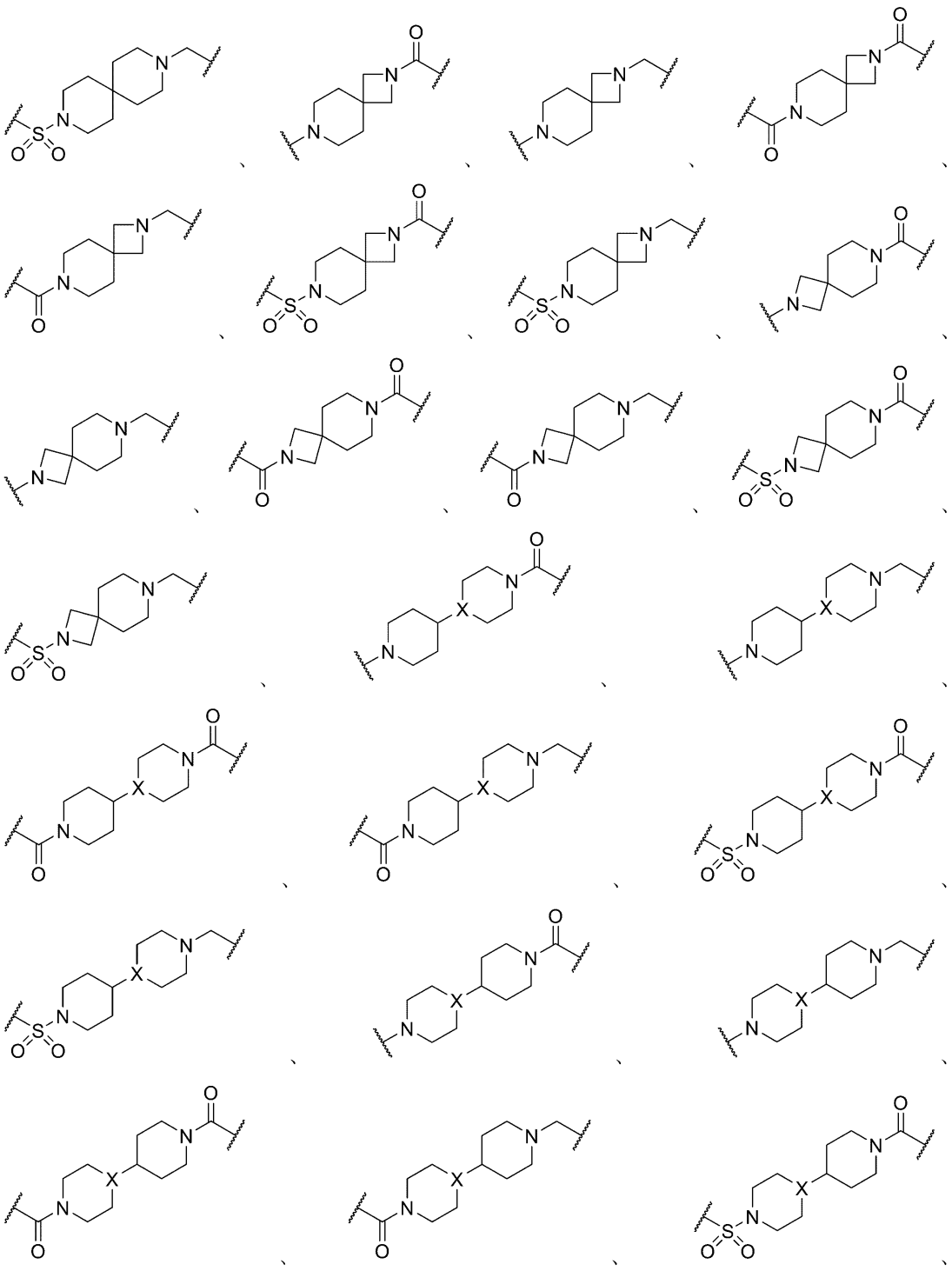


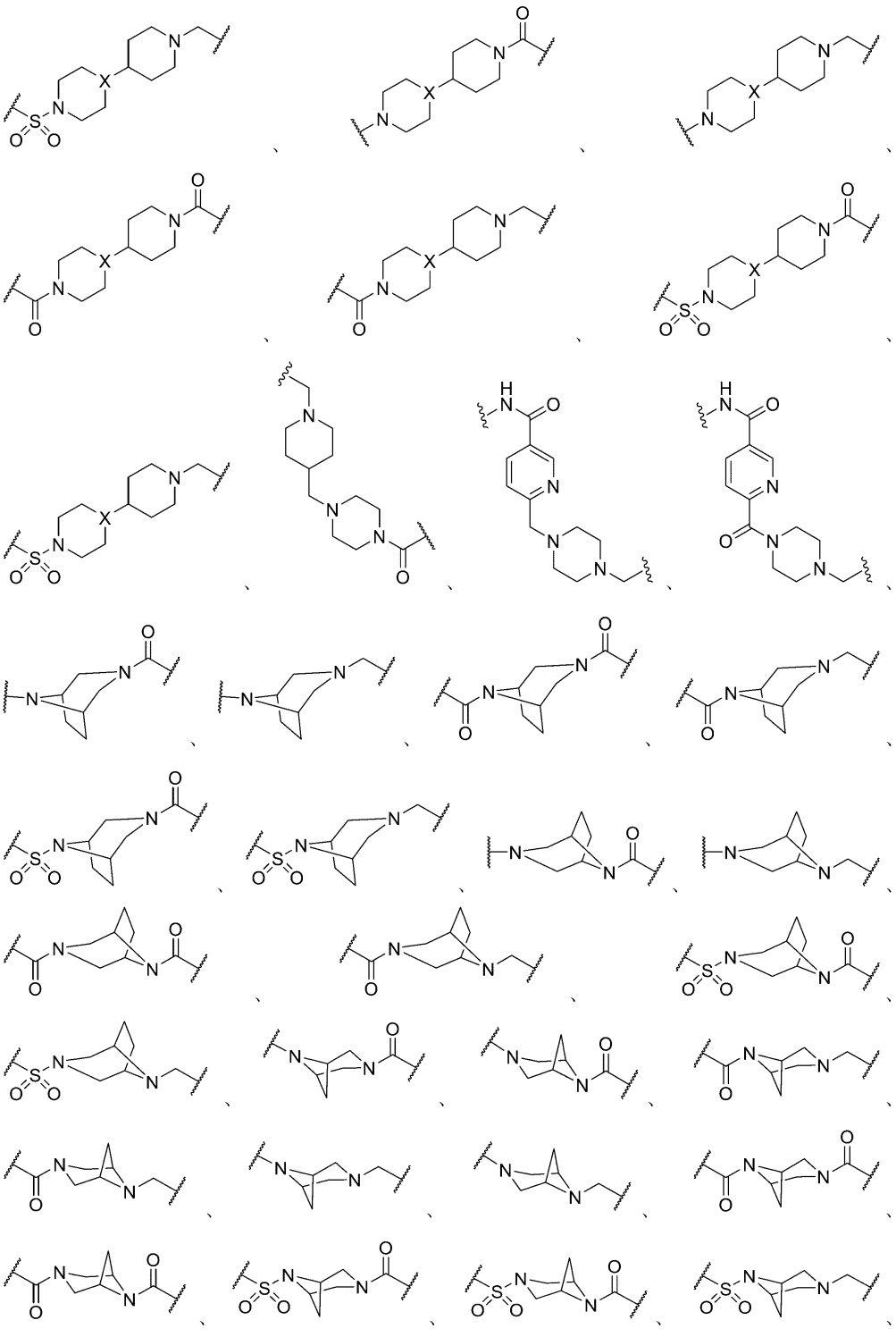
または

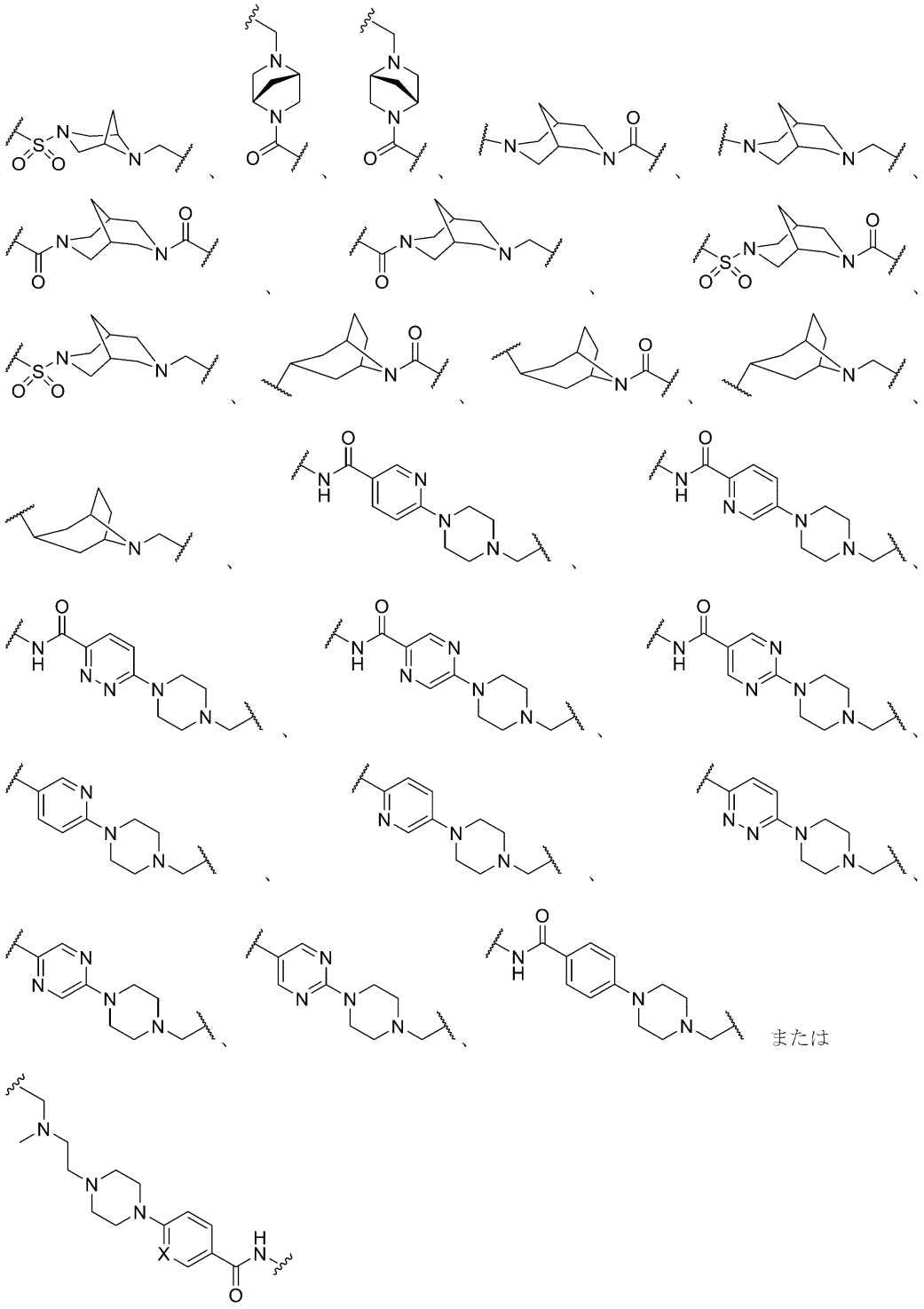
であり、
R_2は、NO_2、$SO-_2CF_3$またはSO_2CF_2Clであり、
R_3は、Cl、F、CF_2H、CFH_2またはCF_3であり、
R_4は、HまたはCH_3であり、
L_1は、

【化２１５】







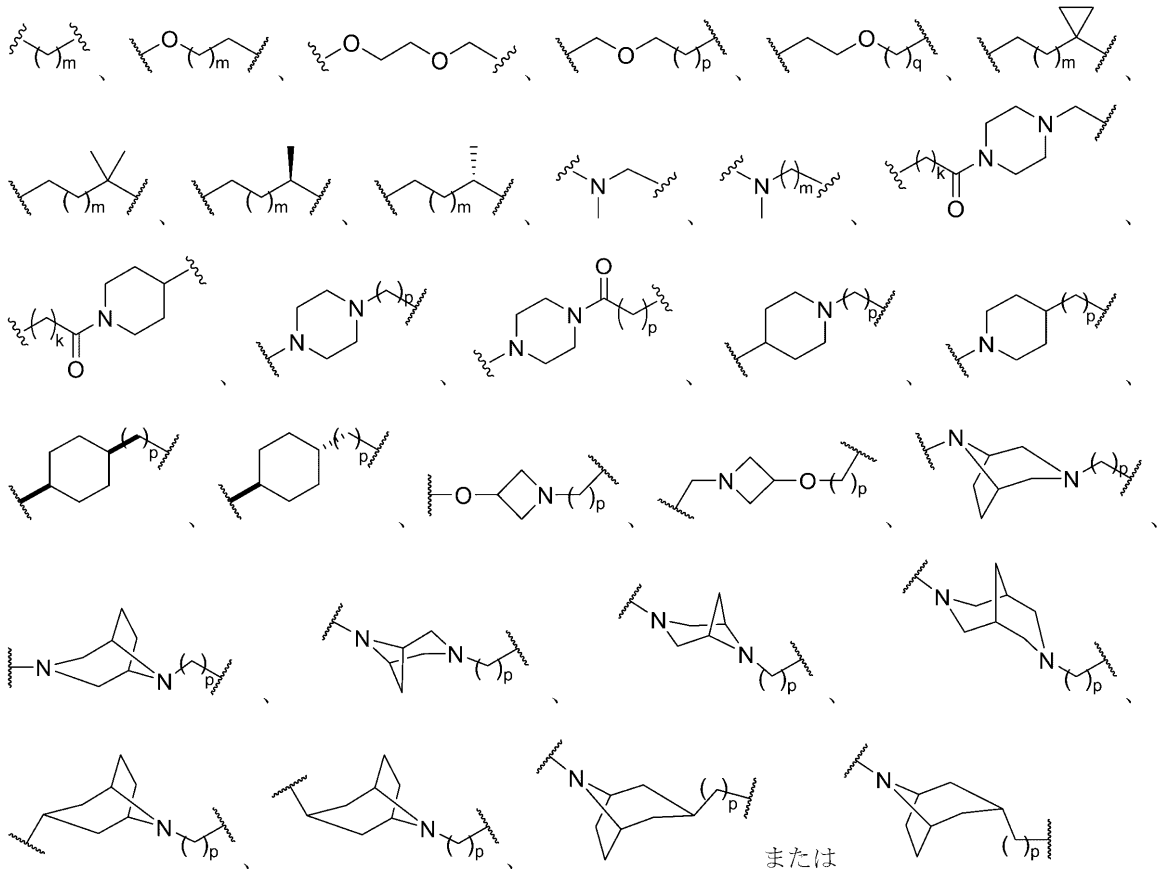


または

であり、

L_2は、結合、

【化２１６】

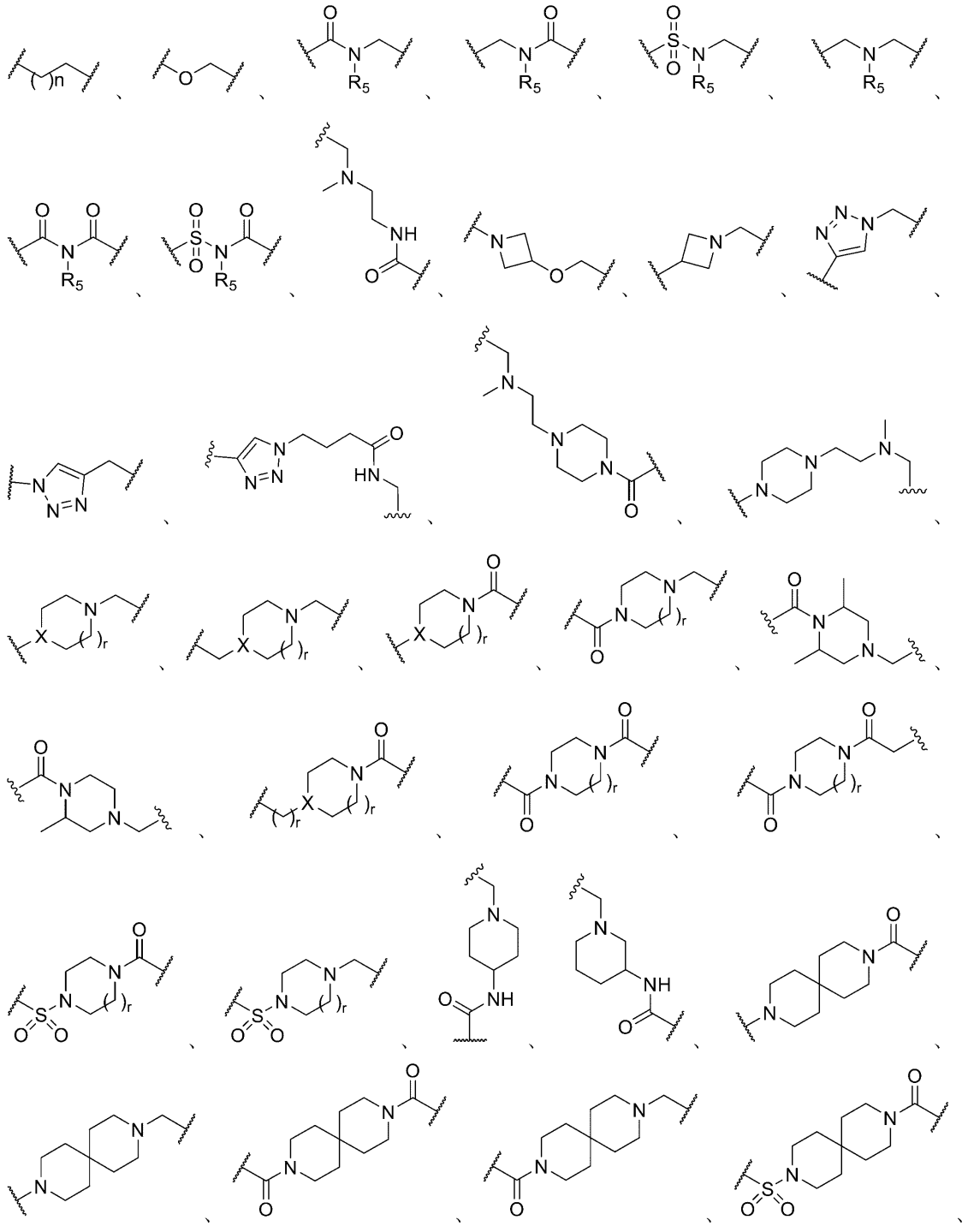


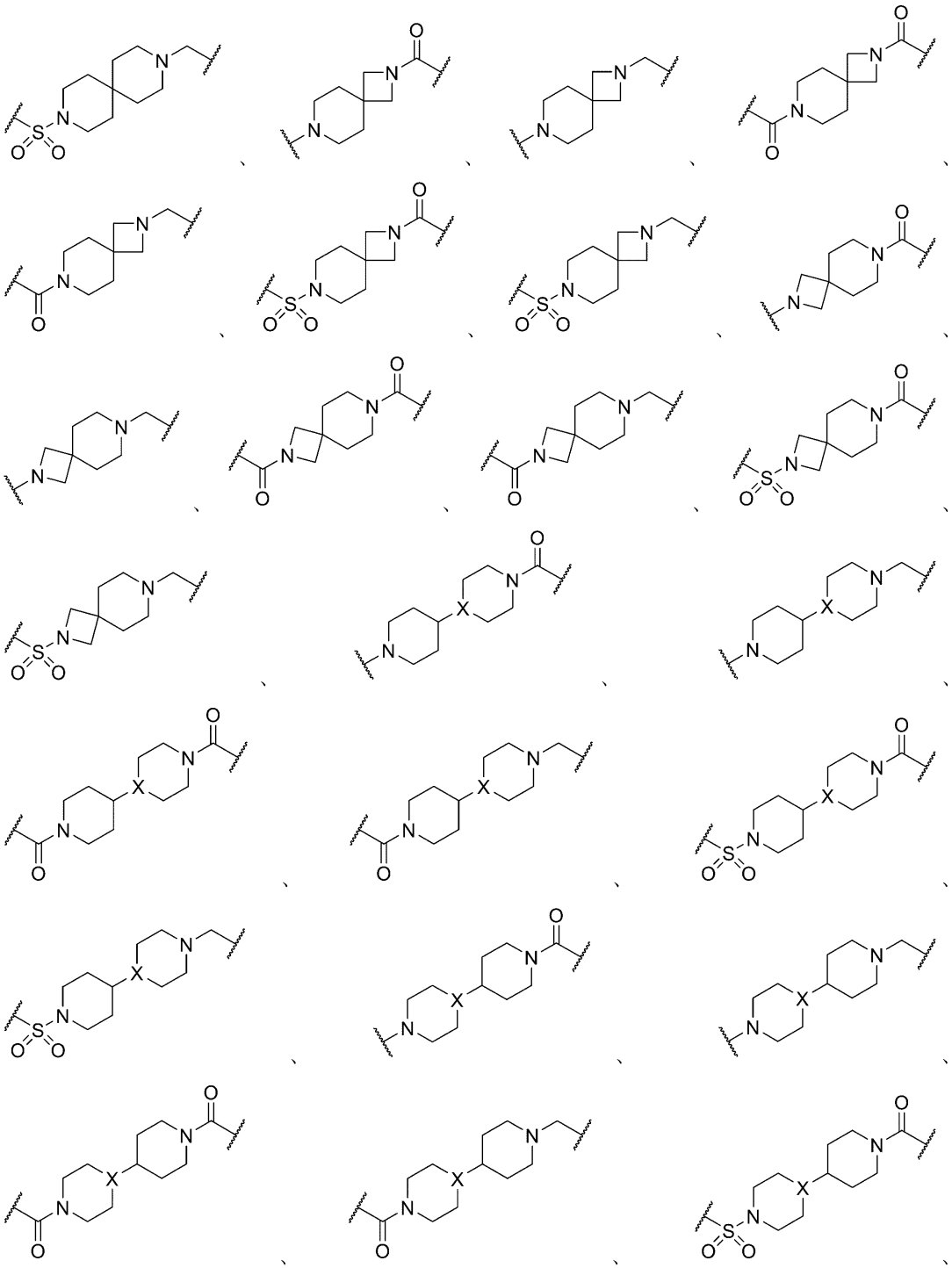
であり、
各Ｘは、独立して、ＣＨまたはＮであり、
各ｋは、独立して、０、１、２、３、４、５または６であり、
各ｍは、独立して、２、３、４、５、６または７であり、
各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０であり、
各ｐは、独立して、０、１、２、３または４であり、
各ｑは、独立して、１、２または３であり、
各ｒは、独立して、１または２であり、
R_5は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルである）。

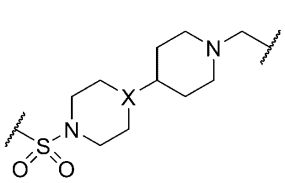
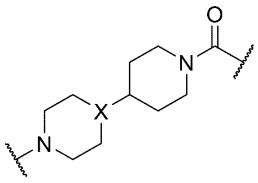
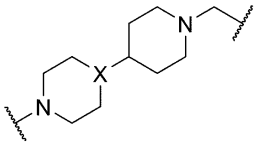
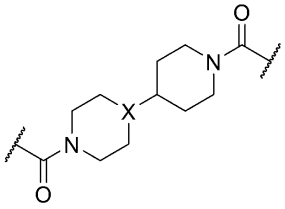
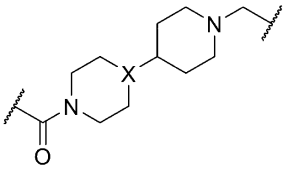
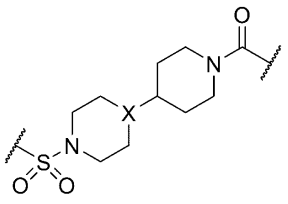
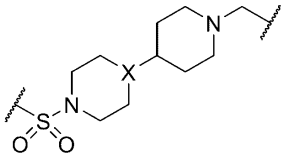
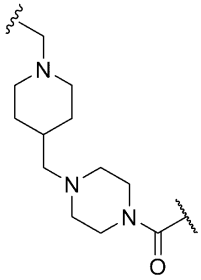
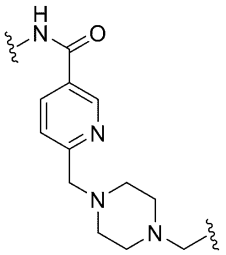
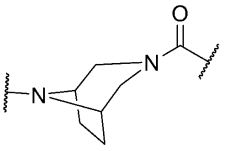
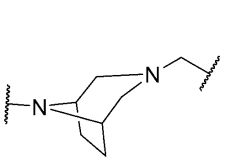
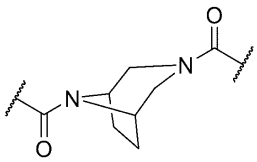
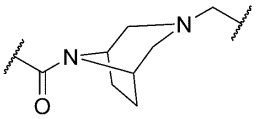
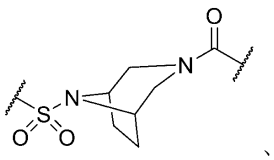
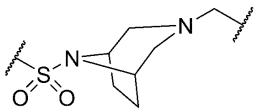
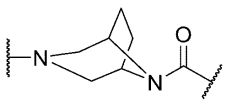
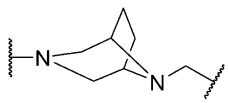
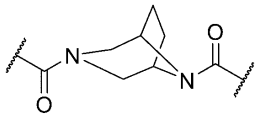
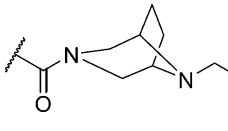
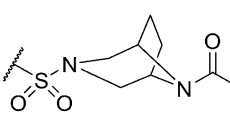
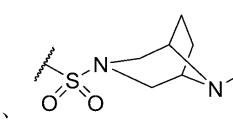
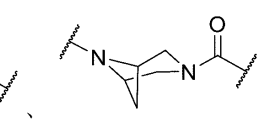
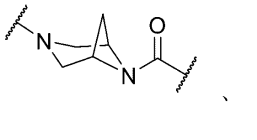
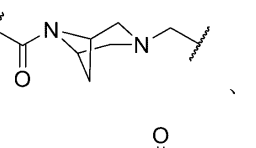
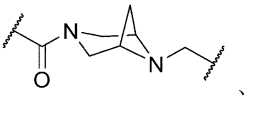
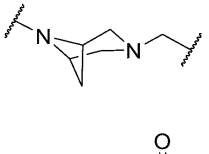
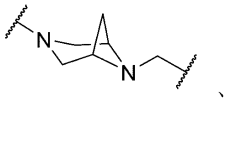
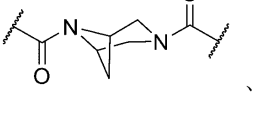
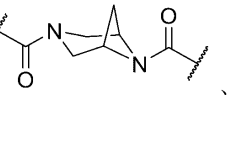
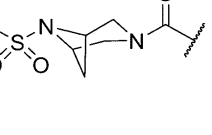
【０７３６】

２．L_1が

【化２１７】





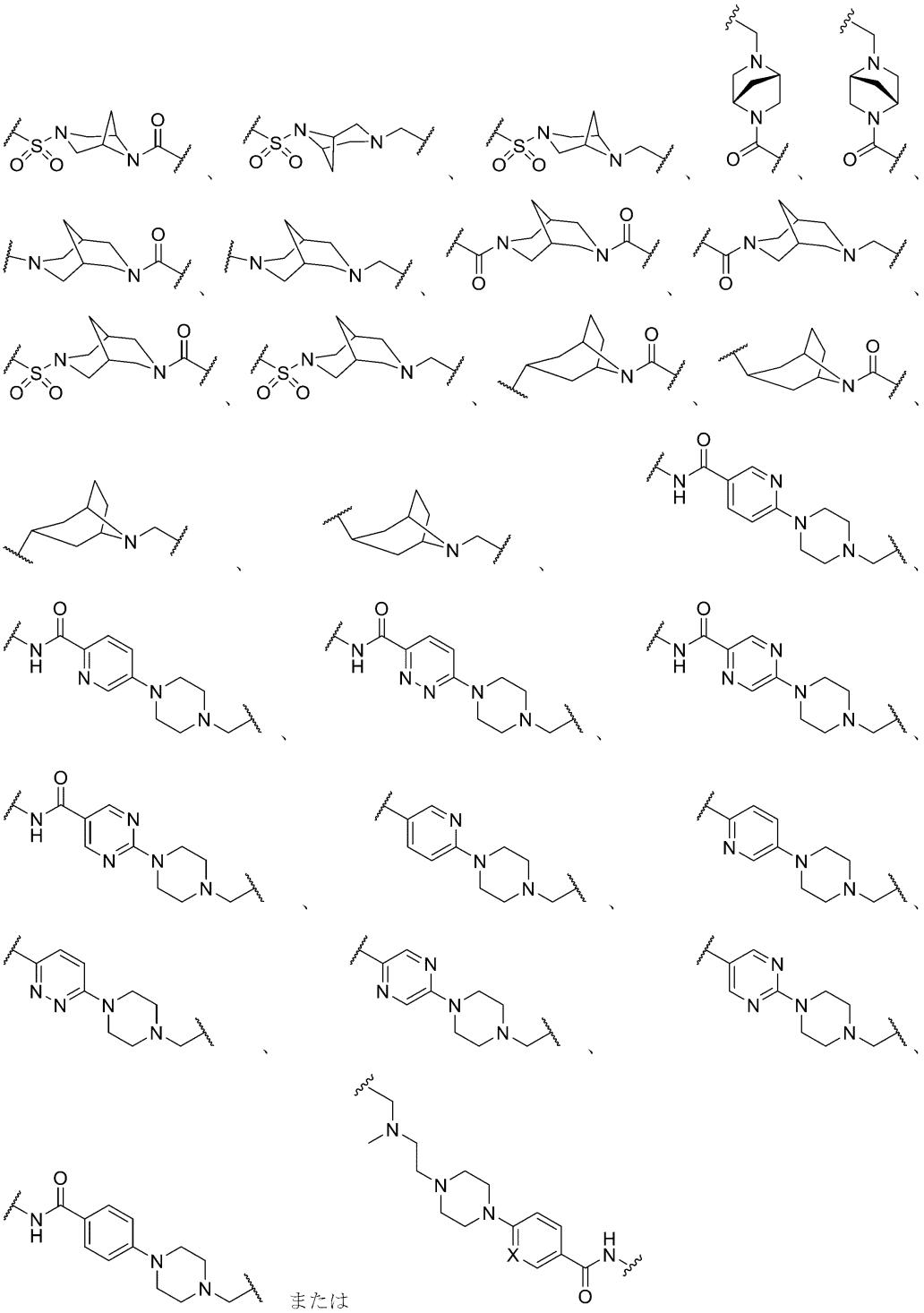

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

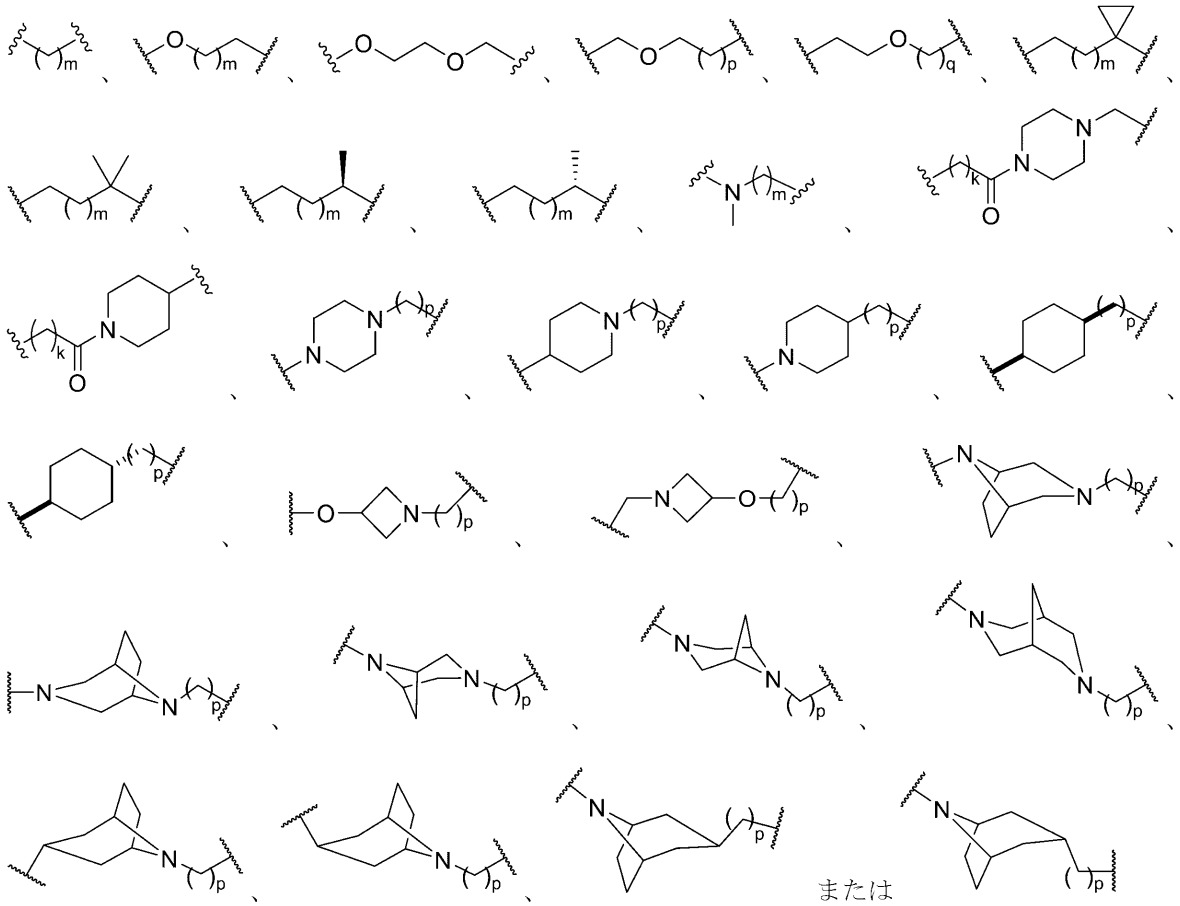
、

、



であり、
L_2が結合、

【化２１８】



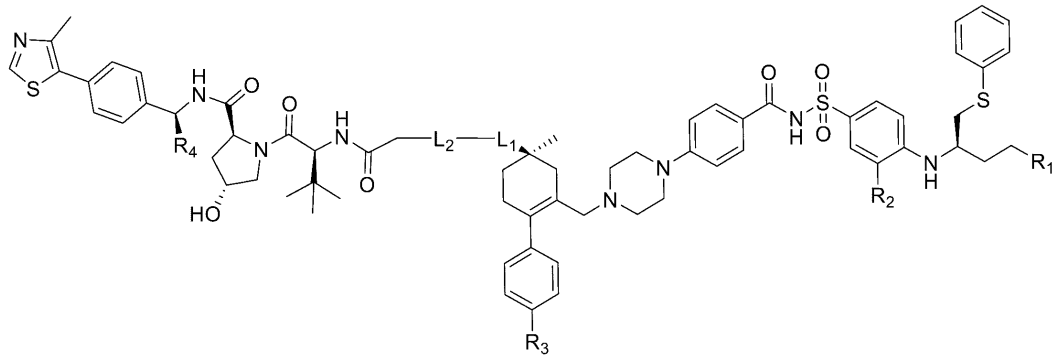
または

である、実施形態１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７３７】

３．化合物が、以下の式のものである、実施形態１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ：

【化２１９】

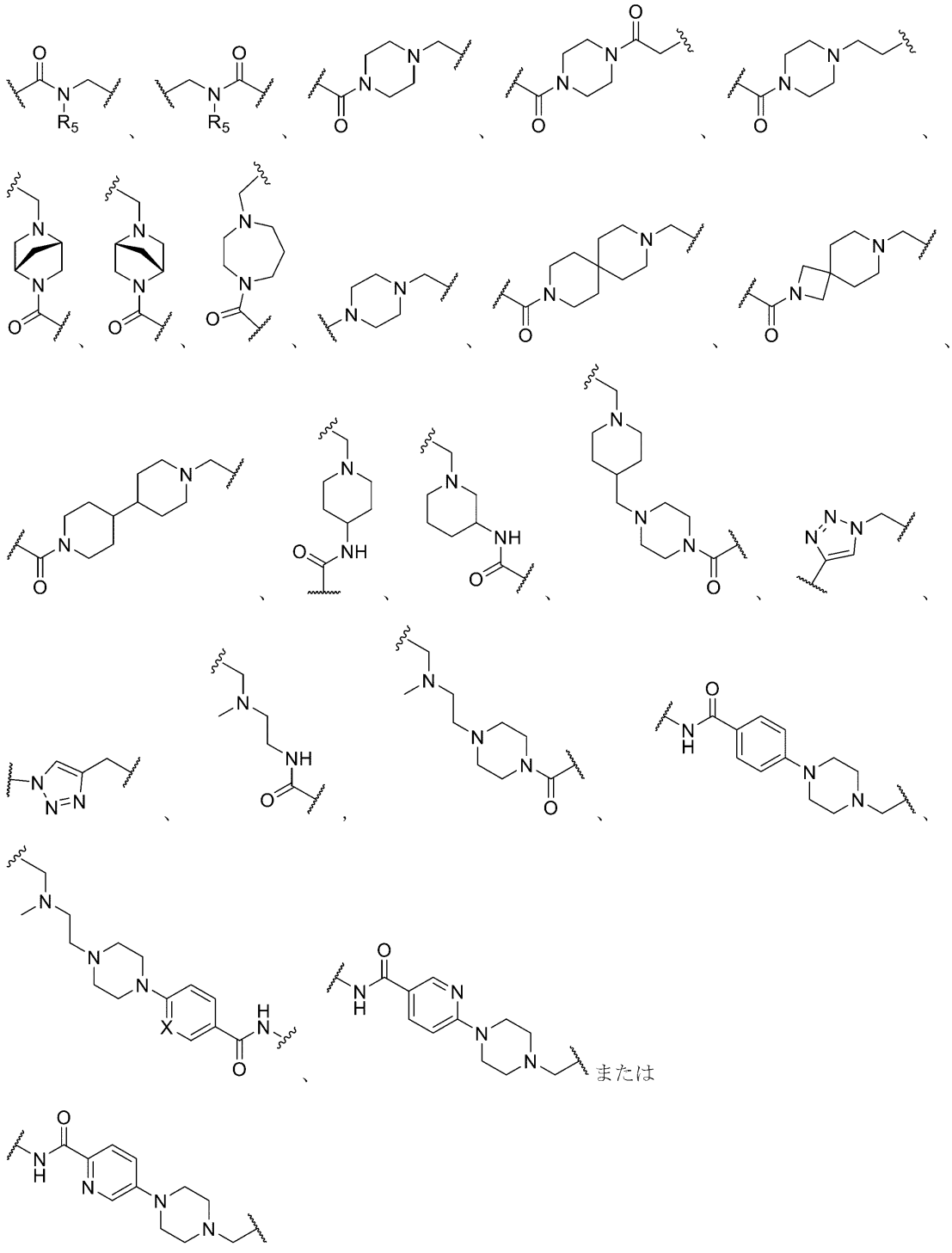


式（Ｉ－Ａ）。

【０７３８】

４．Ｌ１が

【化２２０】

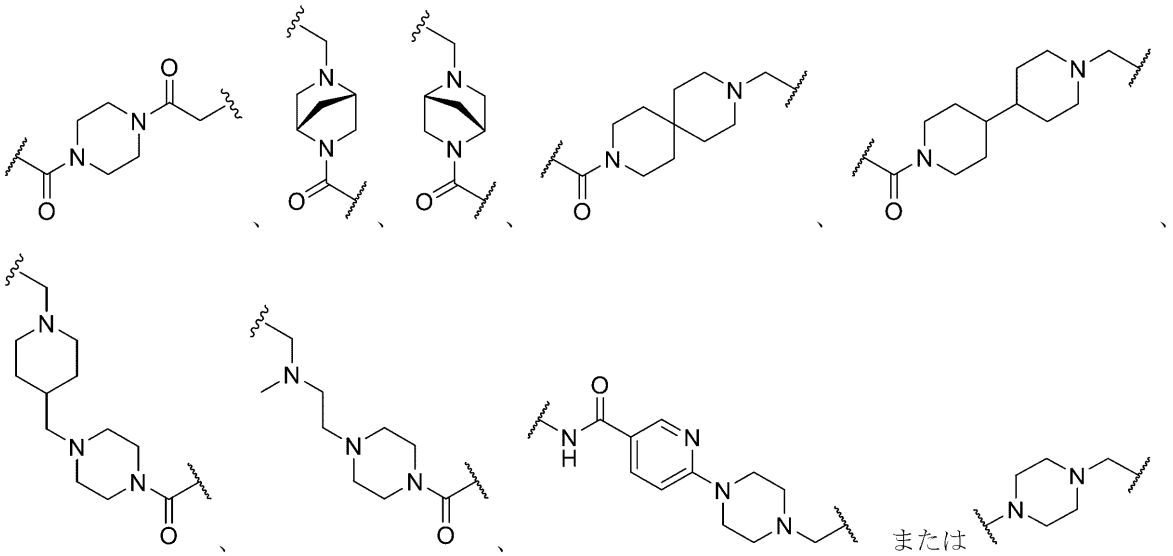


である、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７３９】

５．Ｌ$_1$が

【化２２１】

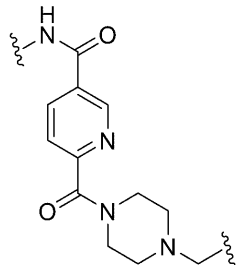


である、実施形態４に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７４０】

６．Ｌ$_1$が

【化２２２】

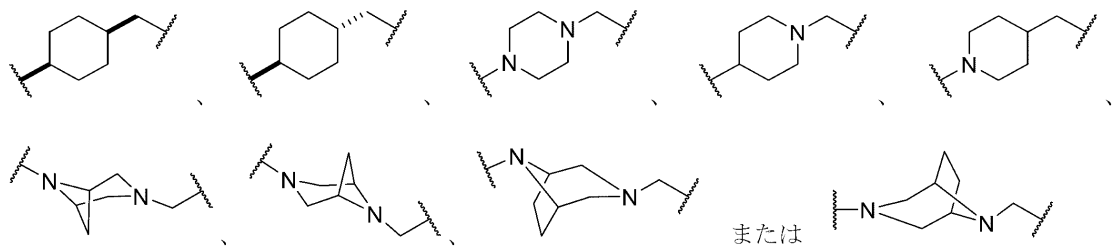


である、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ、

【０７４１】

７．Ｌ$_2$が

【化２２３】

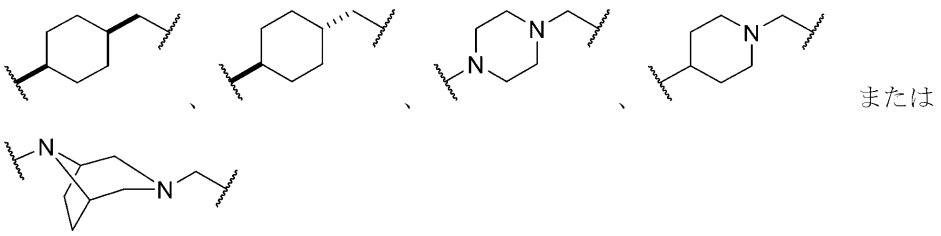


である、実施形態１～６のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７４２】

８．Ｌ$_2$が

【化２２４】

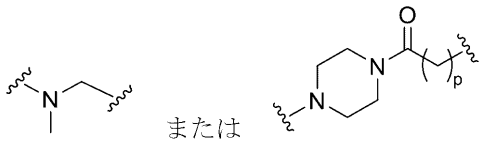


である、実施形態７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７４３】

９．L_2が

【化２２５】

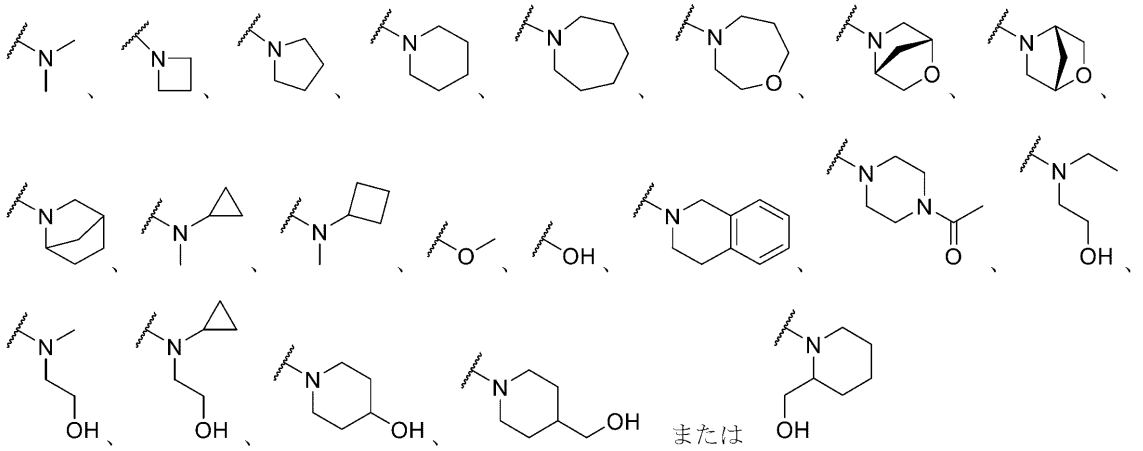


である、実施形態１～６のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７４４】

１０．R_1が

【化２２６】

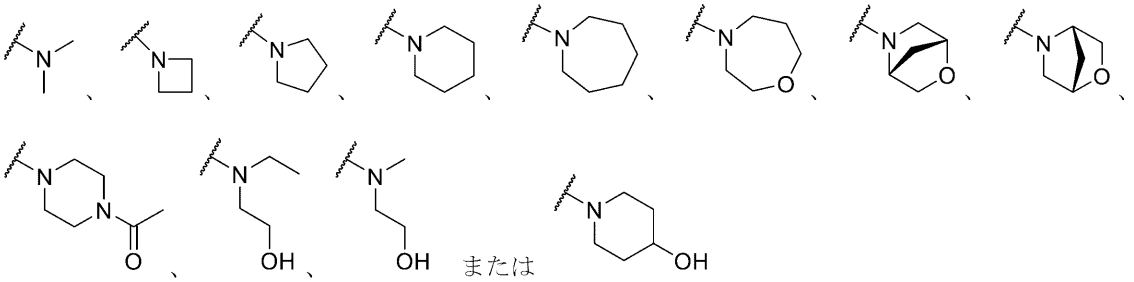


である、実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７４５】

１１．R_1が

【化２２７】

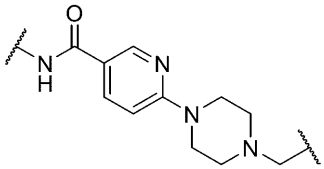


である、実施形態１０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７４６】

１２．Ｌ$_1$が

【化２２８】



であり、Ｌ$_2$が結合または

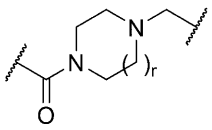
【化２２９】

である、実施形態１、１０もしくは１１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【０７４７】

１３．Ｌ$_1$が

【化２３０】



であり、Ｌ$_2$が

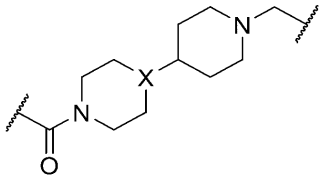
【化２３１】

である、実施形態１、１０もしくは１１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【０７４８】

１４．Ｌ$_1$が

【化２３２】



であり、Ｌ２が

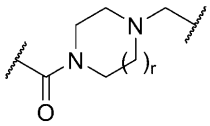
【化２３３】

である、実施形態１、１０もしくは１１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【０７４９】

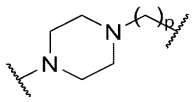
１５．Ｌ１が

【化２３４】



であり、Ｌ２が

【化２３５】



である、実施形態１、１０もしくは１１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

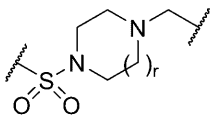
【０７５０】

１６．Ｌ２が

【化２３６】

（例えば、ｍは１である）であり、Ｌ１が

【化２３７】



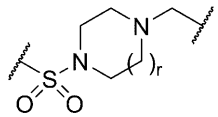
（例えば、ｒは１である）であるか、

Ｌ２が

【化２３８】

（例えば、ｍは３である）であり、Ｌ１が

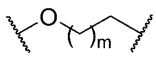
【化２３９】



（例えば、ｒは１である）であるか、

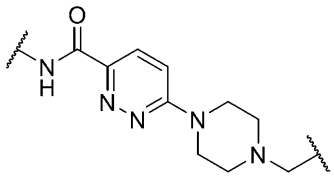
Ｌ２が

【化２４０】



（例えば、ｍは２である）であり、Ｌ１が

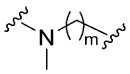
【化２４１】



であるか、

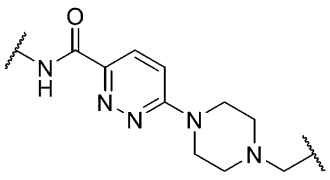
Ｌ２が

【化２４２】



（例えば、ｍは３である）であり、Ｌ１が

【化２４３】

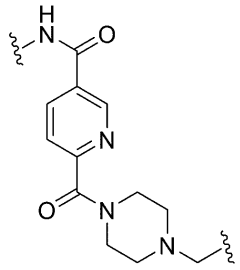


であるか、

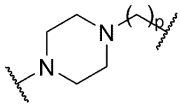
Ｌ２が

【化２４４】

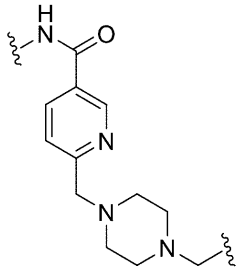
（例えば、ｍは４である）であり、Ｌ１が、
【化２４５】



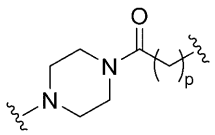
であるか、
Ｌ２が
【化２４６】



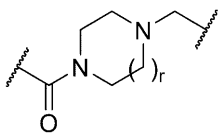
（例えば、ｐは２である）であり、Ｌ１が
【化２４７】



であるか、
Ｌ２が
【化２４８】



（例えば、ｐは１である）であり、Ｌ１が
【化２４９】

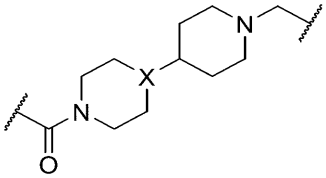


（例えば、ｒは１である）であるか、
Ｌ２が

【化２５０】

（例えば、ｍは３である）であり、Ｌ１が

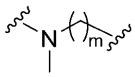
【化２５１】



（例えば、ＸはＣＨである）であるか、

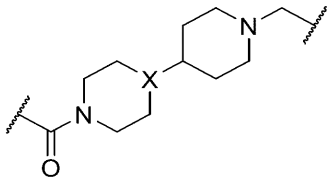
Ｌ２が

【化２５２】



（例えば、ｍは２である）であり、Ｌ１が

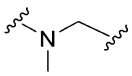
【化２５３】



（例えば、ＸはＣＨである）であるか、

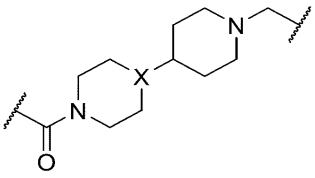
Ｌ２が

【化２５４】



であり、Ｌ１が

【化２５５】

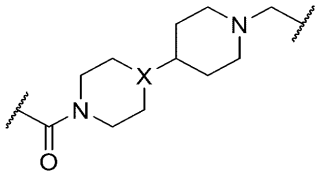


（例えば、ＸはＣＨである）であるか、

Ｌ２が

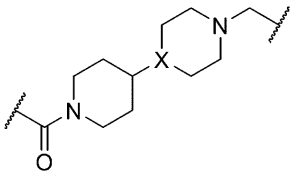
【化２５６】

（例えば、ｍは３である）であり、Ｌ１が
【化２５７】



（例えば、ＸはＮである）であるか、または
Ｌ２が
【化２５８】

（例えば、ｍは３である）であり、Ｌ１が
【化２５９】



（例えば、ＸはＮである）である、実施形態１、１０もしくは１１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７５１】
１７．Ｒ２がＮＯ２である、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７５２】
１８．Ｒ２がＳＯ－２ＣＦ３である、実施形態１～１６のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７５３】
１９．Ｒ３が、Ｆ、ＣｌまたはＣＦ３である、実施形態１～１８のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７５４】
２０．Ｒ３がＣｌである、実施形態１９に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７５５】
２１．Ｒ４がＣＨ３である、実施形態１～２０のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７５６】
２２．Ｒ４がＨである、実施形態１～２０のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７５７】
２３．Ｒ５がＨである、実施形態１～２２のいずれか１つに記載の化合物、またはその

薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７５８】

２４．R_5が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルである、実施形態１～２２のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７５９】

２５．R_5がCH_3である、実施形態２４に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７６０】

２６．ＸがＮである、実施形態１～２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７６１】

２７．ＸがＣＨである、実施形態１～２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７６２】

２８．ｒが１である、実施形態１～２７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

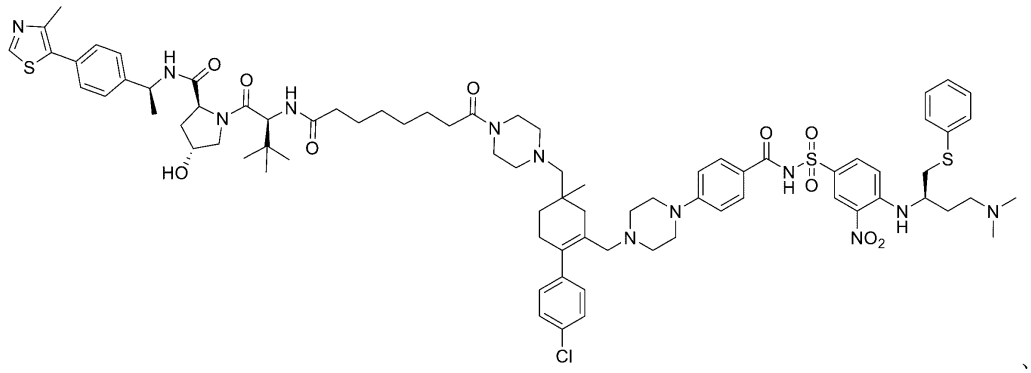
【０７６３】

２９．ｒが２である、実施形態１～２７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

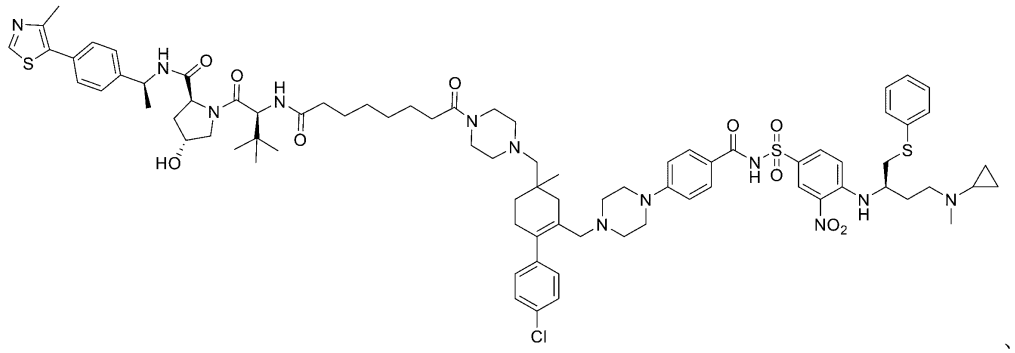
【０７６４】

３０．化合物が、

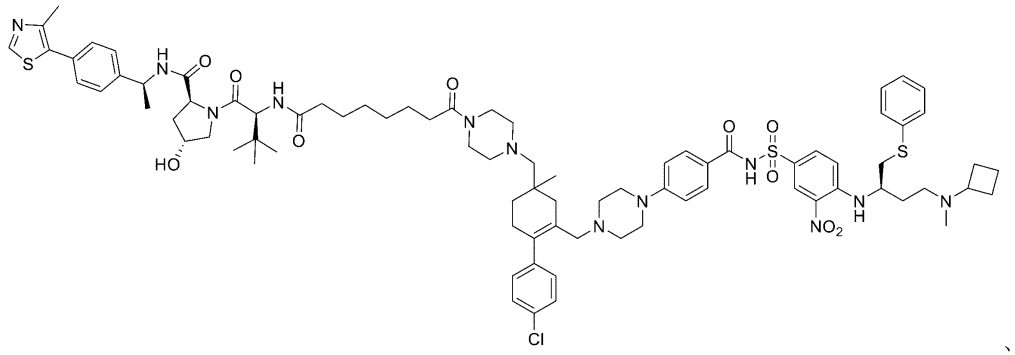
【表１２】



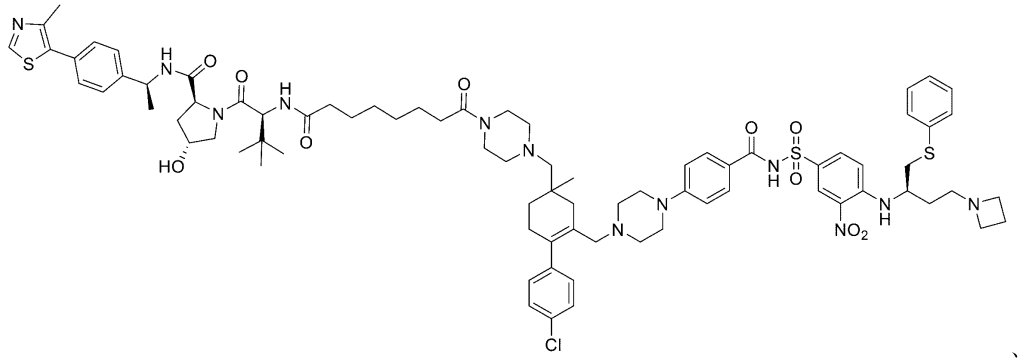
、



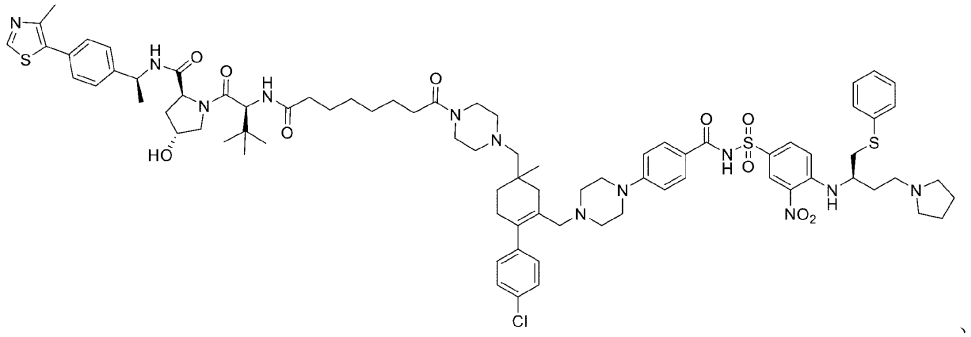
、

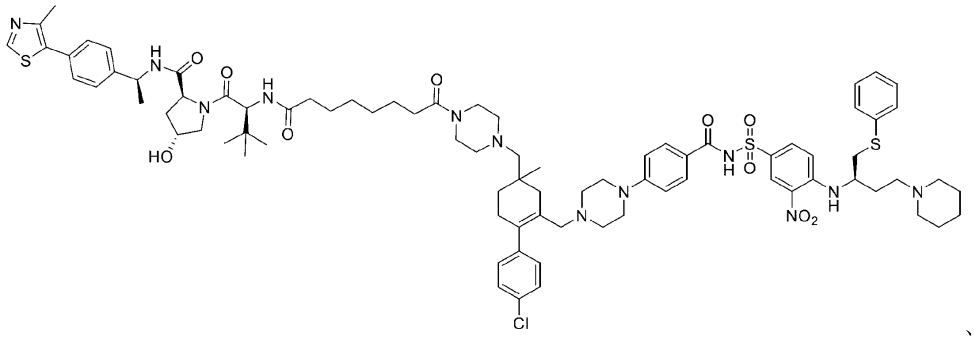


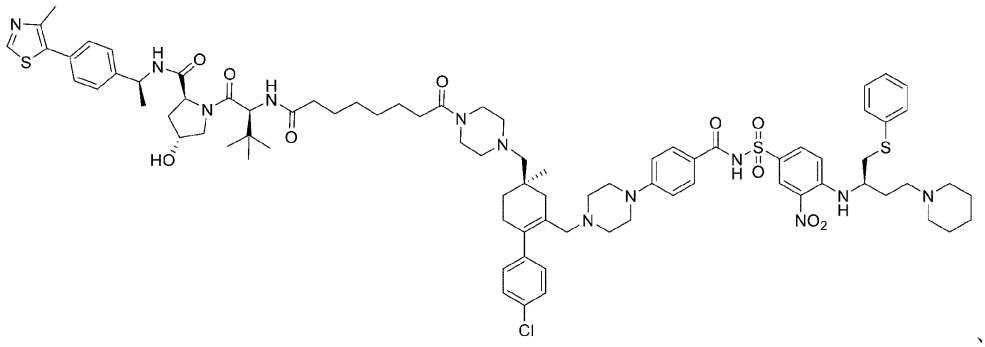
、

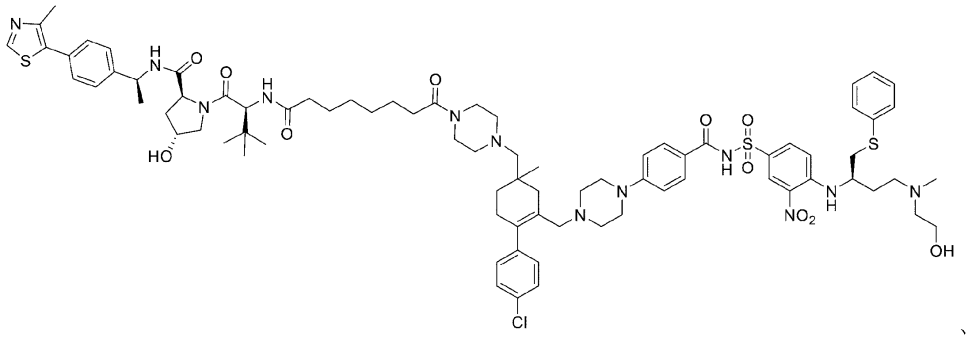


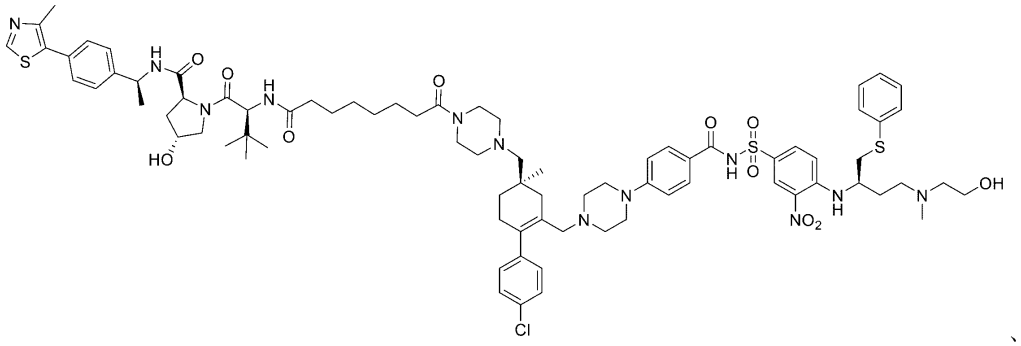
、



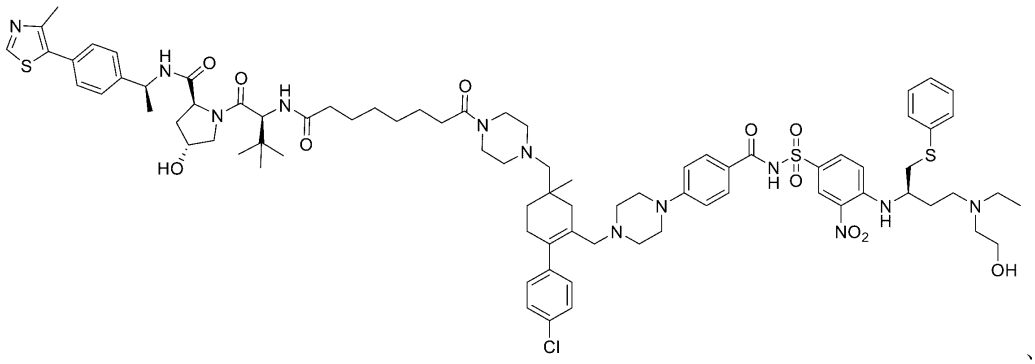




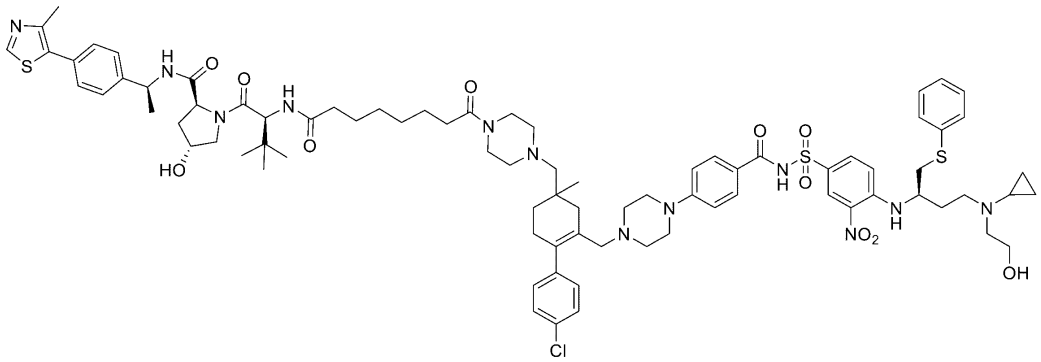




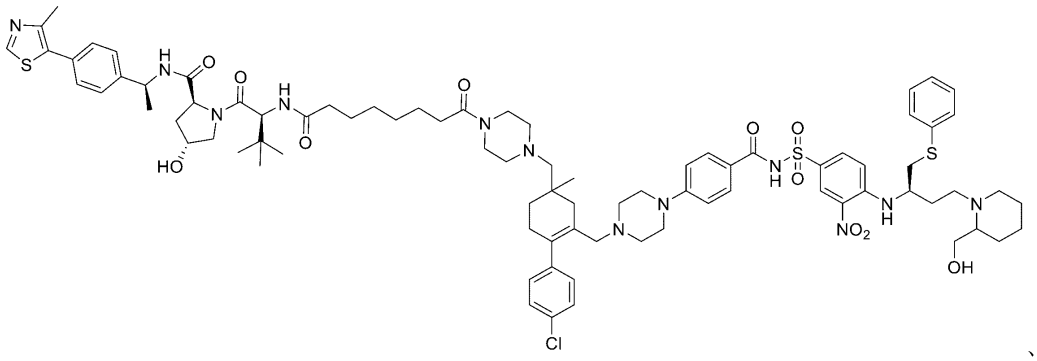
、



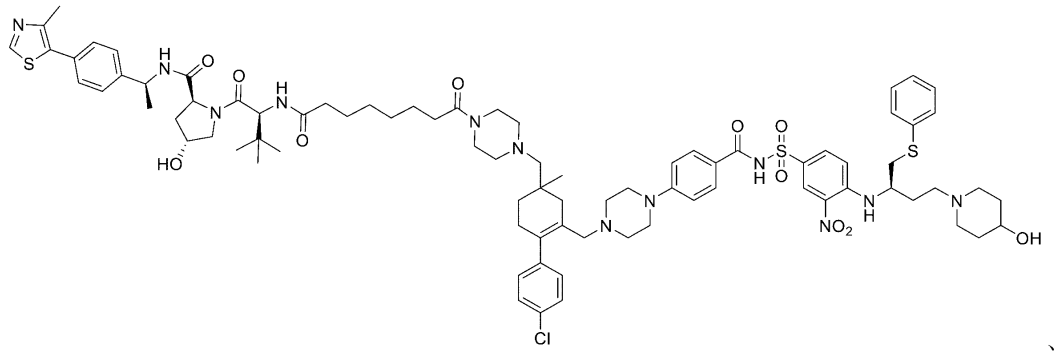
、

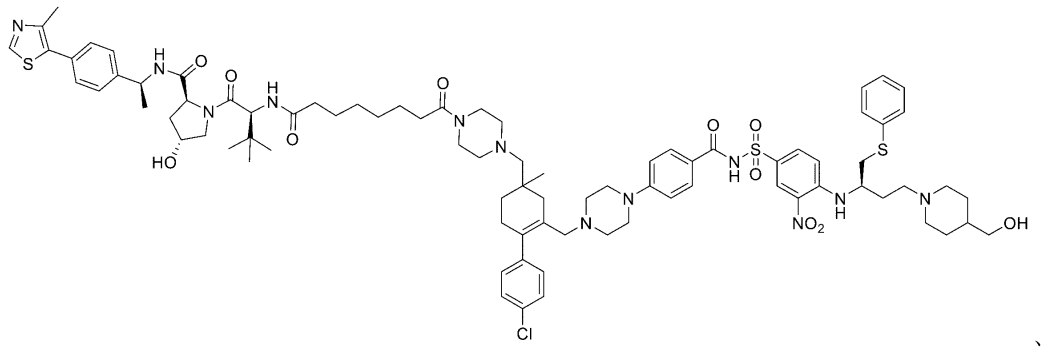


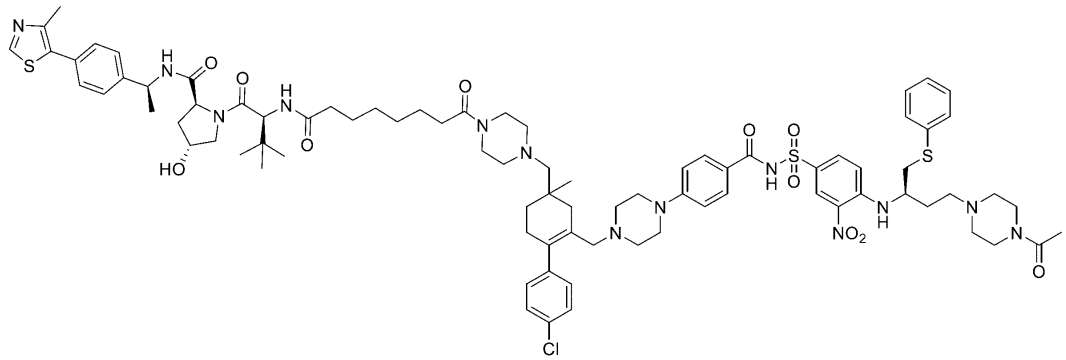
、

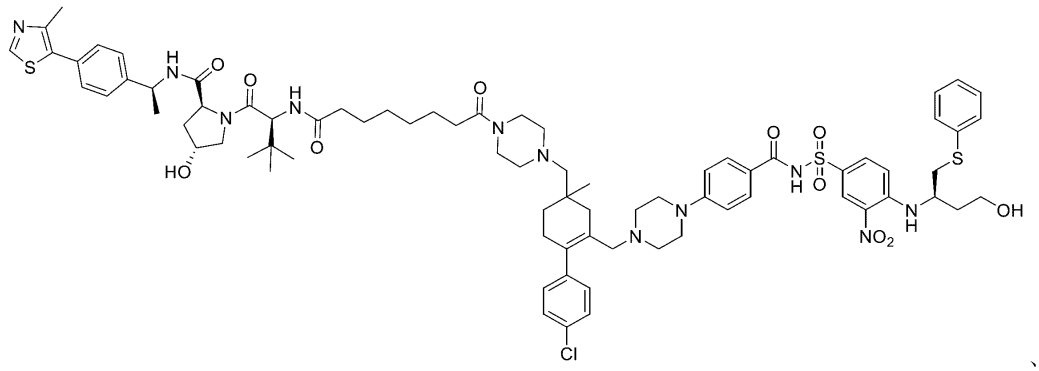


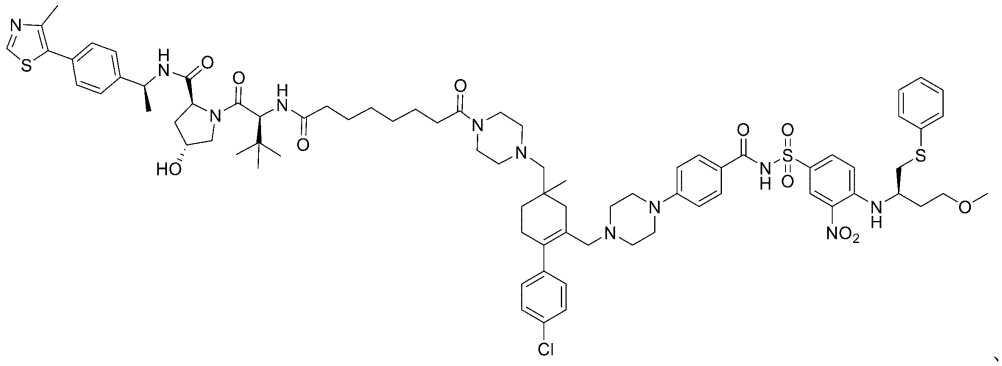
、

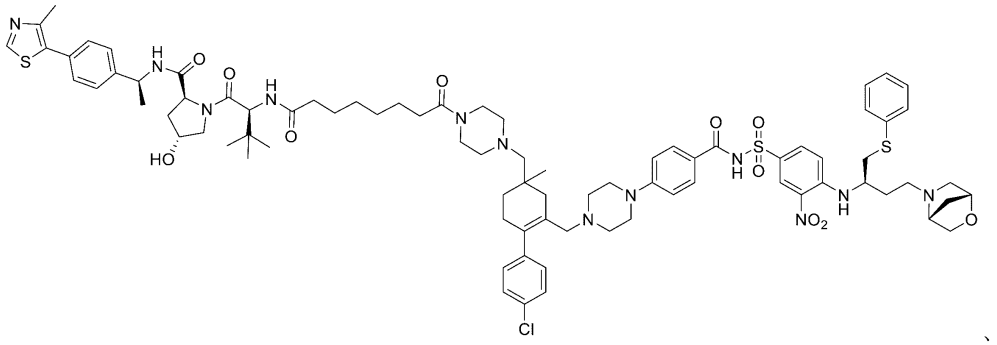


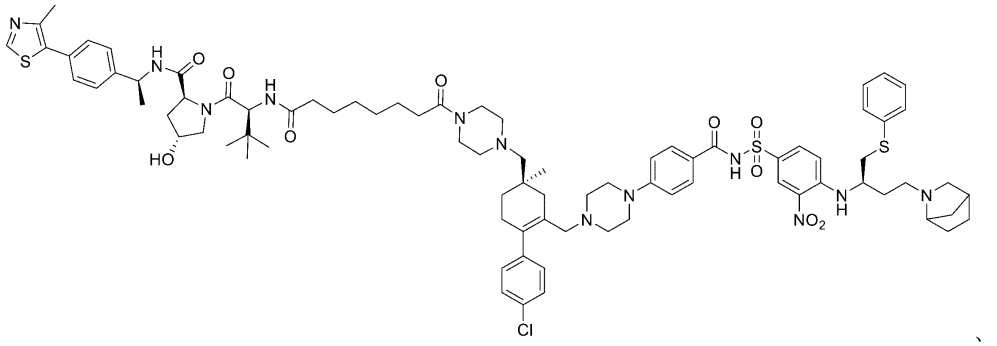


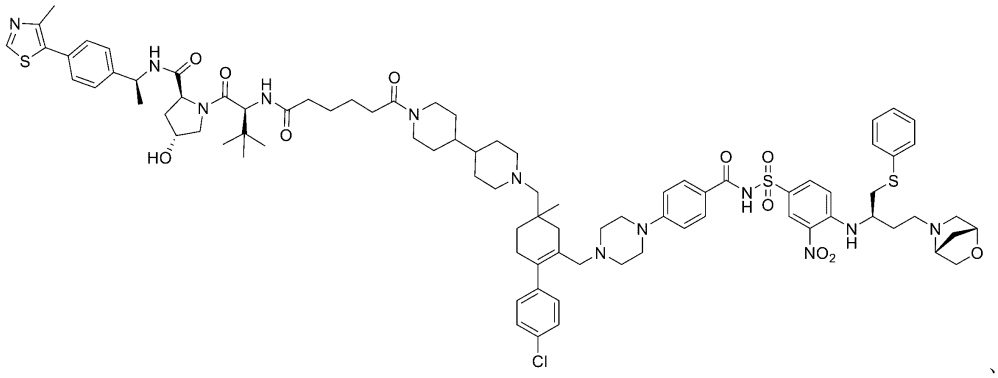


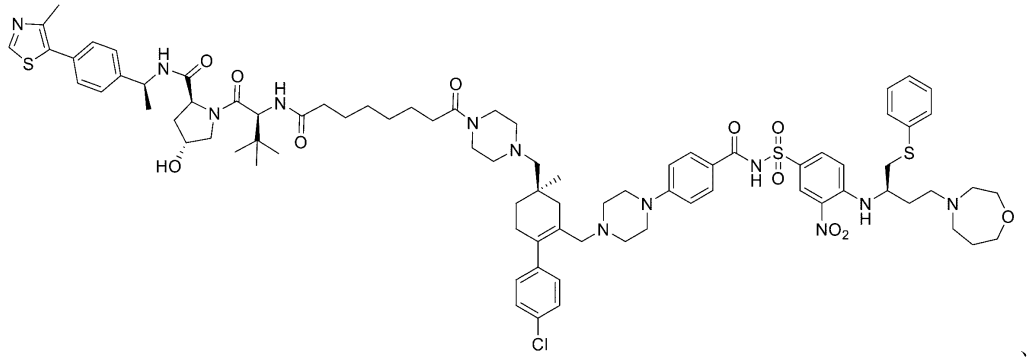


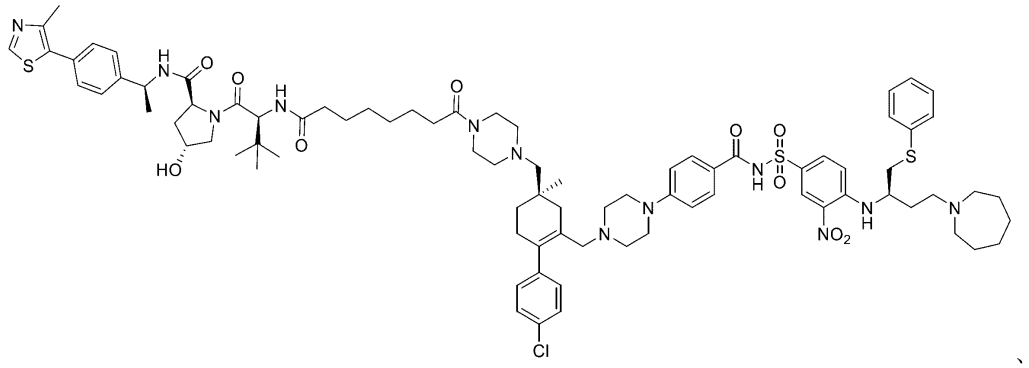


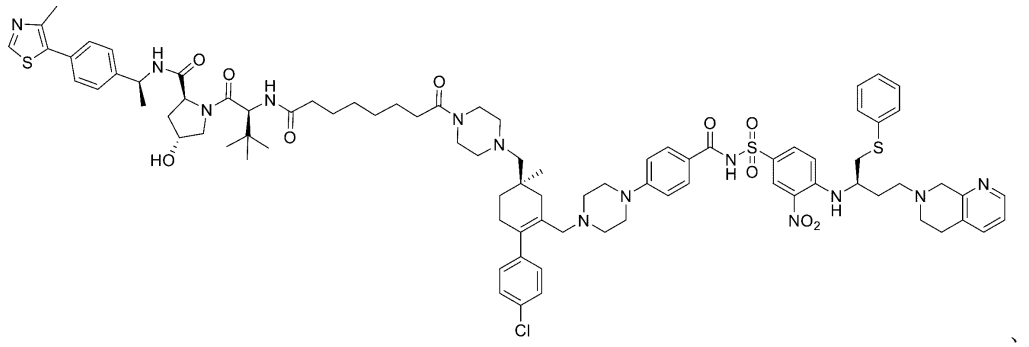


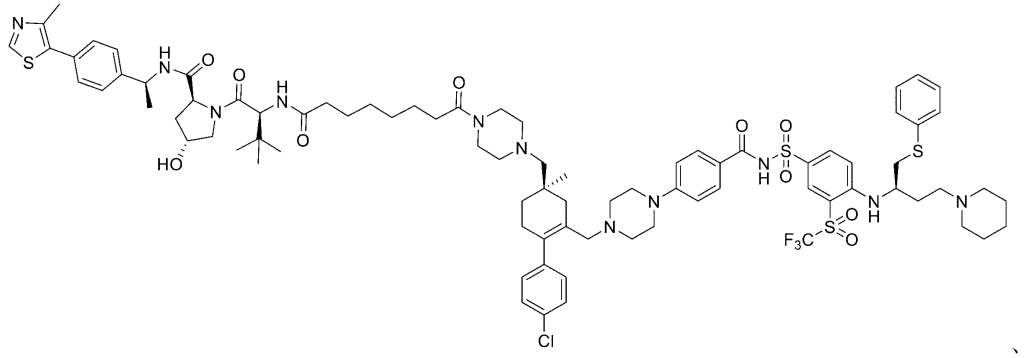


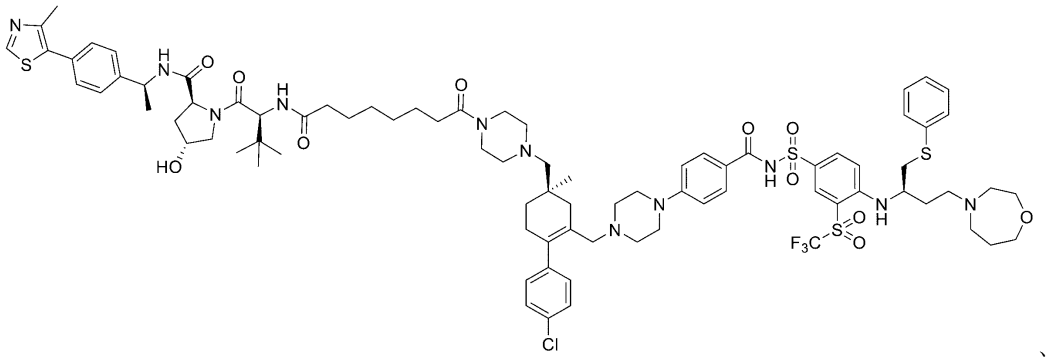




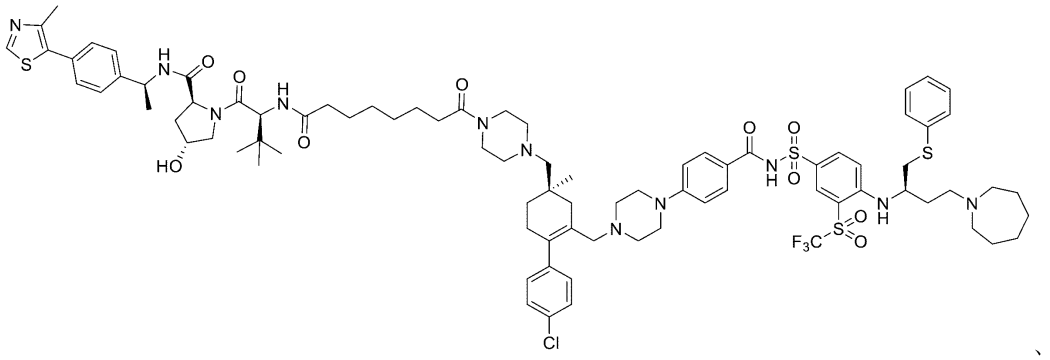




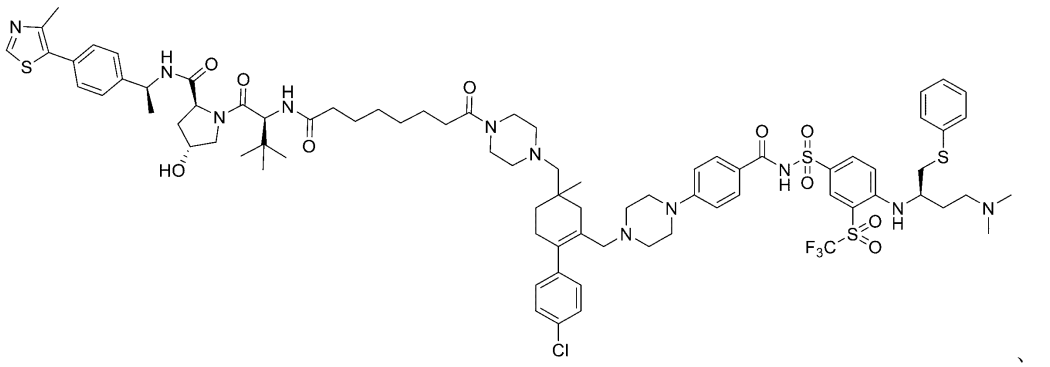




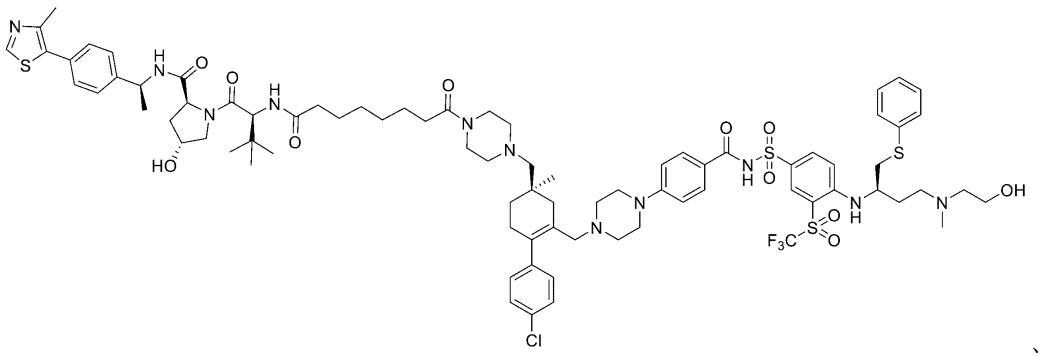
、



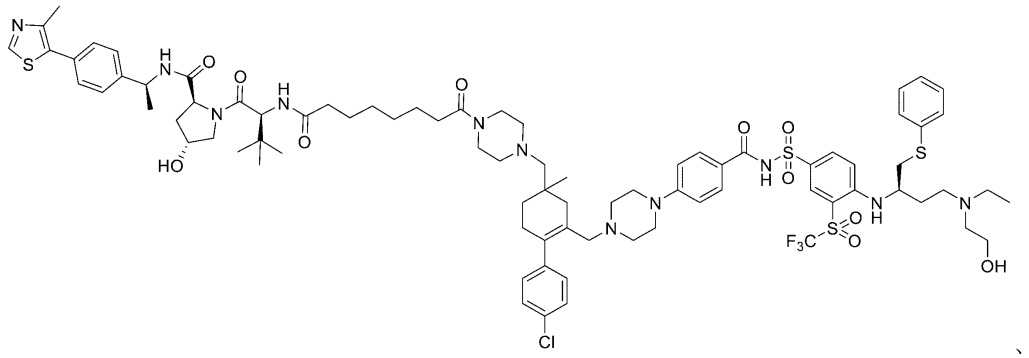
、

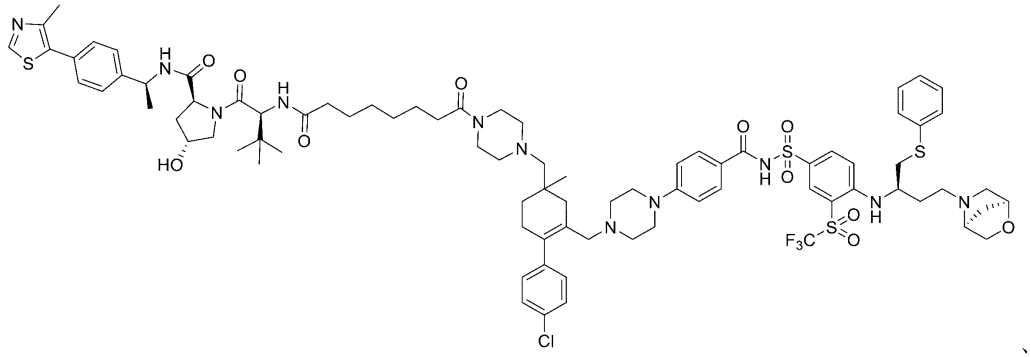


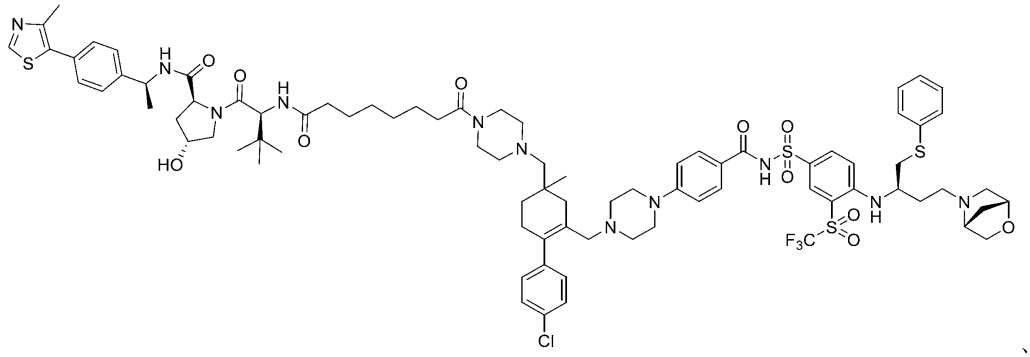
、

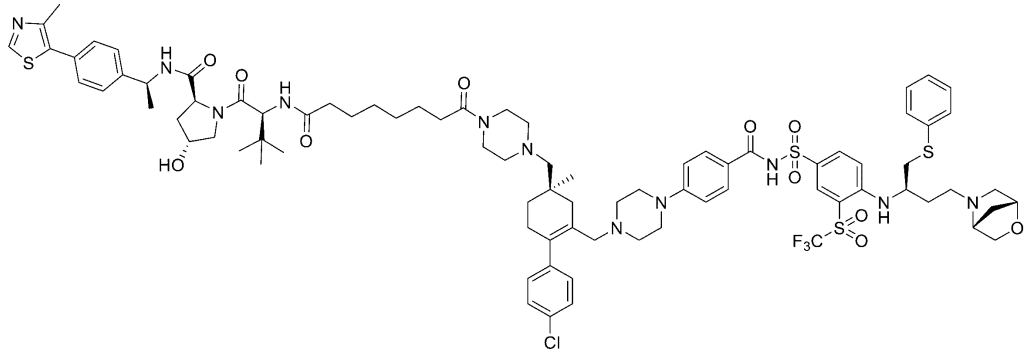


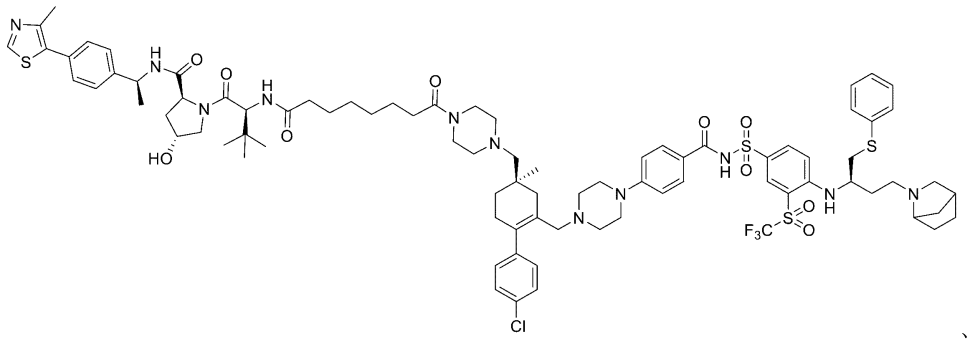
、



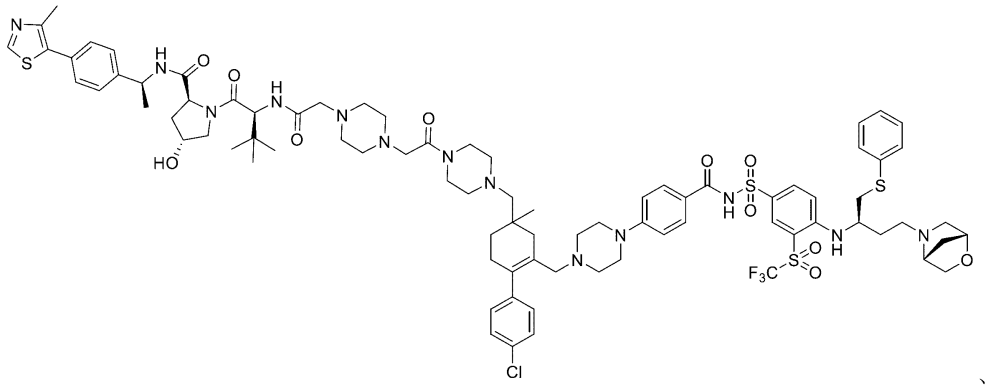




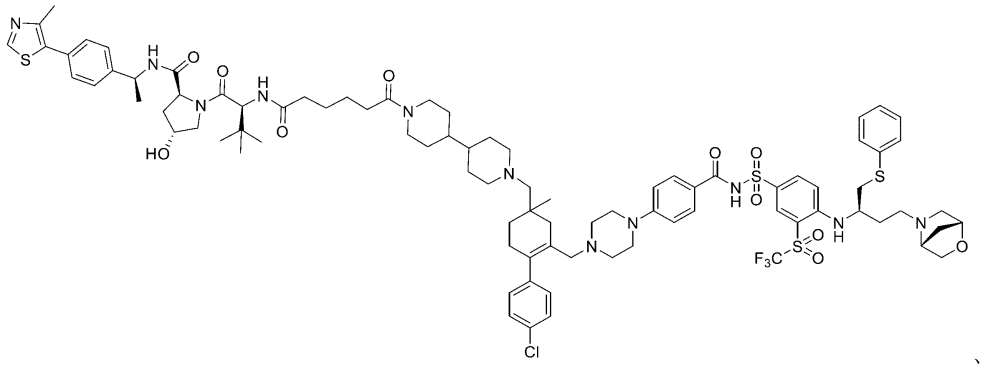




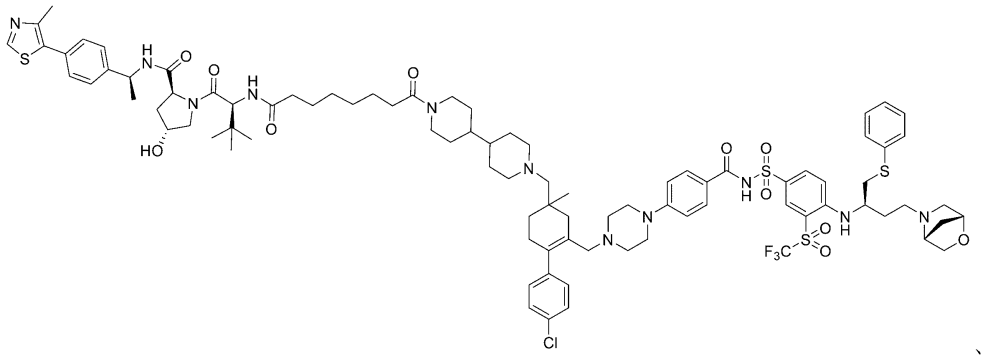
、



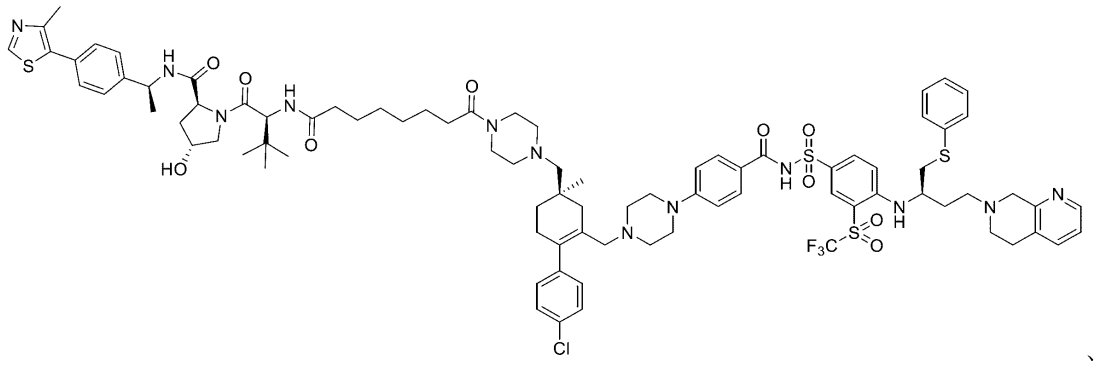
、

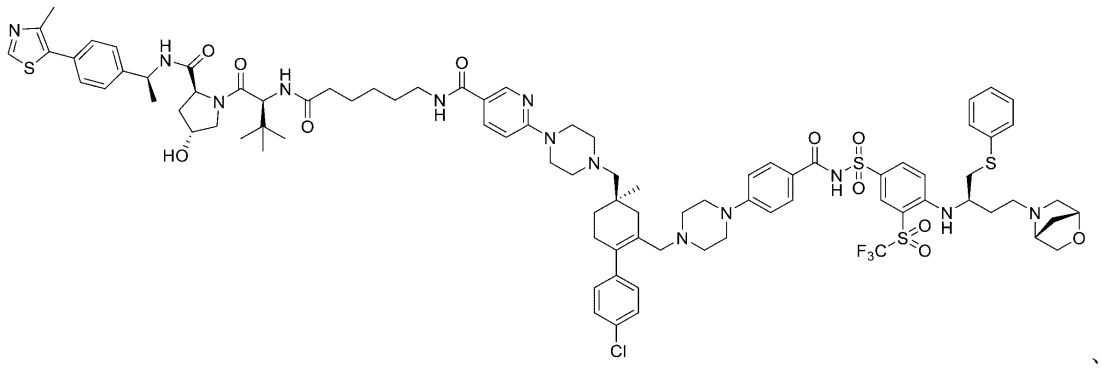


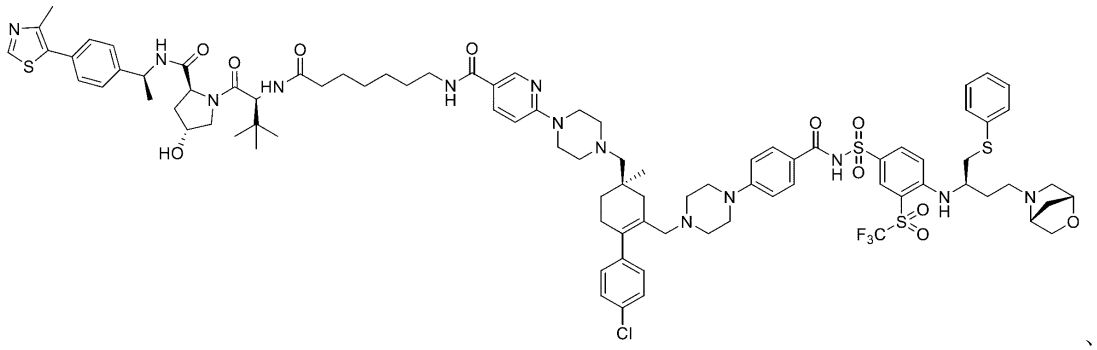
、

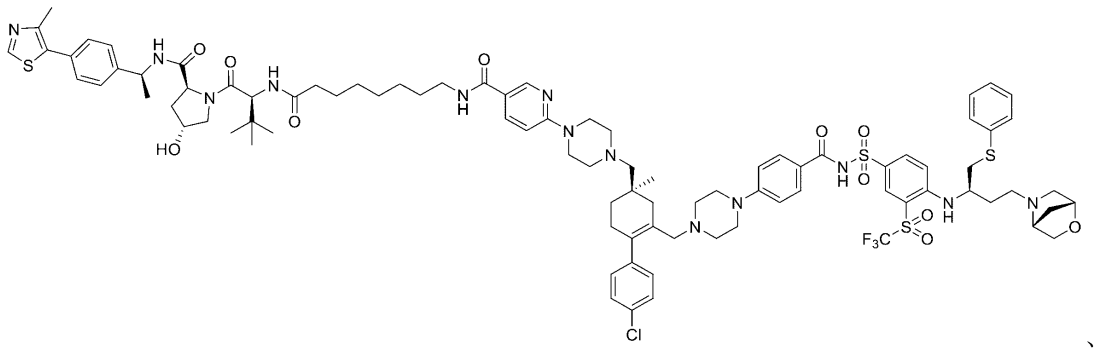


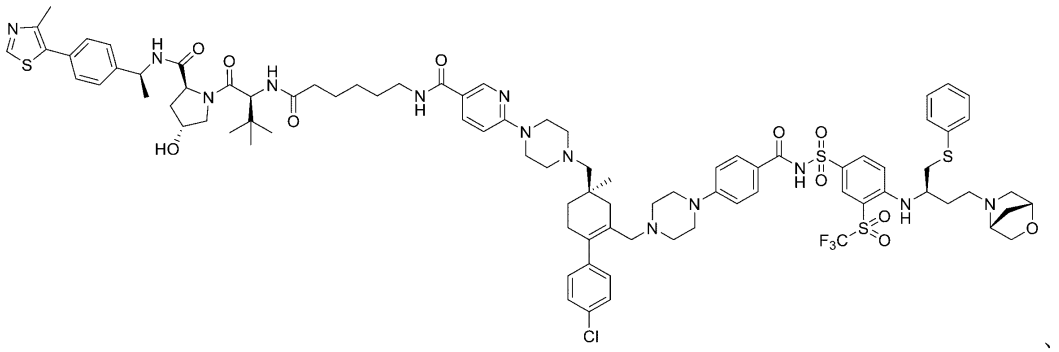
、



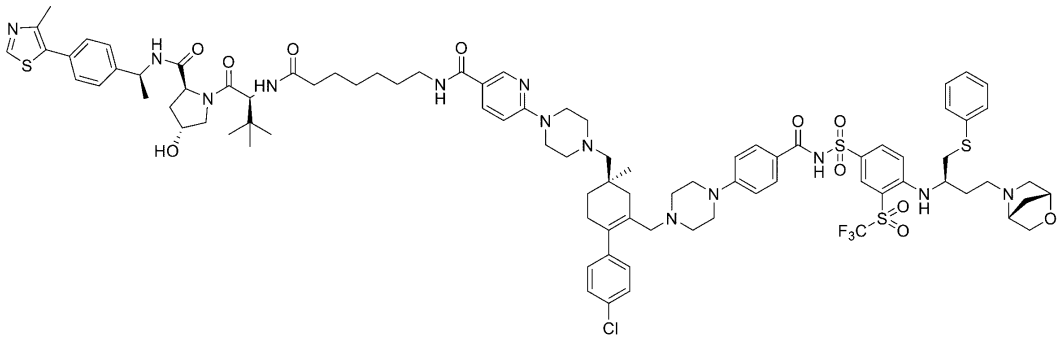




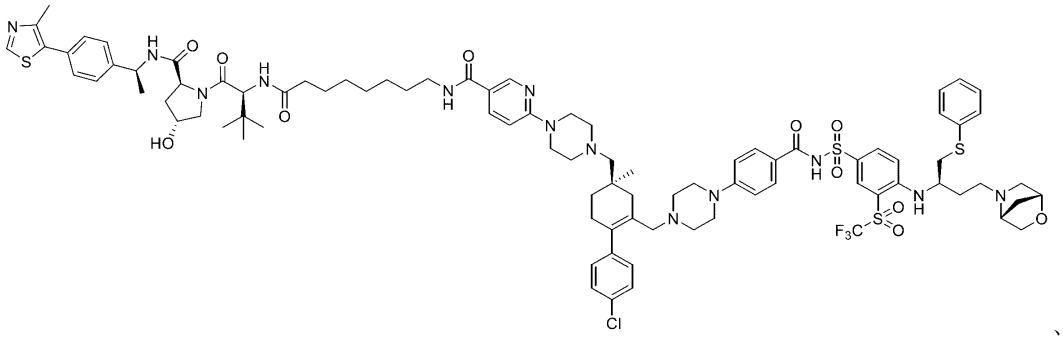




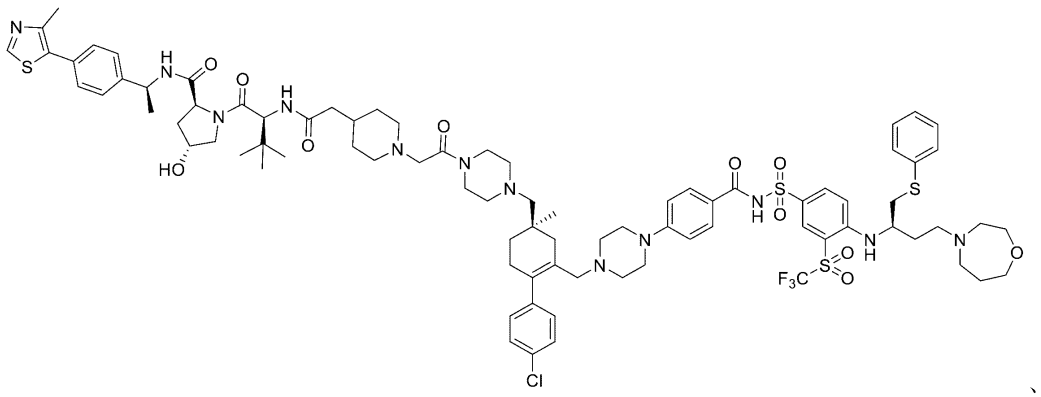
、



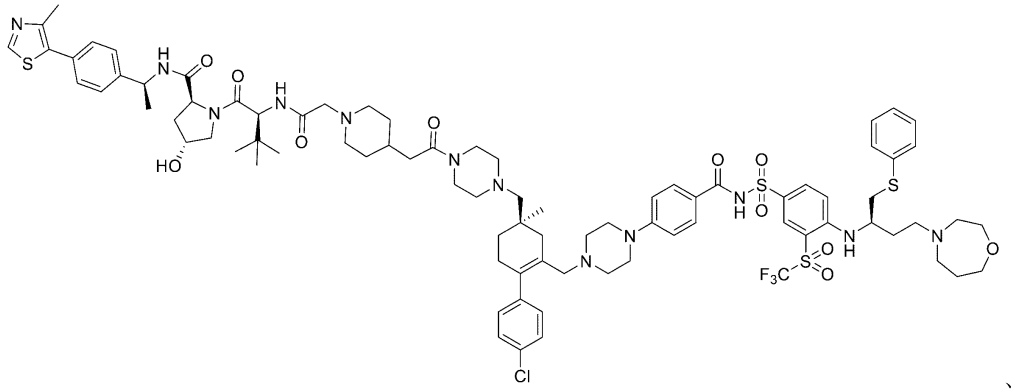
、



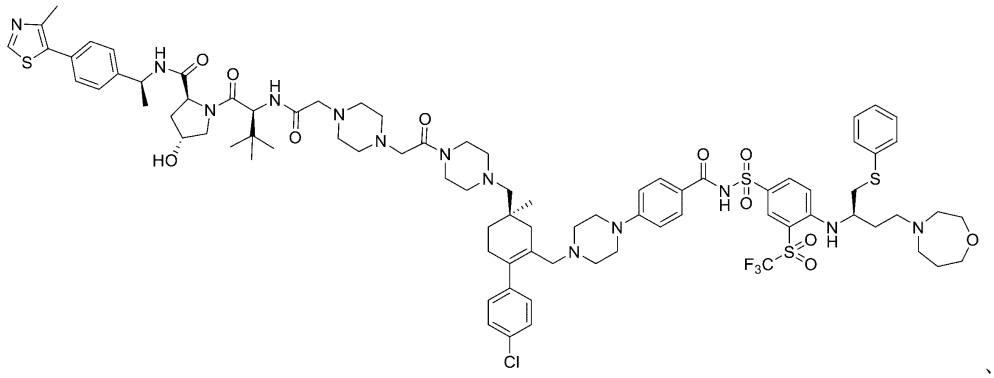
、



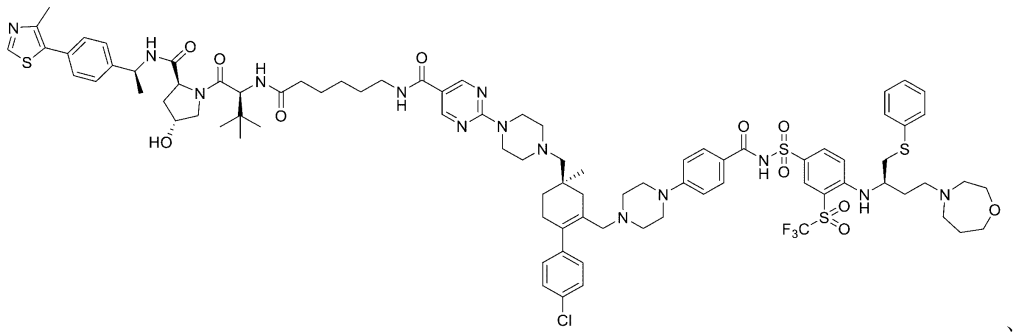
、



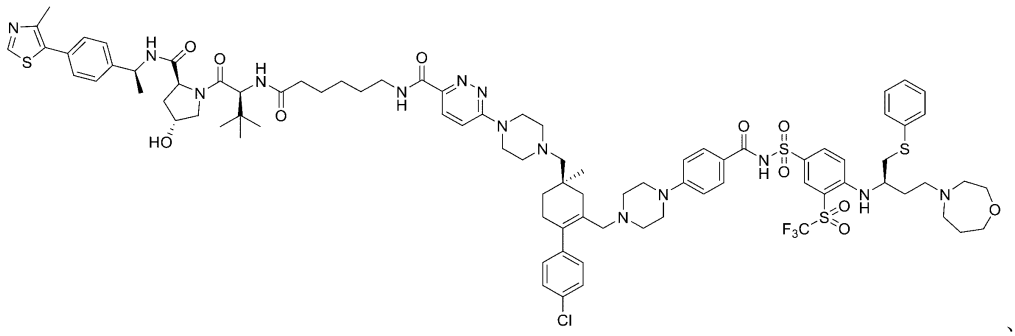
、



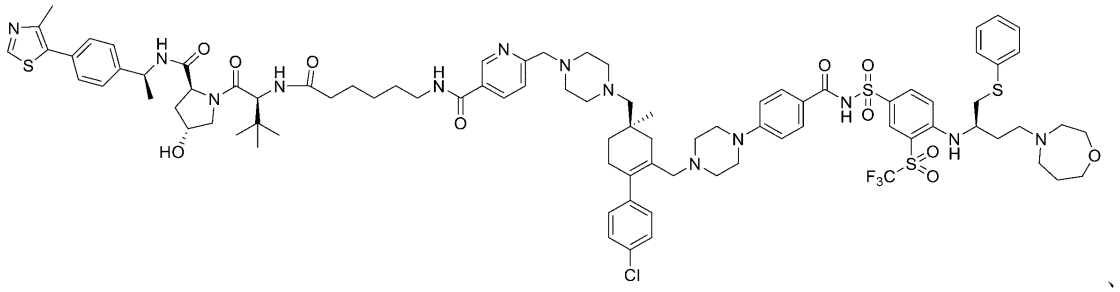
、



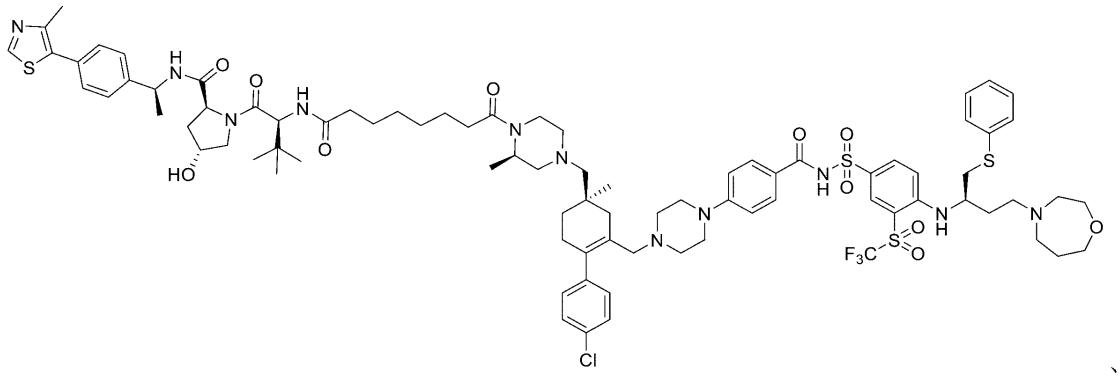
、



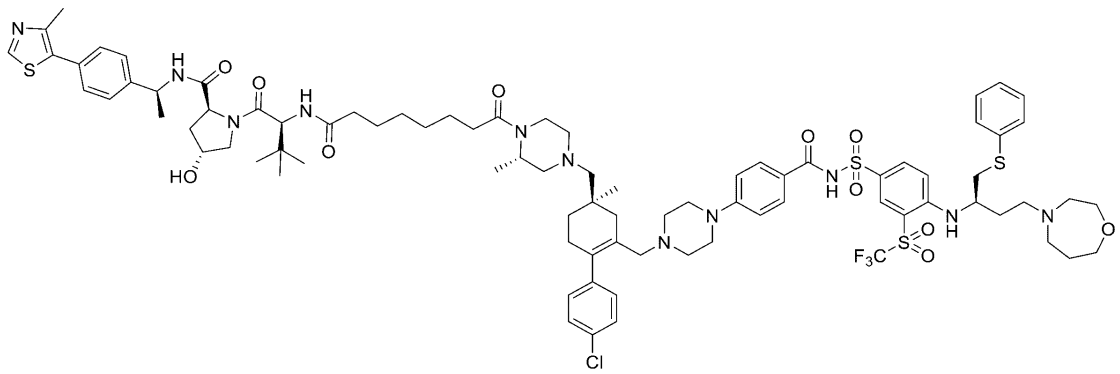
、



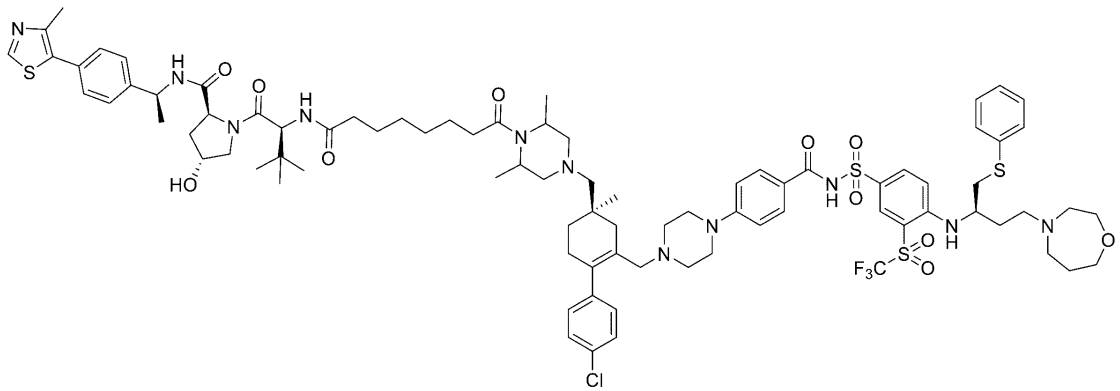
、



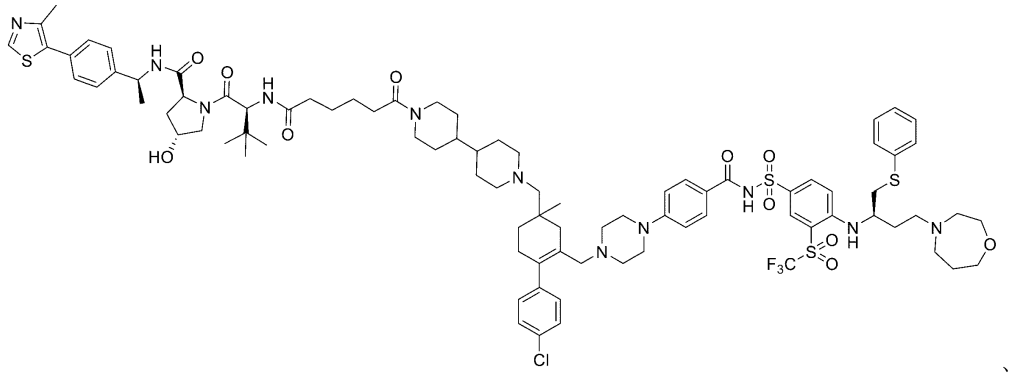
、

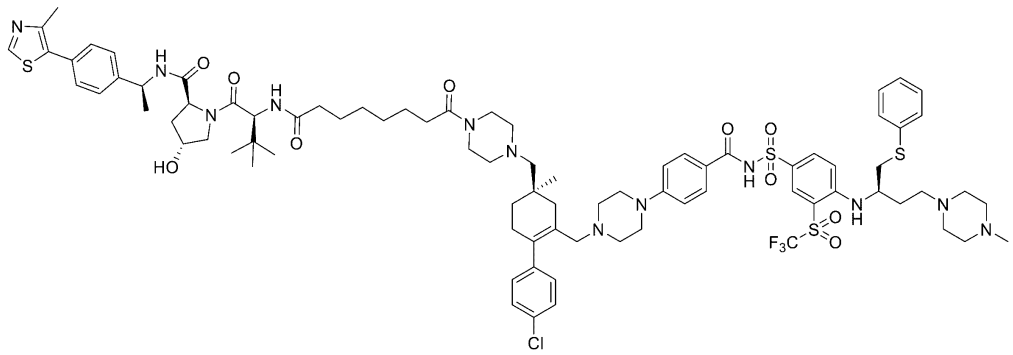


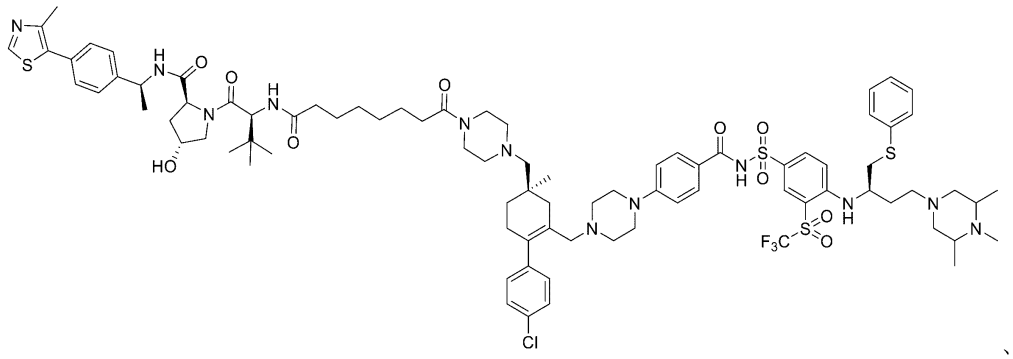
、

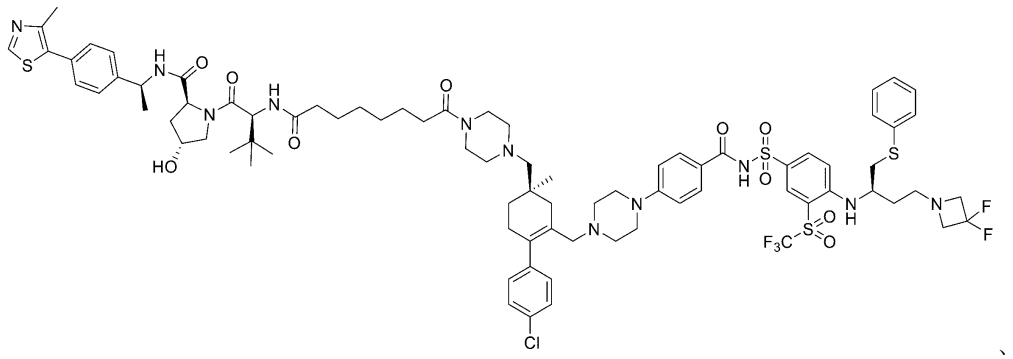


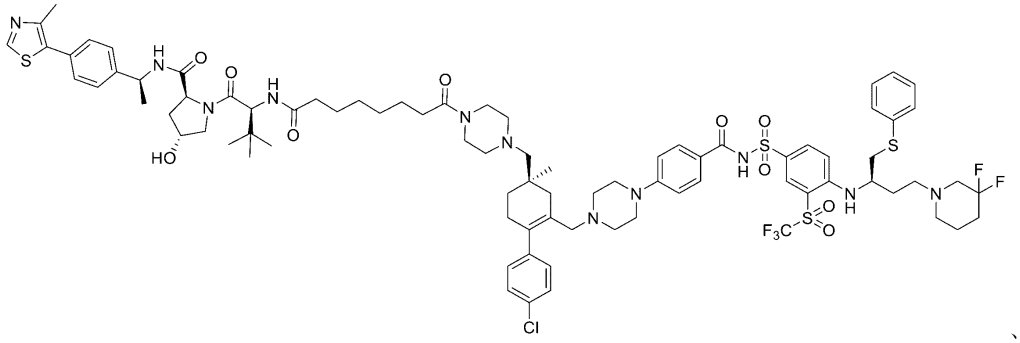
、



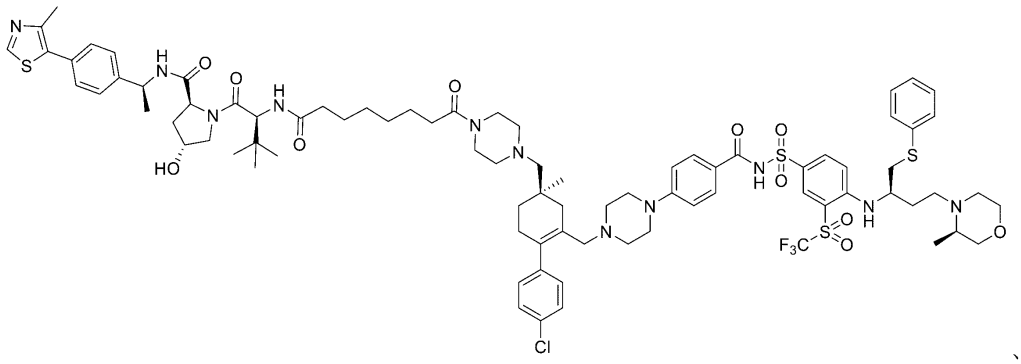




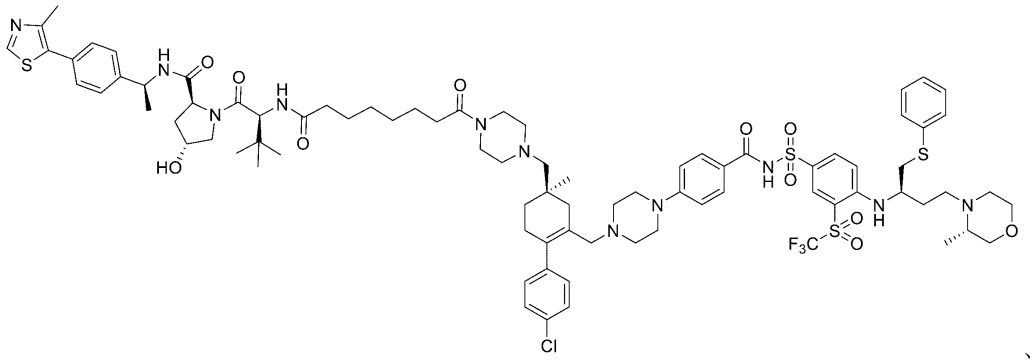




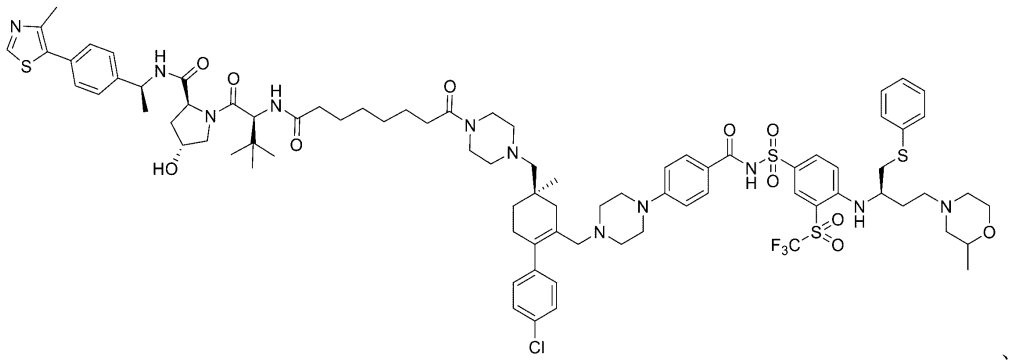
、



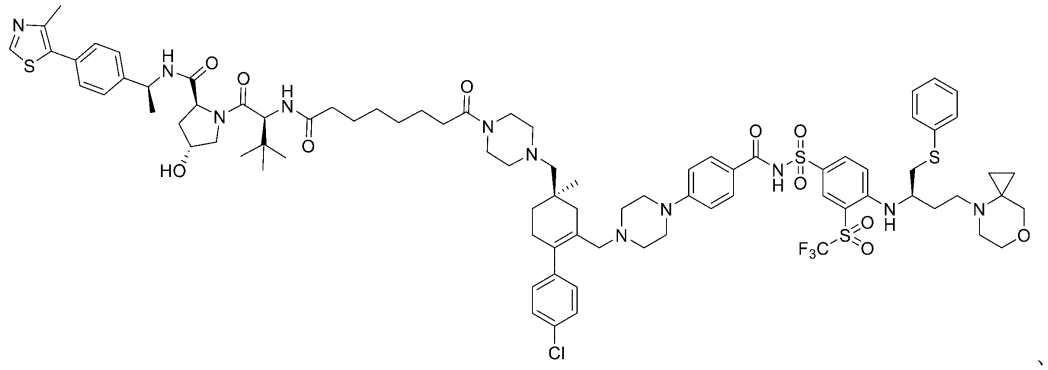
、

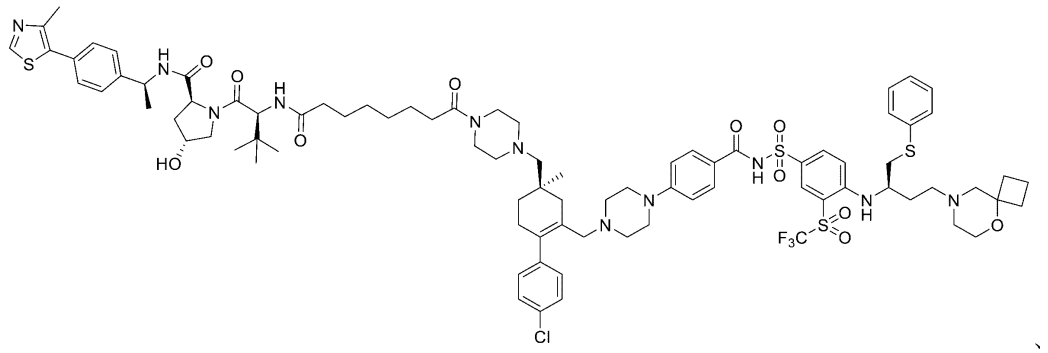


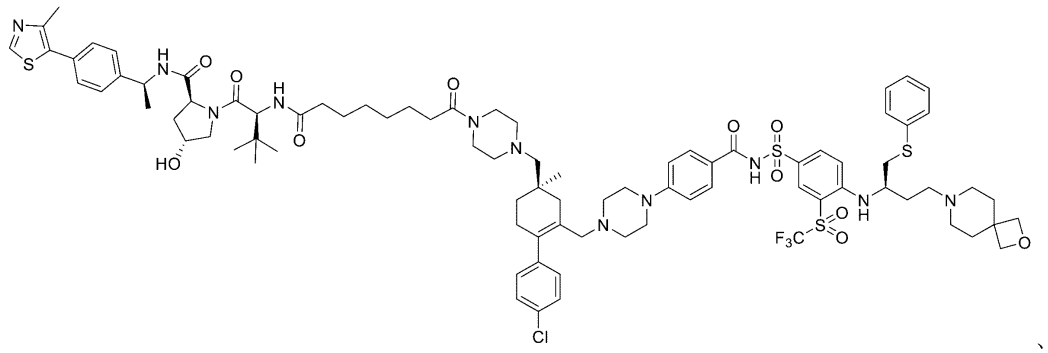
、

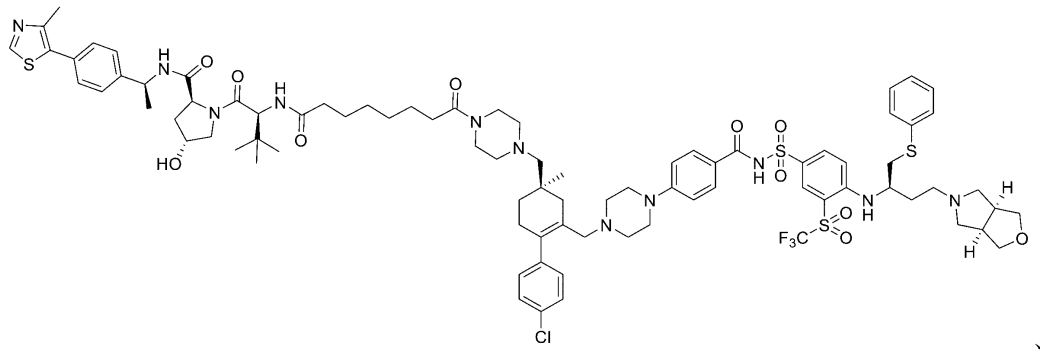


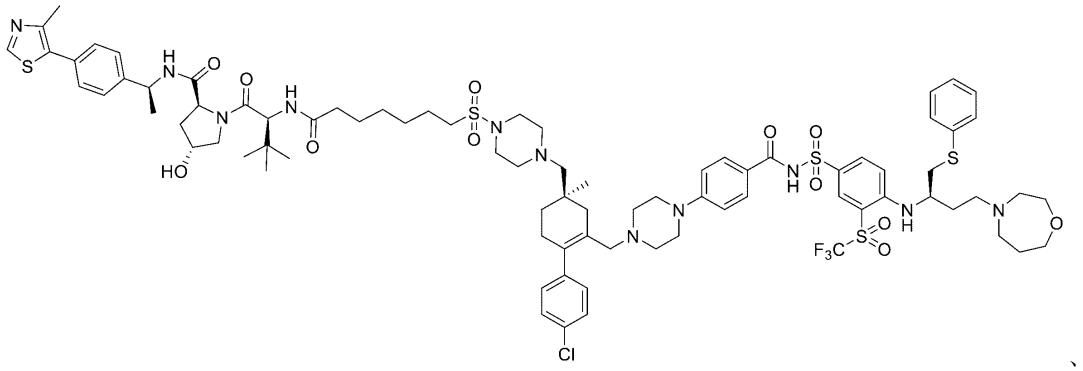
、



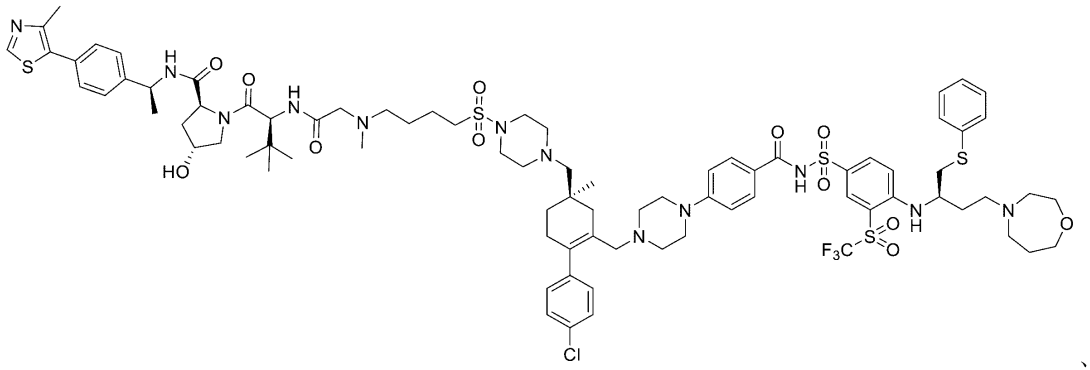




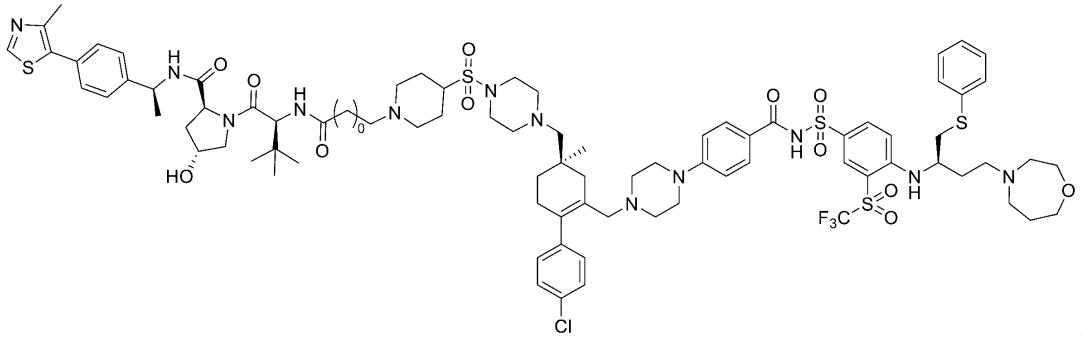




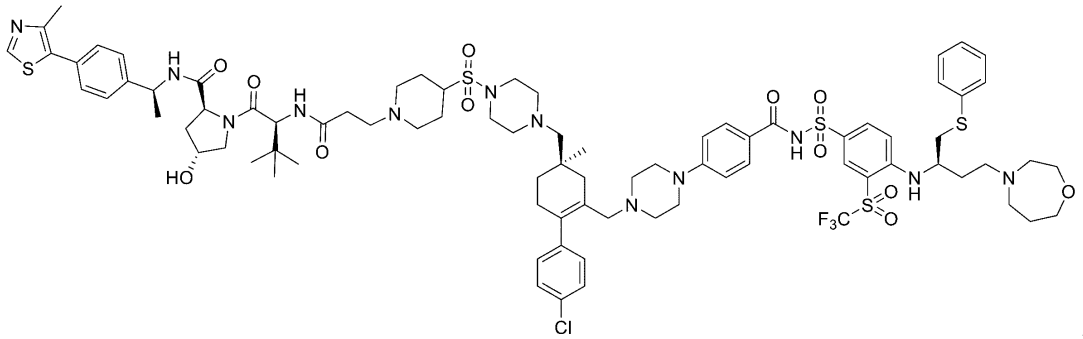
、



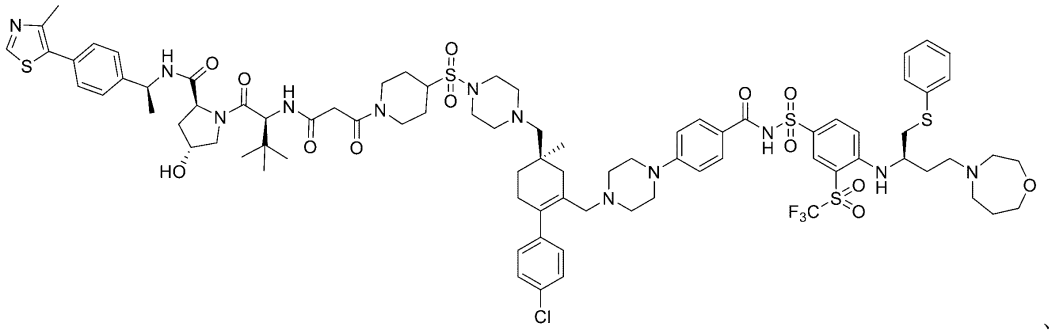
、



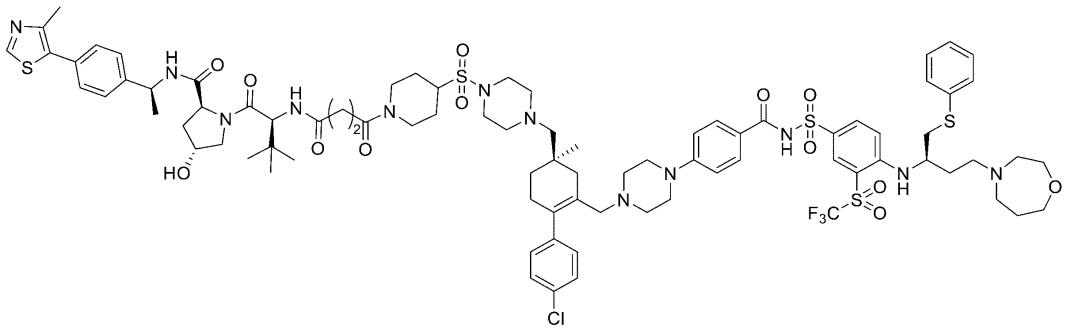
、



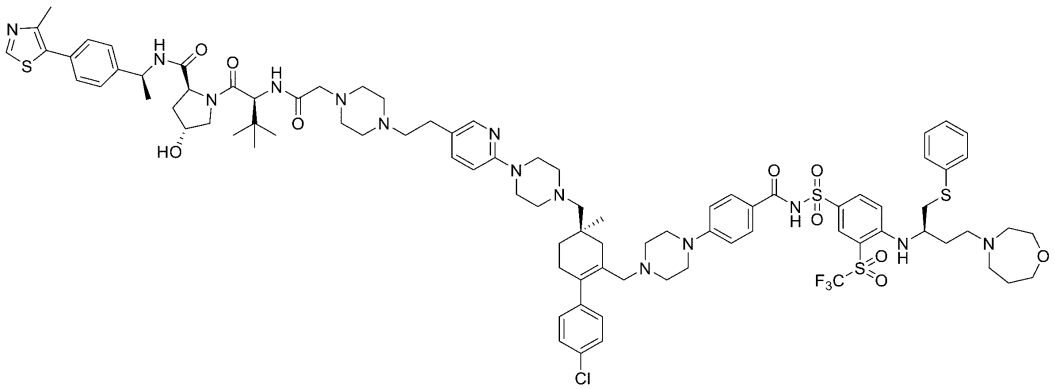
、



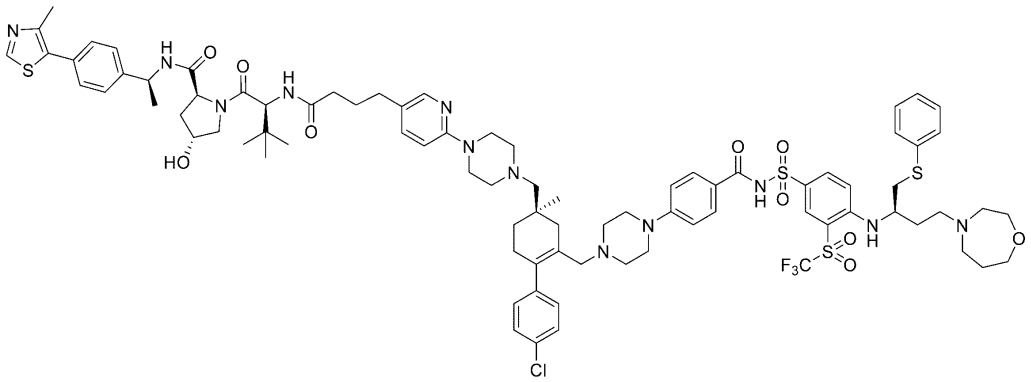
、



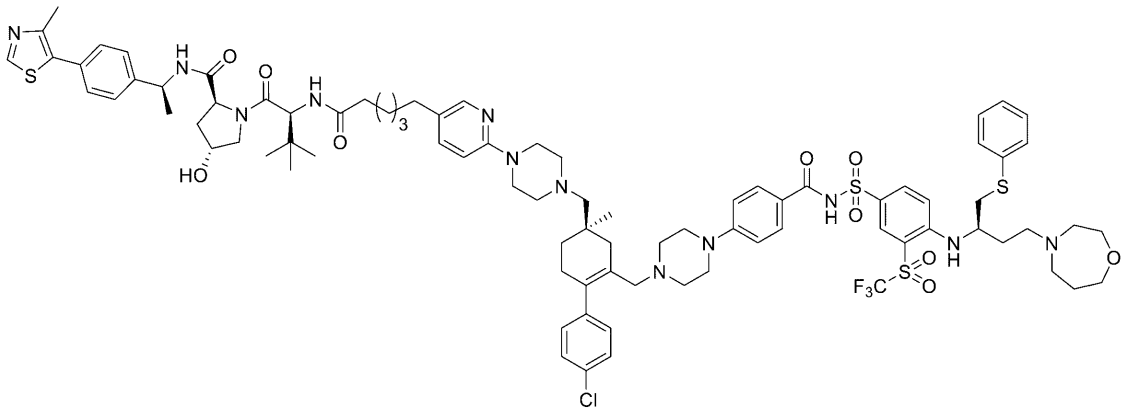
、



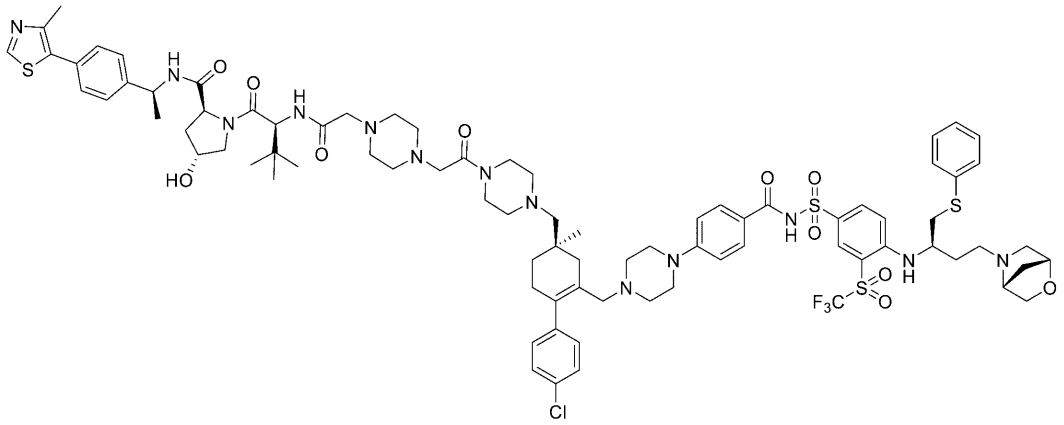
、



、



もしくは



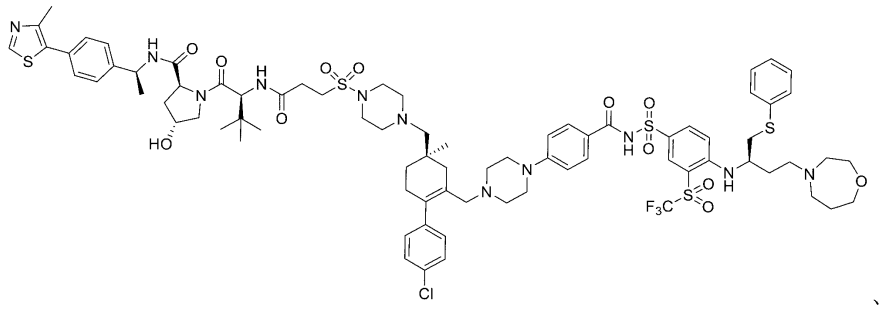
、

またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグである、実施形態１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

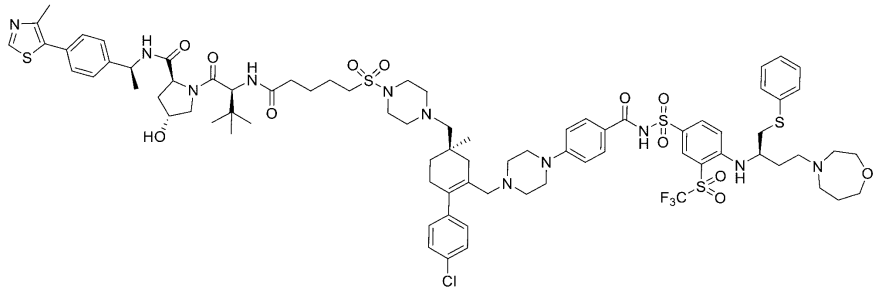
【０７６５】

３１．化合物が、

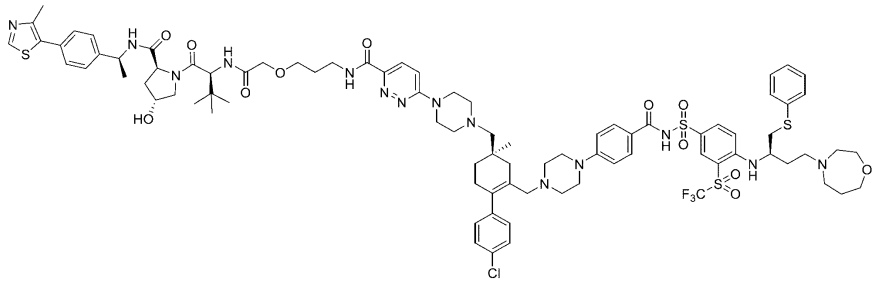
【表１３】



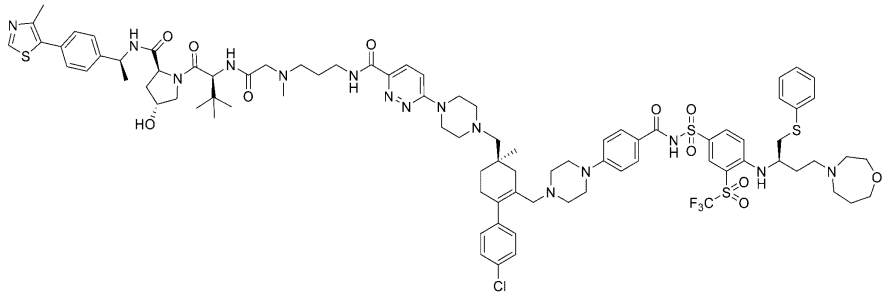
、



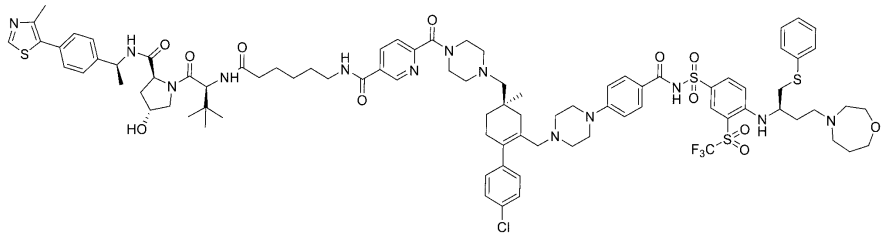
、



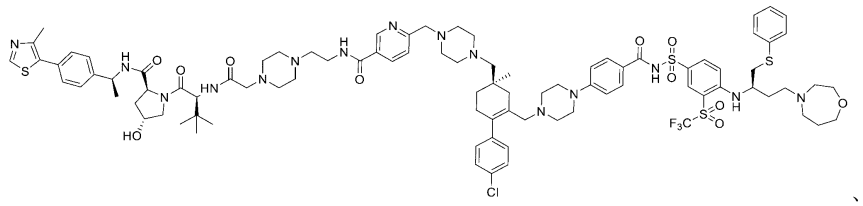
、

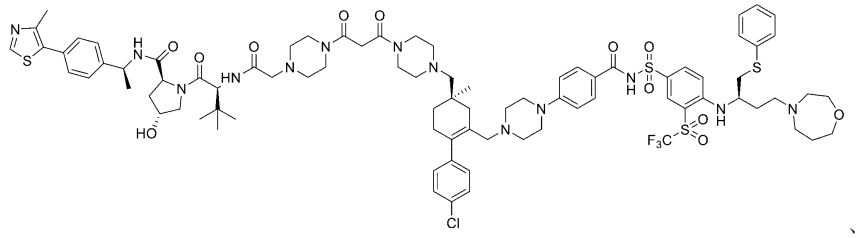


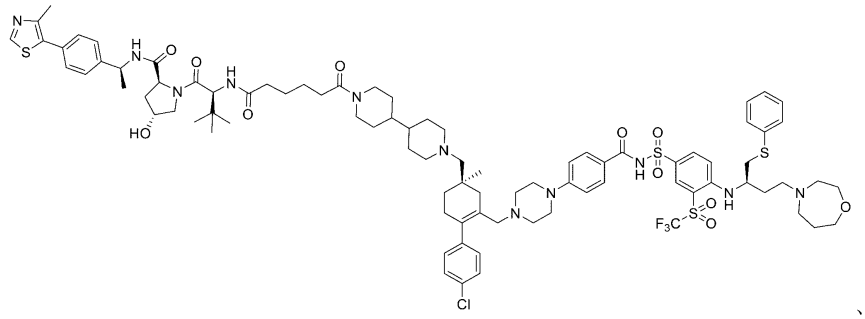
、

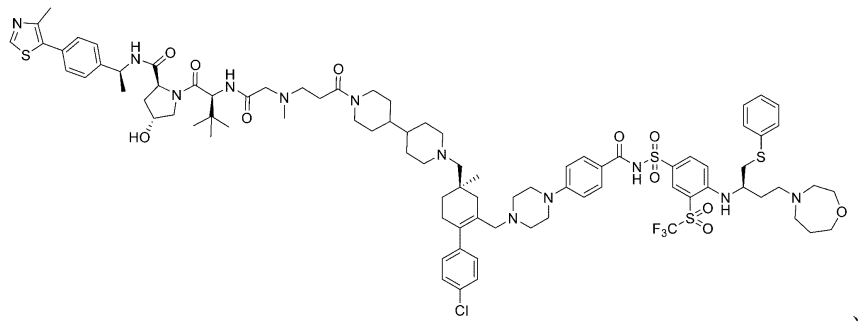


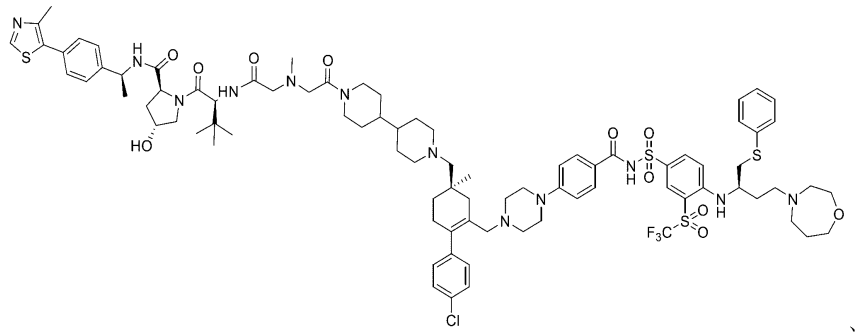
、

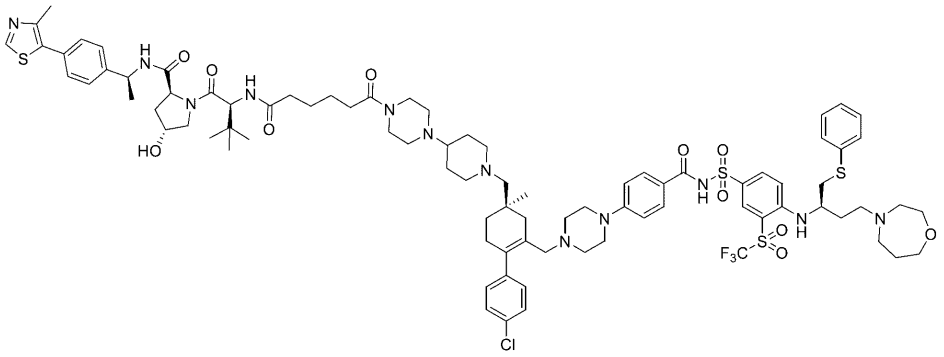




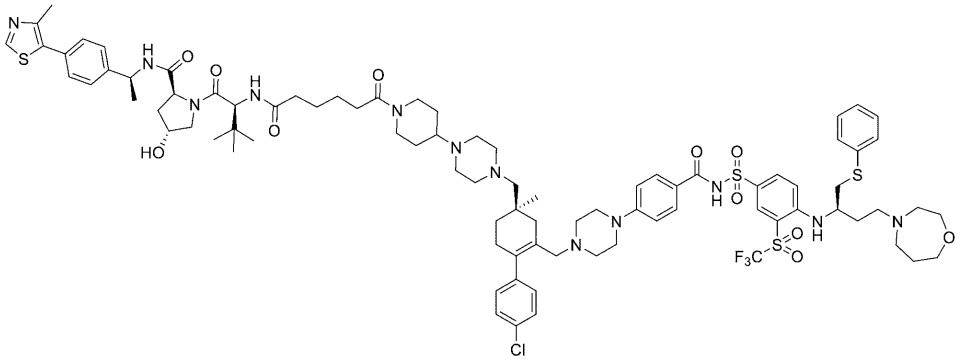








もしくは



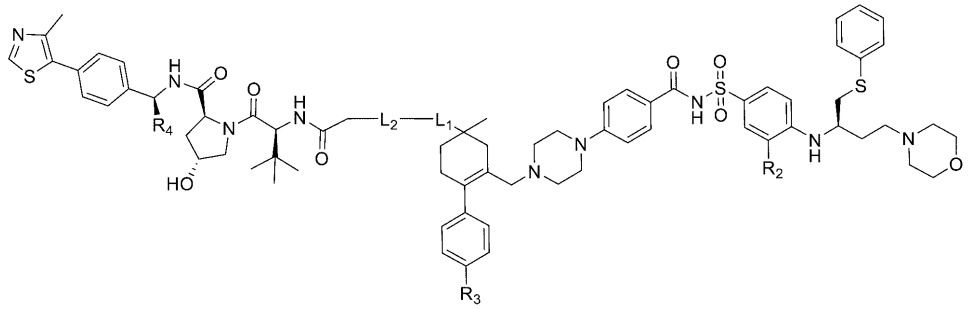
、

またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグである。

【０７６６】

３２．式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ：

【化２６０】



式（ＩＩ）、

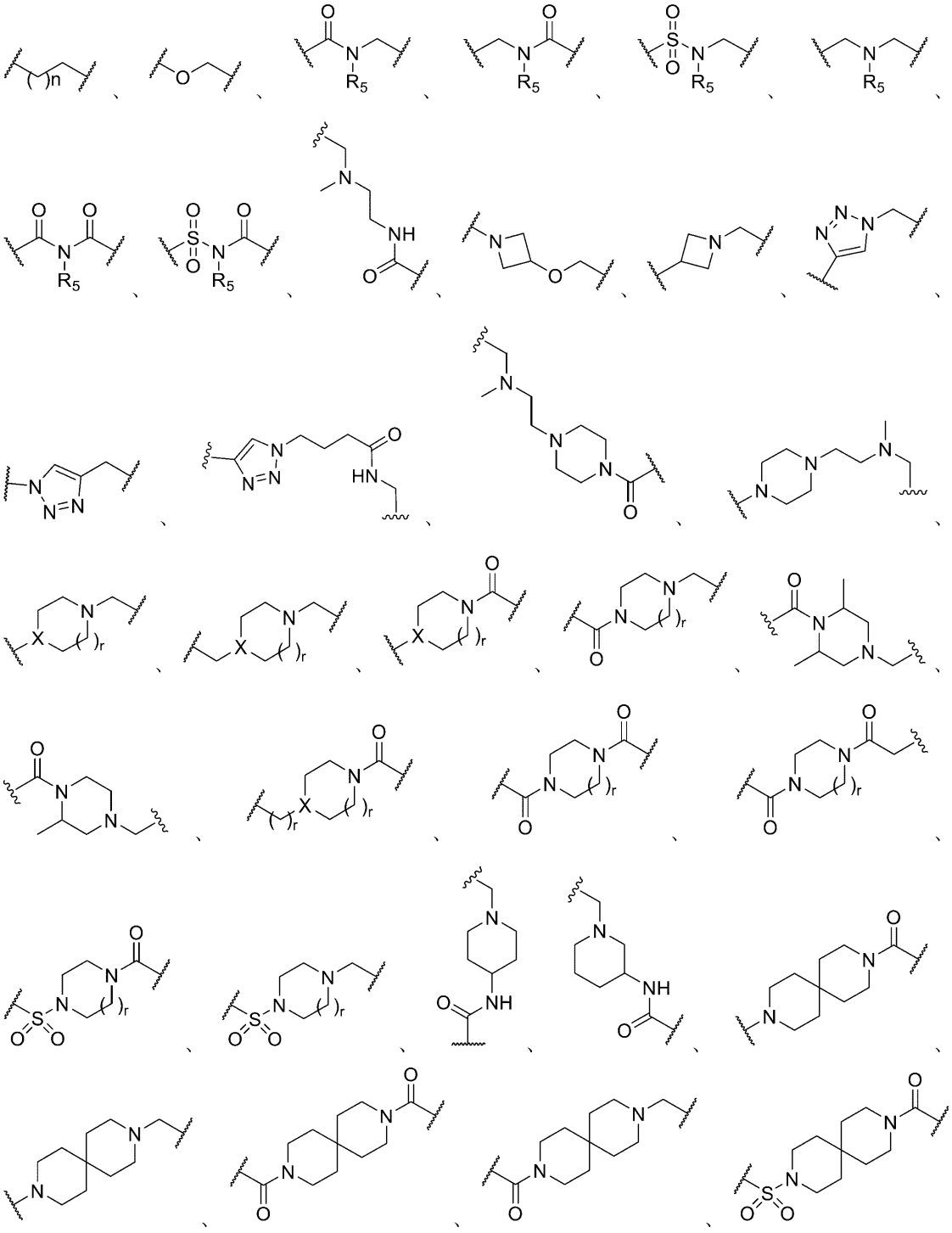
（式中、Ｒ２は、ＮＯ２、ＳＯ－２ＣＦ３またはＳＯ２ＣＦ２Ｃｌであり、

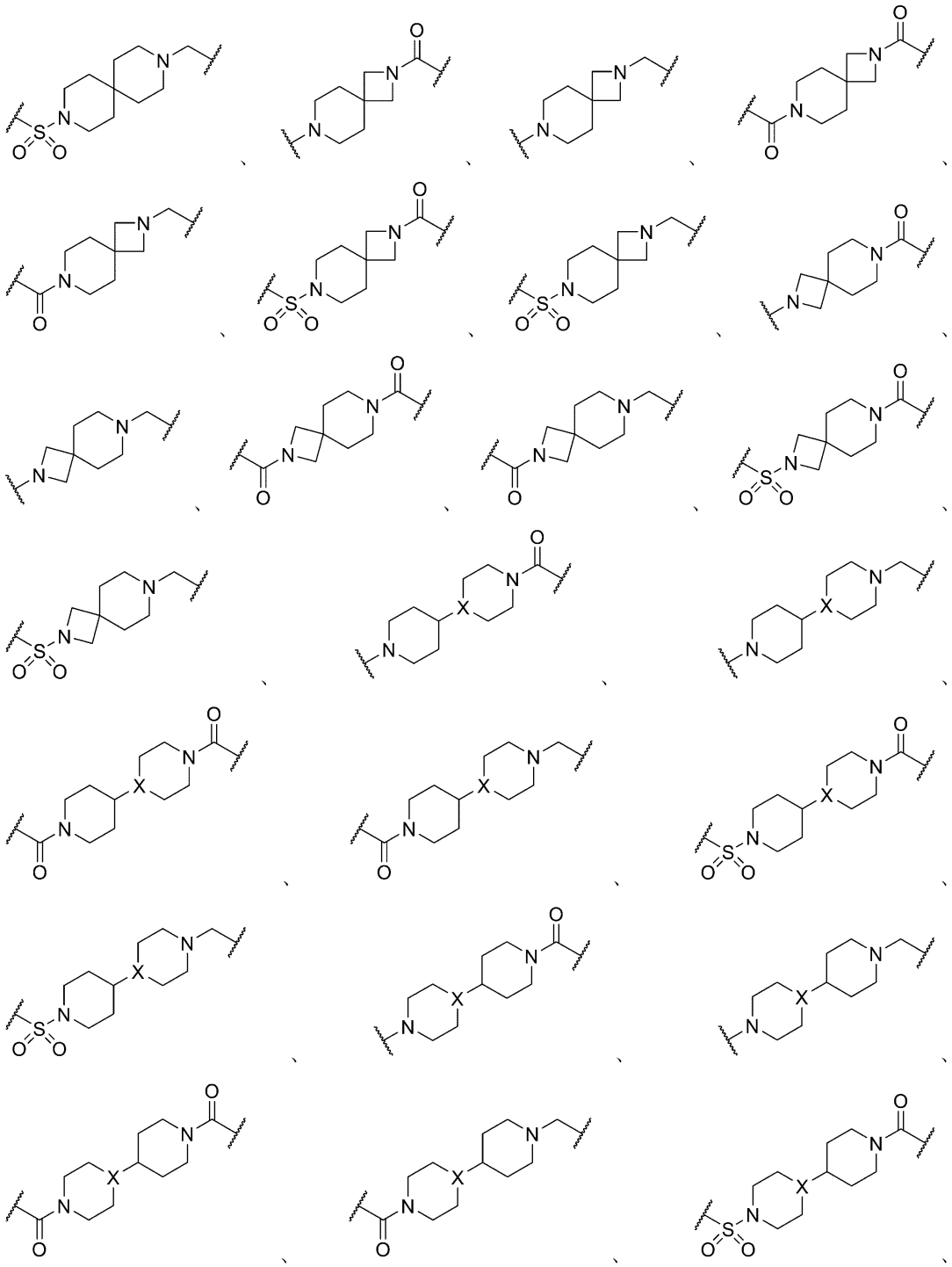
Ｒ３は、Ｃｌ、Ｆ、ＣＦ２Ｈ、ＣＦＨ２またはＣＦ３であり、

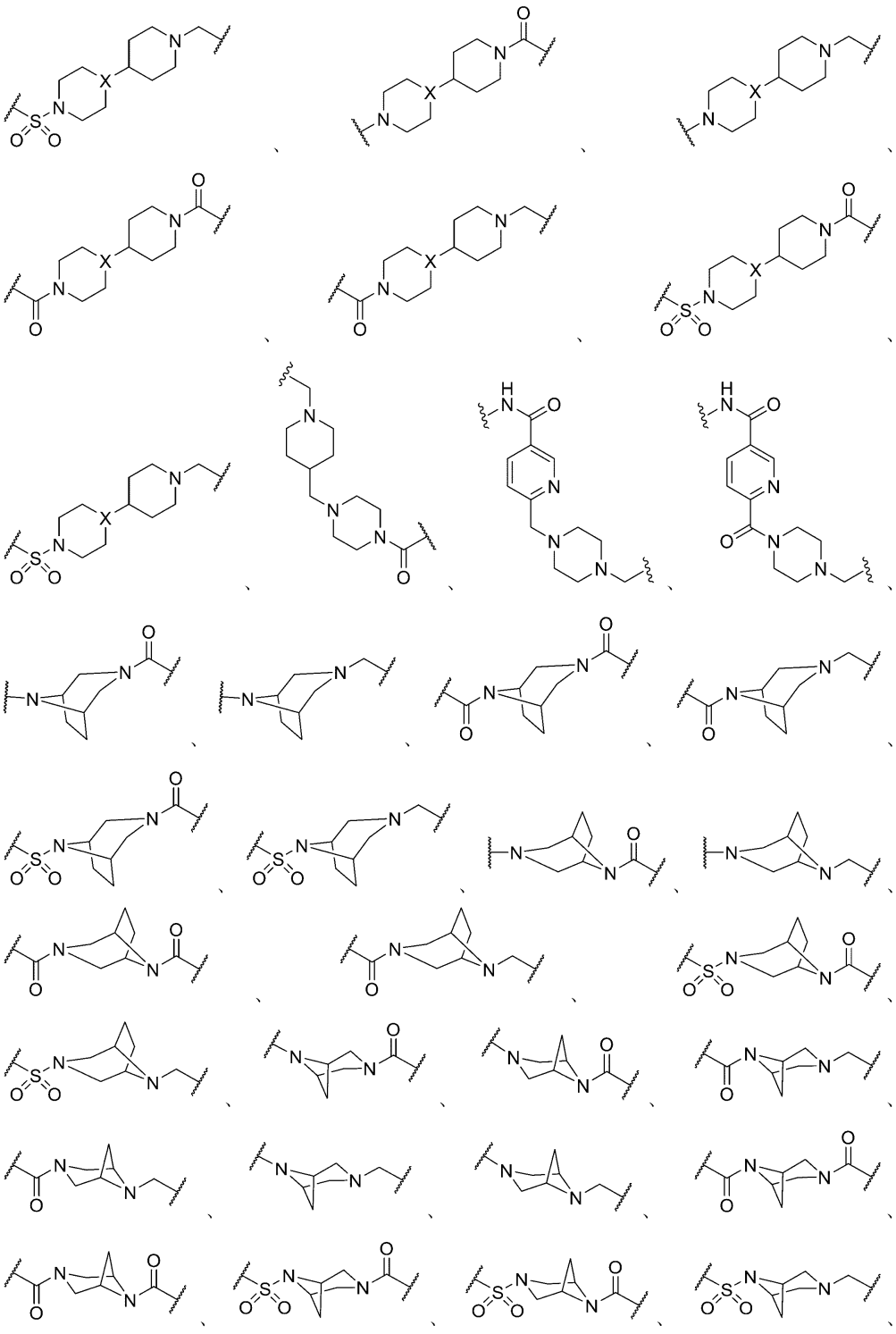
Ｒ４は、ＨまたはＣＨ３であり、

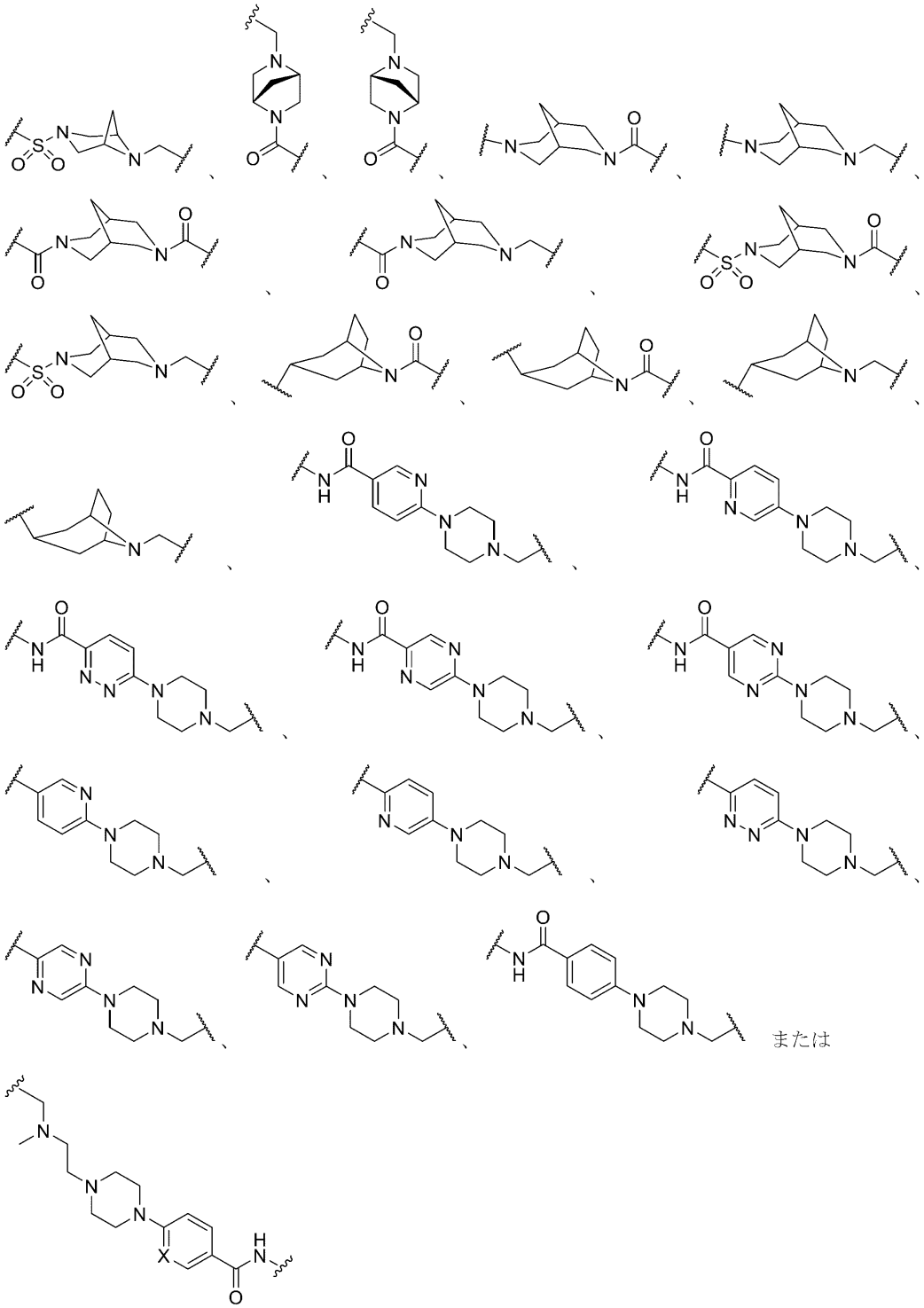
Ｌ１は、

【化２６１】







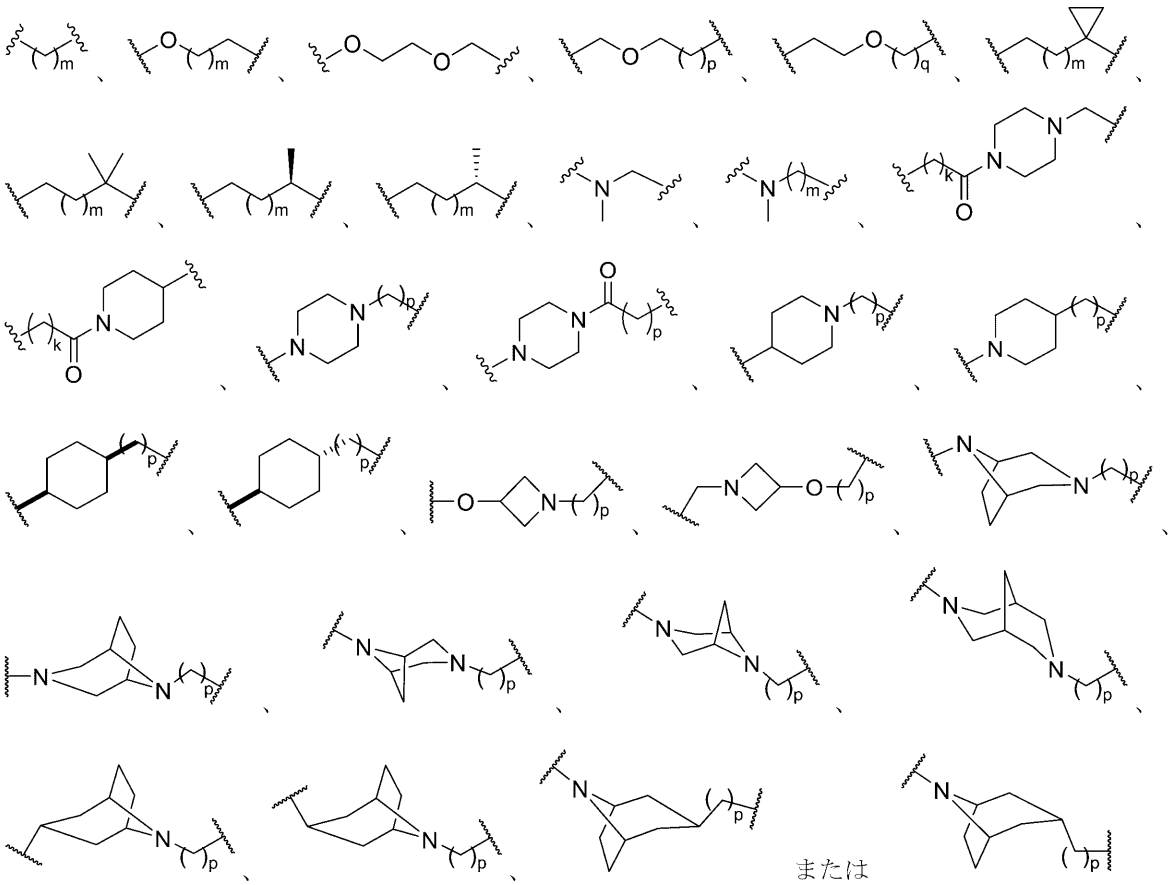


または

であり、

L_2は、結合、

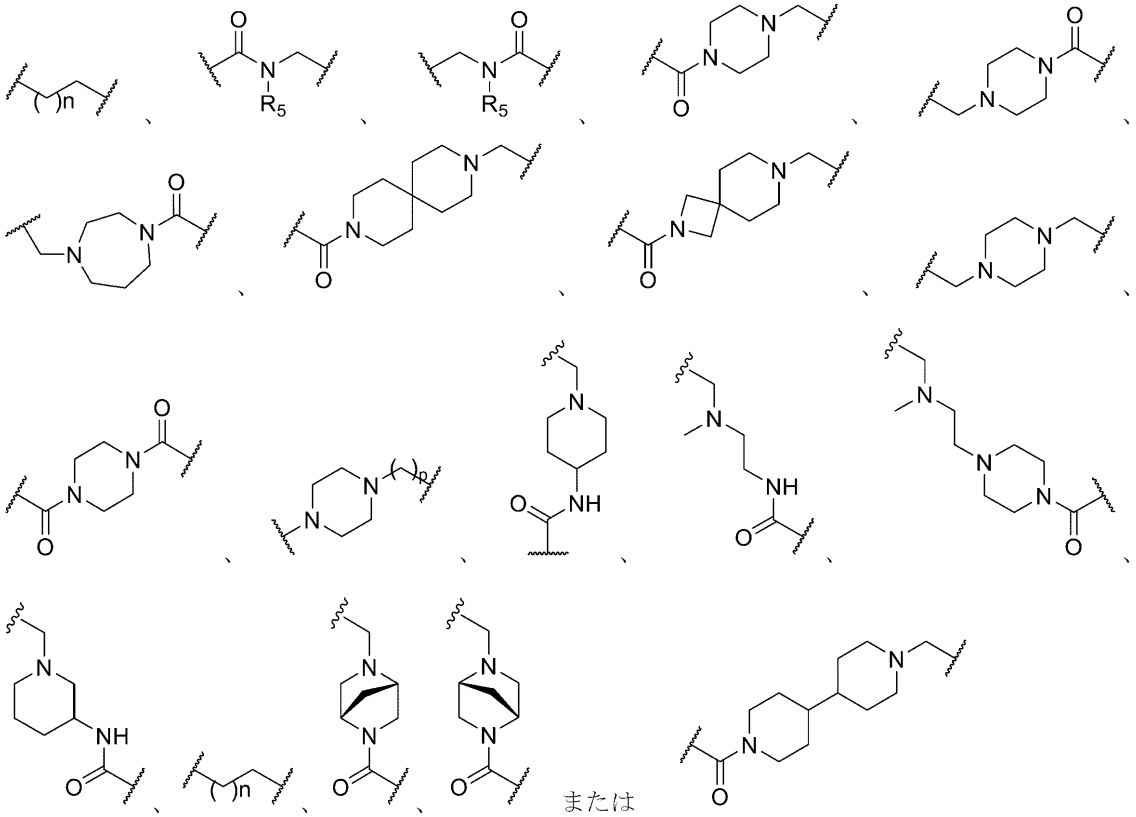
【化２６２】



または

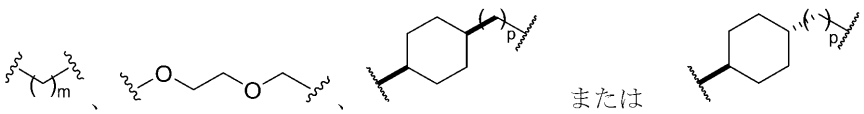
であり、
各Ｘは、独立して、ＣＨまたはＮであり、
各ｋは、独立して、０、１、２、３、４、５または６であり、
各ｍは、独立して、２、３、４、５、６または７であり、
各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０であり、
各ｐは、独立して、０、１、２、３または４であり、
各ｑは、独立して、１、２または３であり、
各ｒは、独立して、１または２であり、
R_5は、独立して、Ｈ、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルであり、
ただし、R_2が$SO-_2CF_3$であり、L_1が

【化２６３】



である場合、Ｌ２は結合、

【化２６４】

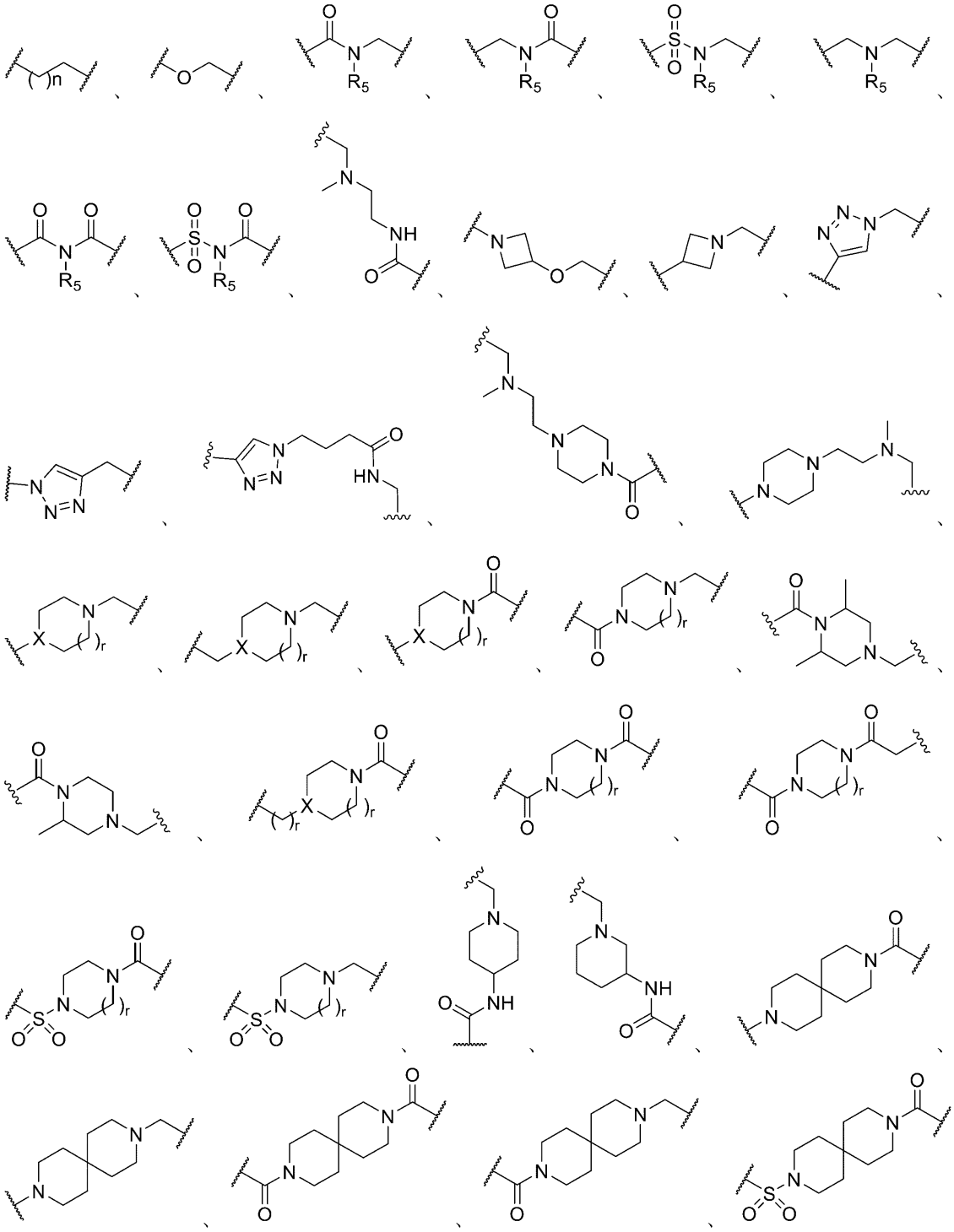


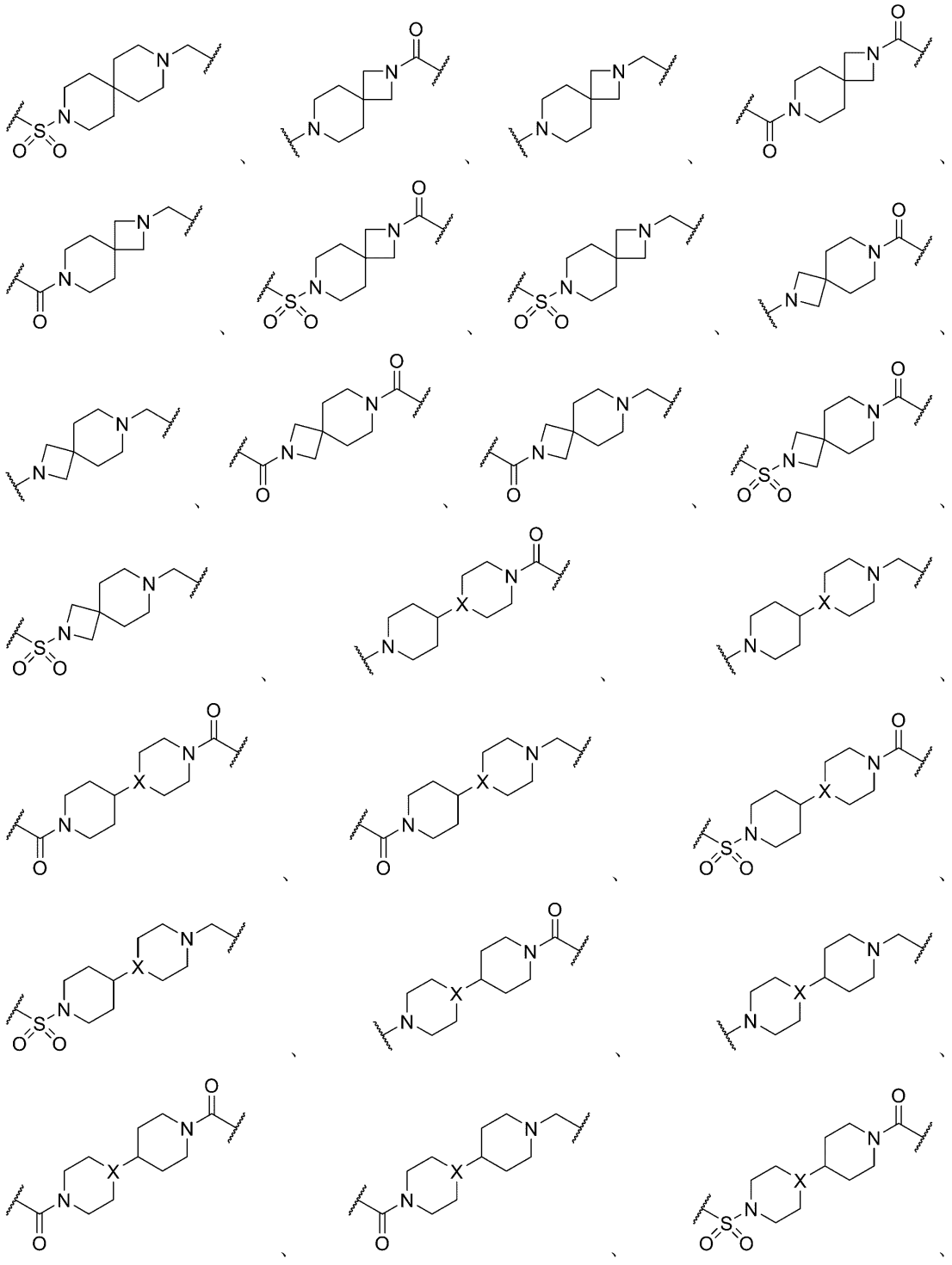
ではない）。

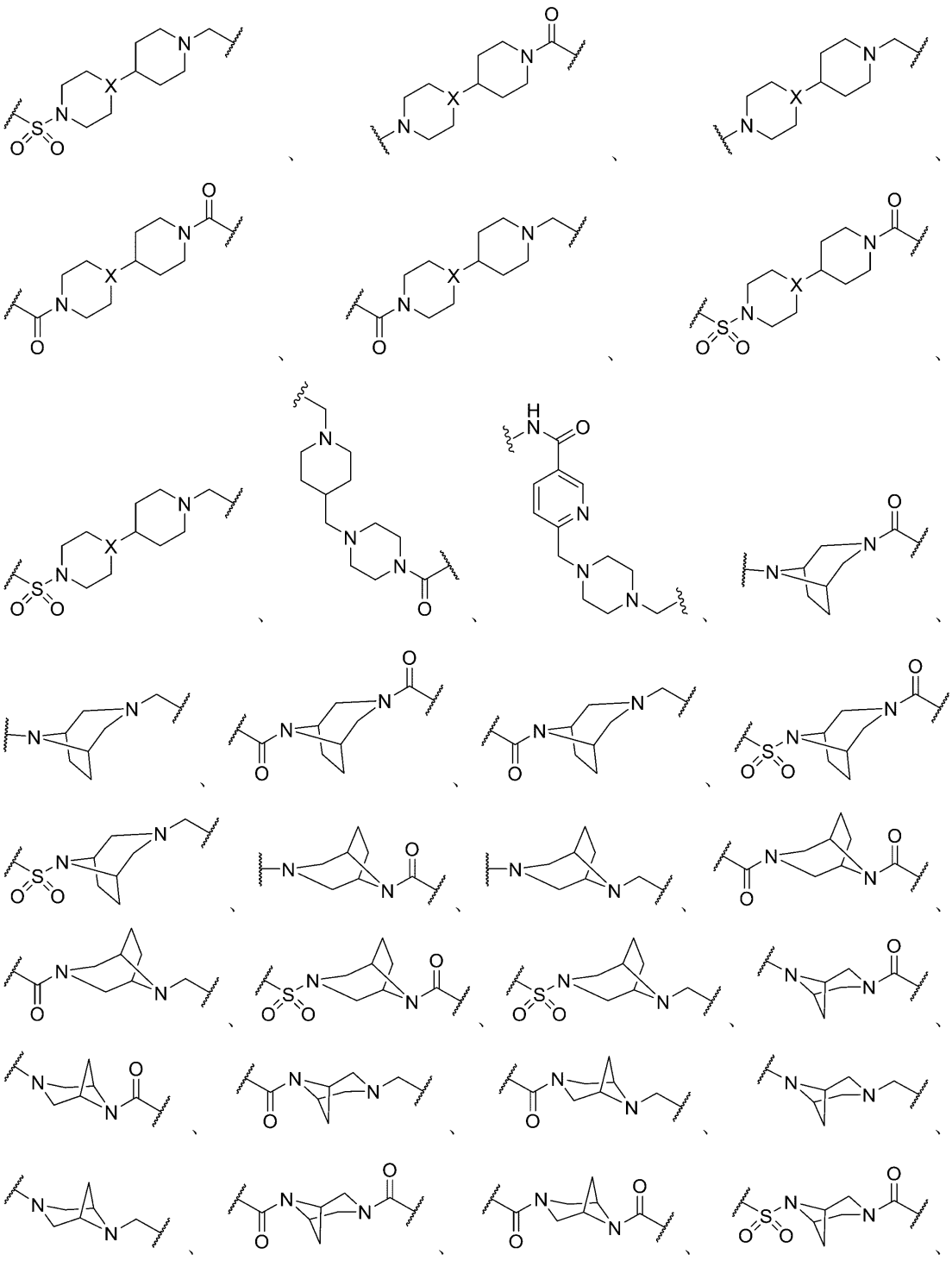
【０７６７】

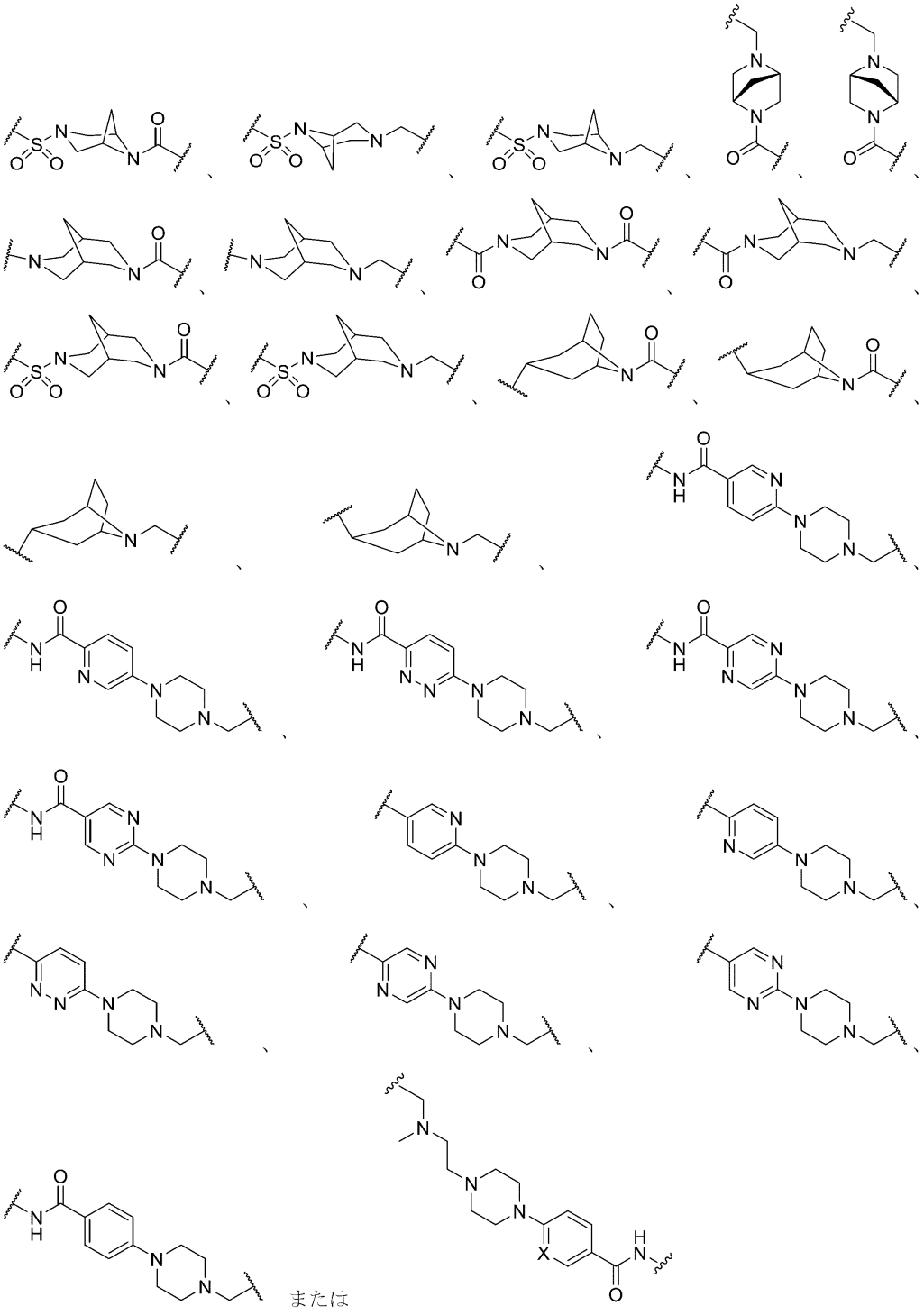
３３．Ｌ１が

【化２６５】



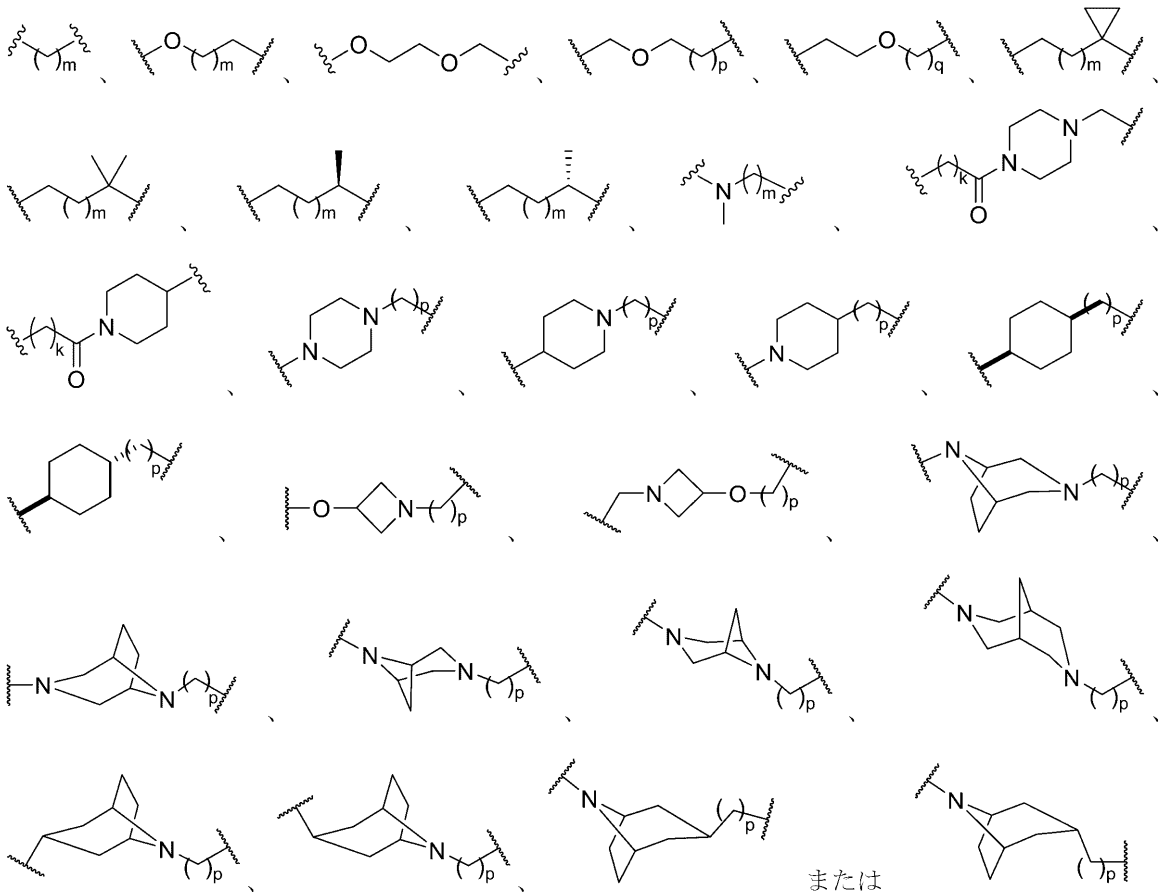






であり、
L_2が結合、

【化２６６】



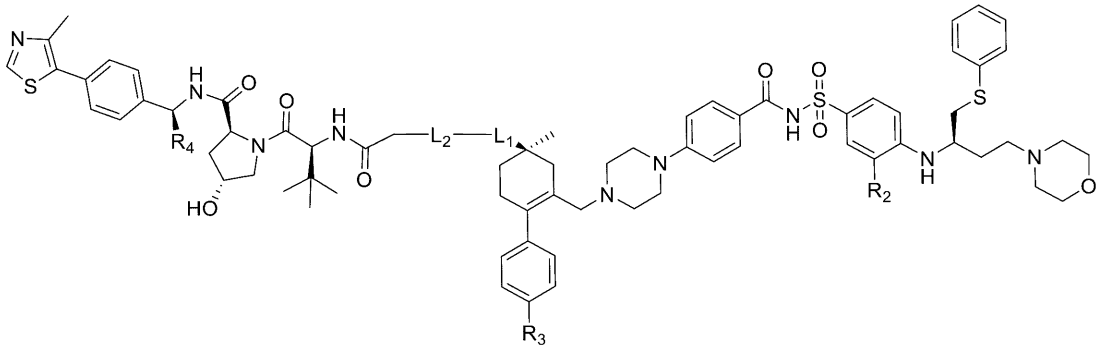
または

である、実施形態３２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７６８】

３４．化合物が、以下の式のものである、実施形態３２もしくは３３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ：

【化２６７】

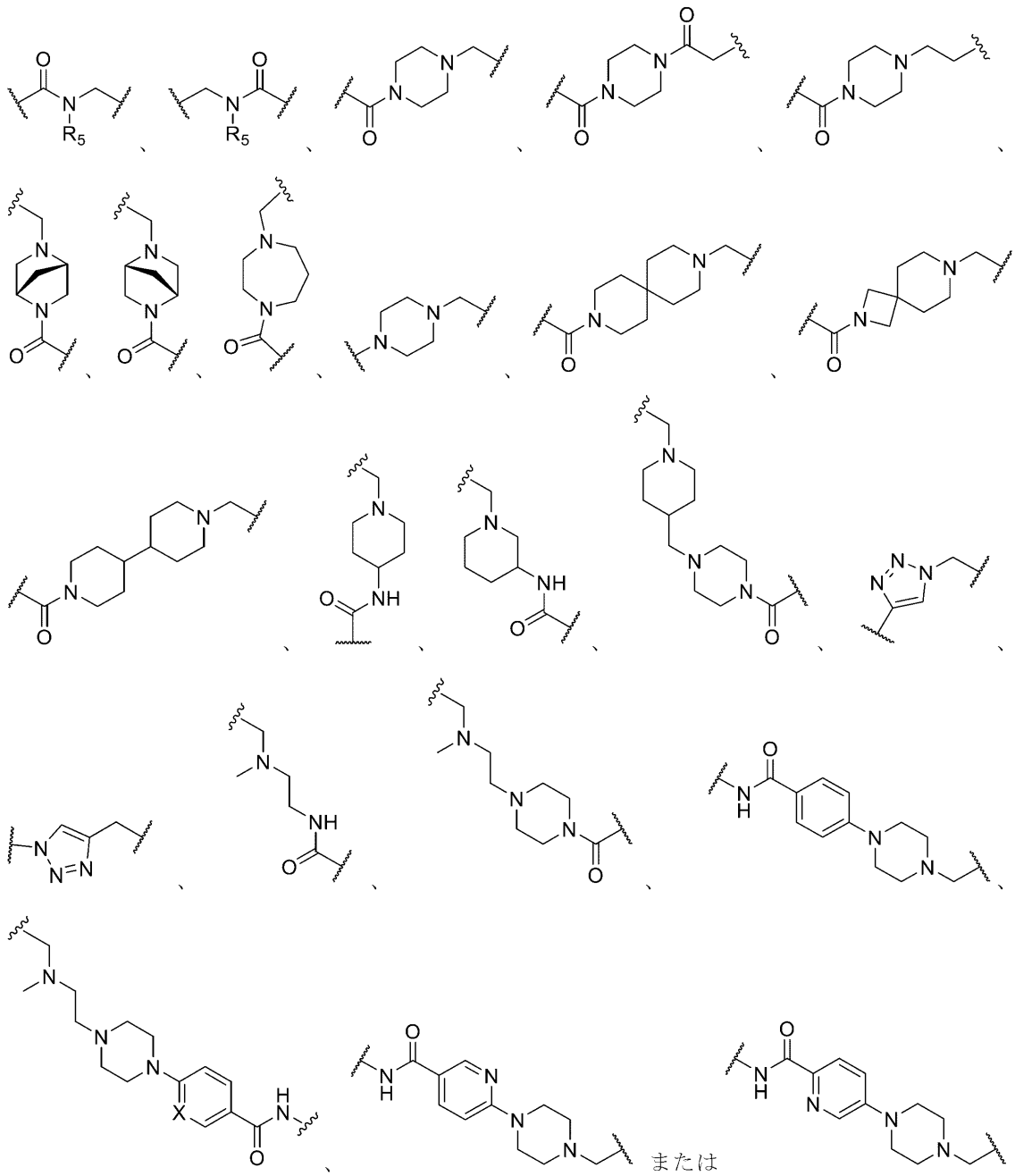


式（ＩＩ－Ａ）。

【０７６９】

３５．Ｌ１が

【化２６８】

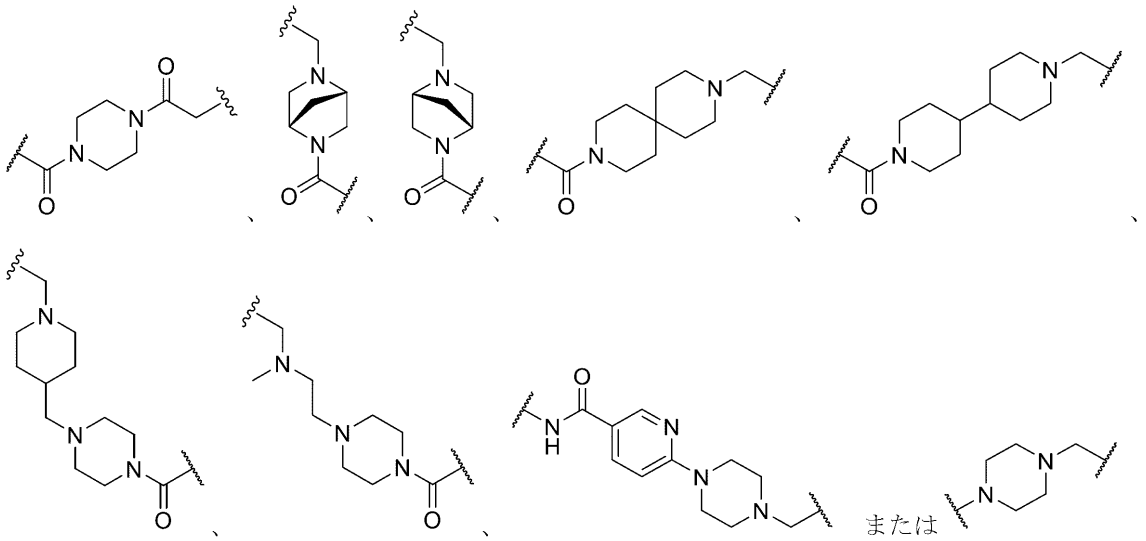


である、実施形態３２～３４のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７７０】

３６．Ｌ１が

【化２６９】

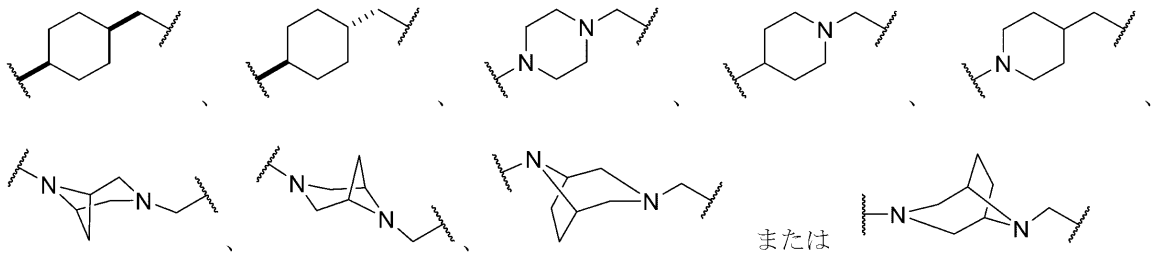


である、実施形態３５に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７７１】

３７．L_2が、

【化２７０】

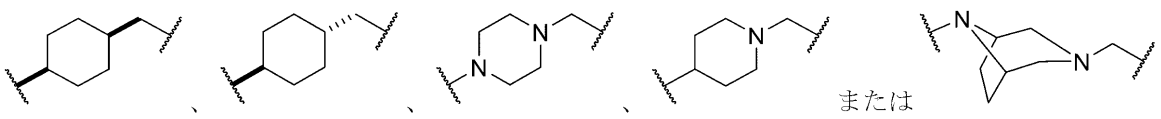


である、実施形態３２～３６のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７７２】

３８．L_2が

【化２７１】

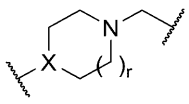


である、実施形態３７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７７３】

３９．L_1が

【化２７２】

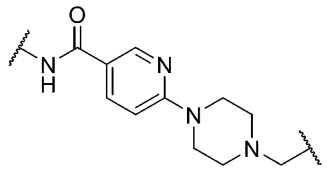


であり、ＸがＮであり、ｒが１である、実施形態３２～３４および３７もしくは３８のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７７４】

４０．Ｌ$_1$が

【化２７３】



であり、Ｌ$_2$が結合または

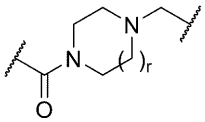
【化２７４】

である、実施形態３２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７７５】

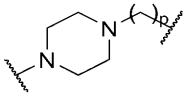
４１．Ｌ$_1$が

【化２７５】



であり、Ｌ$_2$が

【化２７６】



である、実施形態３２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７７６】

４２．Ｒ$_2$がＮＯ$_2$である、実施形態３２～４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７７７】

４３．Ｒ$_2$がＳＯ－$_2$ＣＦ$_3$である、実施形態３２～４１のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７７８】

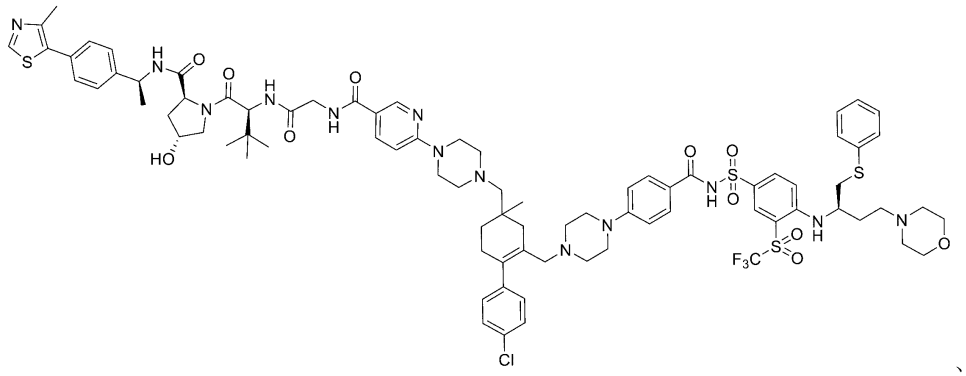
４４．Ｒ$_3$が、Ｆ、ＣｌまたはＣＦ$_3$である、実施形態３２～４３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７７９】

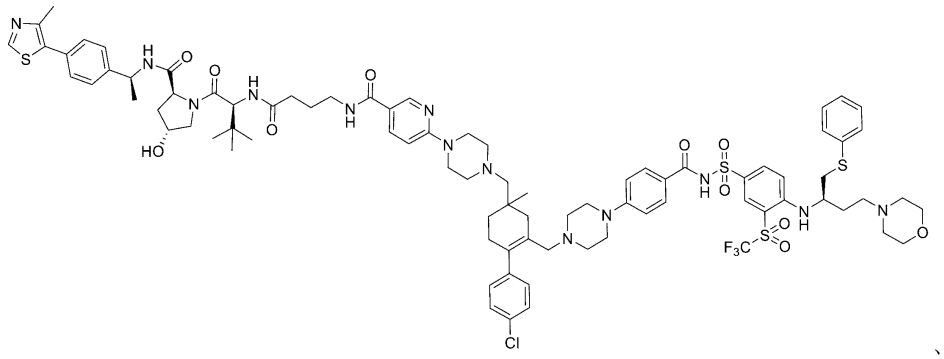
４５．Ｒ$_3$がＣｌである、実施形態４４に記載の化合物、またはその薬学的に許容され

る塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７８０】
４６．R_4がCH_3である、実施形態３２～４５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７８１】
４７．R_4がＨである、実施形態３２～４５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７８２】
４８．R_5がＨである、実施形態３２～４７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７８３】
４９．R_5が、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルである、実施形態３２～４７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７８４】
５０．R_5がCH_3である、実施形態４９に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７８５】
５１．ＸがＮである、実施形態３２～５０のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７８６】
５２．ＸがＣＨである、実施形態３２～５０のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７８７】
５３．ｒが１である、実施形態３２～５２のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７８８】
５４．ｒが２である、実施形態３２～５２のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。
【０７８９】
５５．化合物が、

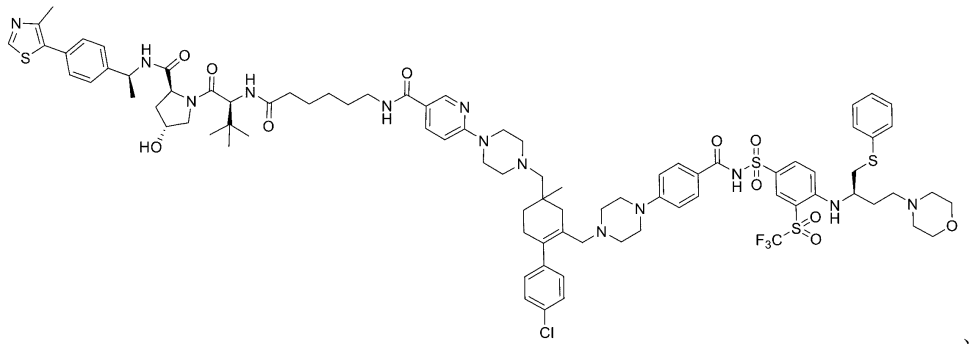
【表１４】



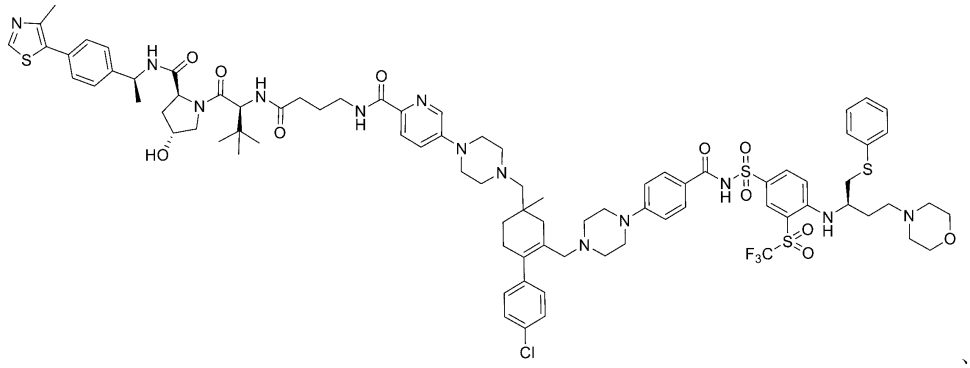
、



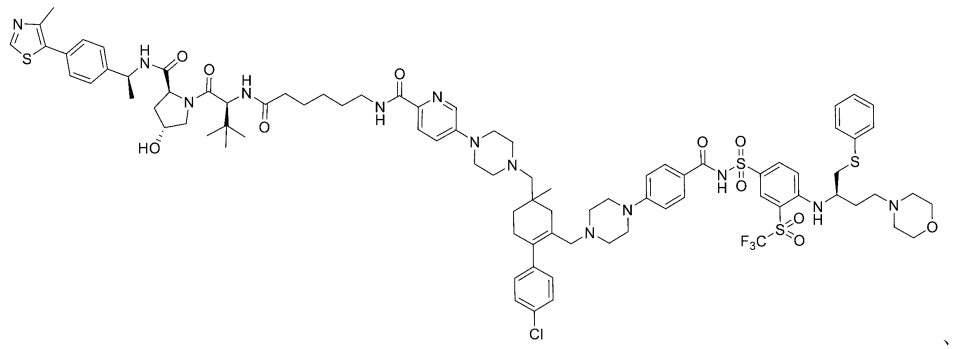
、

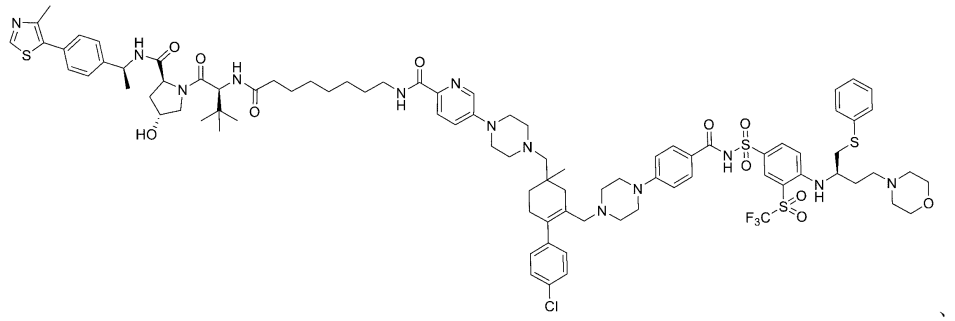


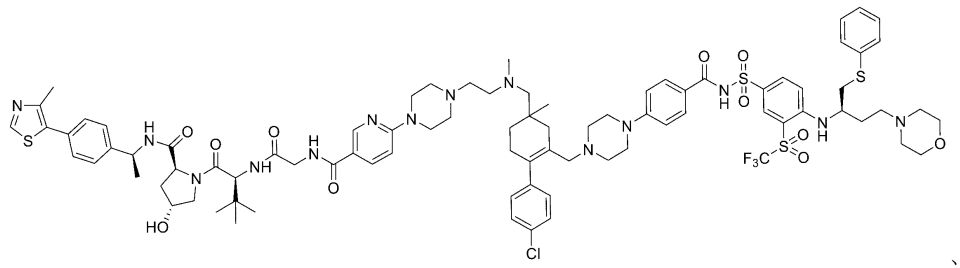
、

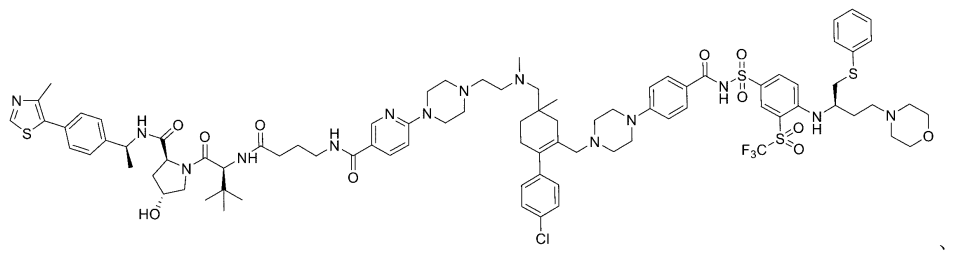


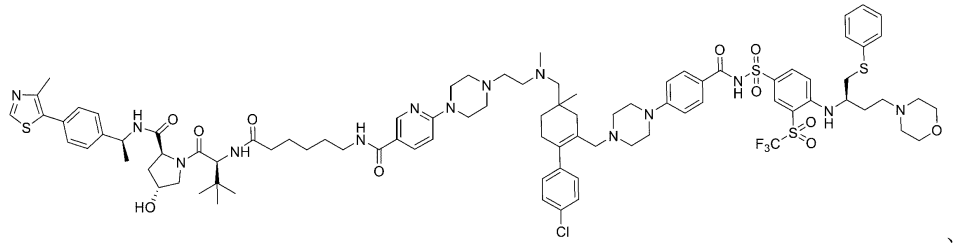
、

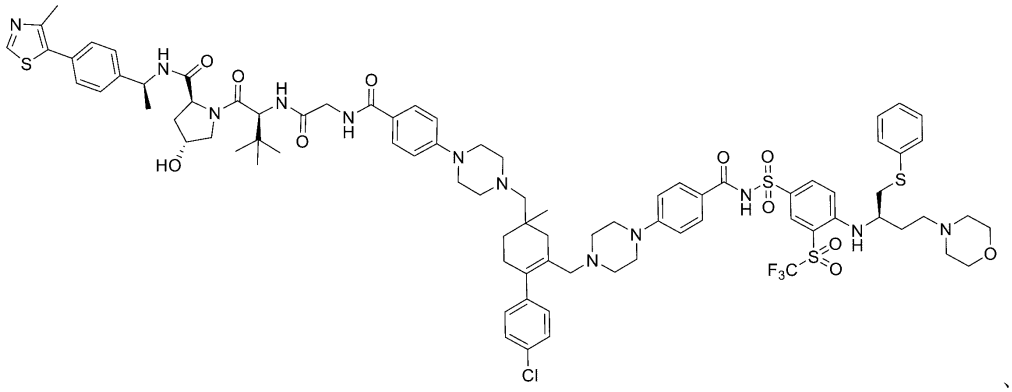


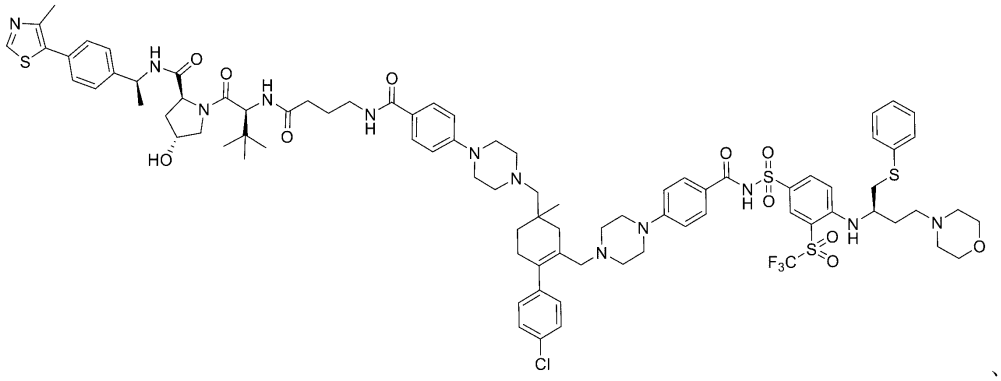


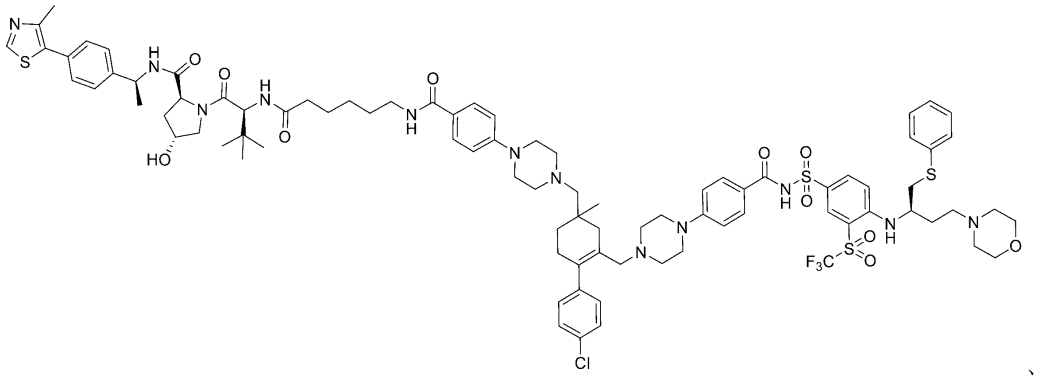


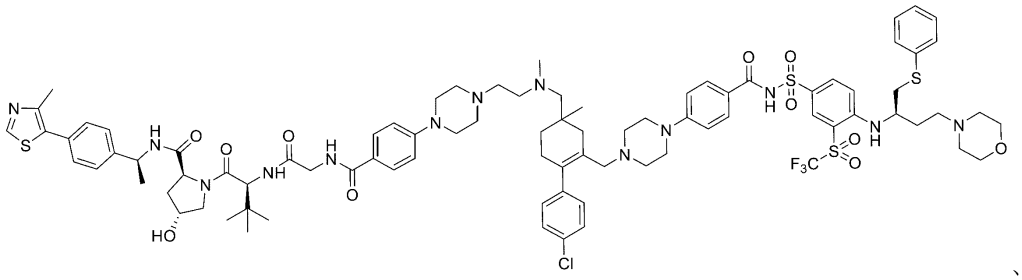


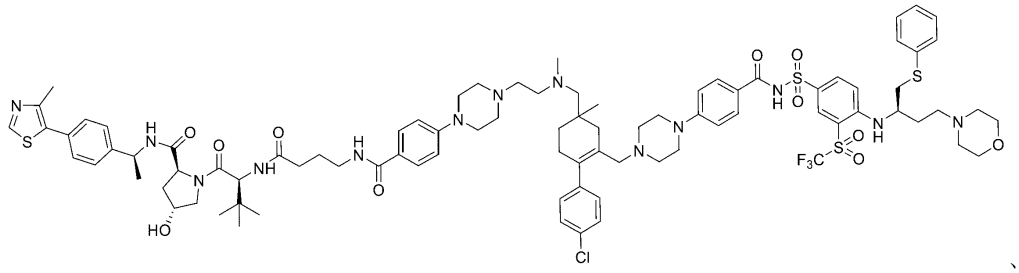


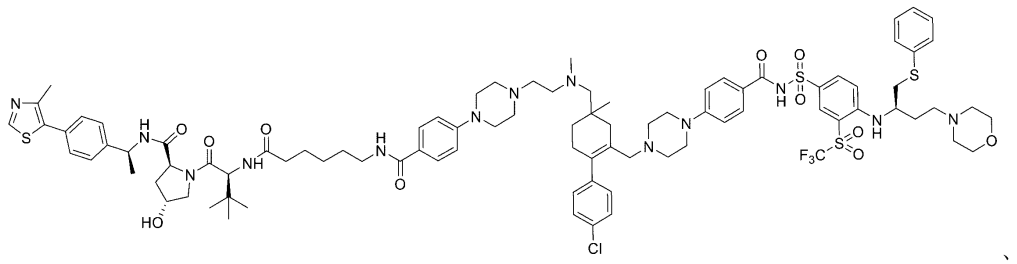


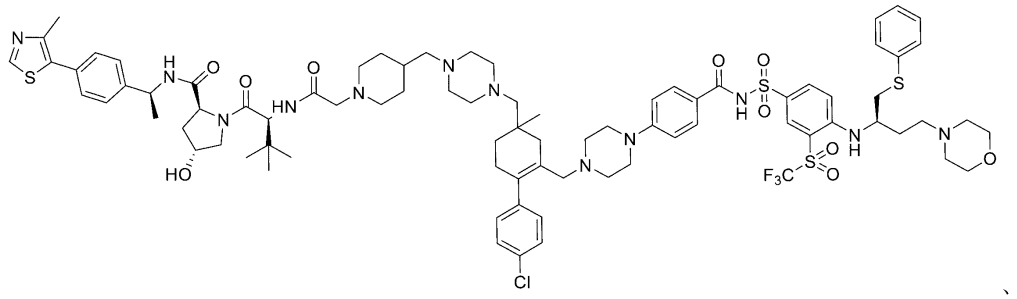


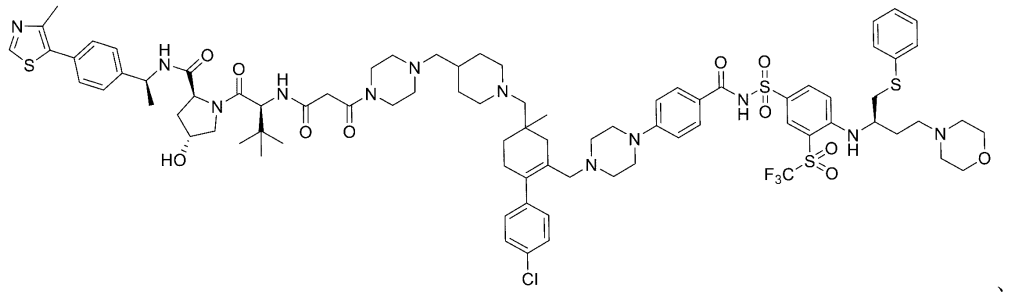


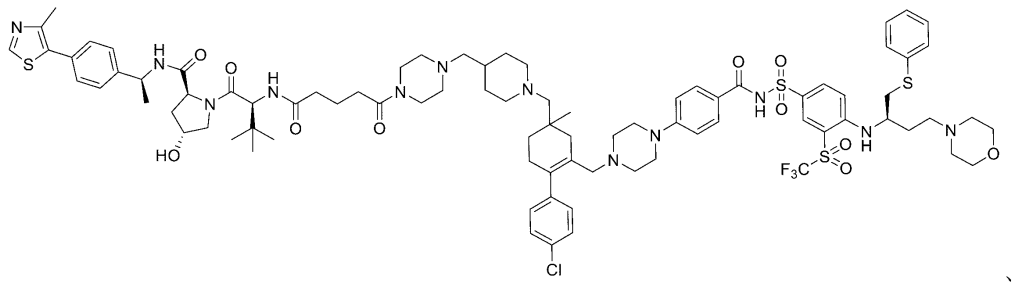


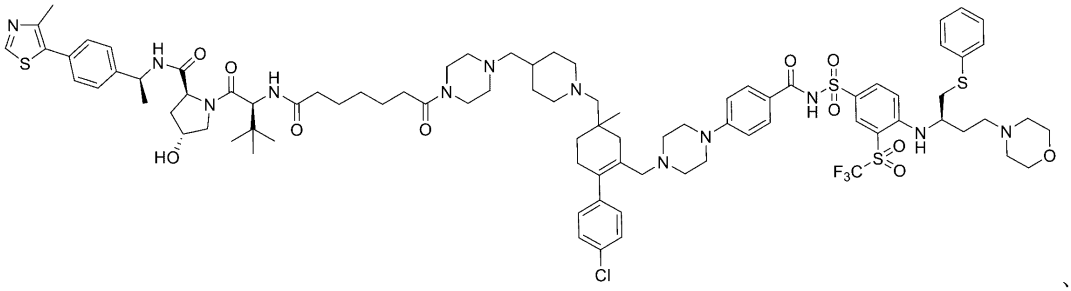


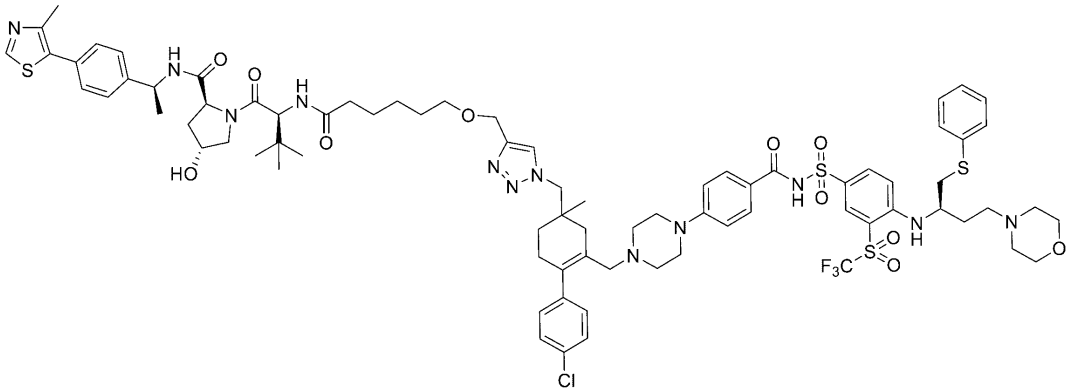


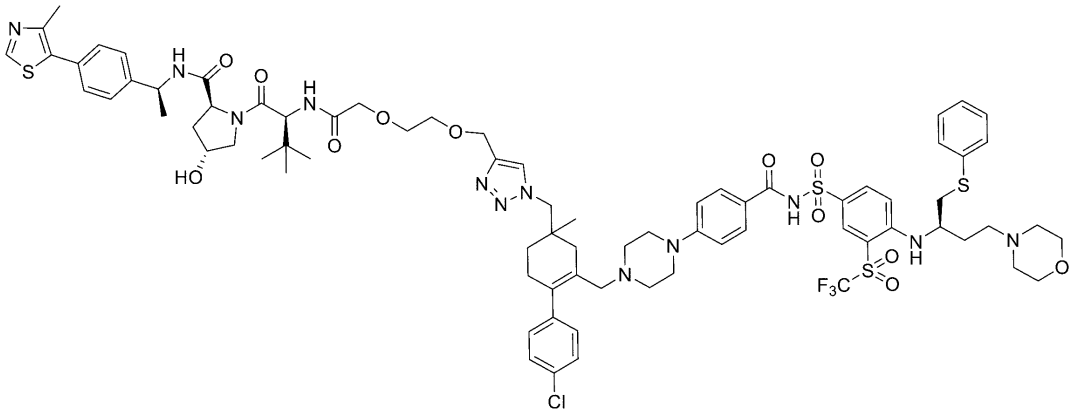


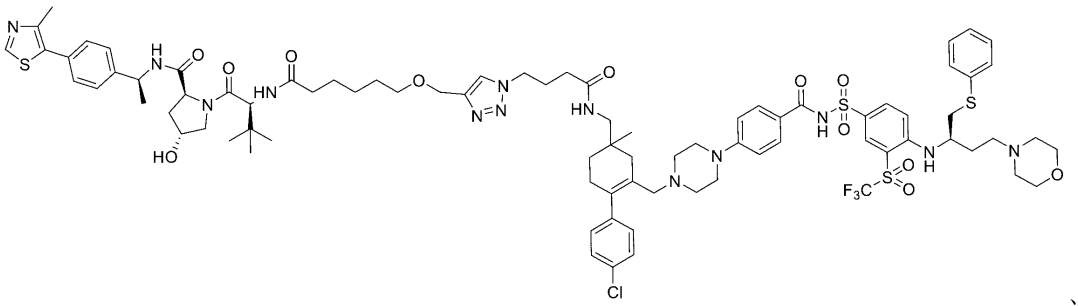


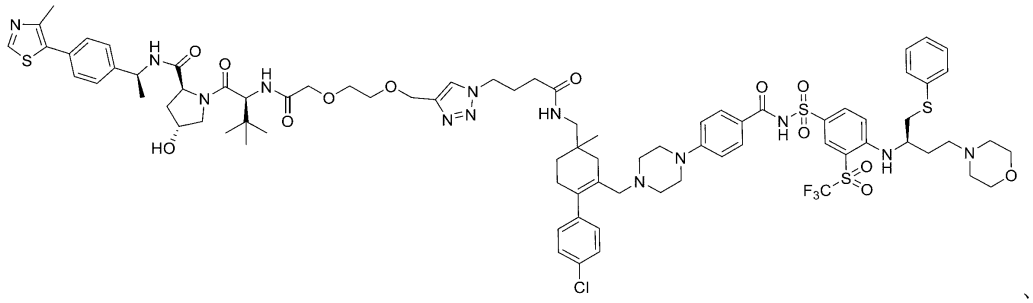




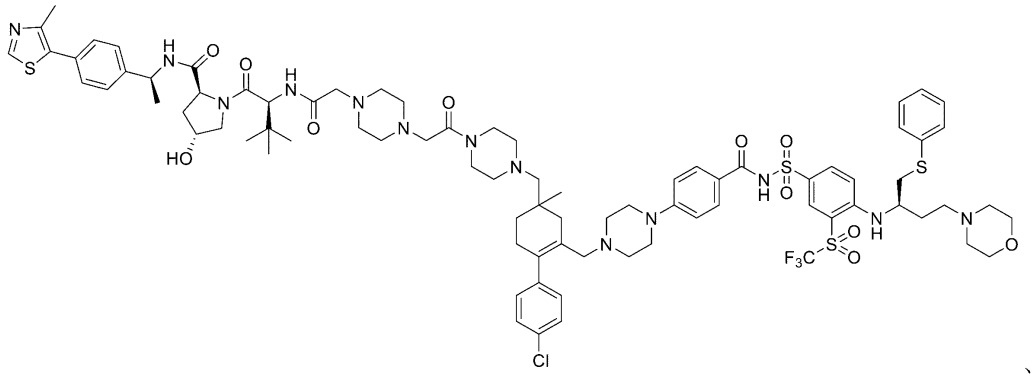




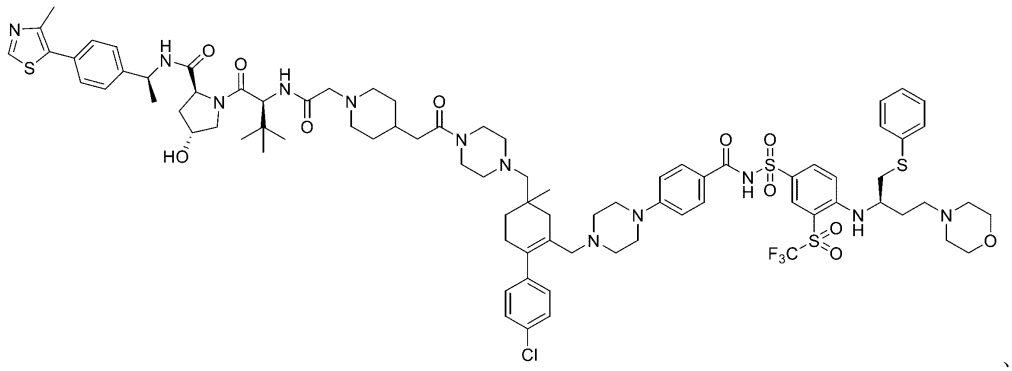




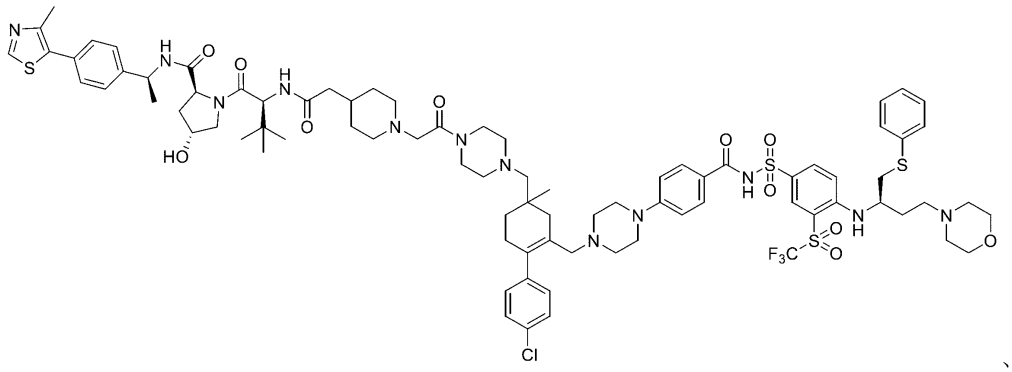
、



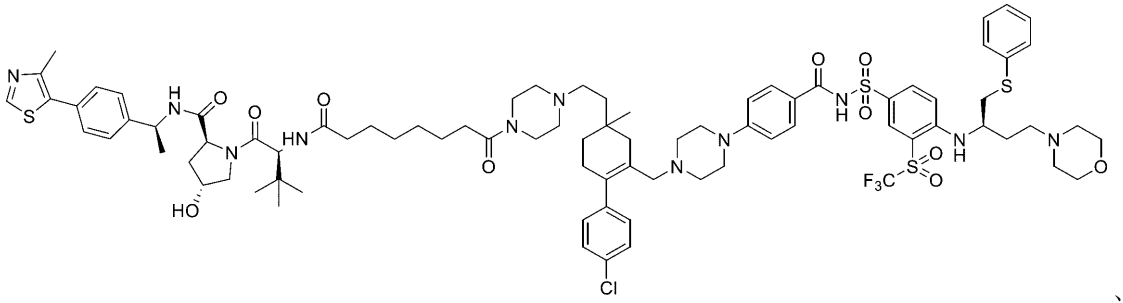
、



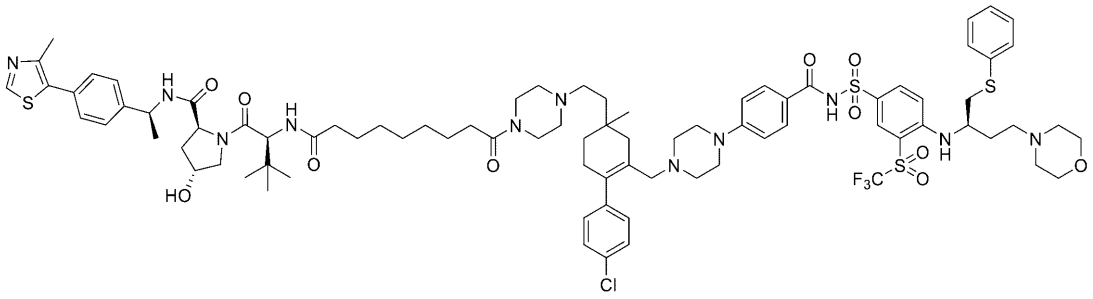
、



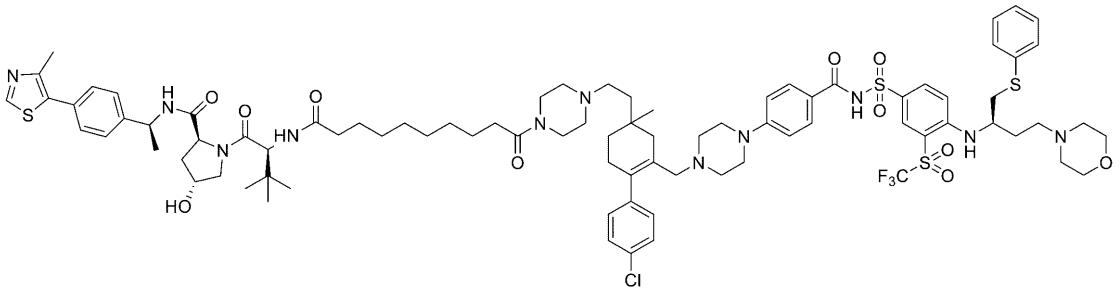
、



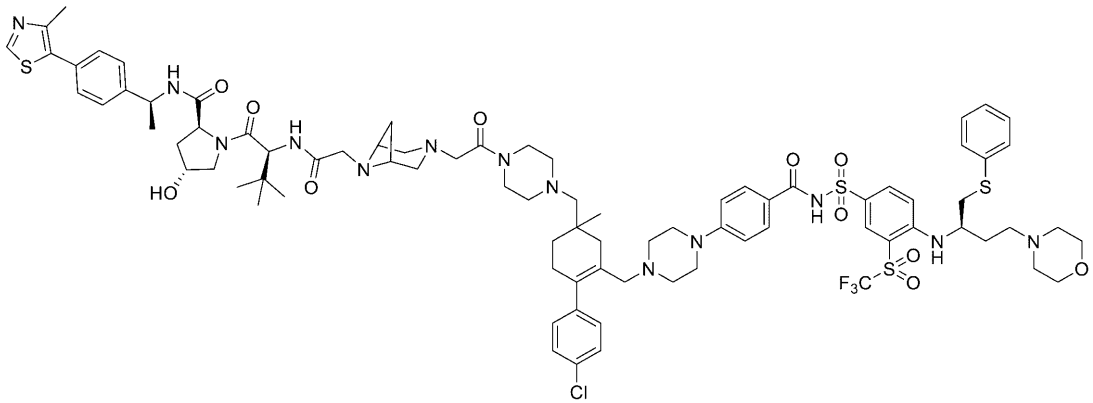
、



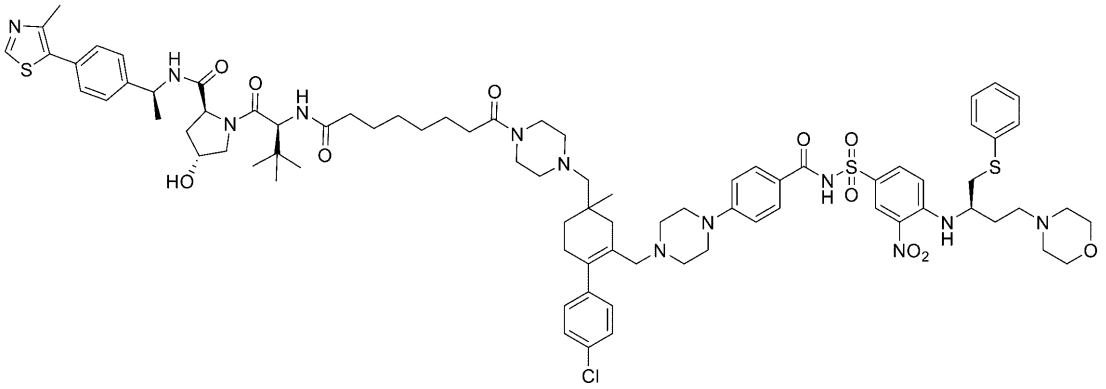
、



、



もしくは



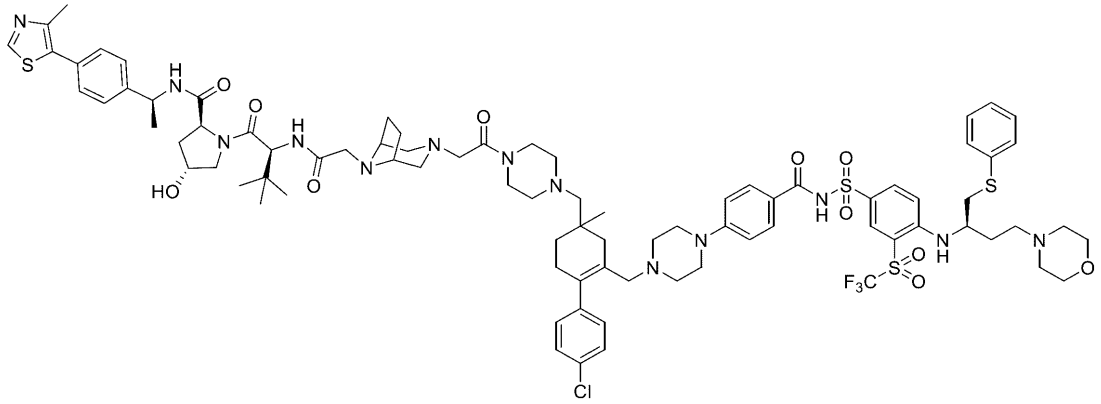
;

またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグである。

【０７９０】

５６．化合物が、

【化２７７】



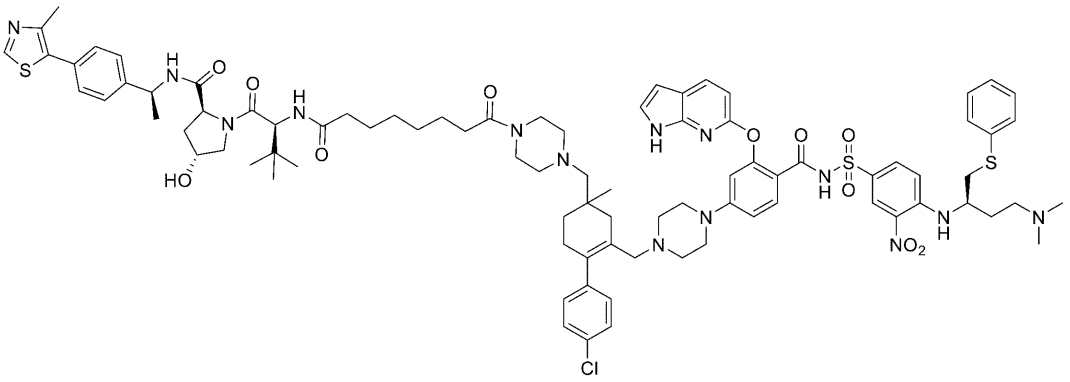
、

またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグである、実施形態３２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグ。

【０７９１】

５７．式：

【化２７８】



、

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【０７９２】
５８．実施形態１～５７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【０７９３】
５９．追加の薬剤をさらに含む、実施形態５８に記載の医薬組成物。
【０７９４】
６０．追加の薬剤が、抗癌剤である、実施形態５９に記載の医薬組成物。
【０７９５】
６１．抗癌剤が、アルキル化剤、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質、抗細胞骨格剤、トポイソメラーゼ阻害剤、抗ホルモン剤、標的治療剤、光線力学的治療剤またはそれらの組み合わせである、実施形態６０に記載の医薬組成物。
【０７９６】
６２．Ｂｃｌ－２タンパク質を分解する方法であって、有効量の実施形態１～５７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法。
【０７９７】
６３．化合物がインビトロで投与される、実施形態６２に記載の方法。
【０７９８】
６４．化合物がインビボで投与される、実施形態６２に記載の方法。
【０７９９】
６５．化合物を対象に投与することをさらに含む、実施形態６２に記載の方法。
【０８００】
６６．疾患または障害の処置を必要とする対象の疾患または障害を処置する方法であって、有効量の実施形態１～５７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法。
【０８０１】
６７．疾患または障害に罹患しているかまたは罹患しやすい対象を処置する方法であって、有効量の実施形態１～５７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む、方法。
【０８０２】
６８．疾患が癌である、実施形態６６または６７に記載の方法。
【０８０３】
６９．癌が固形腫瘍である、実施形態６８に記載の方法。
【０８０４】
７０．癌が慢性リンパ性白血病である、実施形態６８に記載の方法。
【０８０５】
７１．癌が急性リンパ芽球性白血病である、実施形態６８に記載の方法。
【０８０６】
７２．Ｂｃｌ－２媒介癌の処置を必要とする対象のＢｃｌ－２媒介癌を処置する方法であって、有効量の実施形態１～５７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含み、化合物の血小板毒性が、他のＢｃｌ－２阻害剤の血小板毒性よりも低い、方法。
【０８０７】
７３．Ｂｃｌ－２媒介癌に罹患しているかまたは罹患しやすい対象を処置する方法であって、有効量の実施形態１～５７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含み、化合物の血小板毒性が、他のＢｃｌ－２阻害剤の血小板毒性よりも低い、方法。
【０８０８】
７４．Ｂｃｌ－２媒介癌が、慢性リンパ性白血病である、実施形態７２または７３に記

載の方法。
【０８０９】
７５．Ｂｃｌ－２媒介癌が、固形腫瘍である、実施形態７２または７３に記載の方法。
【０８１０】
７６．Ｂｃｌ－２媒介癌が、小細胞肺癌である、実施形態７５に記載の方法。
【０８１１】
７７．他のＢｃｌ－２阻害剤が、ベネトクラックスまたはＡＢＴ－２６３である、実施形態７２～７６のいずれか１つに記載の方法。
【０８１２】
７８．Ｂｃｌ－２媒介癌の処置を必要とする対象のＢｃｌ－２媒介癌を処置する方法であって、有効量の実施形態１～５７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含み、化合物の抗癌活性（IC_{50}）に対するヒト血小板毒性（IC_{50}）の比が１より大きい、方法。
【０８１３】
７９．Ｂｃｌ－２媒介癌に罹患しているかまたは罹患しやすい対象を処置する方法であって、有効量の実施形態１～５７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含み、化合物の抗癌活性（IC_{50}）に対するヒト血小板毒性（IC_{50}）の比が１より大きい、方法。
【０８１４】
８０．Ｂｃｌ－２媒介癌が、慢性リンパ性白血病である、実施形態７８または７９に記載の方法。
【０８１５】
８１．Ｂｃｌ－２媒介癌が、固形腫瘍である、実施形態７８または７９に記載の方法。
【０８１６】
８２．Ｂｃｌ－２媒介癌が、小細胞肺癌である、実施形態８１に記載の方法。
【０８１７】
８３．抗癌活性が、ＭＯＬＴ－４細胞において測定される、実施形態７８～８２のいずれか１つに記載の方法。
【０８１８】
８４．抗癌活性が、ＲＳ４細胞において測定される、実施形態７８～８２のいずれか１つに記載の方法。
【０８１９】
８５．抗癌活性が、ＲＳ４細胞よりもＭＯＬＴ－４細胞において高い、実施形態７８～８４のいずれか１つに記載の方法。
【０８２０】
８６．抗癌活性が、ＭＯＬＴ－４細胞よりもＲＳ４細胞において高い、実施形態７８～８４のいずれか１つに記載の方法。
【０８２１】
８７．比が、２．５よりも大きいか、５よりも大きいか、１０よりも大きいか、２０よりも大きいか、４０よりも大きいか、６０よりも大きいか、８０よりも大きいか、１００よりも大きいか、１５０よりも大きいか、２００よりも大きいか、２５０よりも大きいか、３００よりも大きいか、３５０よりも大きいか、４００よりも大きいか、４５０よりも大きいか、または５００よりも大きい、実施形態７８～８６のいずれか１つに記載の方法。
【０８２２】
８８．対象が哺乳動物である、実施形態６５～８７のいずれか１つに記載の方法。
【０８２３】
８９．対象がヒトである、実施形態８８に記載の方法。

【図面】

【図１－１】

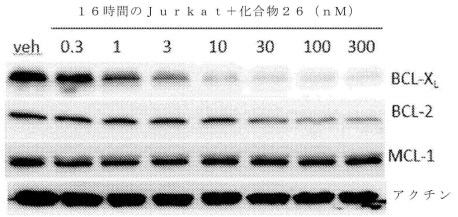


図１Ａ

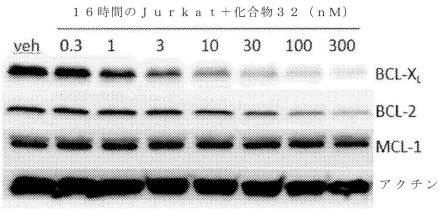


図１Ｂ

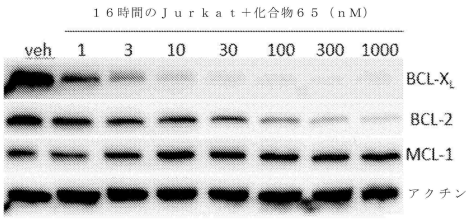


図１Ｃ

【図１－２】

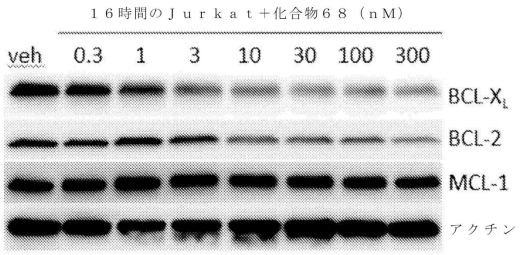


図１Ｄ

【図２】

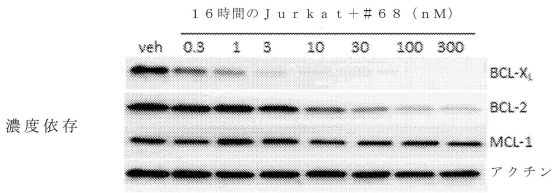


図２Ａ

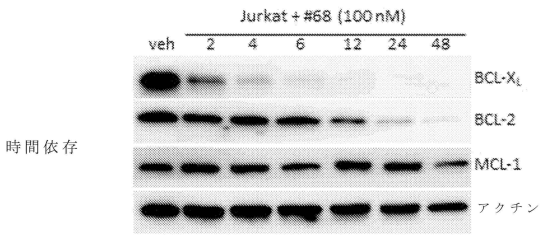


図２Ｂ

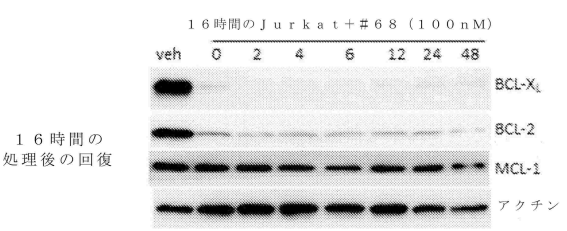


図２Ｃ

【図３】

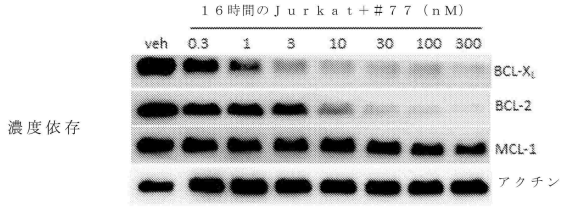


図３Ａ

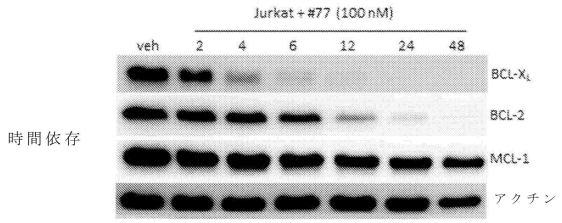


図３Ｂ

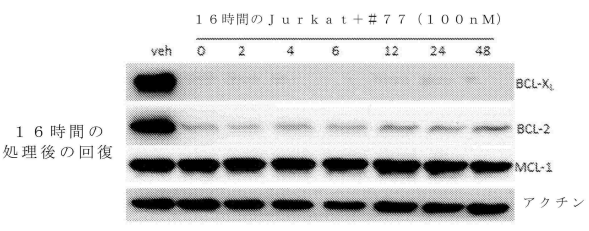
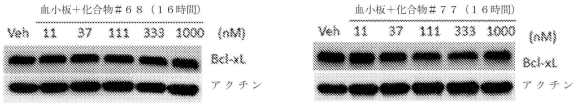


図３Ｃ

【図４】



【図５】

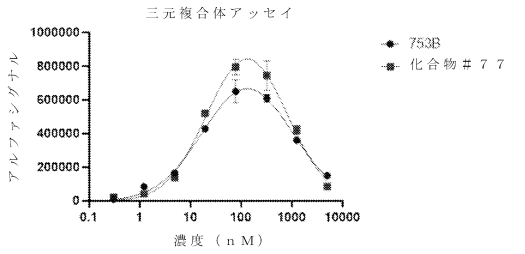
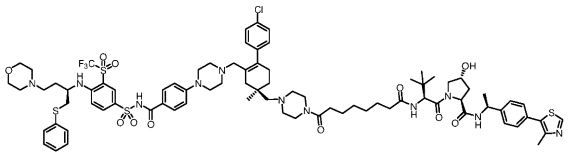


図５Ａ



753B

図５Ｂ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/052228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/12 C07D417/14 C07D471/04 C07D491/10 C07D498/08
A61P35/00 A61K31/427
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/163823 A2 (UNIV FLORIDA [US]) 13 August 2020 (2020-08-13) the whole document	1-89
A	ZHANG PEIYI ET AL: "PROTACs are effective in addressing the platelet toxicity associated with BCL-XL inhibitors", EXPLORATION OF TARGETED ANTI-TUMOR THERAPY, vol. 1, no. 4, 31 August 2020 (2020-08-31), pages 259-272, XP055881209, DOI: 10.37349/etat.2020.00017 figure 2	1-89
X,P	US 2022/117206 A1 (PI LIYA [US] ET AL) 21 April 2022 (2022-04-21) page 6, compound 753B	32-89

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 March 2023	15/03/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Schuemacher, Anne

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/052228

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020163823 A2	13-08-2020	AU 2020218367 A1	12-08-2021
		CA 3127501 A1	13-08-2020
		CN 113660937 A	16-11-2021
		EP 3920923 A2	15-12-2021
		JP 2022520061 A	28-03-2022
		KR 20210137025 A	17-11-2021
		US 2022169628 A1	02-06-2022
		WO 2020163823 A2	13-08-2020
US 2022117206 A1	21-04-2022	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/437(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/437	
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人　100191086
弁理士　高橋 香元
(72)発明者　チョン，ガンロン
アメリカ合衆国，フロリダ州 ３２６１１，ゲインズビル，２２３ グリンター ホール
(72)発明者　チョウ，ダオホン
アメリカ合衆国，フロリダ州 ３２６１１，ゲインズビル，２２３ グリンター ホール
(72)発明者　フー，ワンイ
アメリカ合衆国，フロリダ州 ３２６１１，ゲインズビル，２２３ グリンター ホール
(72)発明者　ツムリ，ディネシュ
アメリカ合衆国，フロリダ州 ３２６１１，ゲインズビル，２２３ グリンター ホール
(72)発明者　チャン，ペイイー
アメリカ合衆国，フロリダ州 ３２６１１，ゲインズビル，２２３ グリンター ホール
(72)発明者　パル，プラティック
アメリカ合衆国，フロリダ州 ３２６１１，ゲインズビル，２２３ グリンター ホール
(72)発明者　リュウ，ドンウェン
アメリカ合衆国，フロリダ州 ３２６１１，ゲインズビル，２２３ グリンター ホール
(72)発明者　ユァン，ヤーシャー
アメリカ合衆国，フロリダ州 ３２６１１，ゲインズビル，２２３ グリンター ホール

Ｆターム（参考）　4C084　AA02 AA19 BA14 BA23 BA32 CA59 NA05 NA14 ZA591 ZA592 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272
4C086　AA01 AA02 BC73 CB05 MA02 MA04 NA05 ZA59 ZB26 ZB27
4H045　AA10 AA30 BA12 EA28 FA20 GA21