(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7387630号
(P7387630)

(45)発行日　令和5年11月28日(2023.11.28)

(24)登録日　令和5年11月17日(2023.11.17)

(51)国際特許分類		FI		
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14	CSP
C07D 487/08	*(2006.01)*	C07D	487/08	
A61K 31/501	*(2006.01)*	A61K	31/501	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111

請求項の数　26　（全251頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-554235(P2020-554235)
(86)(22)出願日　平成31年4月26日(2019.4.26)
(65)公表番号　特表2021-520372(P2021-520372A)
(43)公表日　令和3年8月19日(2021.8.19)
(86)国際出願番号　PCT/IB2019/053443
(87)国際公開番号　WO2019/207538
(87)国際公開日　令和1年10月31日(2019.10.31)
審査請求日　令和4年4月25日(2022.4.25)
(31)優先権主張番号　201841015818
(32)優先日　平成30年4月26日(2018.4.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
インド(IN)

(73)特許権者　512332149
オーリジーン オンコロジー リミテッド
インド国， カルナータカ， バンガロール ５６０ １００， ホスール ロード，エレクトロニック シティ フェース ＩＩ， ケーアイエーディービー インダストリアル エリア， ３９－４０番
(74)代理人　100082072
弁理士　清原 義博
(72)発明者　サスマル，サンギータ
インド ５０００９０ ハイデラバード ニザンペット・ロード． ヒル・カントリー ナイニタール・ブロック－５ジー
(72)発明者　サマジダル，スサンタ
インド ５６００７８ バンガロール ジ
最終頁に続く

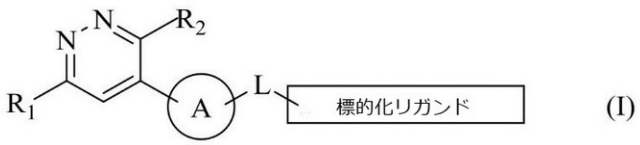
(54)【発明の名称】　ＳＭＡＲＣＡ２／４分解剤としてのピリダジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）の化合物、

【化１】



(I)

あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体であって、

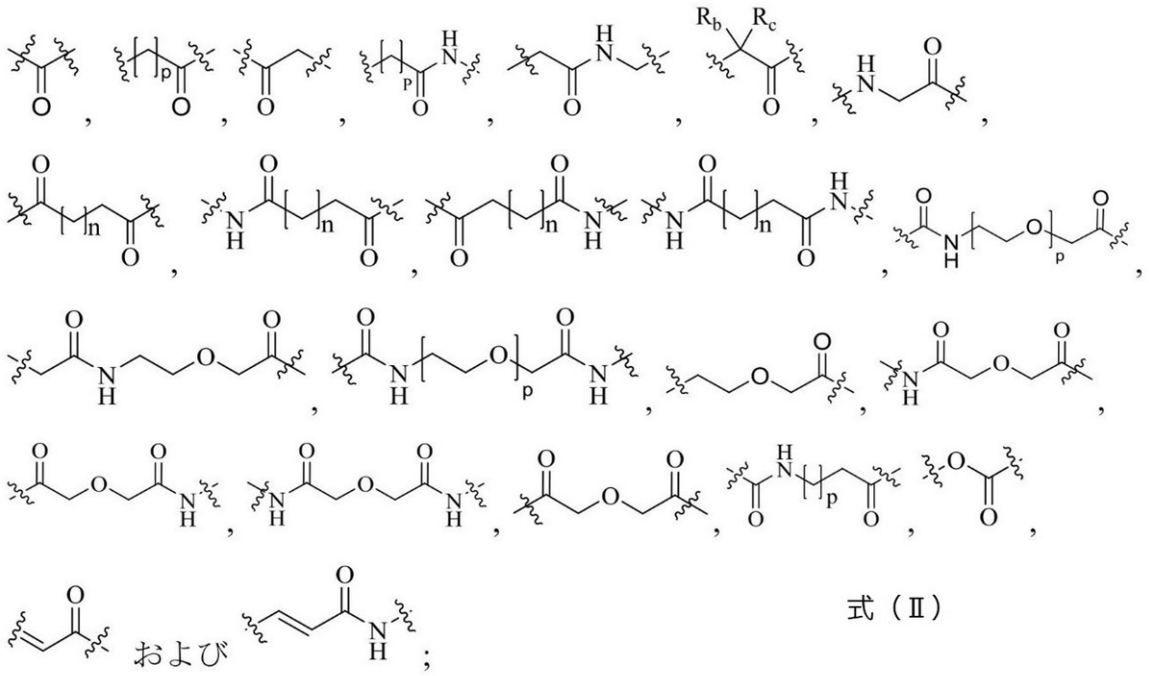
式中、

R_1が、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、－ＣＯＯＲａ、－ＣＯＮ（Ｒａ）$_2$、またはアリールであり、ここで、アリールが、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アルキル、アミノ、－Ｏ－Ｎａ、－ＣＯＯＲａ、および－ＯＣＯＲａから独立して選択された１つ以上の基で随意に置換され、ここで、Ｒａがそれぞれの発生時に、水素およびアルキルから選択され、

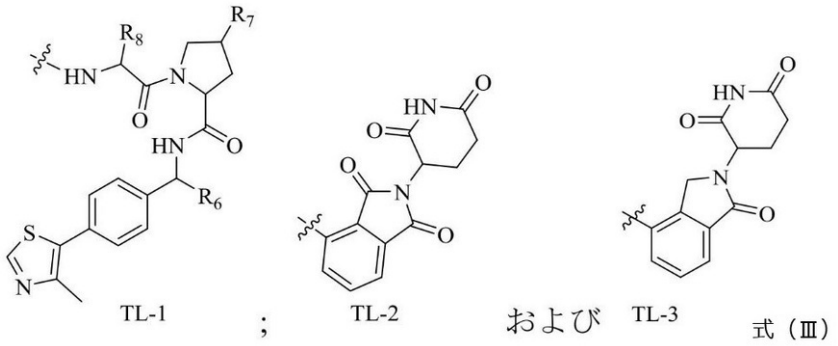
R_2が、－ＮＲ$_3$Ｒ$_4$または－ＯＲ$_3$であり、ここで、Ｒ$_3$とＲ$_4$が、水素およびアルキルから独立して選択され、

環Ａが、ヒドロキシ、ハロ、およびアルキルから独立して選択される１つ以上の基で随意に置換された複素環であり、

Ｌが、
【化２】

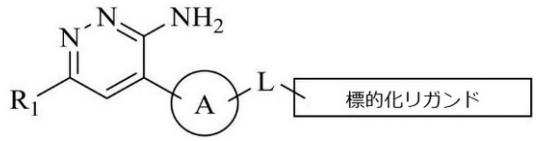


から成る群から選択されたリンカーであり、
式（ＩＩ）中、
リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンドが結合し、
R_bが、水素またはアルキルであり、
R_cが、アルキルであり、
「ｎ」が０から１０であり、「ｐ」が１から５であり、
標的化リガンドが、下記式（ＩＩＩ）に示すＴＬ－１、ＴＬ－２、およびＴＬ－３、
【化３】



から成る群から選択され、
式（ＩＩＩ）中、
R_6が、水素、アルキル、アシル、およびハロアルキルから選択され、
R_7が、－Ｏ－R_5およびハロから選択され、
ここで、R_5が、水素、アルキル、アシル、およびＮａから選択され、および
R_8が、水素およびアルキルから選択される、化合物。
【請求項２】
式（ＩＡ）の化合物、

【化４】



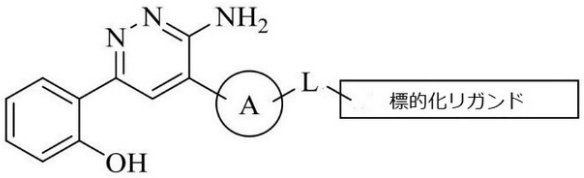
(IA)

あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体を有している、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

式（ＩＢ）の化合物、

【化５】



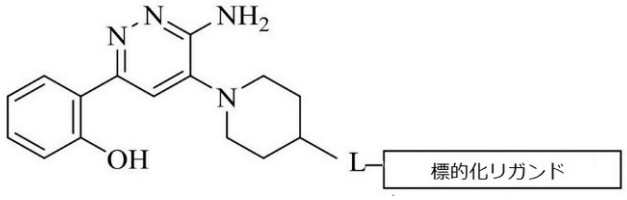
(IB)

あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体を有している、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

式（ＩＣ）の化合物、

【化６】



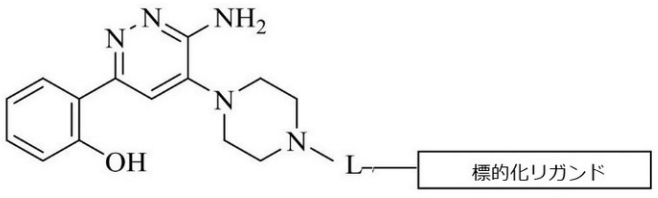
(IC)

あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体を有している、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

式（ＩＤ）の化合物、

【化７】



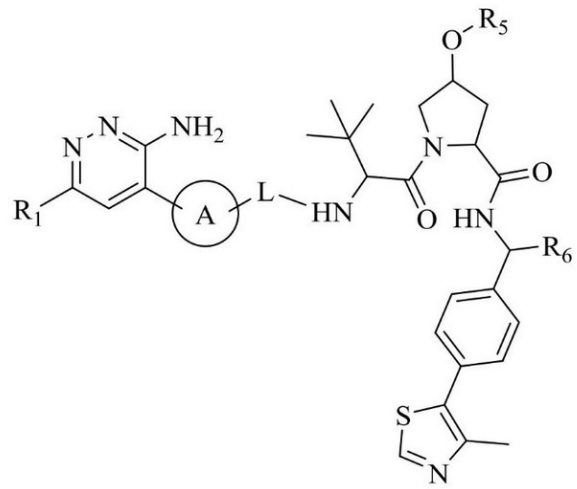
(ID)

あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体を有している、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

式（ＩＥ）の化合物、

【化８】



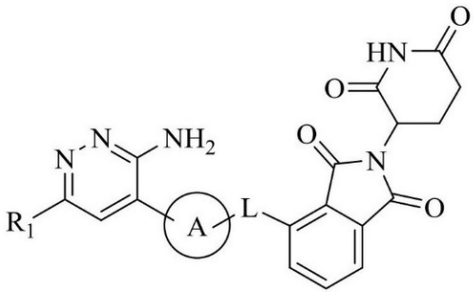
(IE)

あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体を有している、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

式（ＩＦ）の化合物、

【化９】



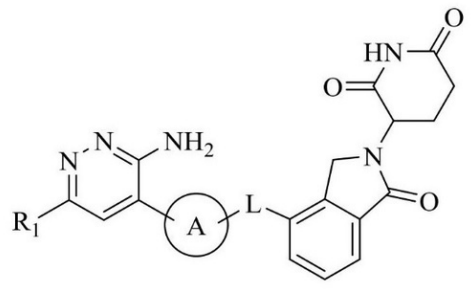
(IF)

あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体を有している、請求項１に記載の化合物。

【請求項８】

式（ＩＧ）の化合物、

【化１０】



(IG)

あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体を有している、請求項１に記載の化合物。

【請求項９】

前記R_1が、水素、ハロ、ヒドロキシアルキル、－ＣＯＯR_a、－ＣＯＮ（R_a）$_2$、または随意に置換されたアリールである、請求項１、２及び６から８のいずれか１つに記載の化合物。

【請求項１０】

前記アリールが、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アルキル、アミノ、－Ｏ－Ｎａ、－ＣＯＯＲａ、および－ＯＣＯＲａから独立して選択された１つ以上の基で置換されたフェニルであり、ここで、Ｒａがそれぞれの発生時に、水素およびアルキルから選択される、請求項９に記載の化合物。

【請求項１１】

前記Ｒ２が、－ＮＲ３Ｒ４または－ＯＲ３であり、ここで、Ｒ３とＲ４が水素である、請求項１に記載の化合物。

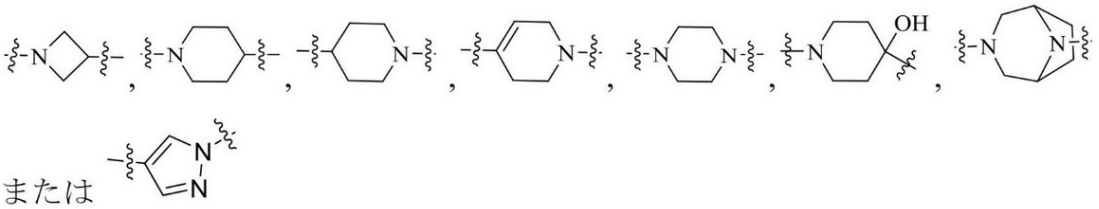
【請求項１２】

前記環Ａが、置換された４～１０員の単環式または二環式複素環である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３】

前記環Ａが以下に示される構造、

【化１１】

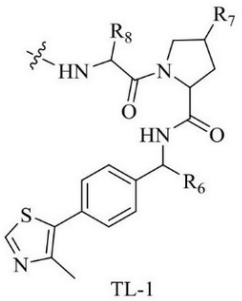


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１４】

前記標的化リガンドが以下の構造によって表され、

【化１２】



TL-1

式中、

Ｒ６が、水素、アルキル、およびハロアルキルから選択され、

Ｒ７が、－Ｏ－Ｒ５およびハロから選択され、

ここで、Ｒ５が、水素、アルキル、アシル、およびＮａから選択され、および

Ｒ８が、水素およびアルキルから選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１５】

前記Ｒ６が、水素、メチル、および－ＣＦ３から選択され、

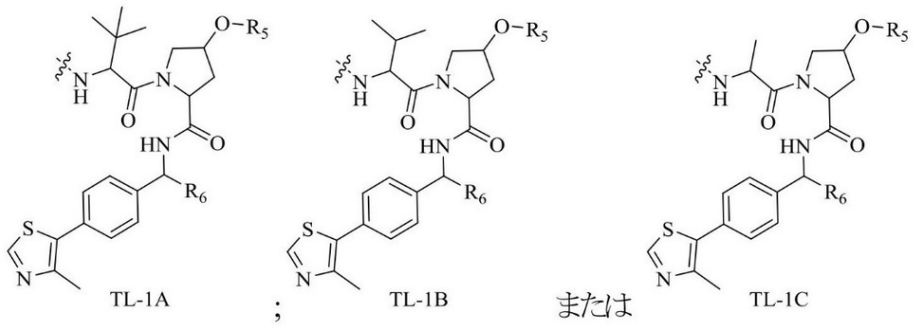
前記Ｒ７が、ヒドロキシ、－ＯＣＨ３、－ＯＣＯＣＨ３、－ＯＮａ、およびフルオロから選択され、および

前記Ｒ８が、水素、メチル、イソプロピル、およびｔｅｒｔ－ブチルから選択される、請求項１から５および１４のいずれか１つに記載の化合物。

【請求項１６】

前記ＴＬ－１が以下の構造式ＴＬ－１Ａ、ＴＬ－１Ｂ、ＴＬ－１Ｃによって表され、

【化１３】



式中、

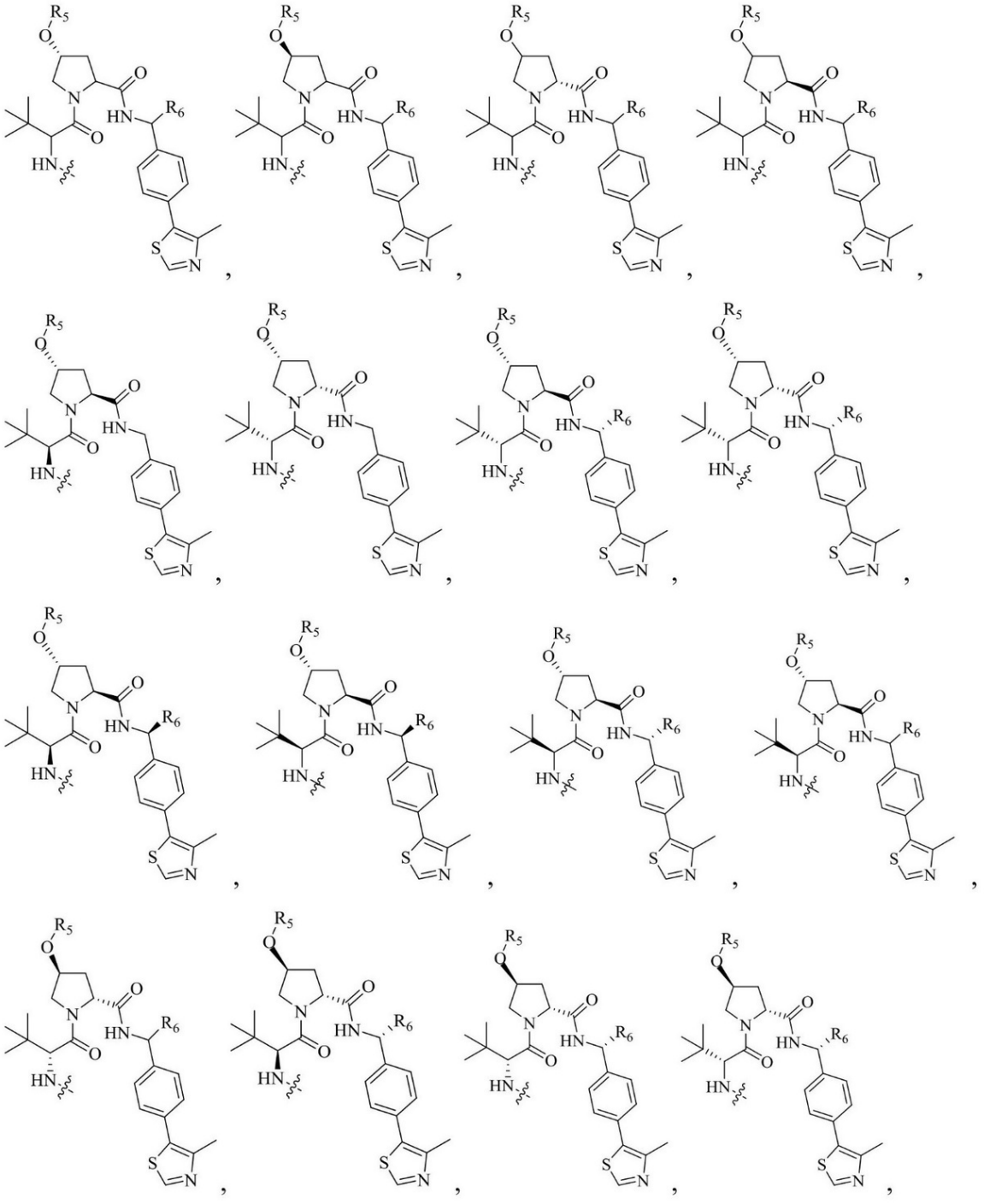
Ｒ５が、水素、アルキル、アシル、およびｰＮａから選択され、および

Ｒ６が、水素、アルキル、およびハロアルキルから選択される、請求項１から５および１４のいずれか１つに記載の化合物。

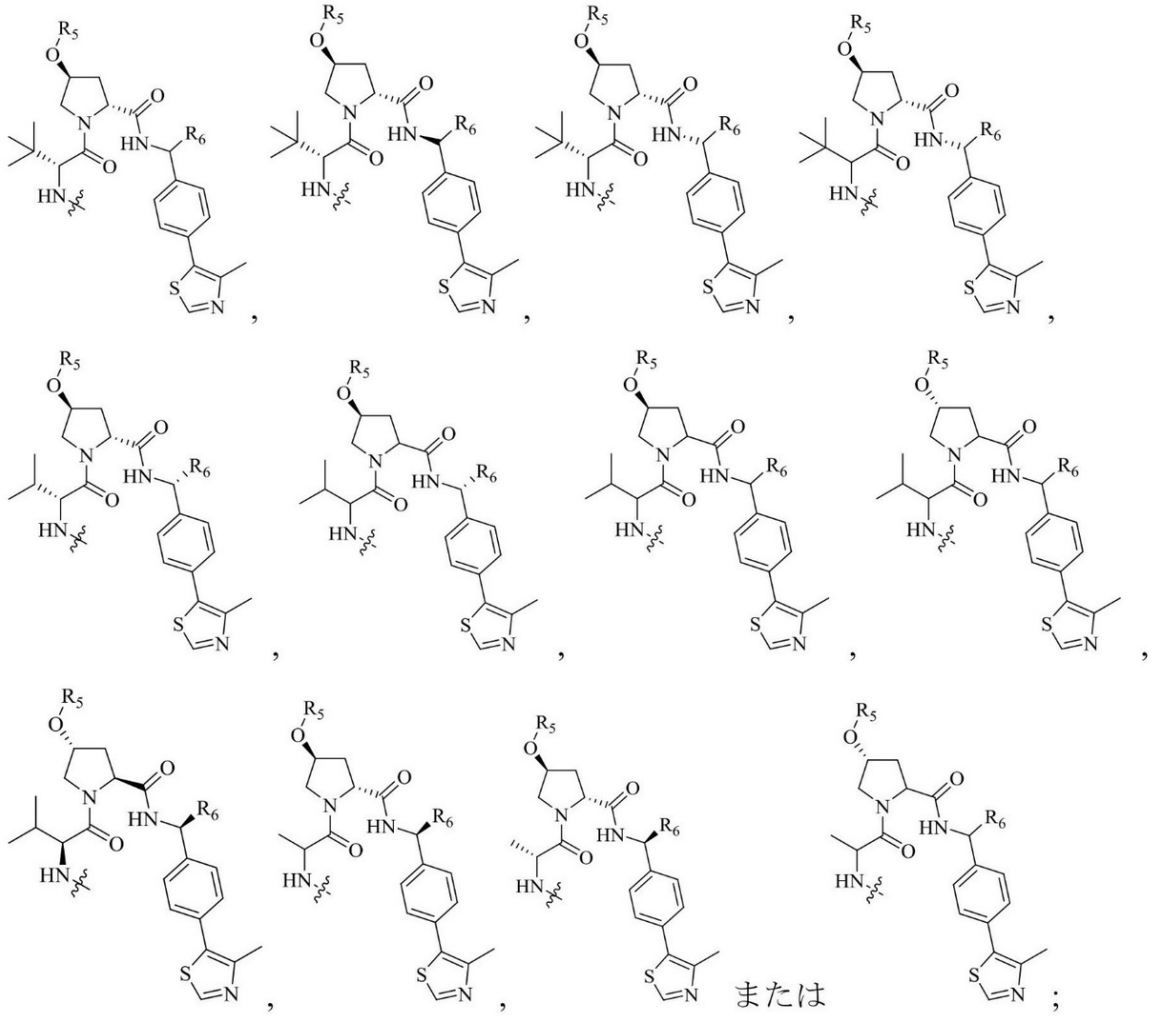
【請求項１７】

前記ＴＬ－１が以下の構造によって表され、

【化１４】



【化１５】

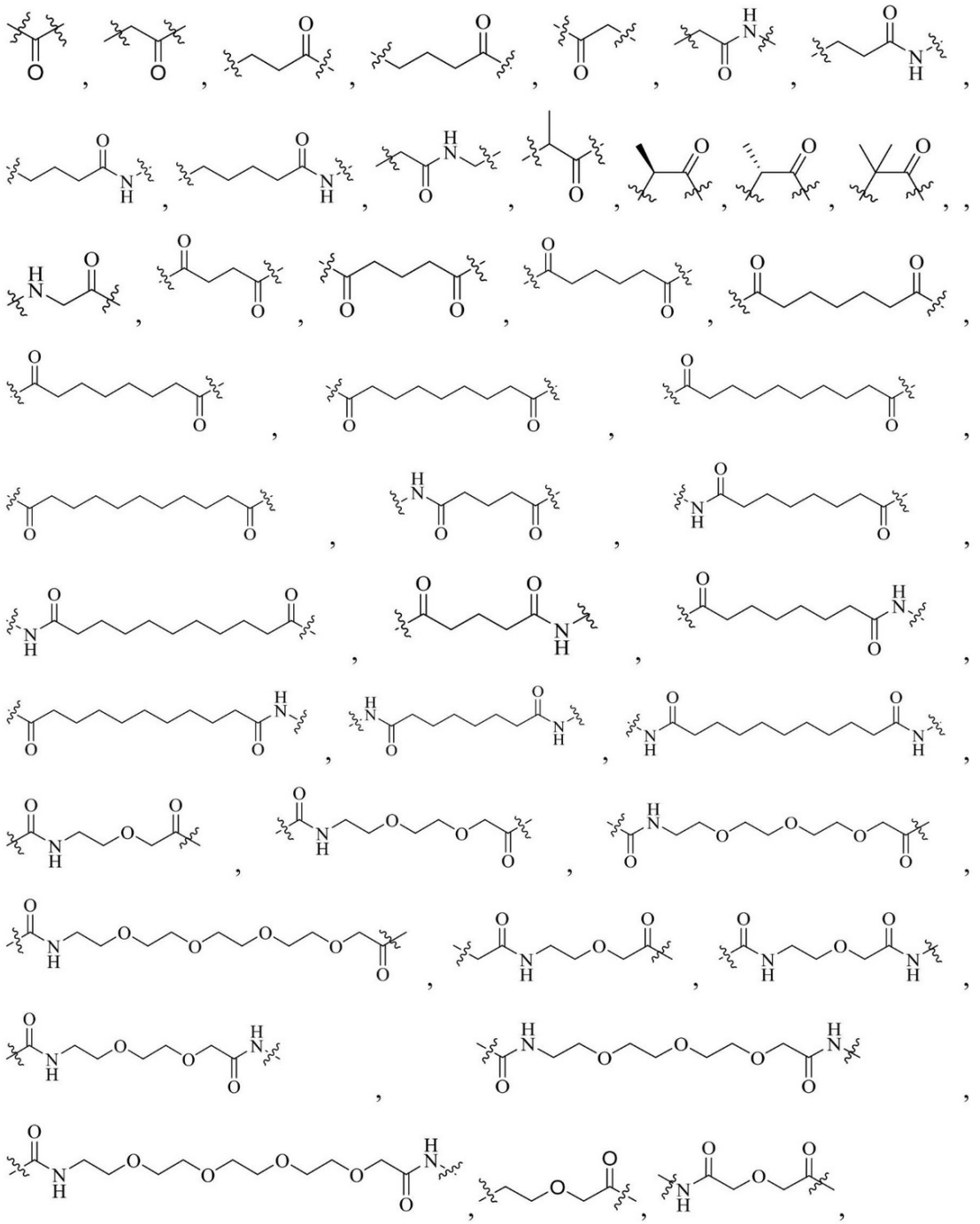


式中、Ｒ５が、水素、アルキル、アシル、および－Ｎａから選択され、および
Ｒ６が、水素、アルキル、およびハロアルキルから選択される、請求項１から５および１６のいずれか１つに記載の化合物。

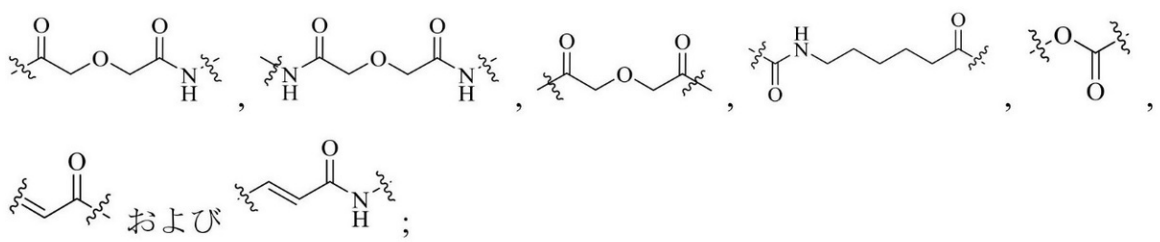
【請求項１８】

前記リンカー（Ｌ）が、以下の構造、

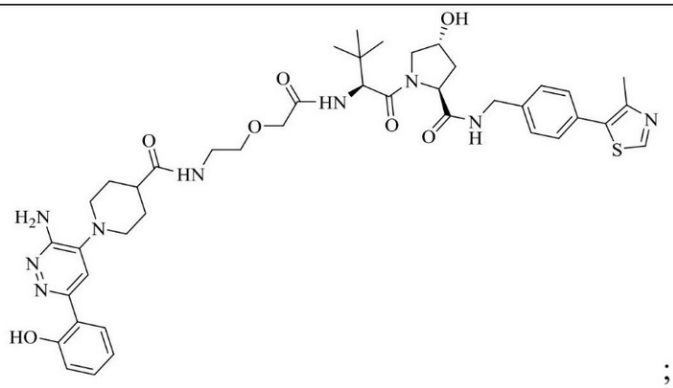
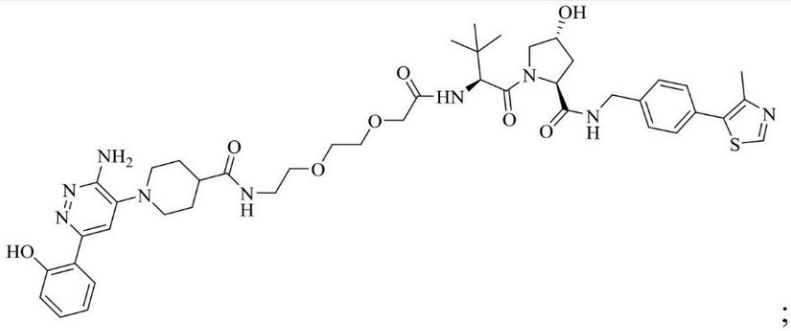
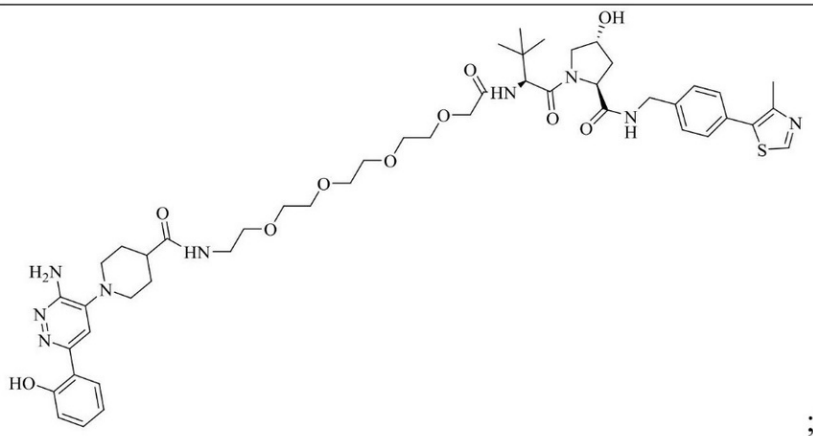
【化１６】



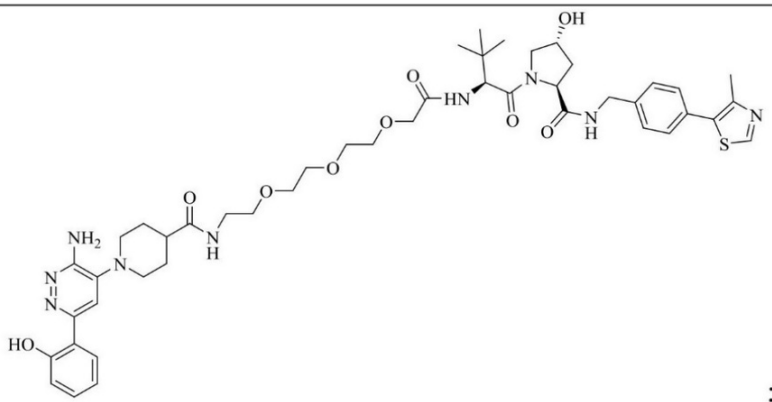
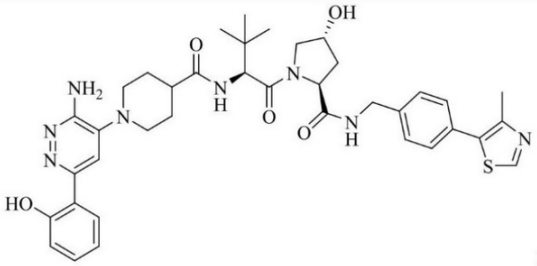
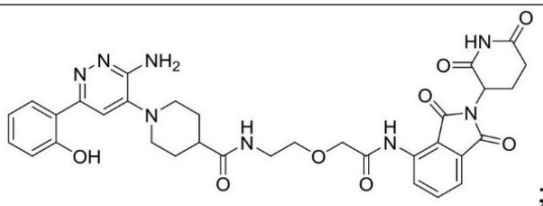
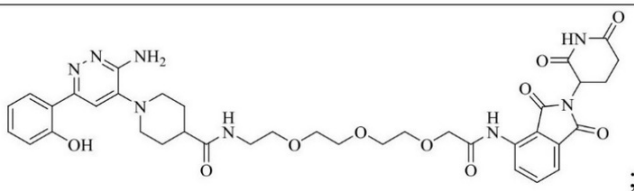
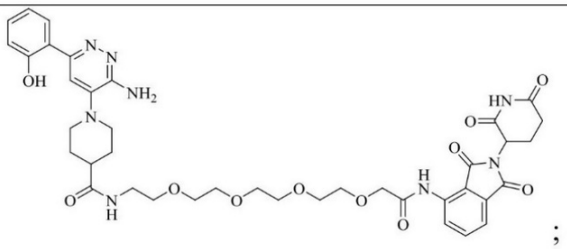
【化１７】



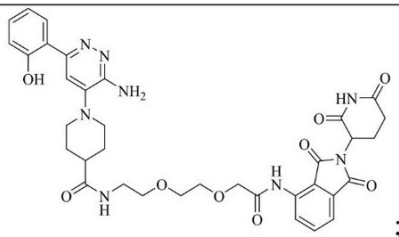
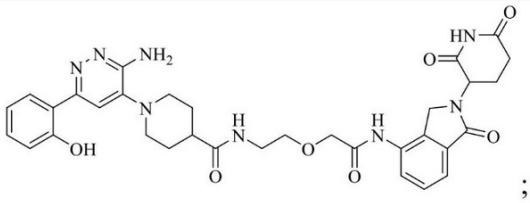
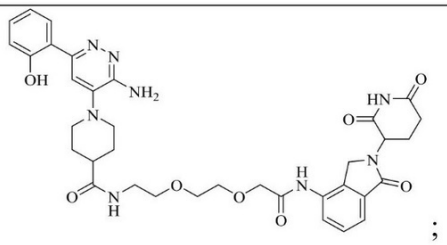
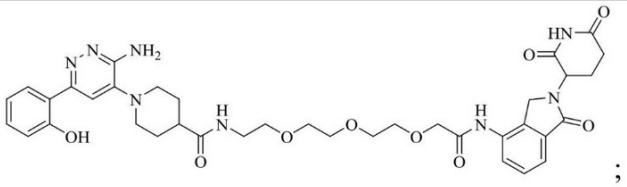
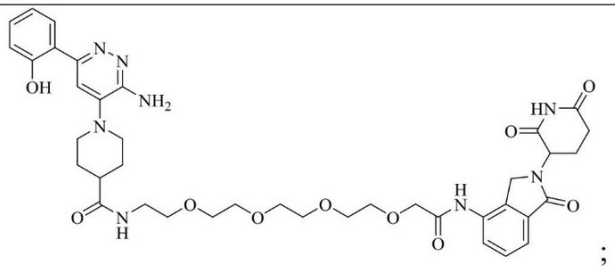
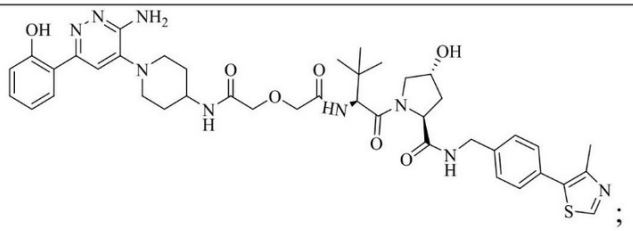
から成る群から選択され、
式中、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンドが結合する、請求項１から１７のいずれか１つに記載の化合物。
【請求項１９】
以下の表の中の式１乃至式１１８で示される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体から選択される、請求項１から１８のいずれか１つに記載の化合物、
【表１－１】

Comp. No	構造
1.	 ;
2.	 ;
3.	 ;

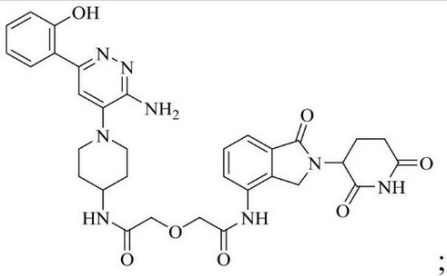
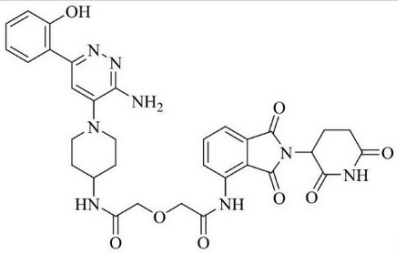
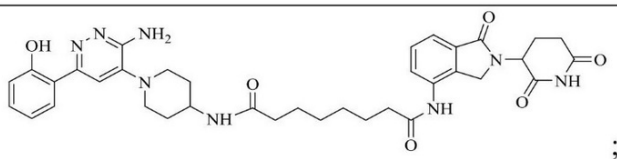
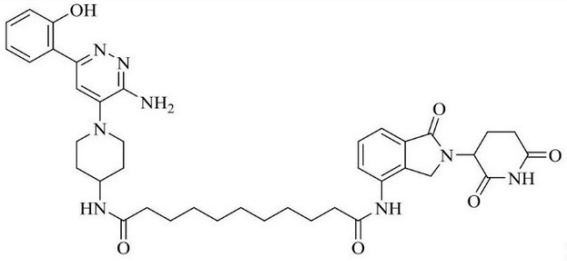
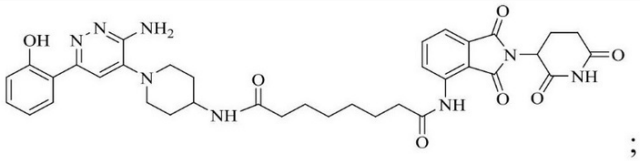
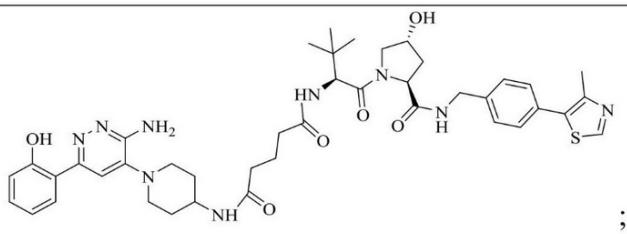
【表１－２】

4.	 ;
5.	 ;
6.	 ;
7.	 ;
8.	 ;

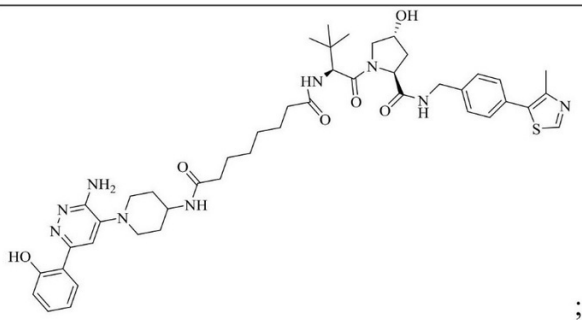
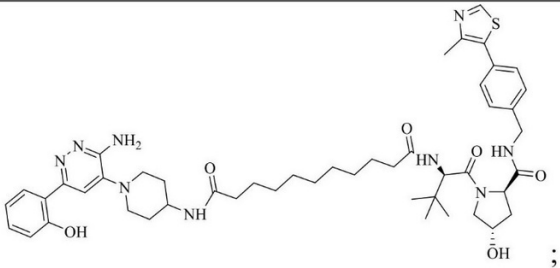
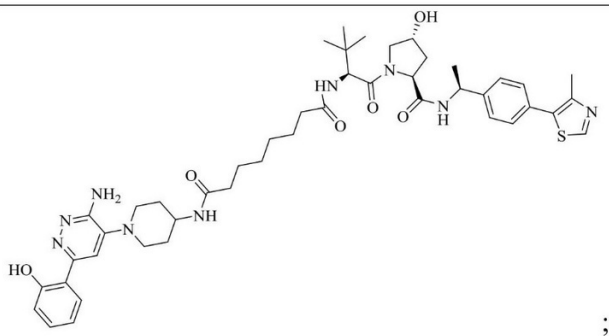
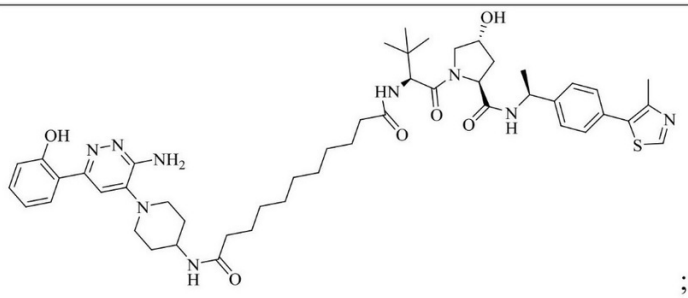
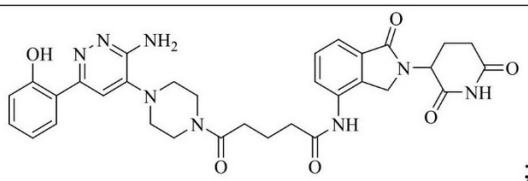
【表１－３】

9.	 ;
10.	 ;
11.	 ;
12.	 ;
13.	 ;
14.	 ;

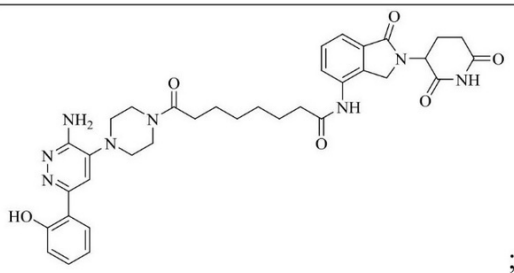
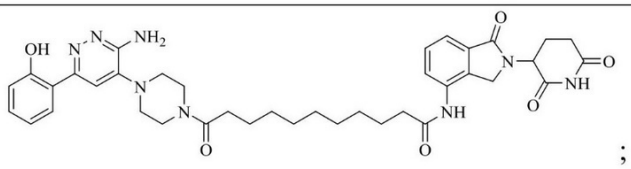
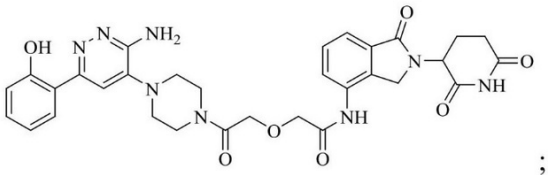
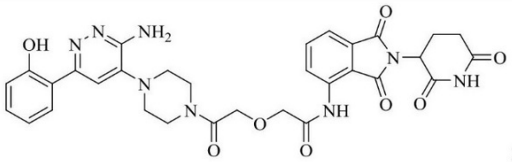
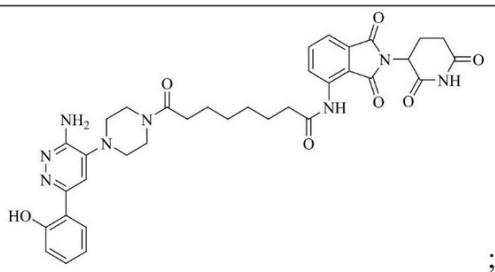
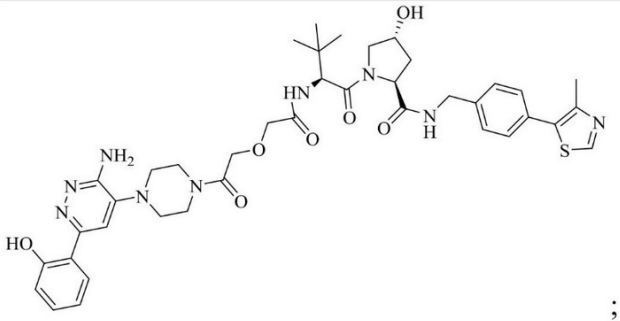
【表１－４】

15.	 ;
16.	 ;
17.	 ;
18.	 ;
19.	 ;
20.	 ;

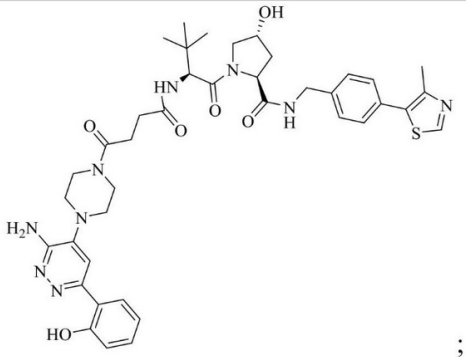
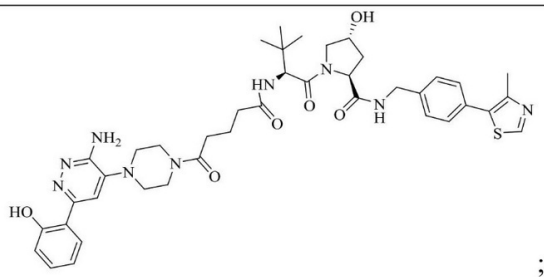
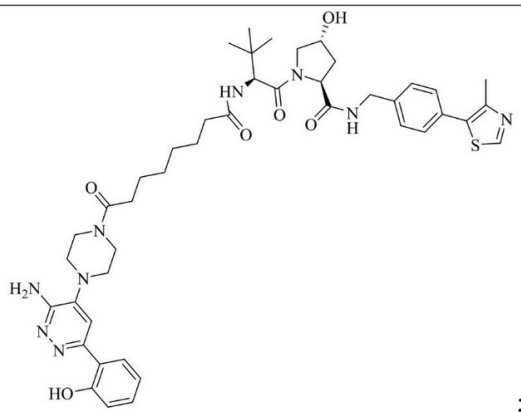
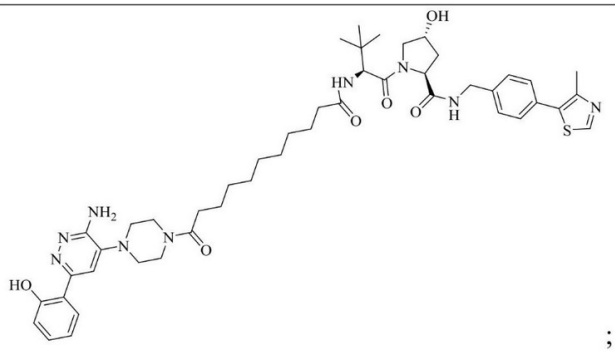
【表１－５】

21.	 ;
22.	 ;
23.	 ;
24.	 ;
25.	 ;

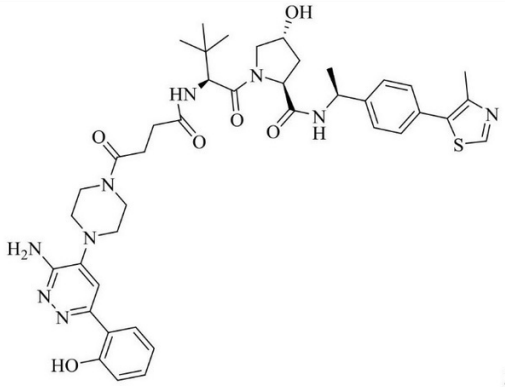
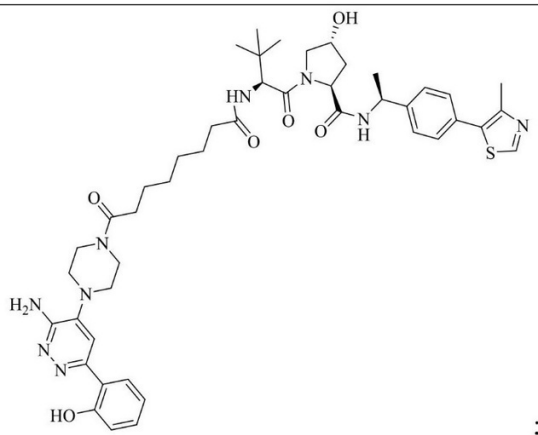
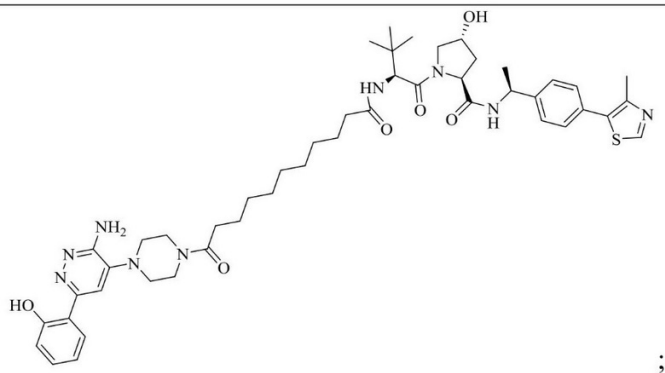
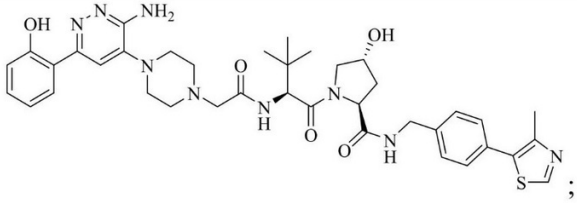
【表１－６】

26.	 ;
27.	 ;
28.	 ;
29.	 ;
30.	 ;
31.	 ;

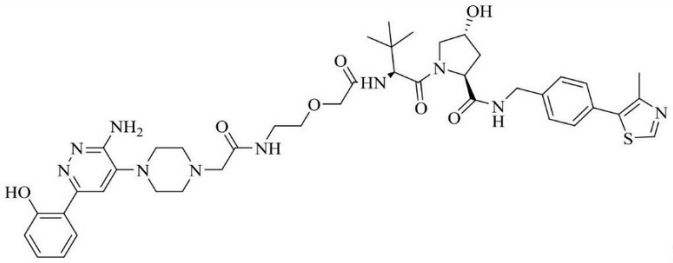
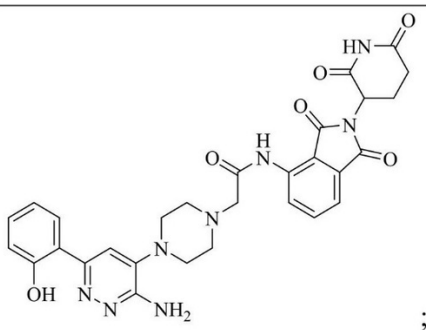
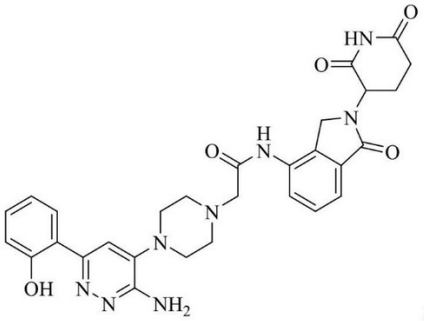
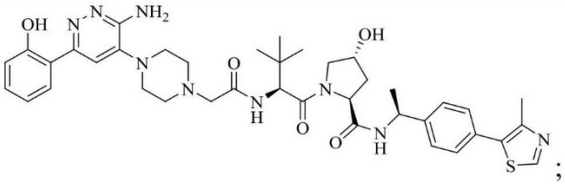
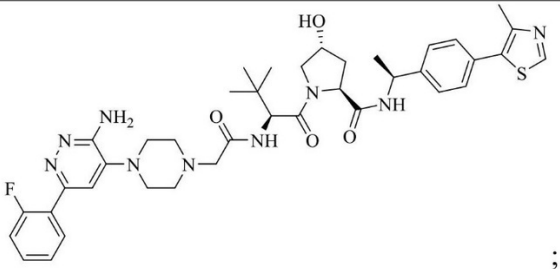
【表１－７】

32.	 ;
33.	 ;
34.	 ;
35.	 ;

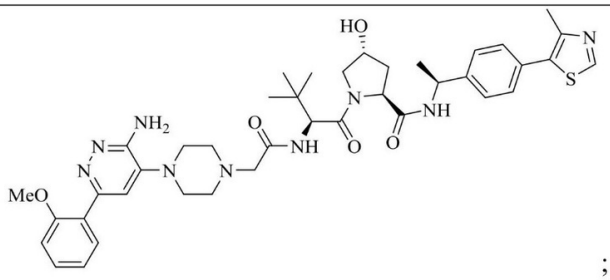
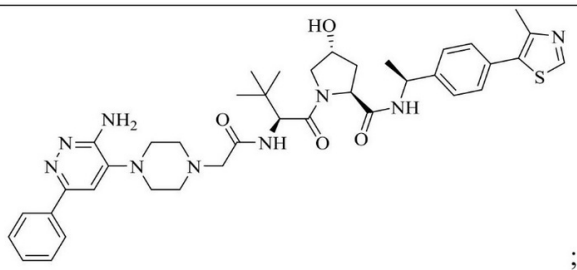
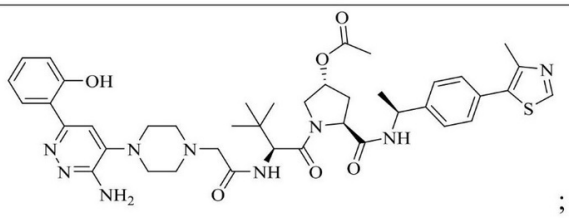
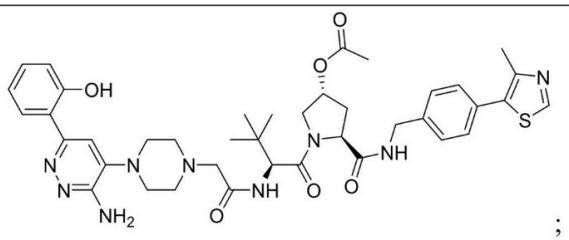
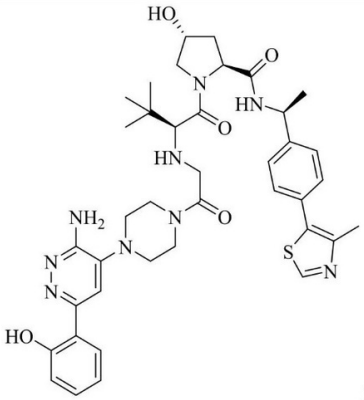
【表１－８】

36.	 ;
37.	 ;
38.	 ;
39.	 ;

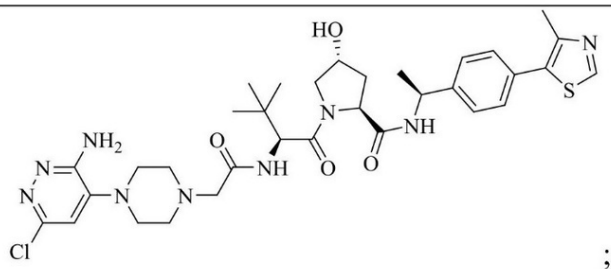
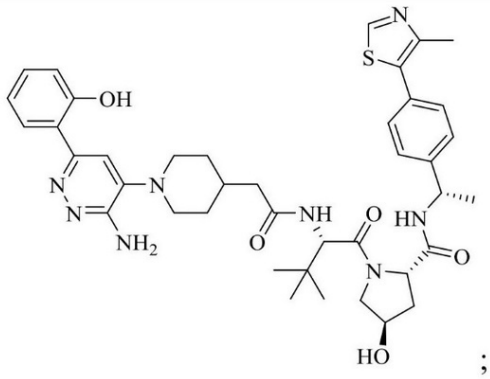
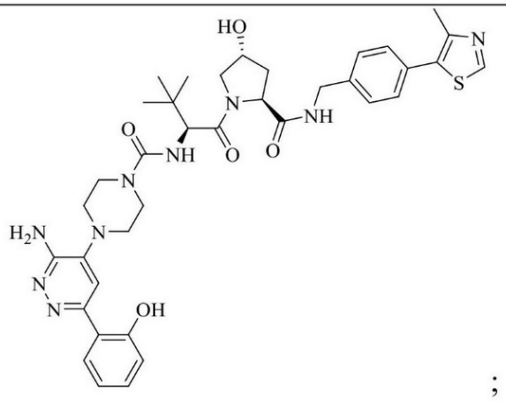
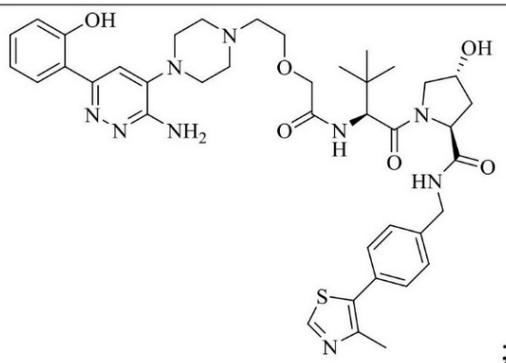
【表１－９】

40.	 ;
41.	 ;
42.	 ;
43.	 ;
44.	 ;

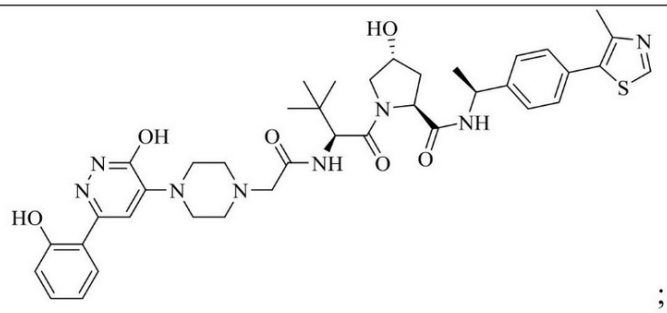
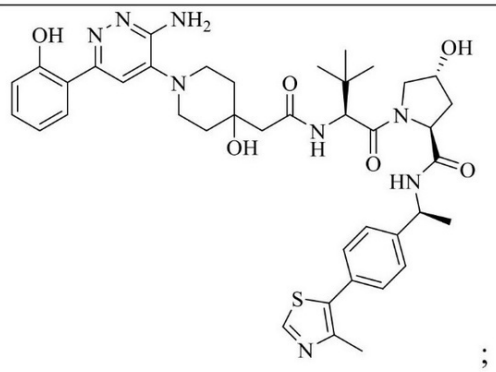
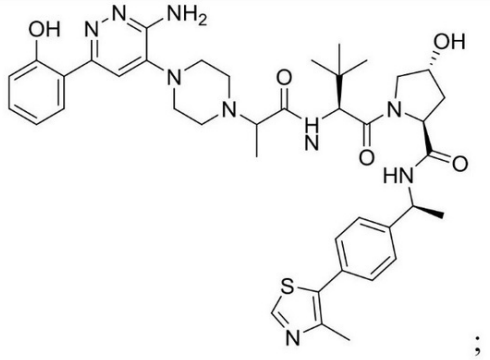
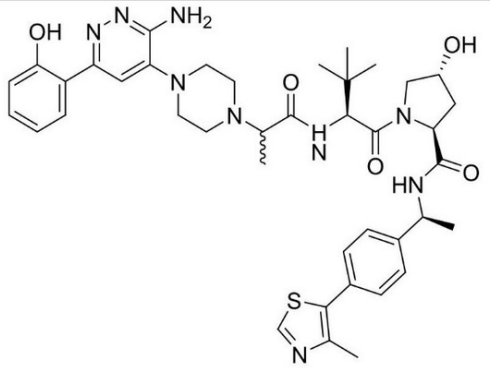
【表１－１０】

45.	 ;
46.	 ;
47.	 ;
48.	 ;
49.	 ;

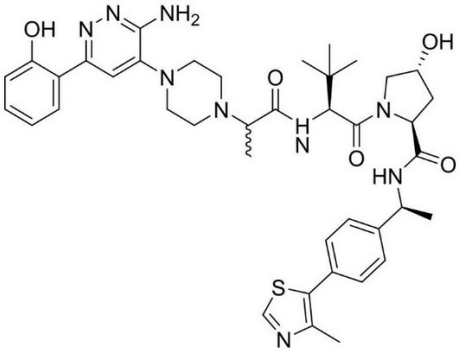
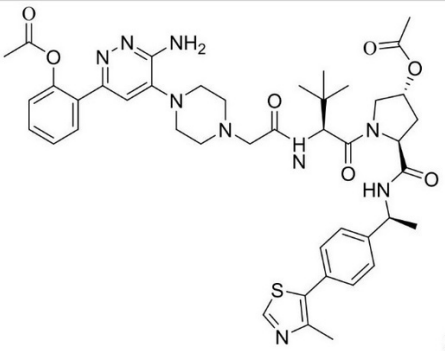
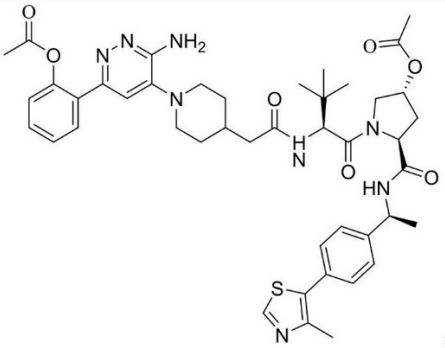
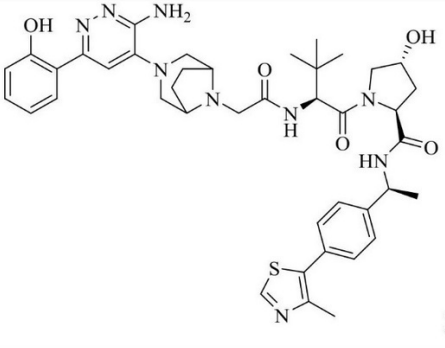
【表１－１１】

50.	 ;
51.	 ;
52.	 ;
53.	 ;

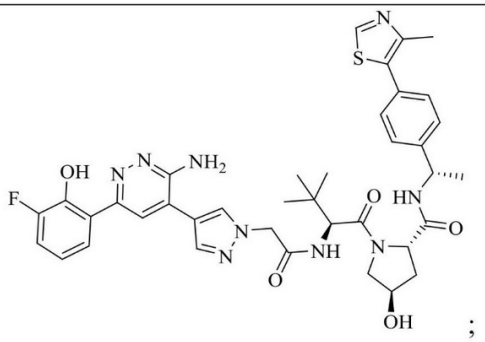
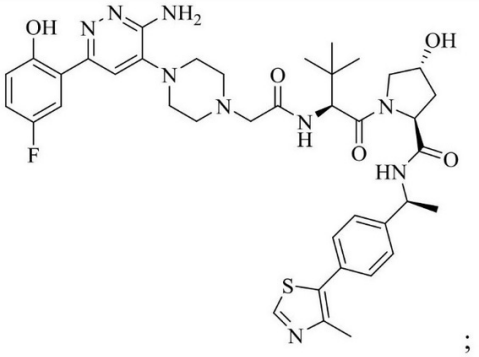
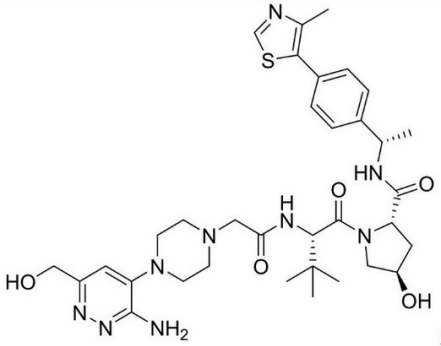
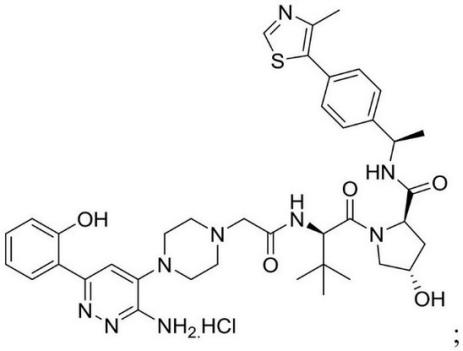
【表１－１２】

54.	 ;
55.	 ;
56.	 ;
57.	 異性体1;

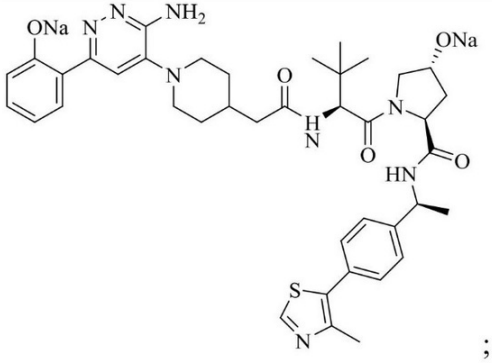
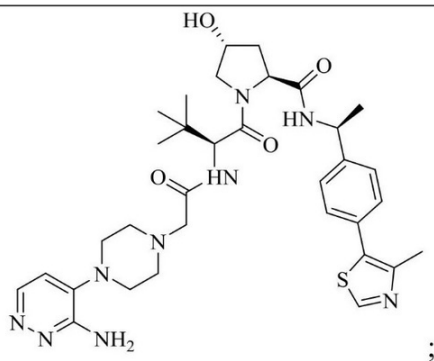
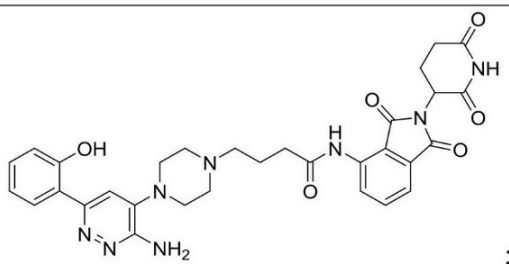
【表１－１３】

58.	 異性体 2;
59.	 ;
60.	 ;
61.	 ;

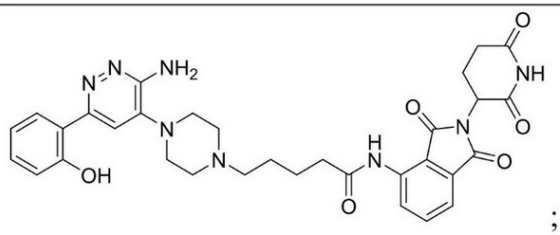
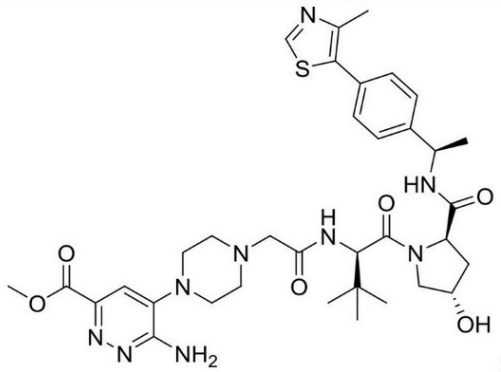
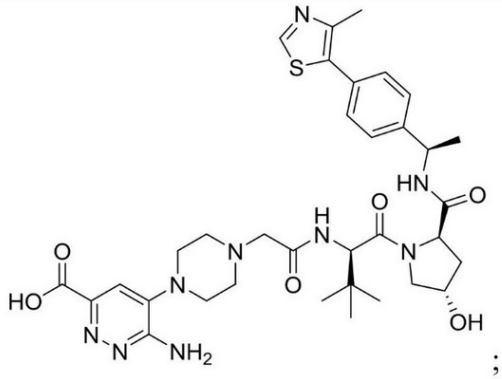
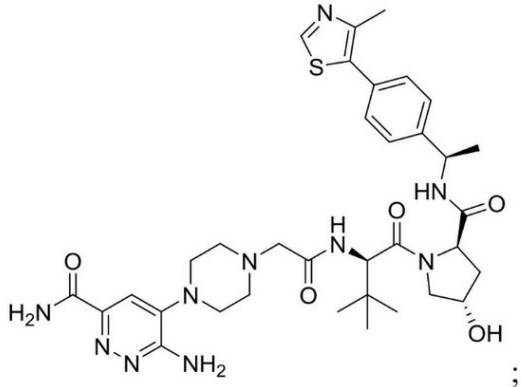
【表１－１４】

62.	 ;
63.	 ;
64.	 ;
65.	 ;

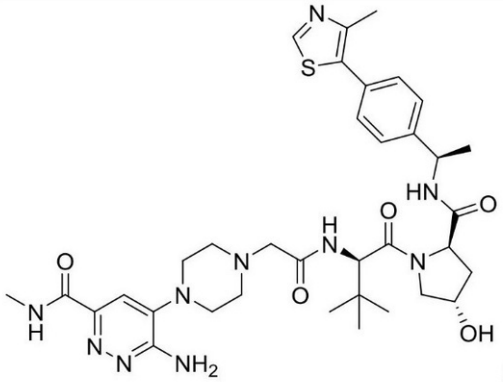
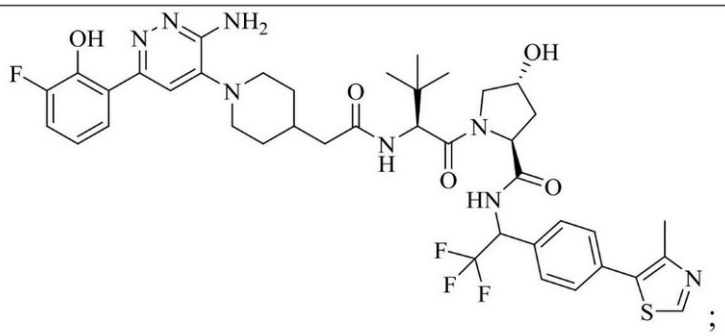
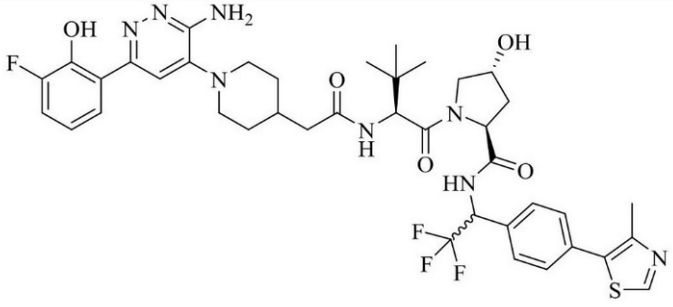
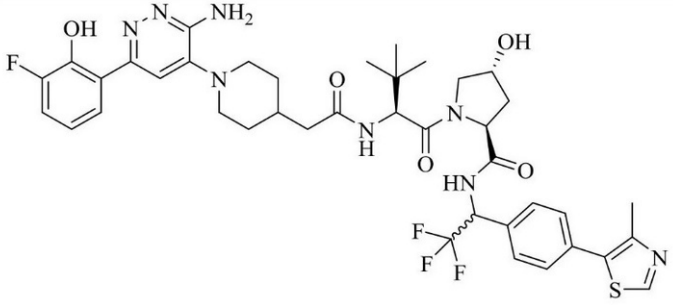
【表１－１５】

66.	 ;
67.	 ;
68.	;
69.	;
70.	 ;

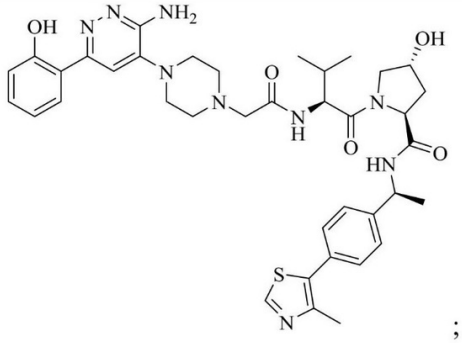
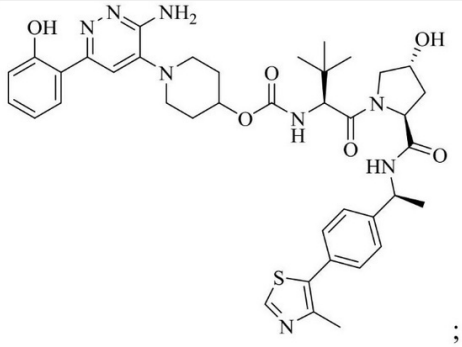
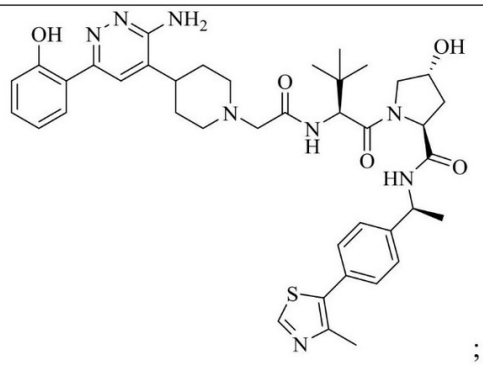
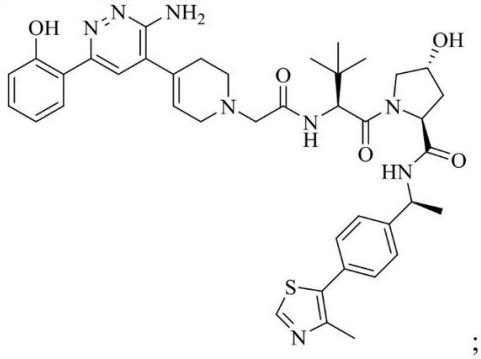
【表１－１６】

71.	 ;
72.	 ;
73.	 ;
74.	 ;

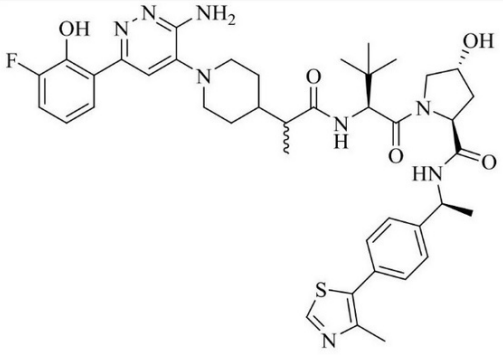
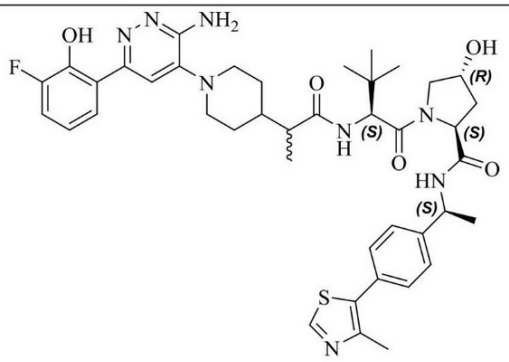
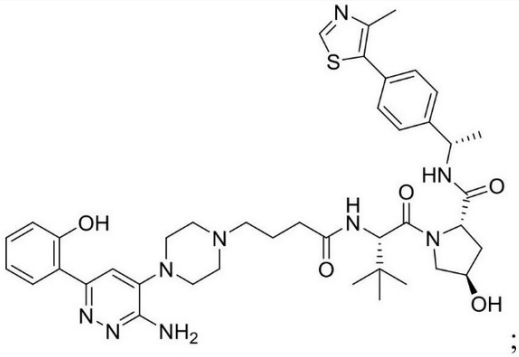
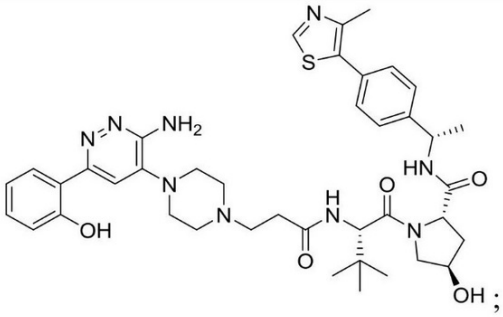
【表１－１７】

75.	 ;
76.	 ;
77.	 異性体1;
78.	 異性体2;

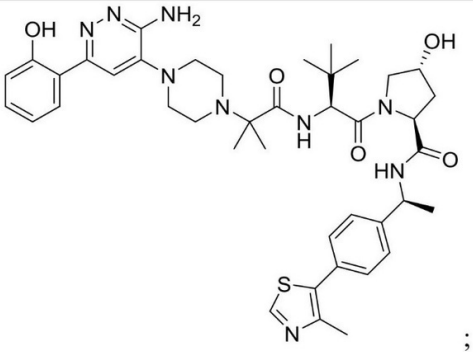
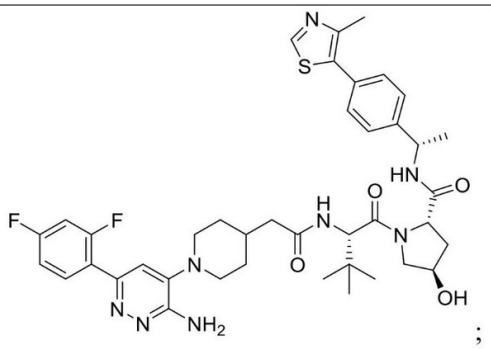
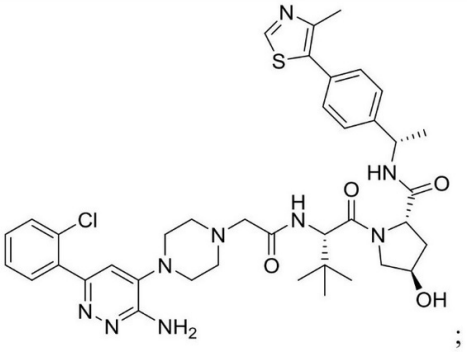
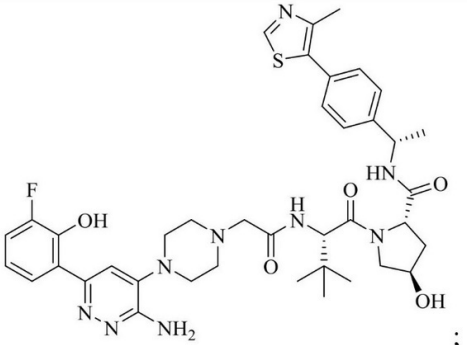
【表１－１８】

79.	 ;
80.	 ;
81.	 ;
82.	 ;

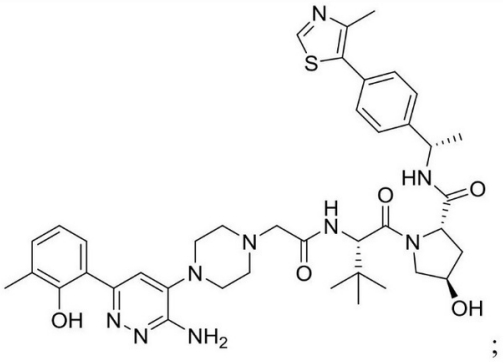
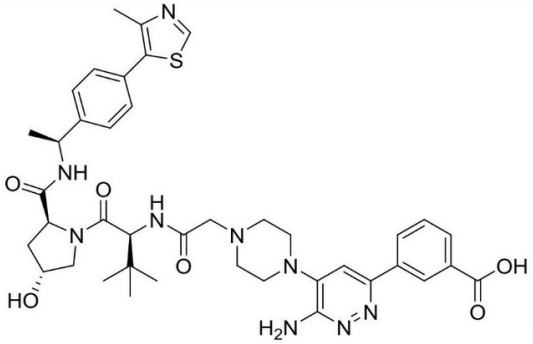
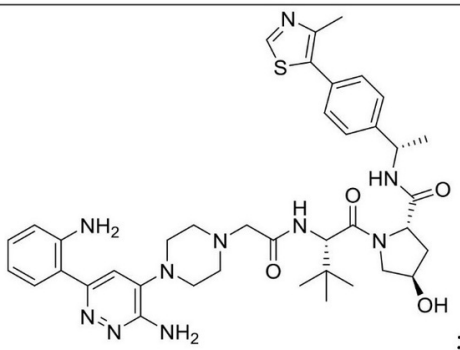
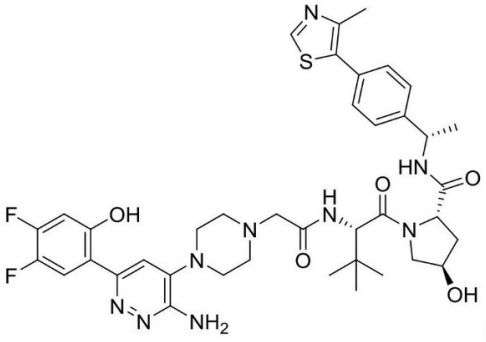
【表１－１９】

83.	 異性体1;
84.	 異性体2;
85.	 ;
86.	 ;

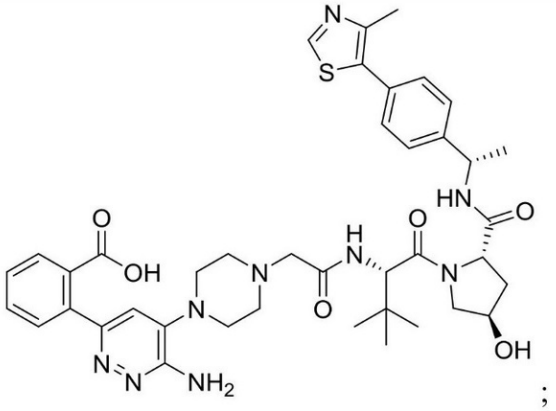
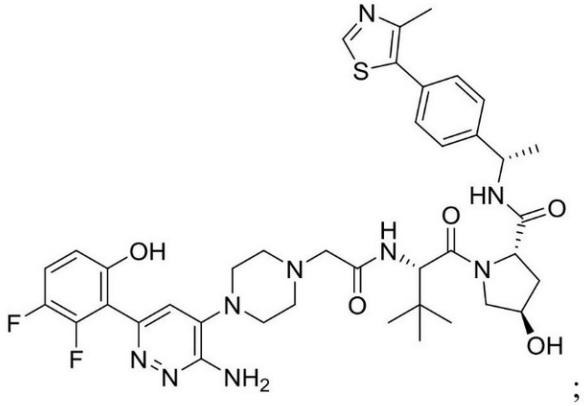
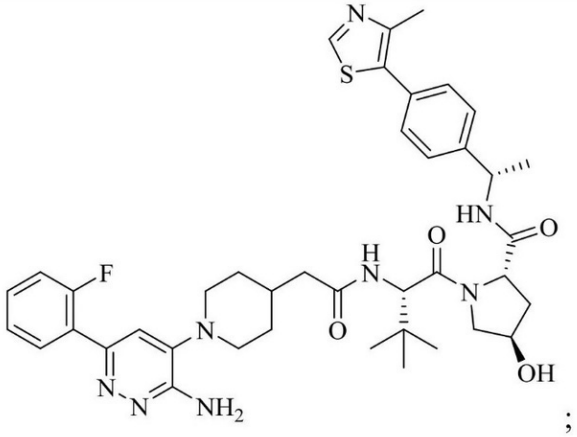
【表１－２０】

87.	 ;
88.	 ;
89.	 ;
90.	 ;

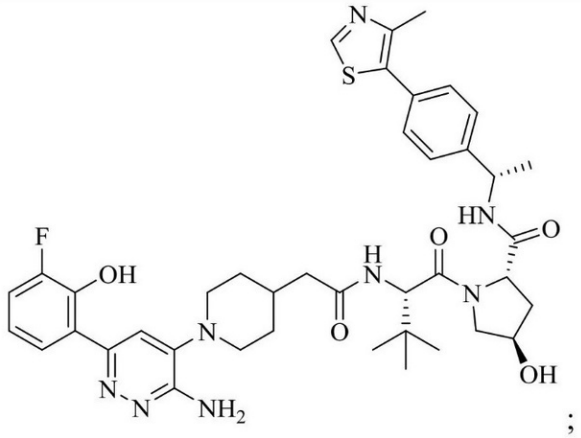
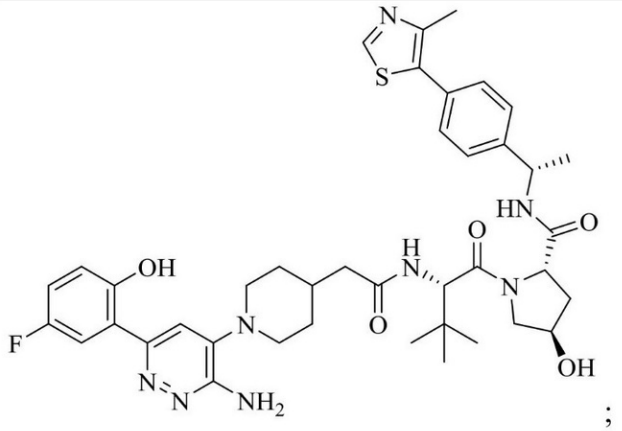
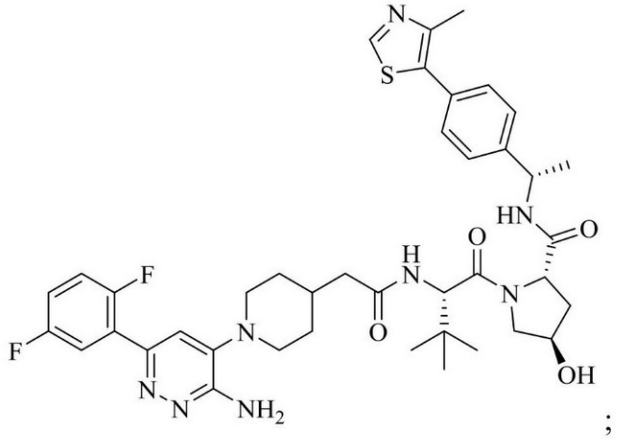
【表１－２１】

91.	 ;
92.	 ;
93.	 ;
94.	 ;

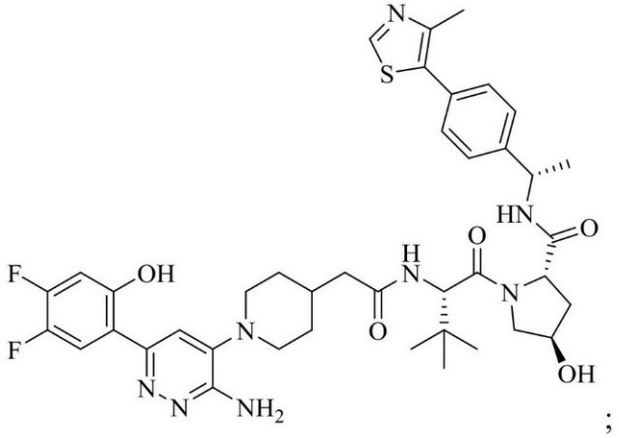
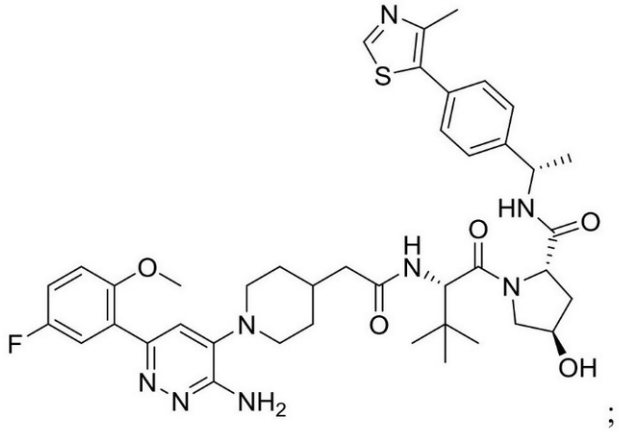
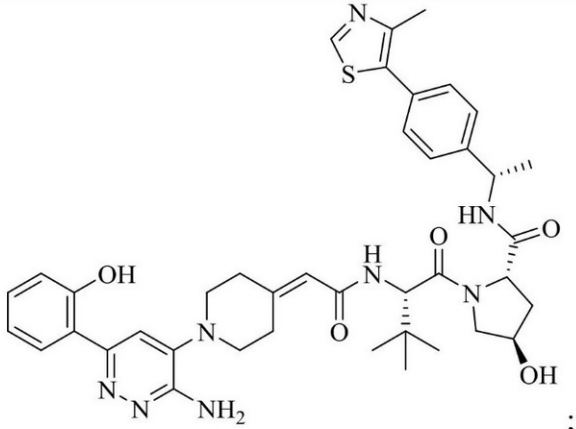
【表１－２２】

95.	 ;
96.	 ;
97.	 ;

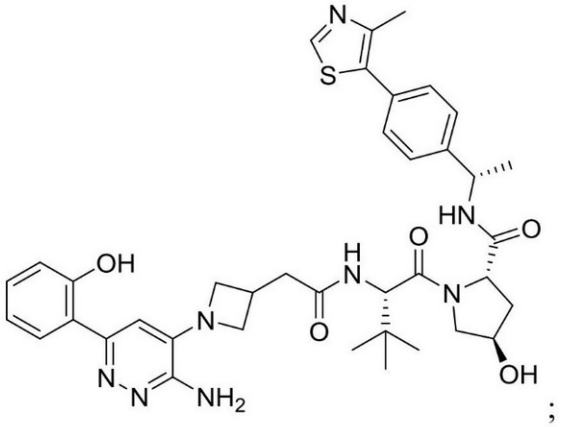
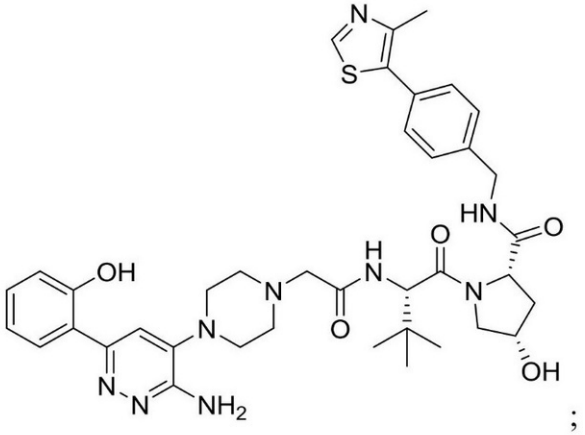
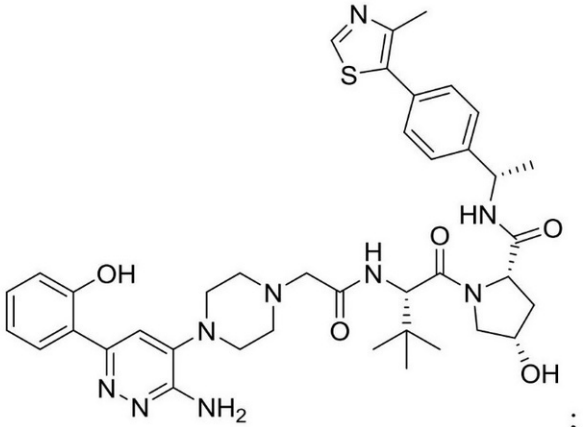
【表１－２３】

98.	 ;
99.	 ;
100.	 ;

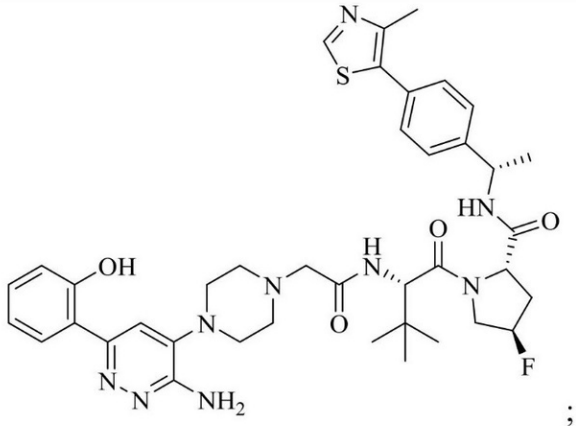
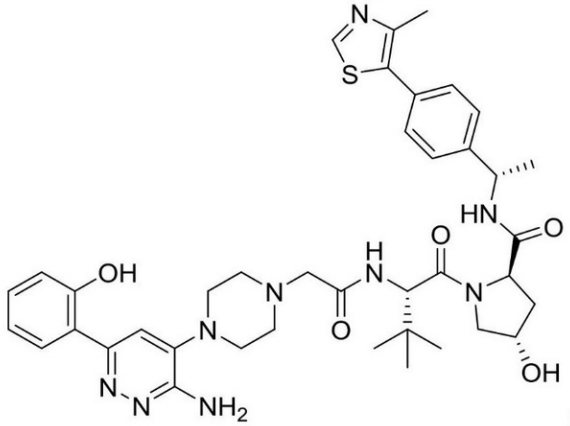
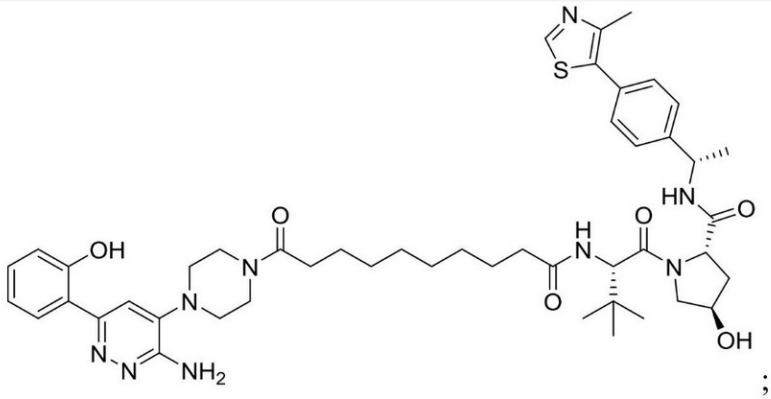
【表１－２４】

101.	 ;
102.	 ;
103.	 ;

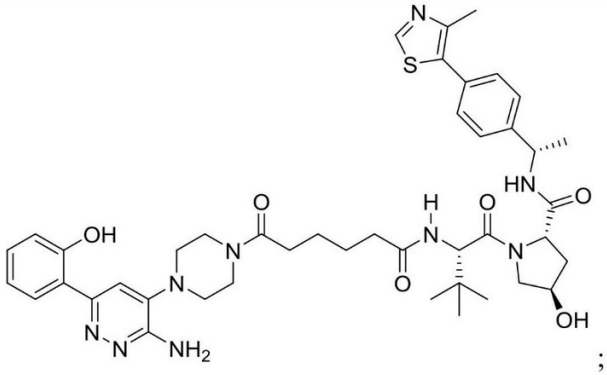
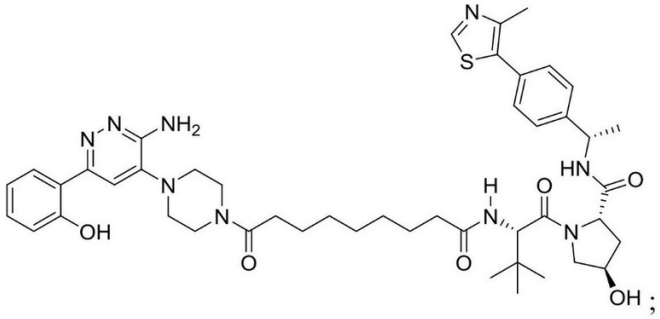
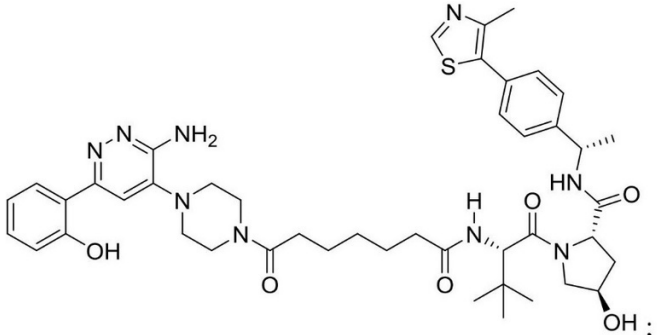
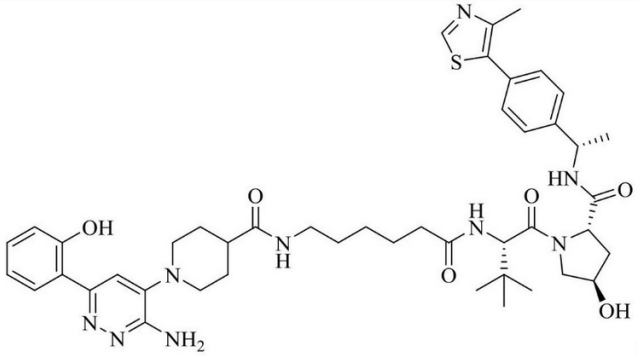
【表１－２５】

104.	 ;
105.	 ;
106.	 ;

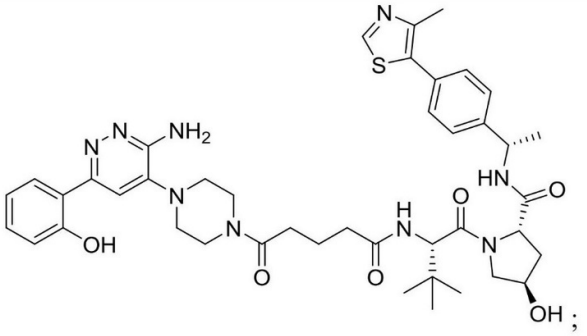
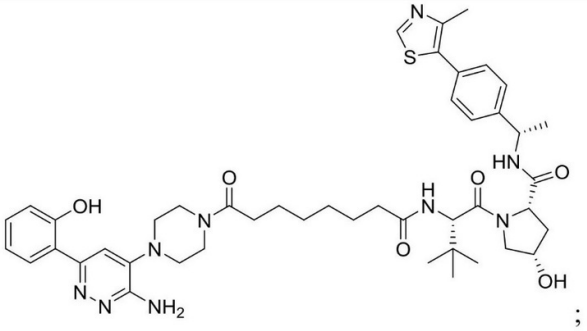
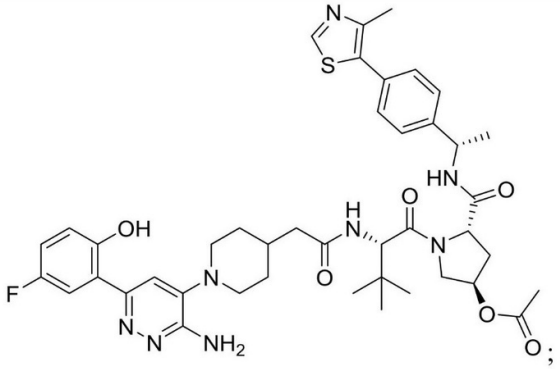
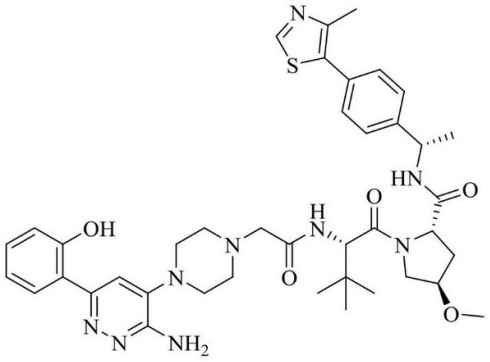
【表１－２６】

107.	 ;
108.	 ;
109.	 ;

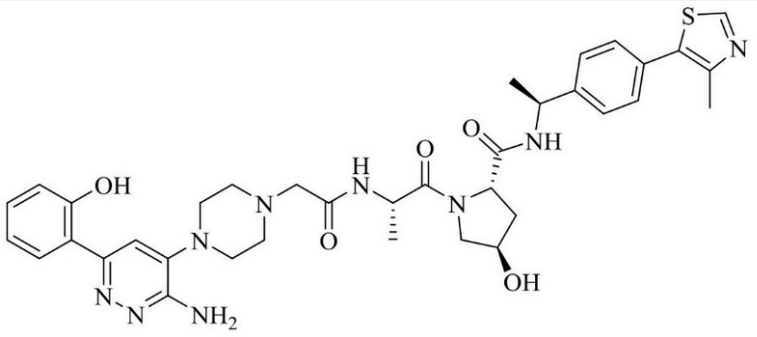
【表１－２７】

110.	 ;
111.	 ;
112.	 ;
113.	 ;

【表１－２８】

114.	 ;
115.	 ;
116.	 ;
117.	 および

【表１－２９】

118.	

【請求項２０】
請求項１から１９のいずれか１つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体、および薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項２１】
細胞中のＳＭＡＲＣＡ２／４標的タンパク質を分解するのに使用される、請求項１から１９のいずれか１つに記載の化合物を含む医薬組成物。
【請求項２２】
ＳＭＡＲＣＡ２／４標的タンパク質を分解するための薬物の製造における、請求項１から１９のいずれか１つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体の使用。
【請求項２３】
ＳＭＡＲＣＡ２／４依存性の疾患または障害を処置するために使用される、請求項１から１９のいずれか１つに記載の化合物を含む医薬組成物であって、該障害は、血液の癌、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性Ｔ細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原生癌、子宮頚癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄白血病、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、増殖異常性変化、胎児性癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮性悪性腫瘍、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板血、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頚部癌、血管芽細胞腫、肝臓癌、肝細胞癌、ホルモン不応性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ性白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、Ｔ細胞またはＢ細胞由来のリンパ性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、ＮＵＴ正中線癌腫（ＮＭＣ）、非小細胞肺癌、乏突起神経膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭状癌、松果体腫、一次性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍（ＭＲＴ）、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌、固形腫瘍（細胞腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、有棘細胞癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、およびウィルムス腫瘍から選択される癌である、医薬組成物。
【請求項２４】
ＳＭＡＲＣＡ２／４依存性の癌の処置のための薬物の製造における、請求項１から１９のいずれか１つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体の使用。
【請求項２５】
前記癌が、血液の癌、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性Ｔ細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原生癌、子宮頚癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、

慢性骨髄白血病、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、増殖異常性変化、胎児性癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮性悪性腫瘍、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板血、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部癌、血管芽細胞腫、肝臓癌、肝細胞癌、ホルモン不応性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ性白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、Ｔ細胞またはＢ細胞由来のリンパ性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、ＮＵＴ正中線癌腫（ＮＭＣ）、非小細胞肺癌、乏突起神経膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭状癌、松果体腫、一次性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍（ＭＲＴ）、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌、固形腫瘍（細胞腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、有棘細胞癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、およびウィルムス腫瘍から選択される、請求項２４に記載の使用。

【請求項２６】

前記血液の癌が、白血病、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、赤白血病、急性Ｔ細胞白血病、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄白血病、リンパ芽球性リンパ腫、骨髄腫、および多発性骨髄腫から選択される、請求項２５に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

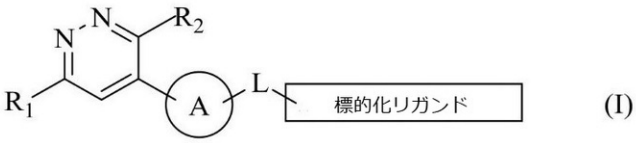
本出願は、２０１８年４月２６日出願のインドの仮出願２０１８４１０１５８１８に基づく利益を主張するものである。この詳細は、その全体において参照により本明細書に引用されるものとする。

【０００２】

本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２／４分解剤として、かつ、ＳＭＡＲＣＡ２／４依存性の疾患または障害の処置に有用な治療上活性なピリダジン誘導体、ならびにその薬学的に許容可能な塩または立体異性体、および前記ピリダジン誘導体を含む医薬組成物に関する。

【０００３】

【化１】



(I)

【背景技術】

【０００４】

癌ゲノムのプロファイリングから見つかった最も重要なものの１つは、哺乳動物のＳＷＩ／ＳＮＦ（ＳＷＩｔｃｈ／Ｓｕｃｒｏｓｅ　Ｎｏｎ－Ｆｅｒｍｅｎｔａｂｌｅ）クロマチンリモデリング複合体の様々なサブユニットの頻繁な突然変異の発見である。ヒト癌の約２０％が、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体、すなわちヒストンＤＮＡ接触を妨害することにより遺伝子調節に影響を及ぼすクロマチンリモデリング複合体のサブユニットの体細胞突然変異に関連している（ＰＮＡＳ　Ｆｅｂｒｕａｒｙ　２５，２０１４．１１１（８）３１２８－３１３３）。

【０００５】

ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体は、密接に関連するとともに進化的に保存された２つの触媒ＡＴＰアーゼサブユニット、ブラフマ（ＢＲＭ／ＳＭＡＲＣＡ２）またはブラフマ関連遺伝子１（ＢＲＧ１／ＳＭＡＲＣＡ４）の何れかを含有している。これらは、約７５％のタンパク質レベル同一性を共有している。ＢＲＧ１含有複合体およびＢＲＭ含有複合体は、ある

程度の冗長性を示すが、独特に機能することができる。ヒト癌において、ＢＲＧ１は、最も頻繁に突然変異したサブユニット遺伝子のうち１つであると考えられており、一方でＢＲＭ遺伝子はめったに突然変異しない。ＢＲＧ１／ＳＭＡＲＣＡ４突然変異は、肺腺癌のうち１０～１５％までに生じる。ＢＲＭ／ＳＭＡＲＣＡ２は、ＢＲＧ１／ＳＭＡＲＣＡ４の機能突然変異を欠く腫瘍細胞の増殖に必須なものである。ＢＲＧ１が不足した癌細胞中のＢＲＭの欠乏により、細胞周期停止、老化の誘発、および全体的なＨ３Ｋ９ｍｅ３１レベルの増加が生じる（ＰＮＡＳ　Ｆｅｂｒｕａｒｙ　２５，２０１４．１１１（８）３１２８－３１３３）。

【０００６】

一部の腫瘍型において、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体内での突然変異により、ＳＭＡＲＣＡ４を欠いた腫瘍細胞が生存するのにＳＭＡＲＣＡ２が必要になるなど、状況特有の脆弱性が生じてしまう。ＳＭＡＲＣＡ２／４の合成致死的な関連性に対するこの所見は、体内で変換し、それにより、ＳＭＡＲＣＡ４が不足した癌の処置を対象とする治療標的としてＳＭＡＲＣＡ２が有望であると強調される。さらに、ＳＭＡＲＣＡ４が不足した患者集団は全体的に標的化可能な腫瘍遺伝子（突然変異体ＥＧＦＲまたはＡＬＫ転座など）を欠いており、このことでさらにＳＭＡＲＣＡ２阻害剤を開発する可能性が強調されている。ＳＭＡＲＣＡ４レベルが高い腫瘍中のＳＭＡＲＣＡ４機能の特徴化によって、増殖と生存を増大させるシグナル伝達経路に対する効果が示される。レベルの上昇を示す腫瘍中のＳＭＡＲＣＡ４ノックダウンは、増殖などの癌細胞特性を阻害と知られている。また研究では、ＳＭＡＲＣＡ４のノックダウン／調節によって既知の化学療法剤に対する感受性が増大することが示されており、こうして、ＳＭＡＲＣＡ４標的化も既存の化学療法アプローチに対するアジュバント療法であり得ることが示される（ＰＮＡＳ　Ｆｅｂｒｕａｒｙ　２５，２０１４．１１１（８）３１２８－３１３３；Ｊ　Ｐａｔｈｏｌ．２０１６　Ｆｅｂ；２３８（３）：３８９－４００）。

【０００７】

ＳＭＡＲＣＡ４が不足した癌細胞株に強力な抗増殖活性を生じさせるＳＭＡＲＣＡ２、ＰＦＩ－３、ＳＭＡＲＣＡ２およびＳＭＡＲＣＡ４のブロモドメインに結合可能な選択的細胞透過性ＳＭＡＲＣＡ２／４ブロモドメイン阻害剤の遺伝子サイレンシングに反して、薬理学的研究では、ＳＭＡＲＣＡ２／４のブロモドメイン機能が腫瘍細胞増殖に不要である一方で触媒ＡＴＰアーゼ活性が必須であることを示す抗増殖性表現型を示すことができない（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２０１５　Ｓｅｐ　１５；７５（１８）：３８６５－３８７８）。それゆえ、遺伝子サイレンシングにより得た表現型を模倣するためには、ＳＭＡＲＣＡ２／４を減少させるか完全に排除するアプローチが必要な場合がある。

【０００８】

ユビキチン－プロテアソームシステム（ＵＰＳ）は、細胞内タンパク質レベルを調節し、かつ、増殖、分化、および細胞死を含む細胞機能の通常通り維持するのに必要な、タンパク質合成とタンパク質分解との細かなバランスを提供する腫瘍な経路である。ユビキチン化は翻訳後修飾であり、そこでは小さなタンパク質であるユビキチンが基質タンパク質上でリジン残基に共有結合されており、Ｅ１活性化酵素、Ｅ２抱合酵素、およびＥ３ライゲーション酵素の密接な協働と、その後のタグ付きタンパク質の分解とに関与する酵素反応のカスケードにより連続して実行される（Ｊ．Ｂｉｏｓｃｉ．３１（１），Ｍａｒｃｈ　２００６，１３７－１５５；Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ　Ｔｈｅｒ　Ｔａｒｇｅｔｓ．２０１３　Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ；１７（９）：１０９１－１１０８　ａｎｄ　Ｃｅｌｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ（２０１６）２６：４８４－４９８）。

【０００９】

タンパク質分解標的キメラは、リンカーを介してＥ３ユビキチンリガーゼのリガンドに結合される対象の標的タンパク質のリガンドを含有する、ヘテロ二機能性分子である。そのような２つの結合タンパク質の両機能性分子媒介性のヘテロ二量体化に際して、標的タンパク質はユビキチン化され、細胞中のプロテアソームにより分解される。多くのそのような両機能性分子は、対象のタンパク質に対して高親和性リガンドを使用して様々な基質

のＥ３ユビキチンリガーゼを動員するために開発されている。このようなアプローチを使用して効果的に分解されるタンパク質として、ＲＩＰＫ２およびＥＲＲα、ＢＲＤ４、ＢＲＤ９、ＢＣＲ／Ａｂｌ、およびＡｂｌならびにＥｒαが挙げられる（Ｃｅｌｌ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２５，１－１０，Ｊａｎｕａｒｙ １８，２０１８）。Ｂａｉ ｅｔ ａｌによる刊行物（Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１７ Ｍａｙ １；７７（９）：２４７６－２４８７）は、「Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ ｏｆ ＢＥＴ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｉｎ Ｔｒｉｐｌｅ－Ｎｅｇａｔｉｖｅ Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ」と題されている。Ｅ３ユビキチンリガーゼ（その内６００以上がヒトに存在すると知られる）は、ユビキチン化のための基質特異性をもたらすものであり、あるタンパク質基質のための特異性により一般的なプロテアソーム阻害剤よりも魅力的な治療標的である。

【００１０】

本発明は、遺伝子サイレンシング表現型効果を模倣するファースト・イン・クラスのＳＭＡＲＣＡ２／４分解剤の開発を記述する。具体的に、本発明は、標的タンパク質が標的タンパク質／ポリペプチドの分解を成し遂げるためにユビキチンリガーゼの近くに配されるように、Ｅ３リガーゼ標的化Ｅ３リガーゼリガンドを一端に、かつリンカー部分と随意に結合される標的タンパク質／ポリペプチドに結合する部分を他端に含有している化合物を対象とする。

【発明の概要】

【００１１】

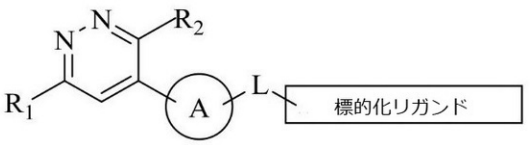
本明細書には、ＳＭＡＲＣＡ２／４分解剤として、およびＳＭＡＲＣＡ２／４依存性の疾患または障害の処置に有用である、ピリダジン誘導体およびその医薬組成物が提供される。

【００１２】

一態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物：

【００１３】

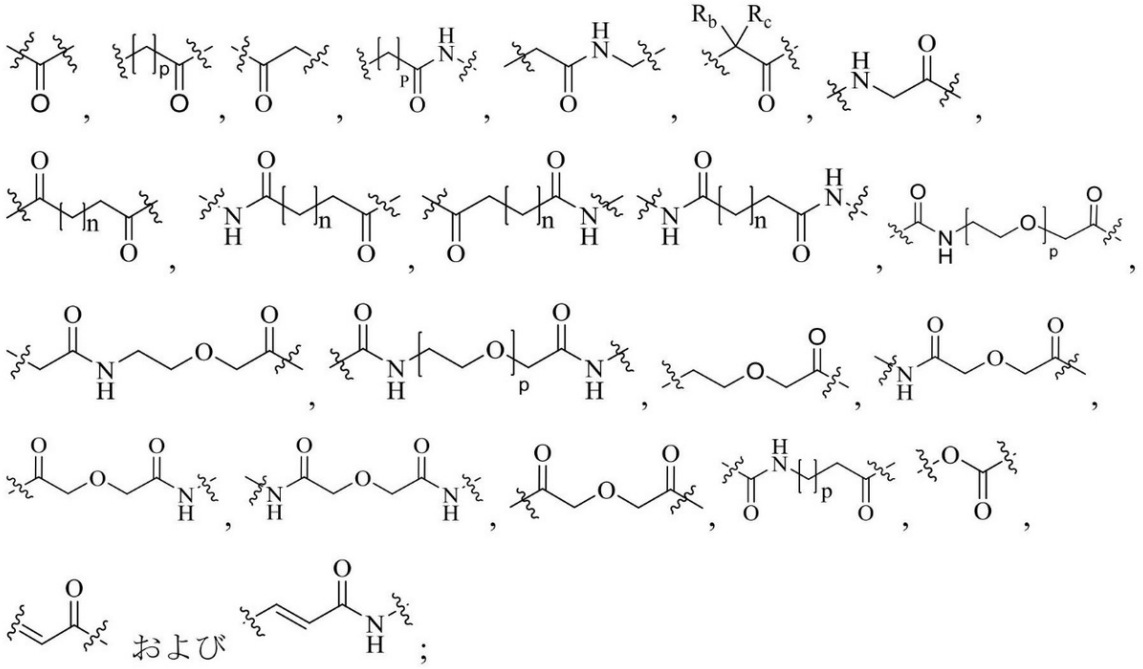
【化２】



(I)

【００１４】

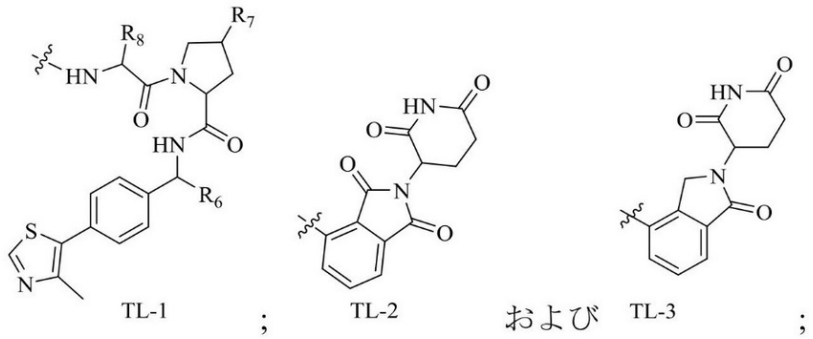
【化３】



から成る群から選択されたリンカーであり；
式中、
リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；
R_bが、水素またはアルキルであり；
R_cが、アルキルであり；
「ｎ」が０から１０であり、「ｐ」が１から５であり；
標的化リガンド（ＴＬ）が、

【００１５】

【化４】



から成る群から選択され；
式中、
R_6が、水素、アルキル、アシル、およびハロアルキルから選択され；
R_7が、－Ｏ－R_5およびハロから選択され；
ここで、R_5が、水素、アルキル、アシル、およびＮａから選択され；および
R_8が、水素およびアルキルから選択される。

【００１６】

また別の態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩

、および少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤（薬学的に許容可能な担体または希釈剤など）を含む医薬組成物を提供する。

【００１７】

また別の態様において、本発明は式（Ｉ）の化合物の調製に関する。

【００１８】

別の態様において、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２／４依存性の疾患、疾病、または障害を処置するための、本開示の化合物と、賦形剤および／または薬学的に許容可能な担体とを含む組成物を提供する。

【００１９】

別の態様において、本発明は、突然変異および過剰発現を含む改質されたＳＭＡＲＣＡ２／４を伴う疾患または疾病を処置するための、本開示の化合物と、賦形剤および／または薬学的に許容可能な担体とを含む組成物を提供する。

【００２０】

別の態様において、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２／４タンパク質の分解により利益がもたらされる疾患または疾病、例えば癌を処置するための、本開示の化合物と、賦形剤および／または薬学的に許容可能な担体とを含む組成物を提供する。

【００２１】

別の態様において、本発明は、治療上有効な量の本開示の化合物を、必要とする個体、例えばヒトに投与することにより、疾病または疾患を処置する方法を提供する。対象の疾患または疾病は、ＳＭＡＲＣＡ２／４の分解により処置可能であり、例えば癌、慢性自己免疫疾患、炎症性疾病、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症が挙げられる。また、被験体における癌などの不要な増殖細胞の増殖を予防する方法も提供され、該方法は、治療上有効な量の本開示の化合物を、不要な増殖細胞を特徴とする疾病を進行させる危険のある被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、不要な細胞中にアポトーシスを誘導することによりそのような細胞の増殖を減らすことができる。

【００２２】

別の態様において、本発明は、クロマチンリモデリング活性を含む、または含まないＳＷＩ／ＳＮＦ複導体の改質活性に依存する疾患または疾病を処置するための、本開示の化合物と、賦形剤および／または薬学的に許容可能な担体とを含む組成物を提供する。

【００２３】

別の態様において、本発明は、対象の疾患または障害　例えば癌を処置するための薬剤の製造のための本開示の化合物の使用を提供する。

【００２４】

前述の概要と以下の詳細な記載は共に、単に典型的かつ例示的なものに過ぎず、本発明を請求の範囲のとおりに限定するものではないことを理解されたい。

【発明を実施するための形態】

【００２５】

本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２／４分解剤として、およびＳＭＡＲＣＡ２／４依存性の疾病の処置に有用である、式（Ｉ）の化合物として言及されるピリダジン誘導体を提供する。本発明はさらに、治療剤として前記化合物およびその誘導体を含む医薬組成物を提供する。

【００２６】

各実施形態は、本発明を制限するものではなく、本発明を説明するように提供される。実際、本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく、本発明に記載される化合物、組成物、および方法に対して様々な改変と変更を行うことができることが、当業者に明白である。例えば、１つの実施形態の一部として例示されるか記載される特徴を、別の更なる実施形態をもたらすために別の実施形態に適用することができる。ゆえに、本発明は、そのような改変と変異、およびその同等物を含むことが意図される。本発明の他の目的、特徴、および態様は、以下の詳細な説明に開示されるか、またはそこから明白となる。本議論が例示的実施形態のみの記述であり、本発明のより広範な態様を制限すると解釈されるべ

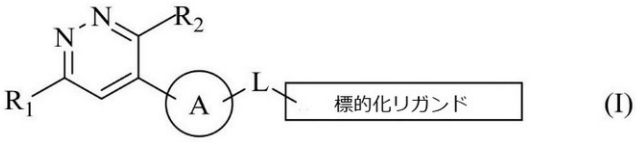
きでないことは、当業者によって理解されるものである。

【００２７】

第１の実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物：

【００２８】

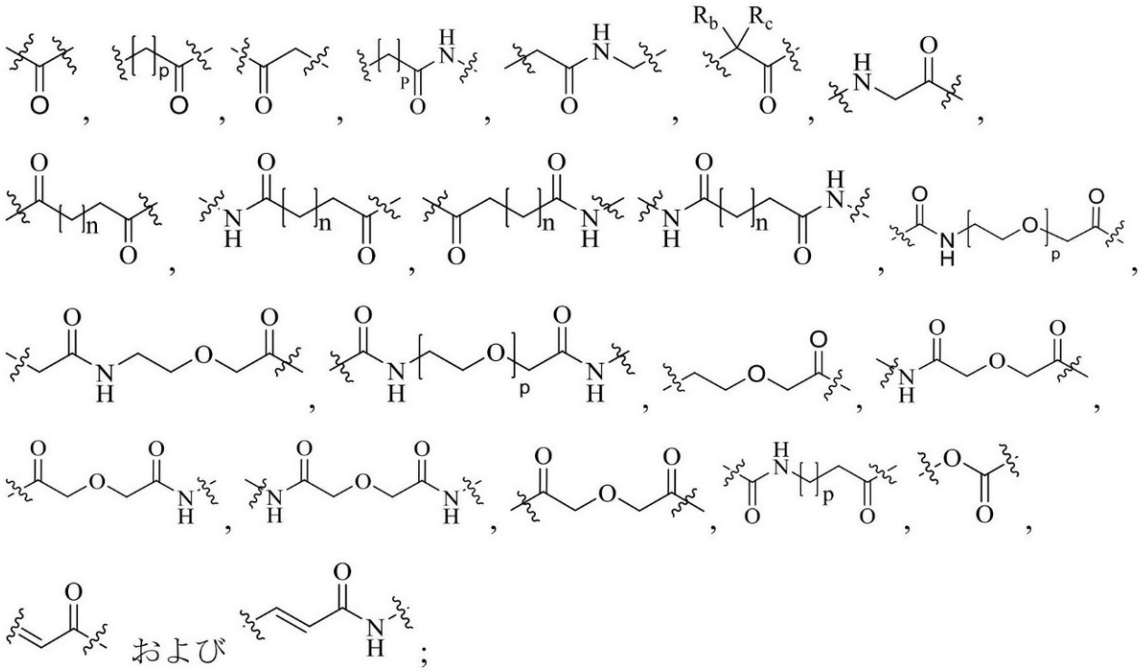
【化５】



(I)

【００２９】

【化６】



から成る群から選択されたリンカーであり；

式中、

リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；

Ｒ$_b$が、水素またはアルキルであり；

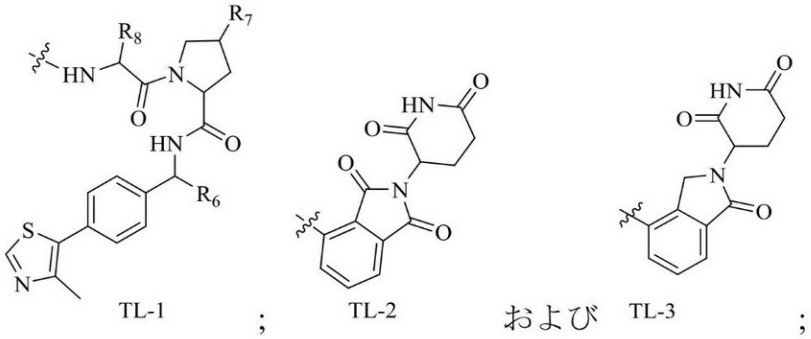
Ｒ$_c$が、アルキルであり；

「ｎ」が０から１０であり、「ｐ」が１から５であり；

標的化リガンド（ＴＬ）が、

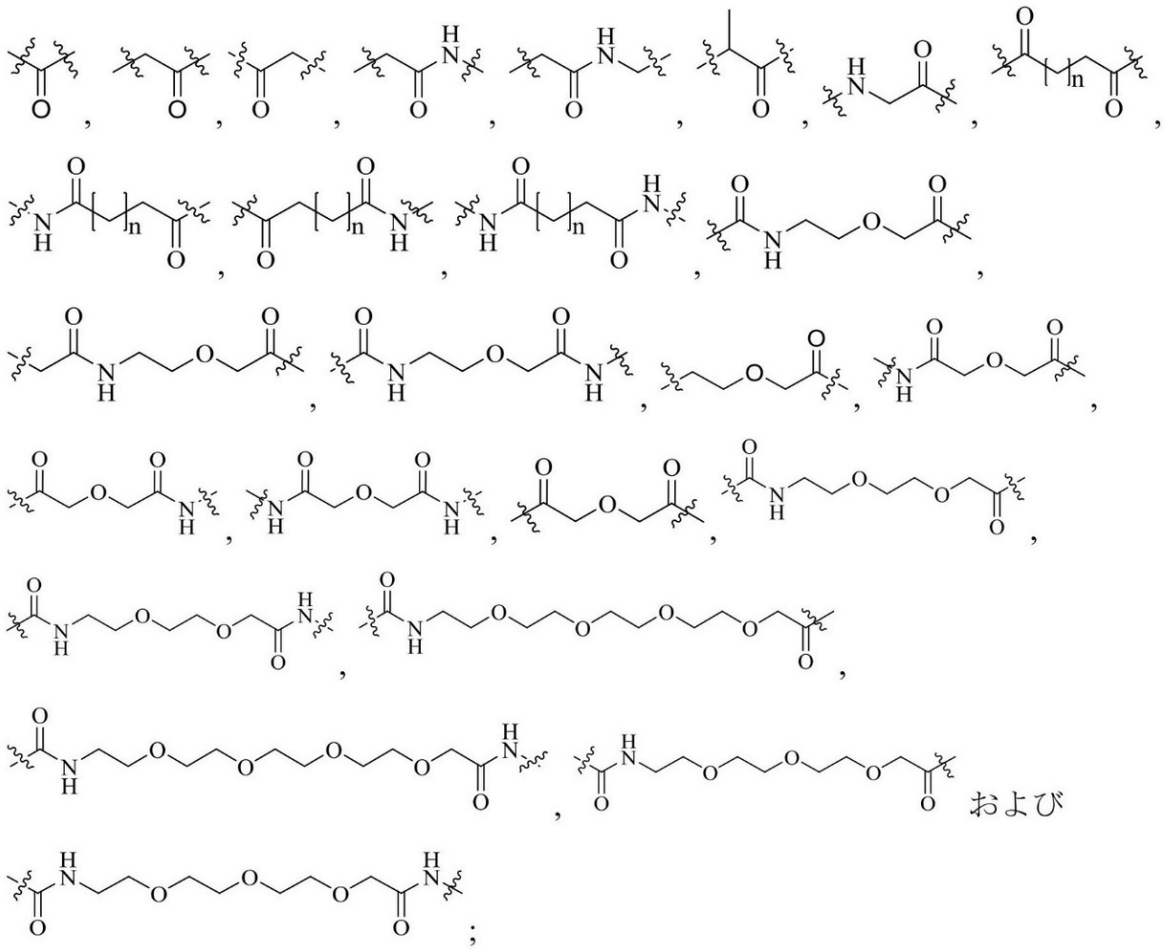
【００３０】

【化７】



から成る群から選択され；
式中、
Ｒ$_6$が、水素、アルキル、アシル、およびハロアルキルから選択され；
Ｒ$_7$が、－Ｏ－Ｒ$_5$およびハロから選択され；
ここで、Ｒ$_5$が、水素、アルキル、アシル、およびＮａから選択され；および
Ｒ$_8$が、水素およびアルキルから選択される。
【００３１】
本発明の別の実施形態では、本発明は式（Ｉ）の化合物を提供し、
式中、
Ｒ$_1$が、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルコキシ、またはアリールであり；ここで、アリールが、ヒドロキシ、アルコキシ、およびハロから独立して選択された１つ以上の基で随意に置換され；
Ｒ$_2$が、－ＮＲ$_3$Ｒ$_4$または－ＯＲ$_3$であり、ここで、Ｒ$_3$とＲ$_4$が、水素およびアルキルから独立して選択され；
環Ａが、複素環であり；
Ｌが、
【００３２】

【化８】



から成る群から選択されたリンカーであり；

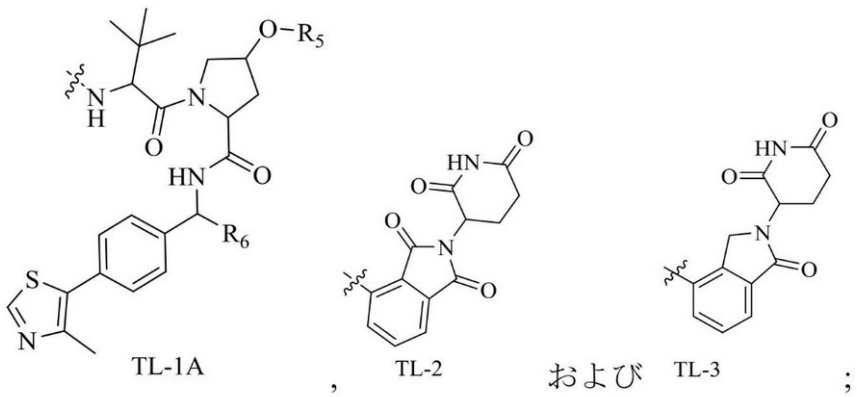
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；および

「ｎ」が０～８であり；

標的化リガンド（ＴＬ）が、

【００３３】

【化９】



から成る群から選択され；

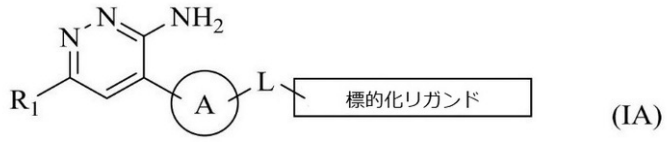
ここで、Ｒ５とＲ６が独立して、水素、アルキル、またはアシルである。

【００３４】

本発明のまた別の実施形態では、本発明は、式（ＩＡ）の化合物、

【００３５】

【化１０】



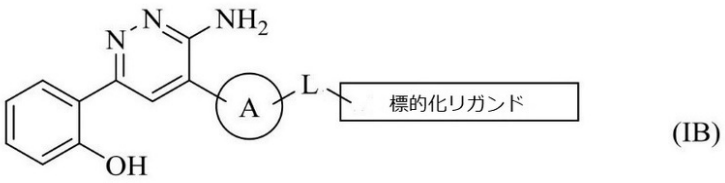
(IA)

【００３６】

本発明のまた別の実施形態では、本発明は、式（ＩＢ）の化合物、

【００３７】

【化１１】



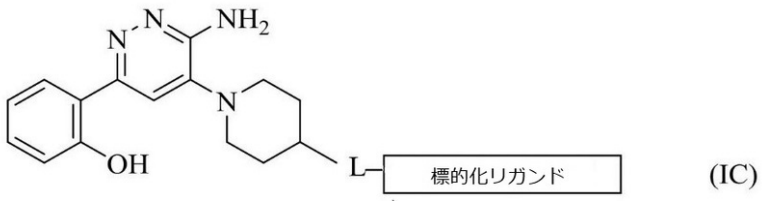
(IB)

【００３８】

本発明のまた別の実施形態では、本発明は、式（ＩＣ）の化合物、

【００３９】

【化１２】



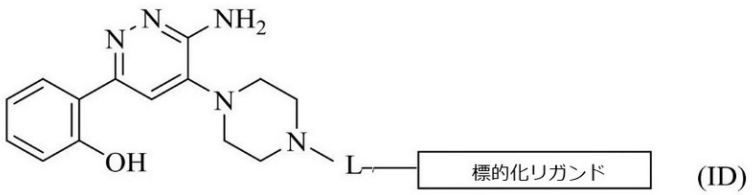
(IC)

【００４０】

本発明のまた別の実施形態では、本発明は、式（ＩＤ）の化合物、

【００４１】

【化１３】



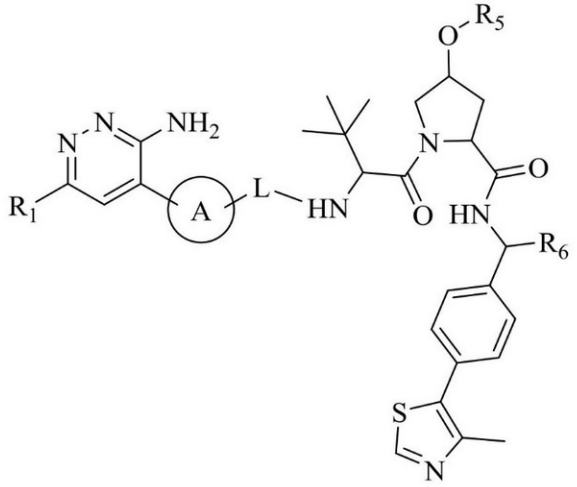
(ID)

【００４２】

本発明のまた別の実施形態では、本発明は、式（ＩＥ）の化合物、

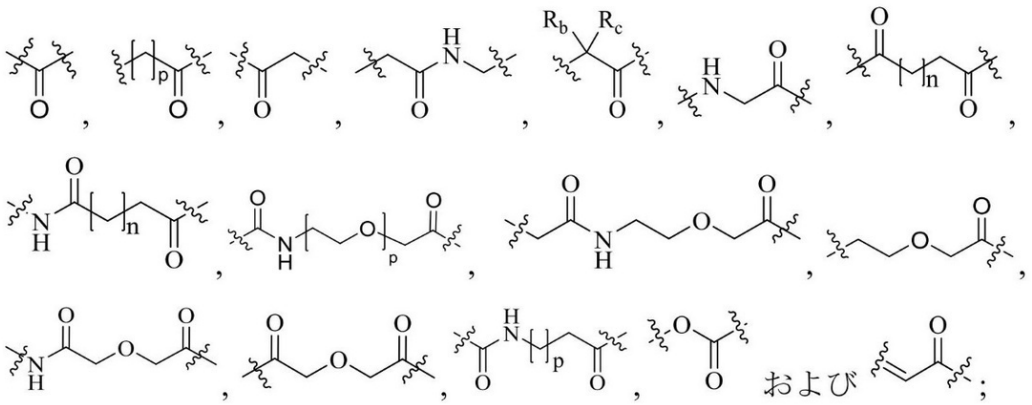
【００４３】

【化１４】



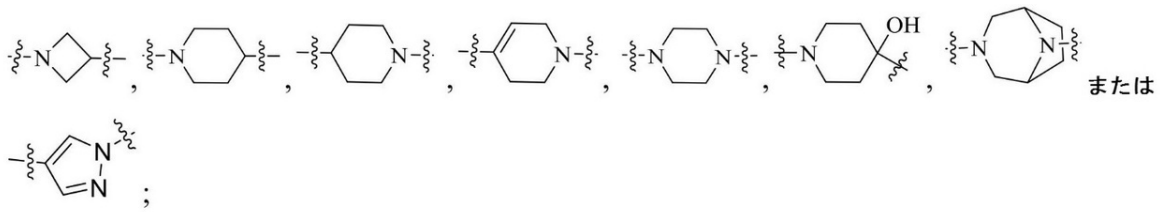
(IE)

あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体を提供し；
式中、R_1、R_5、R_6、環Ａ、およびＬが、式（Ｉ）に定義されるものと同じである。
【００４４】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＥ）の化合物を提供し、
式中、
R_1が、水素、ハロ、ヒドロキシアルキル、－ＣＯＯR_a、－ＣＯＮ（R_a）$_2$、または随意に置換されたアリールであり；ここで、アリールが、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アルキル、アミノ、－Ｏ－Ｎａ、－ＣＯＯR_a、および－ＯＣＯR_aから独立して選択された１つ以上の基で随意に置換され；ここで、R_aが、水素およびアルキルから選択され；
環Ａが、随意に置換された４～１０員の単環式または二環式複素環であり；ここで、前記環が、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルであり；
Ｌが、
【００４５】
【化１５】



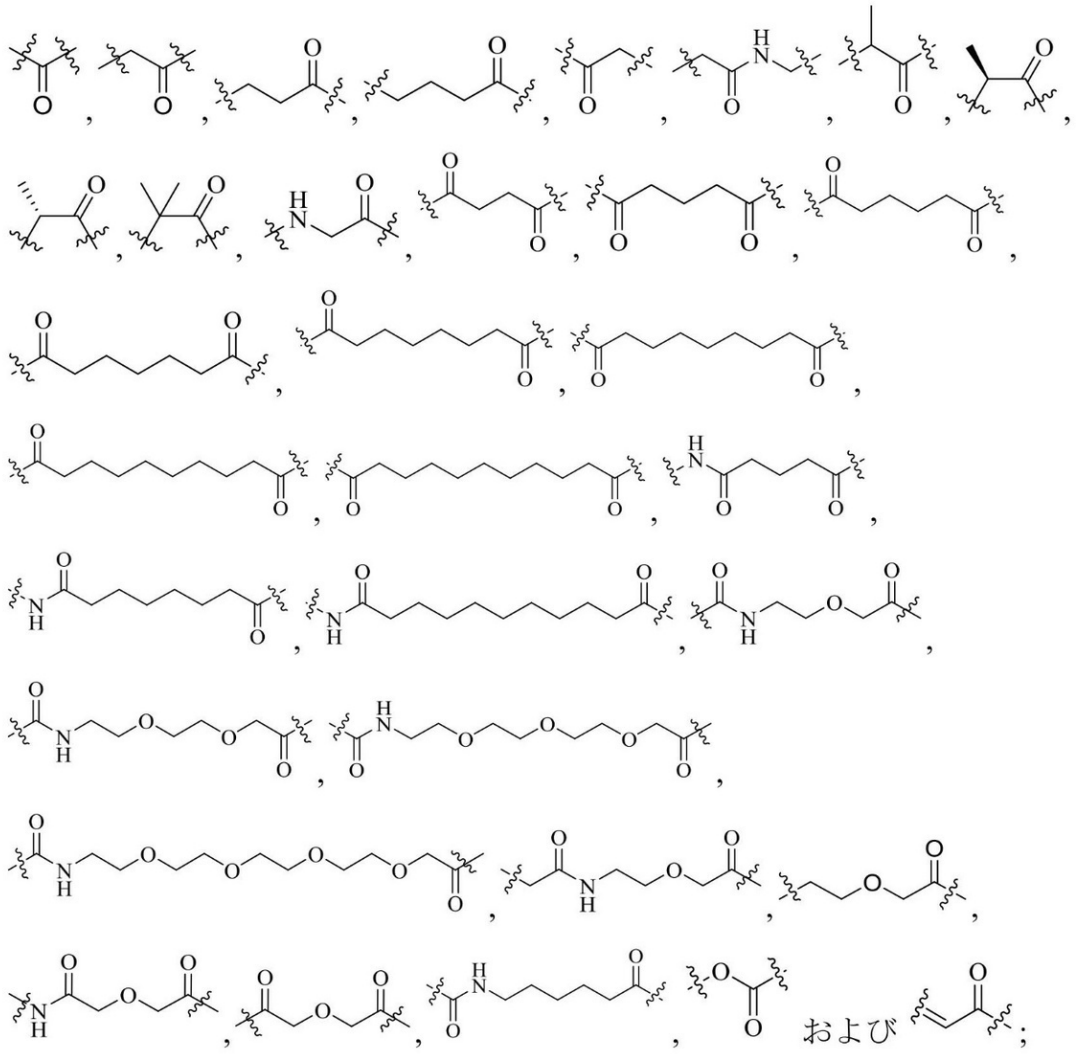
から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；
R_bが、水素またはアルキルであり；
R_cが、アルキルであり；

「ｎ」が０から１０であり、「ｐ」が１から５であり；
R_5が、水素、アルキル、アシル、および－Ｎａから選択され；および
R_6が、水素、アルキル、およびハロアルキルから選択される。
【００４６】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＥ）の化合物を提供し、
式中、
R_1が、水素、クロロ、－CH_2OH、－ＣＯＯＨ、－$COOCH_3$、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、または随意に置換された単環式アリール環であり；前記アリールがフェニルであり；
環Ａが
【００４７】
【化１６】



であり、
Ｌが
【００４８】

【化１７】



から選択され；

ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；

R_5が、水素、アルキル、アシル、および－Ｎａから選択され；および

R_6が、水素、アルキル、およびハロアルキルから選択される。

【００４９】

ある実施形態では、本発明は、式（ＩＥ）の化合物を提供し、

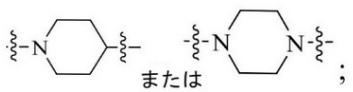
式中、

R_1が、水素、クロロ、－CH_2OH、－ＣＯＯＨ、－$COOCH_3$、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、または随意に置換された単環式アリール環であり；前記アリールがフェニルであり；

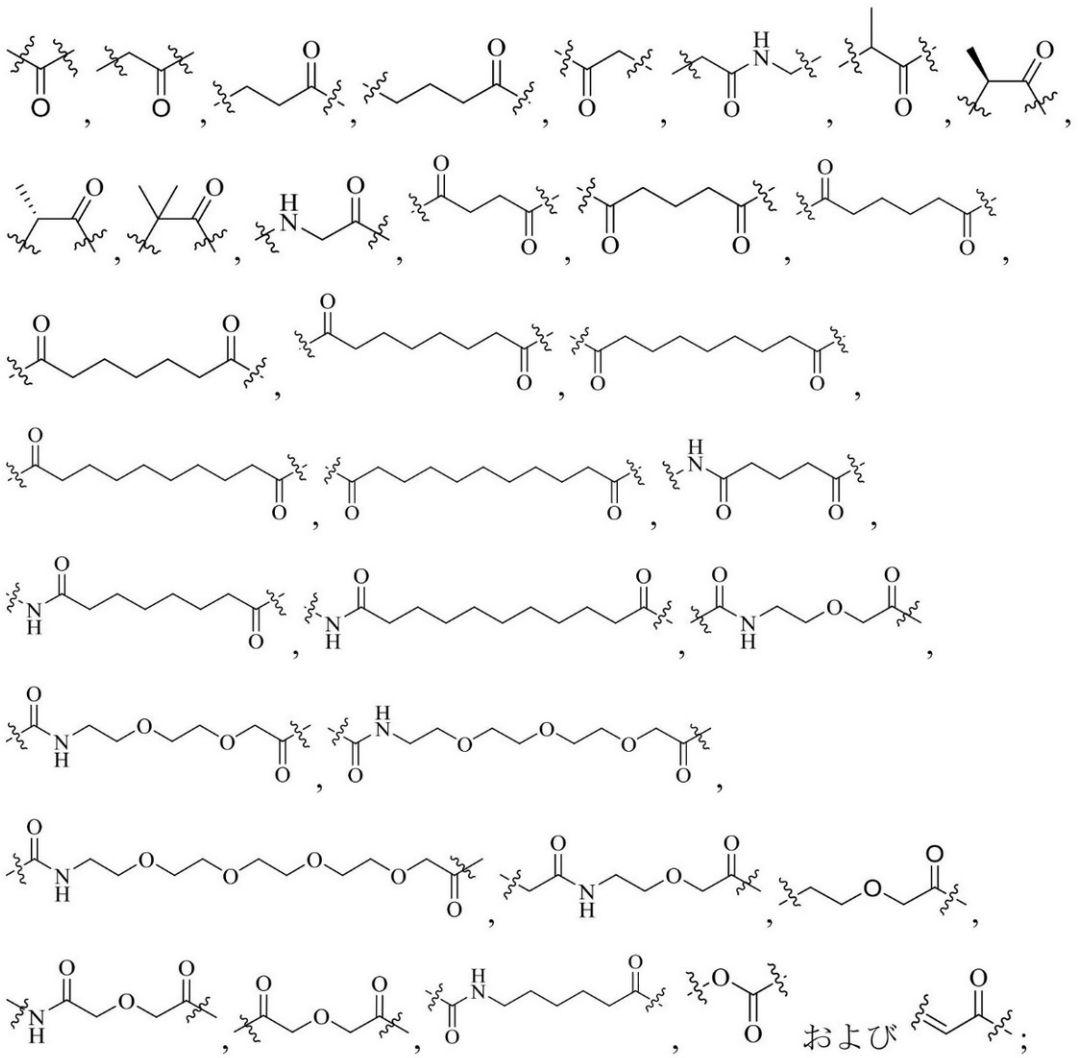
環Ａが

【００５０】

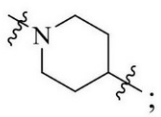
【化１８】



であり；
Ｌが
【００５１】
【化１９】



から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；
Ｒ５が、水素、アルキル、アシル、および－Ｎａから選択され；および
Ｒ６が、水素、アルキル、およびハロアルキルから選択される。
【００５２】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＥ）の化合物を提供し、
式中、
環Ａが
【００５３】
【化２０】

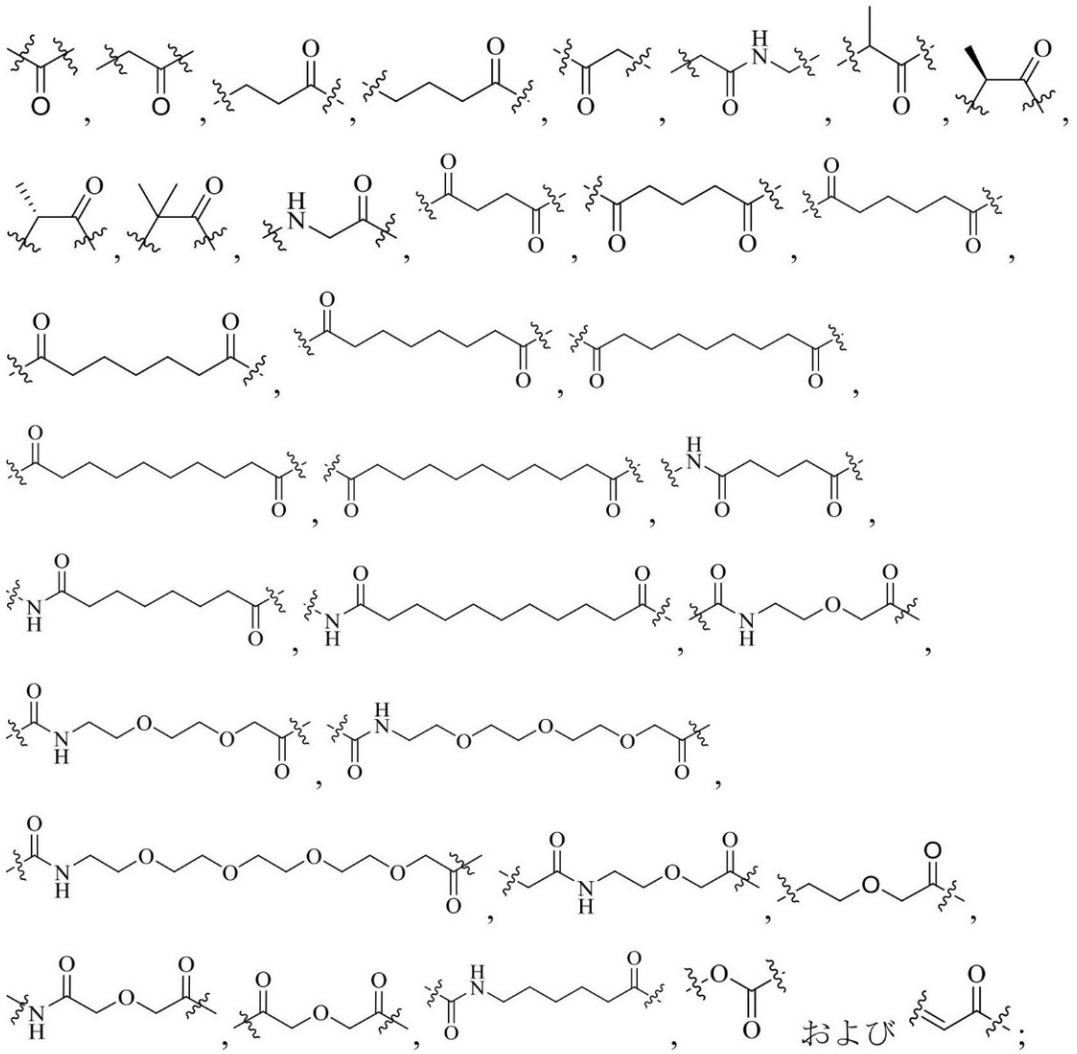


であり；

Ｌが

【００５４】

【化２１】



から選択され；

ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；

Ｒ$_1$が、クロロ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、またはフェニルであり；ここで、前記フェニルが、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、－ＮＨ$_2$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＮａ、－ＯＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＨ、またはメチルで随意に置換され；

Ｒ$_5$が水素であり；および

Ｒ$_6$が、水素、メチル、または－ＣＦ$_3$である。

【００５５】

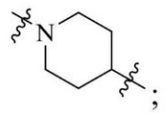
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＥ）の化合物を提供し、

式中、

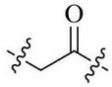
環Ａが

【００５６】

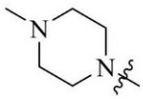
【化２２】



であり；
Ｌが
【００５７】
【化２３】

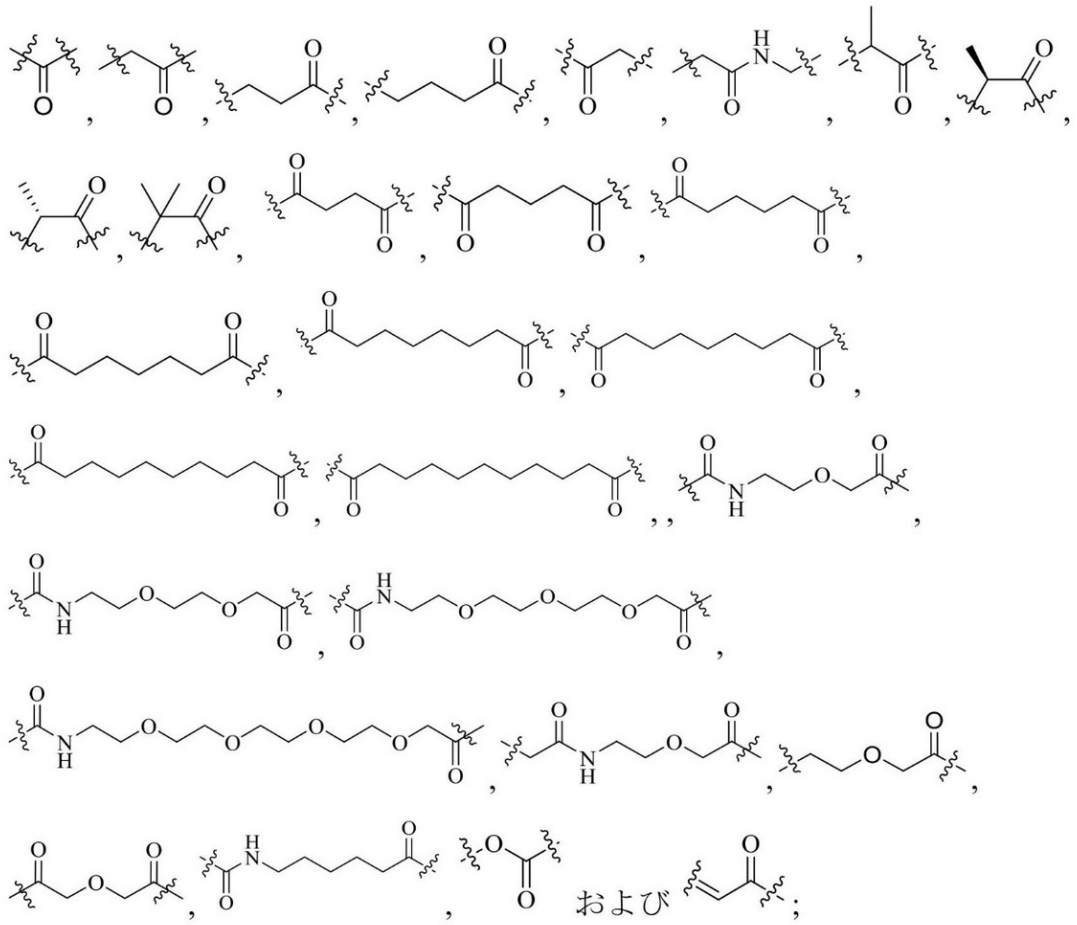


から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；
R_1が、ヒドロキシルまたはフルオロで置換されたフェニルであり；
R_5が水素であり；および
R_6が、水素またはメチルである。
【００５８】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＥ）の化合物を提供し、
式中、
環Ａが
【００５９】
【化２４】



であり；
Ｌが
【００６０】

【化２５】



から選択され；

ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；

R_1が、クロロ、－CH_2OH、－COOH、－$COOCH_3$、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、またはフェニルであり；ここで、前記フェニルが、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、－NH_2、－OCH_3、－ONａ、－$OCOCH_3$、－COOH、またはメチルで随意に置換され；

R_5が水素であり；および

R_6が、水素、メチル、または－CF_3である。

【００６１】

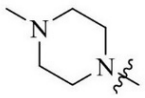
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＥ）の化合物を提供し、

式中、

環Ａが

【００６２】

【化２６】

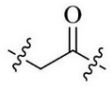


であり；

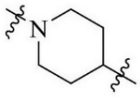
Ｌが

【００６３】

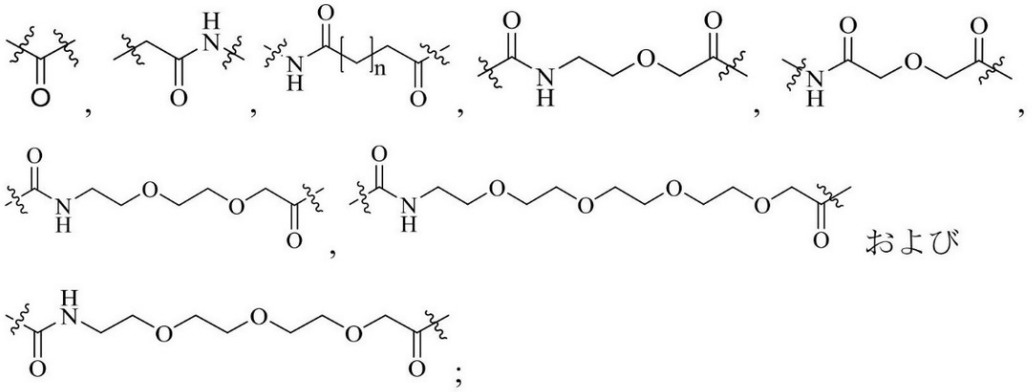
【化２７】



から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；
R_1がヒドロキシルで置換されたフェニルであり；
R_5が水素であり；および
R_6が、水素またはメチルである。
【００６４】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＥ）の化合物を提供し、
式中、
環Ａが
【００６５】
【化２８】

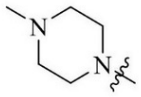


であり；
Ｌが
【００６６】
【化２９】

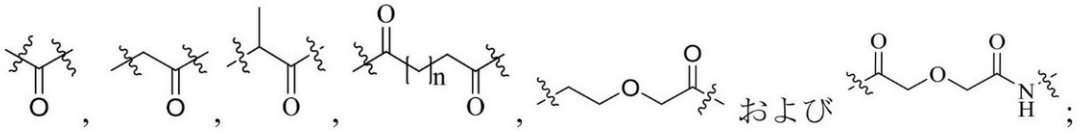


から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；
ｎが、２、５、または８であり；
R_1がヒドロキシで置換されたフェニルであり；
R_5が水素であり；および
R_6が、水素またはメチルである。
【００６７】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＥ）の化合物を提供し、
式中、
環Ａが
【００６８】

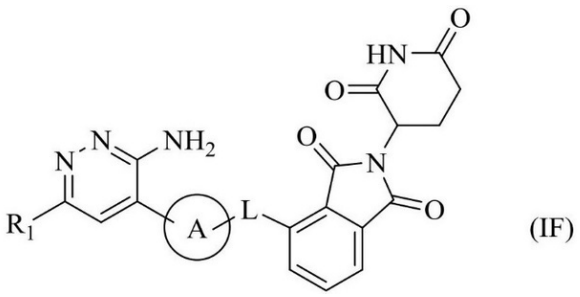
【化３０】



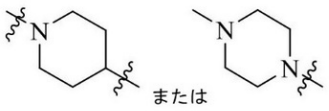
であり；
Ｌが
【００６９】
【化３１】



から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；
ｎが、１、２、５、または８であり；
R_1が、クロロまたはフェニルであり；ここで、フェニルが、フルオロ、ヒドロキシル、またはアルコキシで随意に置換され；
R_5が、水素またはアシルであり、およびR_6が、水素またはメチルである。
【００７０】
本発明のまた別の実施形態では、本発明は、式（ＩＦ）の化合物、
【００７１】
【化３２】



あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体を提供し；式中、R_1、環Ａ、およびＬが、式（Ｉ）に定義されるものと同じである。
【００７２】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＦ）の化合物を提供し、
式中、
環Ａが
【００７３】
【化３３】

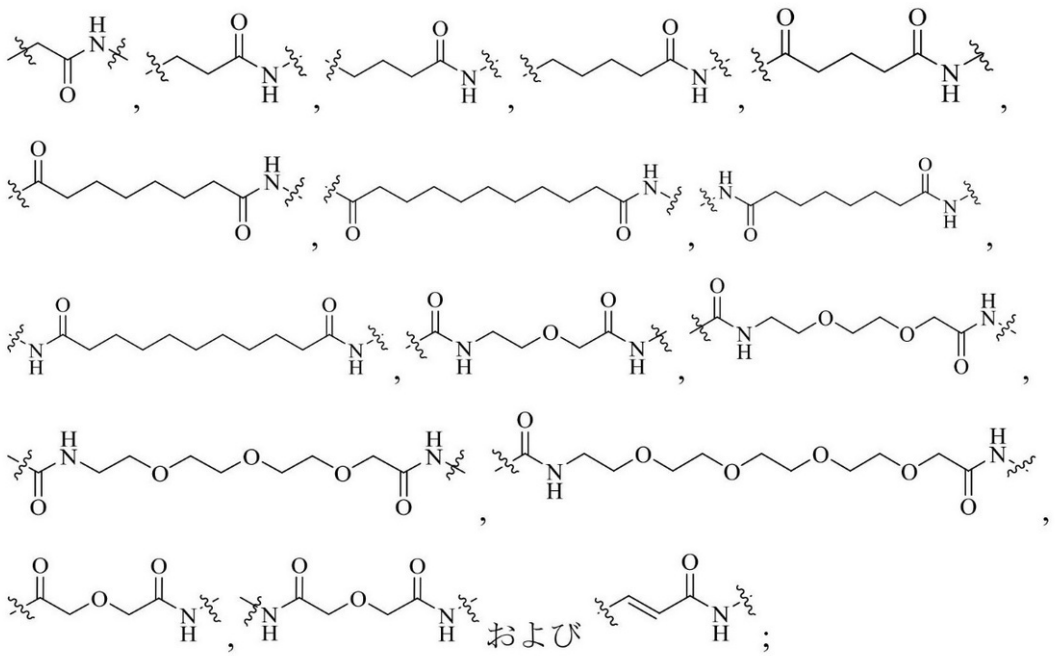


であり；

Ｌが

【００７４】

【化３４】



から成る群から選択され；

ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；および

R_1が、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、－NH_2、－OCH_3、－ＯＮａ、－$OCOCH_3$、－ＣＯＯＨ、またはメチルで随意に置換されたフェニルである。

【００７５】

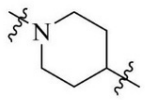
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＦ）の化合物を提供し、

式中、

環Ａが

【００７６】

【化３５】

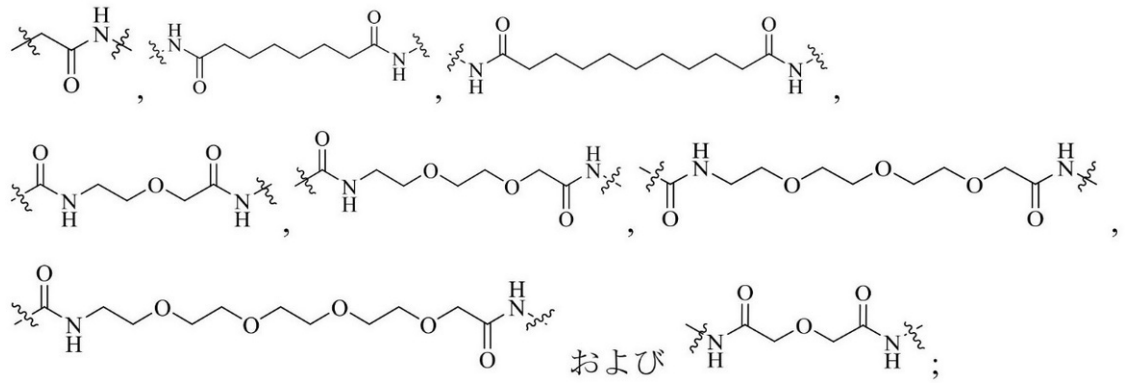


であり；

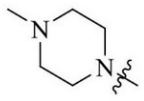
Ｌが

【００７７】

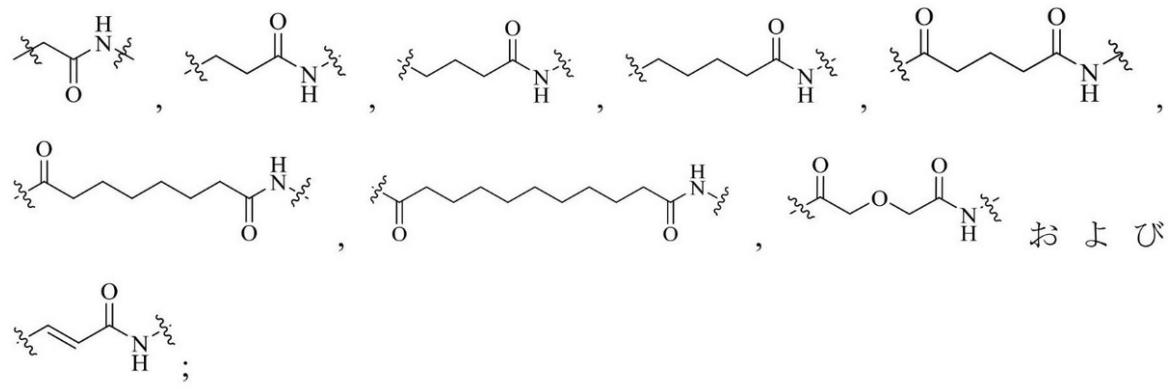
【化３６】



から成る群から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；および
R_1がヒドロキシルで置換されたフェニルである。
【００７８】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＦ）の化合物を提供し、
式中、
環Ａが
【００７９】
【化３７】

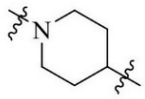


であり；
Ｌが
【００８０】
【化３８】

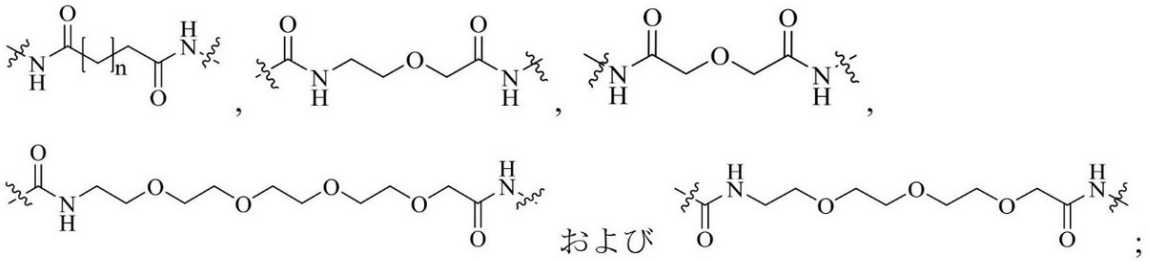


から成る群から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；および
R_1がヒドロキシルで置換されたフェニルである。
【００８１】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＦ）の化合物を提供し、

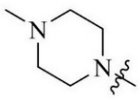
式中、
環Ａが
【００８２】
【化３９】



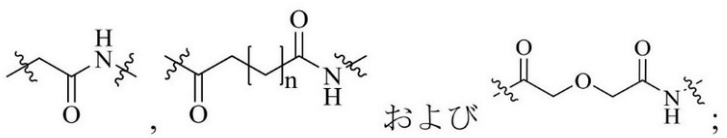
であり；
Ｌが
【００８３】
【化４０】



から成る群から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；
ｎが５であり；および
R_1がヒドロキシルで置換されたフェニルである。
【００８４】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＦ）の化合物を提供し、
式中、
Ａが
【００８５】
【化４１】



であり；
Ｌが
【００８６】
【化４２】



から成る群から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；
ｎが５であり；および

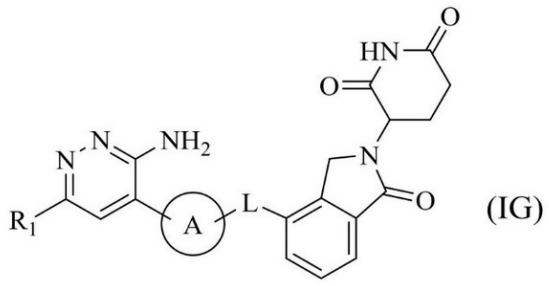
Ｒ１がヒドロキシルで置換されたフェニルである。

【００８７】

本発明のまた別の実施形態では、本発明は、式（ＩＧ）の化合物、

【００８８】

【化４３】



(IG)

あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体を提供し；

式中、Ｒ１、環Ａ、およびＬが、式（Ｉ）に定義されるものと同じである。

【００８９】

ある実施形態では、本発明は、式（ＩＧ）の化合物を提供し、

式中、

環Ａが

【００９０】

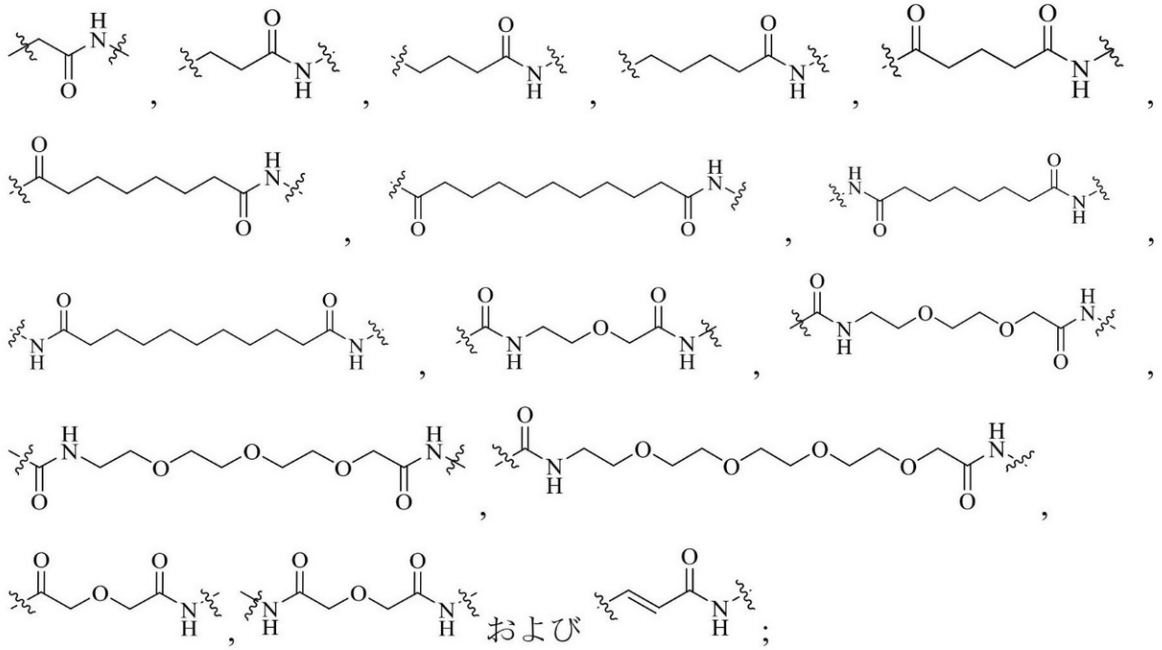
【化４４】

であり；

Ｌが

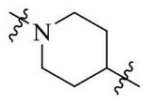
【００９１】

【化４５】

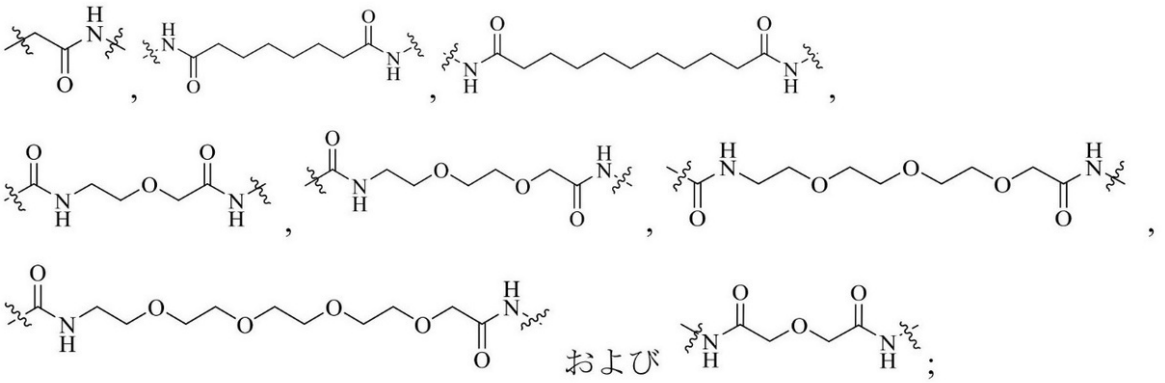


;

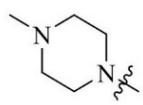
から成る群から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；および
R_1が、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、－NH_2、－OCH_3、－ONa、－$OCOCH_3$、－COOH、またはメチルで随意に置換されたフェニルである。
【００９２】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＧ）の化合物を提供し、
式中、
環Ａが
【００９３】
【化４６】



であり；
Ｌが
【００９４】
【化４７】

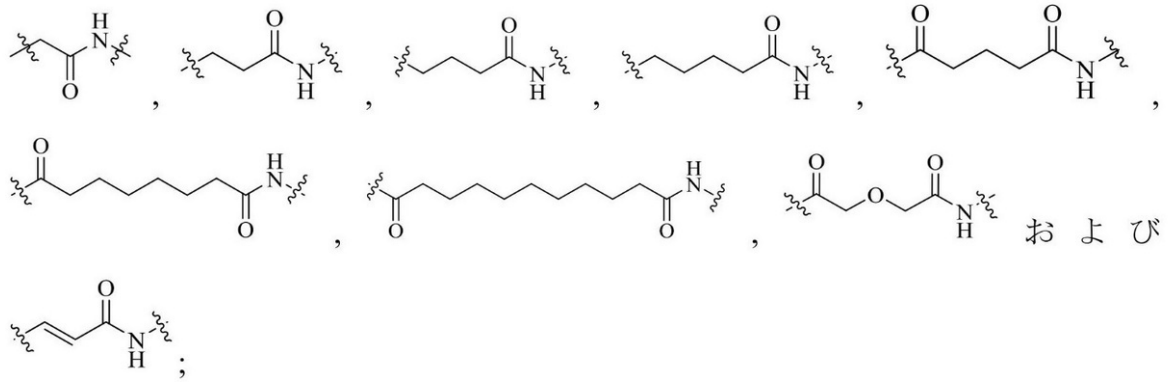


から成る群から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；および
R_1がヒドロキシルで置換されたフェニルである。
【００９５】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＧ）の化合物を提供し、
式中、
環Ａが
【００９６】
【化４８】

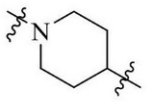


であり；
Ｌが
【００９７】

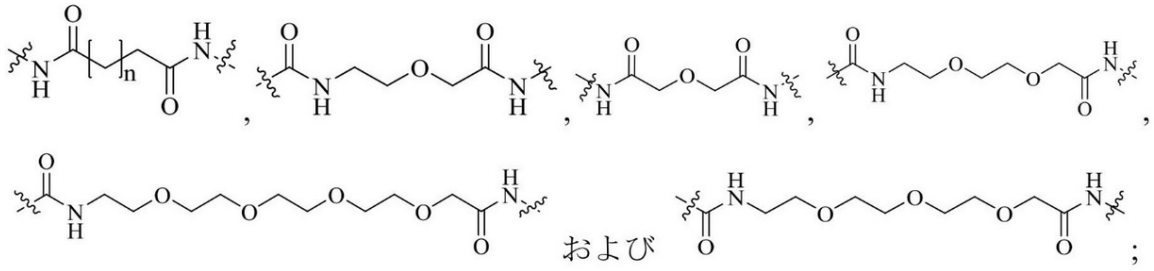
【化４９】



から成る群から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；および
R_1がヒドロキシルで置換されたフェニルである。
【００９８】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＧ）の化合物を提供し、
式中、
環Ａが
【００９９】
【化５０】

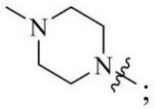


であり；
Ｌが
【０１００】
【化５１】

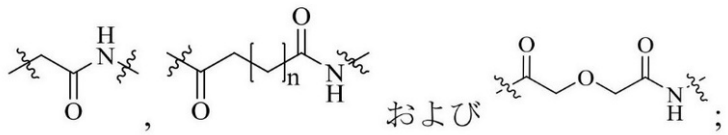


から成る群から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；
ｎが、５または８であり；および
R_1がヒドロキシルで置換されたフェニルである。
【０１０１】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＧ）の化合物を提供し、
式中、
環Ａが

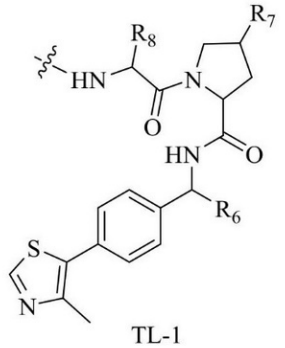
【０１０２】
【化５２】



であり；
Ｌが
【０１０３】
【化５３】

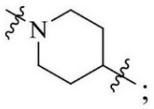


から成る群から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；
ｎが、２、５、または８であり；および
Ｒ$_1$がヒドロキシルで置換されたフェニルである。
【０１０４】
ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、
式中、
標的化リガンド（ＴＬ）が
【０１０５】
【化５４】

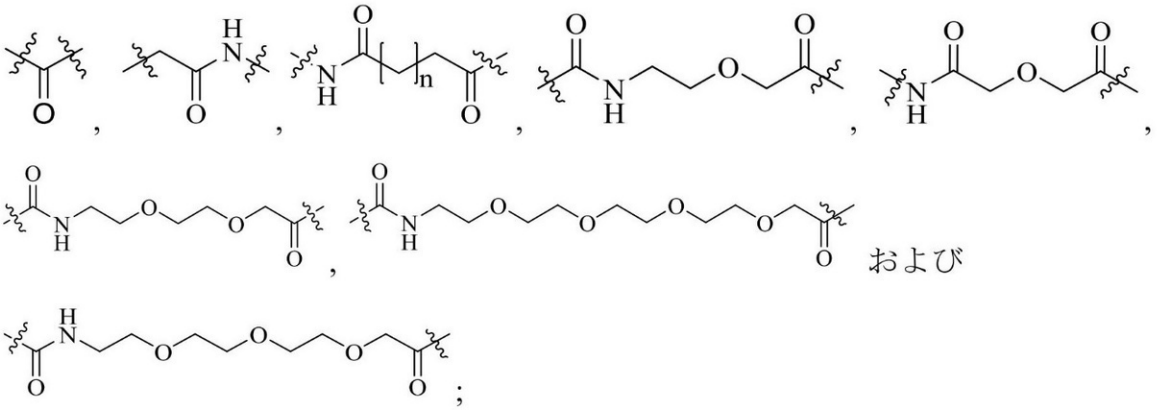


であり；
式中、
Ｒ$_6$が、水素、アルキル、およびハロアルキルから選択され；
Ｒ$_7$が、－Ｏ－Ｒ$_5$およびハロから選択され；
ここで、Ｒ$_5$が、水素、アルキル、アシル、およびＮａから選択され；および
Ｒ$_8$が、水素およびアルキルから選択される。
【０１０６】
さらなる実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、式中、
Ｒ$_6$が、水素、メチル、および－ＣＦ$_3$から選択され；
Ｒ$_7$が、ヒドロキシ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＯＣＨ$_3$、－ＯＮａ、およびフルオロから選択され；および
Ｒ$_8$が、水素、メチル、イソプロピル、およびｔｅｒｔ－ブチルから選択される。

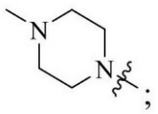
【０１０７】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＥ）の化合物を提供し、
式中、
Ａが
【０１０８】
【化５５】



であり；
Ｌが
【０１０９】
【化５６】

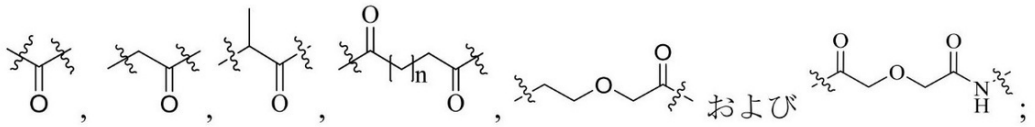


から選択され；
ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；
ｎが、２、５、または８であり；
R_1がヒドロキシで置換されたフェニルであり；
R_5が水素であり；および
R_6が、水素またはメチルである。
【０１１０】
ある実施形態では、本発明は、式（ＩＥ）の化合物を提供し、
式中、
Ａが
【０１１１】
【化５７】



であり；
Ｌが
【０１１２】

【化５８】



から選択され；

ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；

ｎが、１、２、５、または８であり；

R_1が、クロロまたはフェニルであり；ここで、フェニルが、フルオロ、ヒドロキシル、またはアルコキシで随意に置換され；

R_5が、水素またはアシルであり、およびR_6が、水素およびメチルである。

【０１１３】

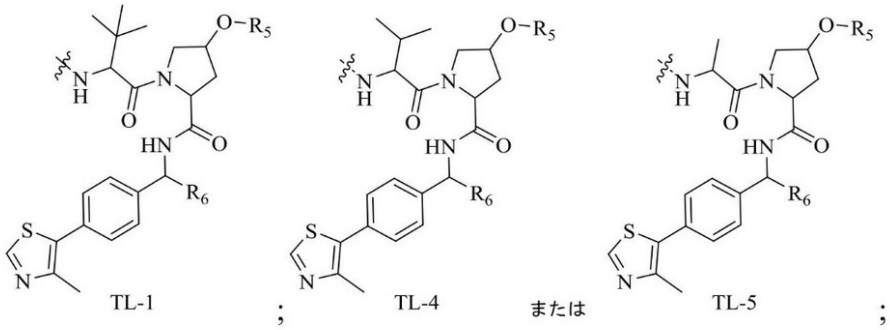
ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、

式中、

標的化リガンド－１Ａ（ＴＬ－１Ａ）が

【０１１４】

【化５９】



であり；

式中、

R_5が、水素、アルキル、アシル、および－Ｎａから選択され；および

R_6が、水素、アルキル、およびハロアルキルから選択される。

【０１１５】

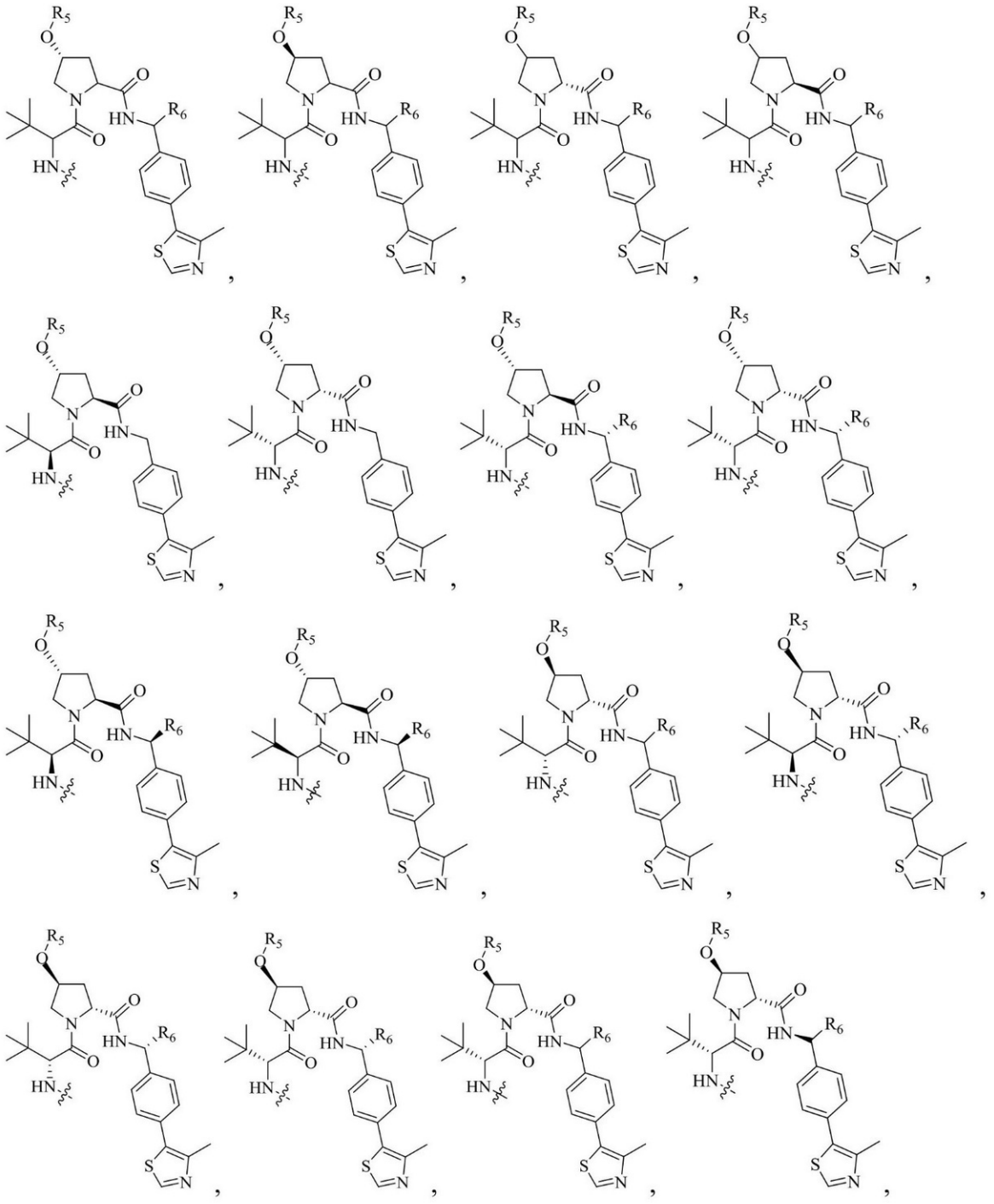
ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、

式中、

標的化リガンド（ＴＬ）が

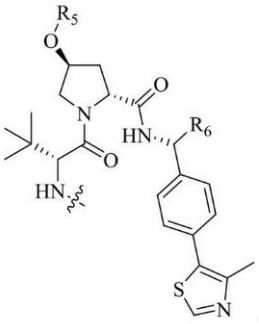
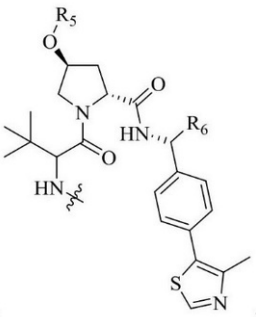
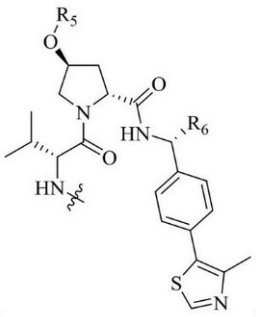
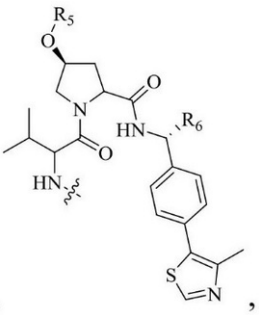
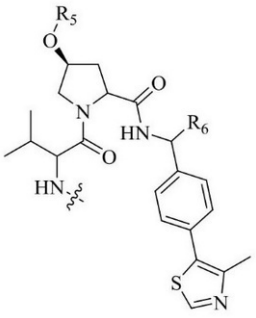
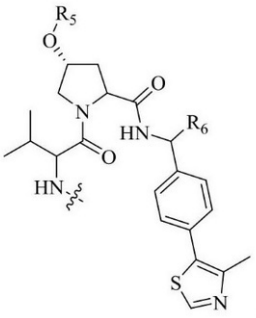
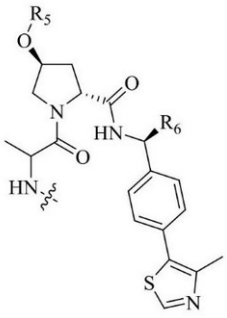
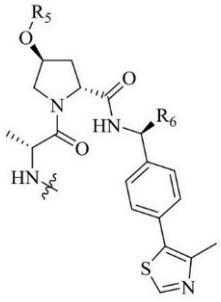
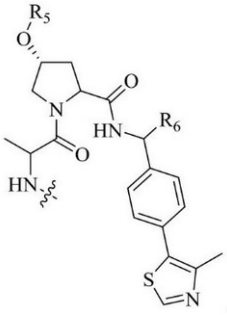
【０１１６】

【化６０】



【０１１７】

【化６１】


、

、

、

、

、

、

、

または

.

であり；

式中、

Ｒ５が、水素、アルキル、アシル、および－Ｎａから選択され；および

Ｒ６が、水素、アルキル、およびハロアルキルから選択される。

【０１１８】

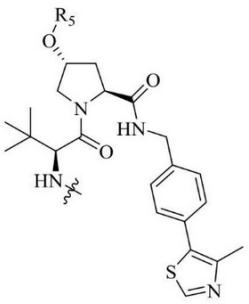
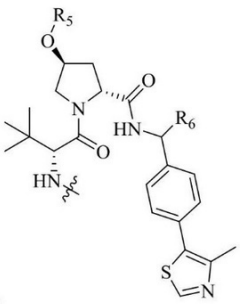
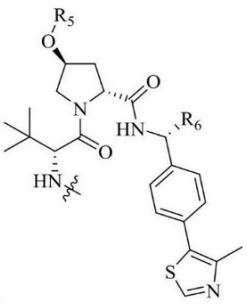
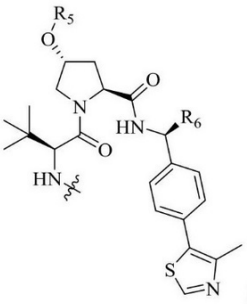
ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、

式中、

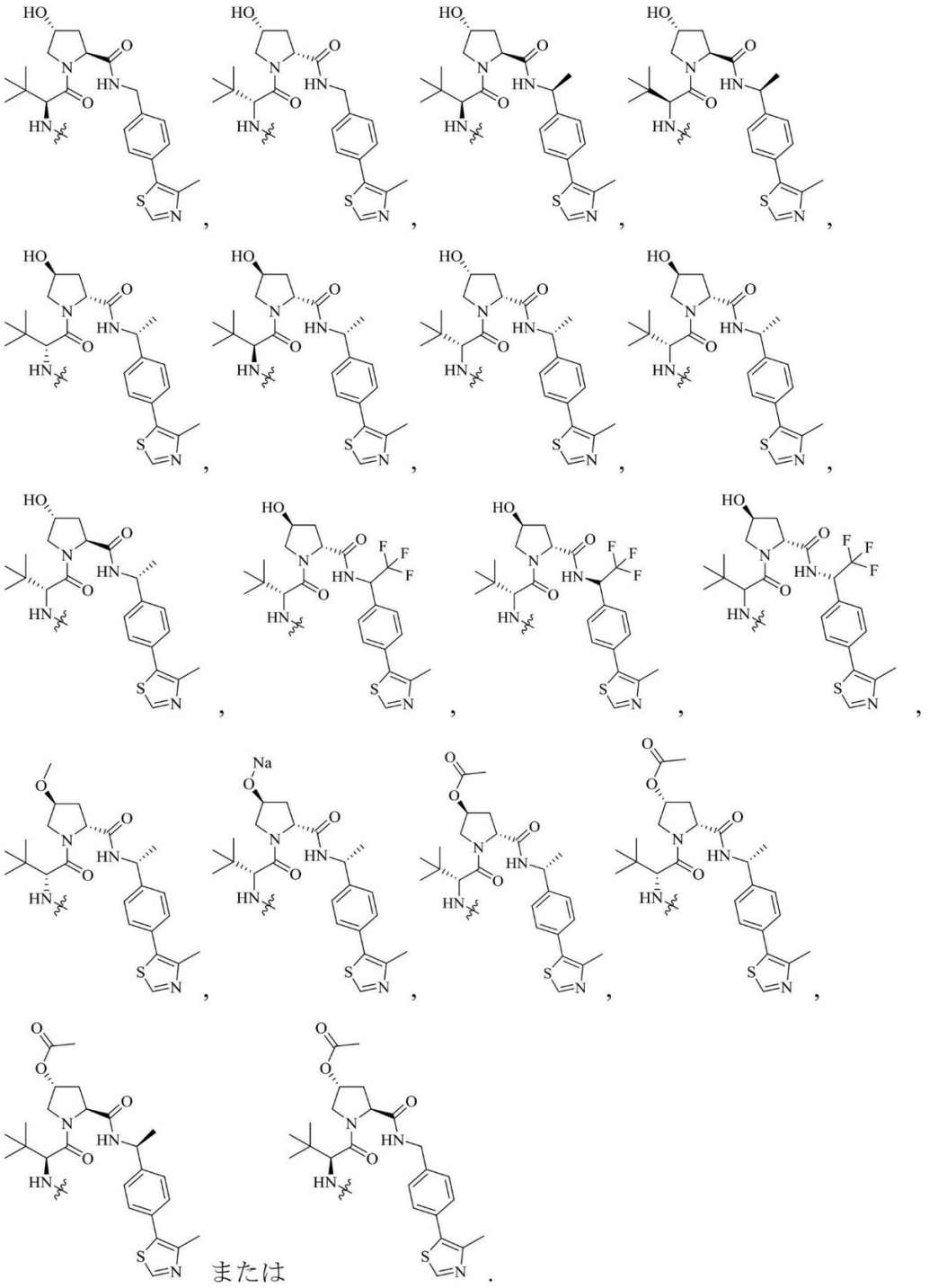
標的化リガンド（ＴＬ）が

【０１１９】

【化６２】

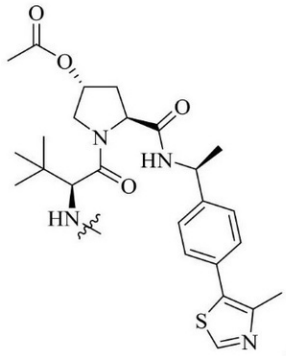
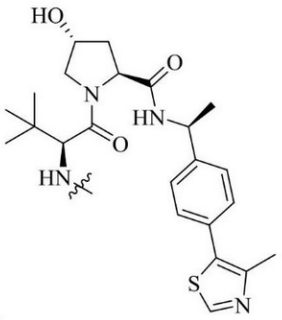
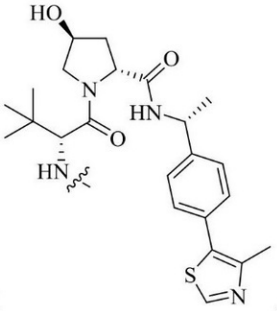

、

、

または

；

であり；
式中、
R_5とR_6が、式（Ｉ）に定義されるものと同じである。
【０１２０】
ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、
式中、
標的化リガンド－１（ＴＬ－１）が
【０１２１】
【化６３】

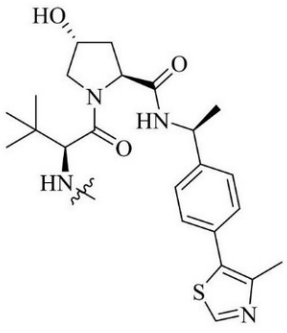
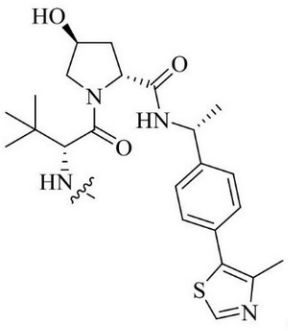


である。

【０１２２】
ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、
式中、
標的化リガンド（ＴＬ）が
【０１２３】
【化６４】

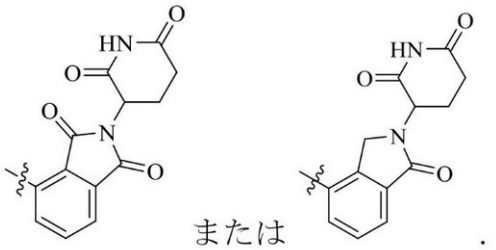

,

または

.

である。
【０１２４】
ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、
式中、
標的化リガンド（ＴＬ）が
【０１２５】
【化６５】


または

.

である。
【０１２６】
ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、
式中、
標的化リガンド（ＴＬ）が
【０１２７】

【化６６】



である。

【０１２８】

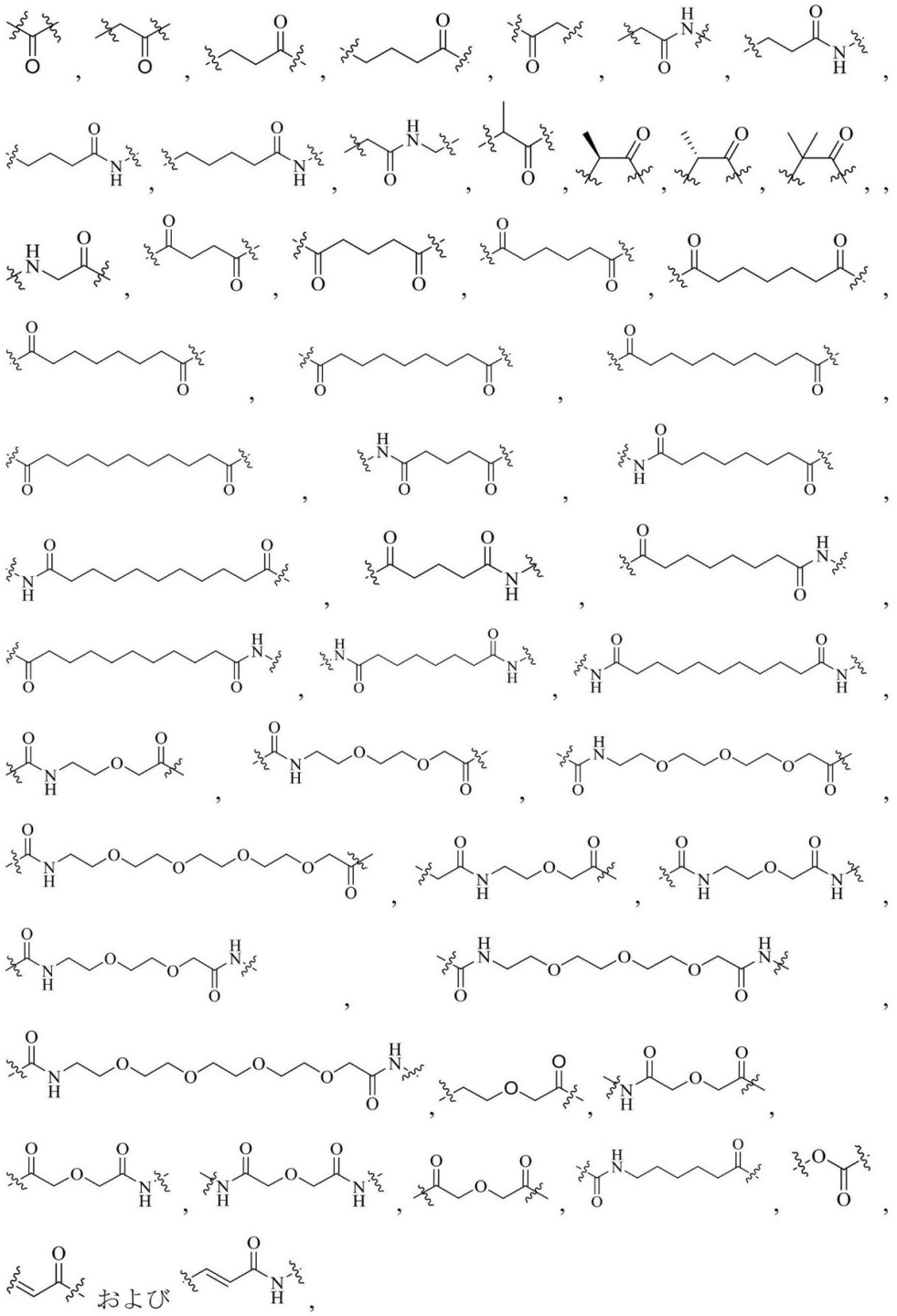
また別の実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、

式中、

Ｌが

【０１２９】

【化６７】



から成る群から選択され；

式中、

リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンドが結合する。

【０１３０】

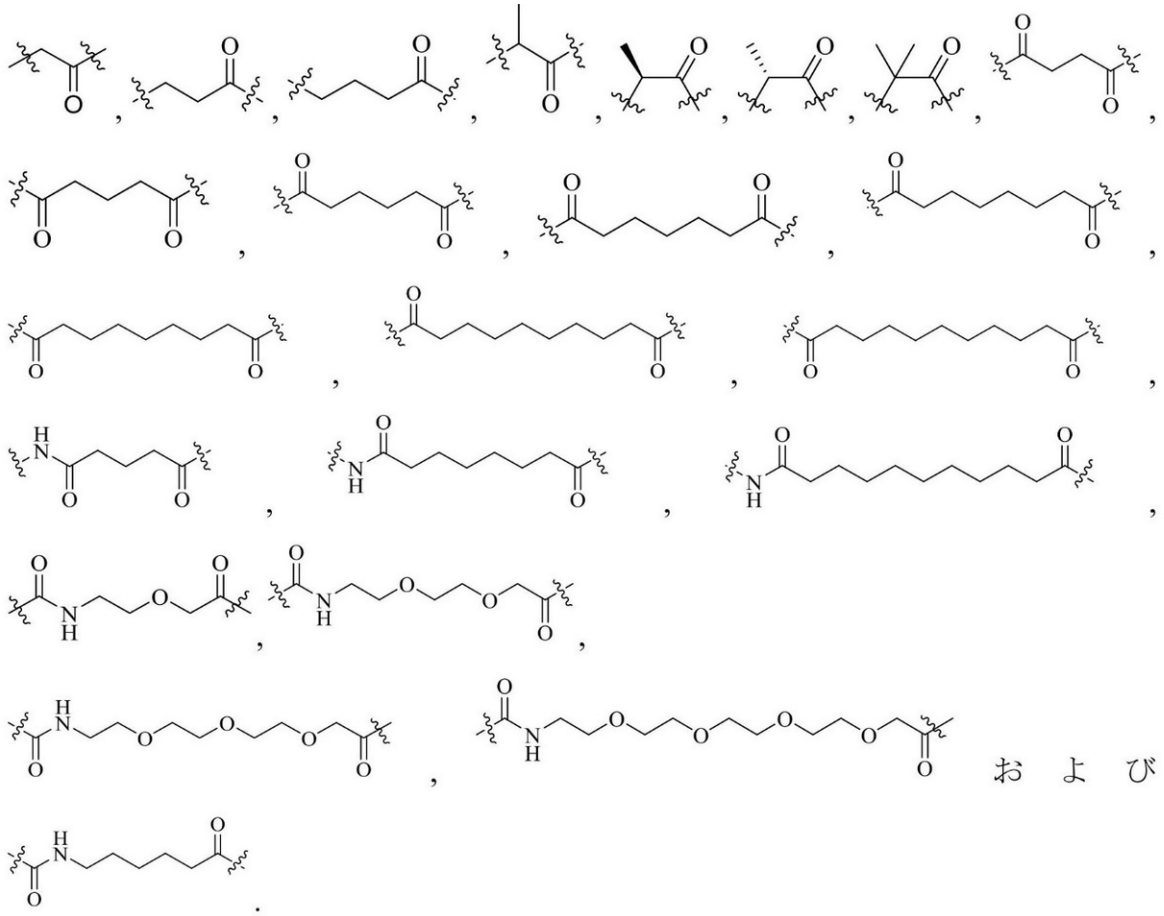
ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、

式中、

Ｌが

【０１３１】

【化６８】



から成る群から選択される。

【０１３２】

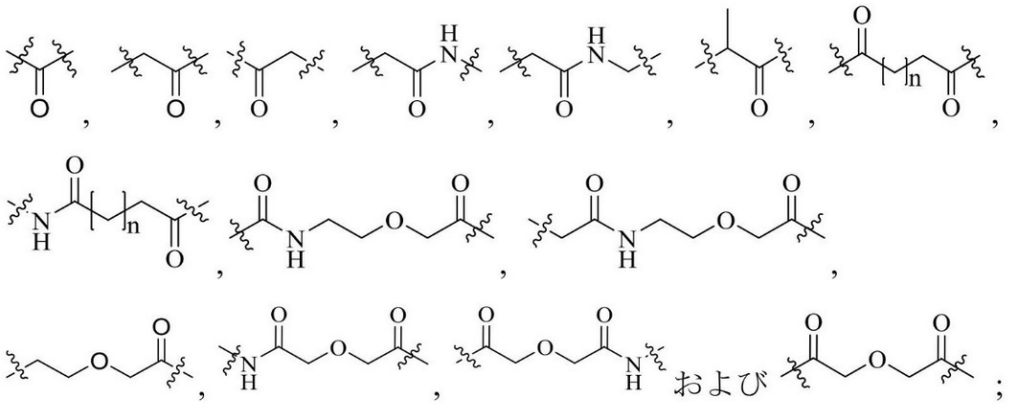
ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、

式中、

Ｌが

【０１３３】

【化６９】



から成る群から選択され；

ここで、リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；および

「ｎ」が０～８である。

【０１３４】

また別の実施形態では、R_1は、水素、ハロ、ヒドロキシアルキル、－$COOR_a$、－$CON(R_a)_2$、または随意に置換されたアリールである。

【０１３５】

ある実施形態では、R_1が、水素、クロロ、－CH_2OH、－COOH、－$COOCH_3$、－$CONH_2$、または－$CONHCH_3$である。

【０１３６】

ある実施形態では、R_1は随意に置換された単環式アリール環であり；前記アリールはフェニルである。

【０１３７】

また別の実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、式中、R_1が、フルオロまたはメトキシで随意に置換されたフェニルである。

【０１３８】

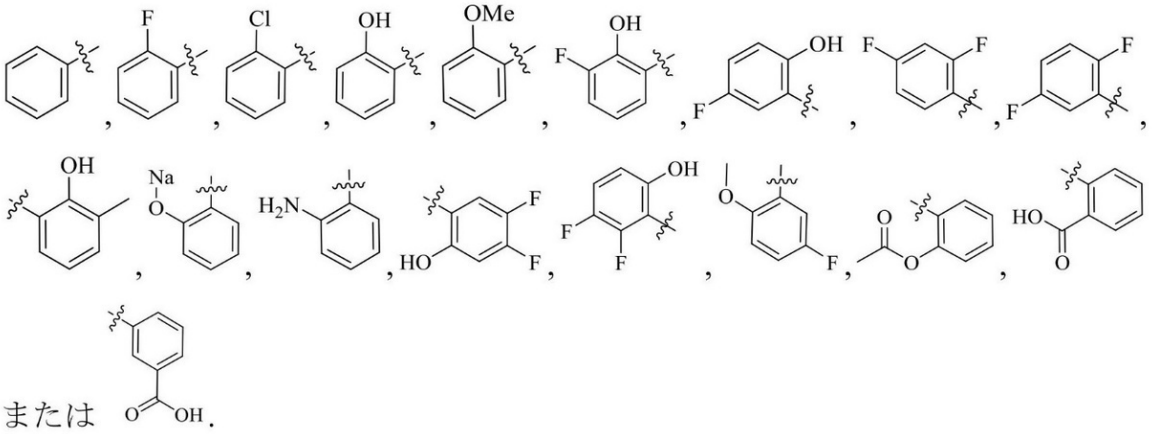
ある実施形態では、フェニルは、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アルキル、アミノ、－Ｏ－Ｎａ、－$COOR_a$、および－$OCOR_a$から独立して選択された１つ以上の基で随意に置換され；ここで、R_aが、水素およびアルキルから選択される。

【０１３９】

ある実施形態では、随意に置換されたフェニルは

【０１４０】

【化７０】



である。

【０１４１】

また別の実施形態では、R_2は、－NR_3R_4であり；ここで、R_3とR_4が、水素およびアルキルから独立して選択される。

【０１４２】

ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、式中、R_2がNH_2である。

【０１４３】

また別の実施形態では、R_2は－OR_3であり；ここで、R_3が、水素およびアルキルから選択される。

【０１４４】

ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、式中、R_2がＯＨである。

【０１４５】

また別の実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、式中、環Ａが、随意に置換された４～１０員の単環式または二環式複素環である。

【０１４６】

また別の実施形態では、環Ａは、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択された１～３つのヘテロ原子を含む複素環である。

【０１４７】

ある実施形態では、前記複素環は、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである。

【０１４８】

ある実施形態では、環Ａは、Ｎ、Ｏ、またはＳから独立して選択された１～３つのヘテロ原子を含む５または６員の複素環である。

【０１４９】

ある実施形態では、環Ａは、１～２つのＮ原子を含む６員複素環である。

【０１５０】

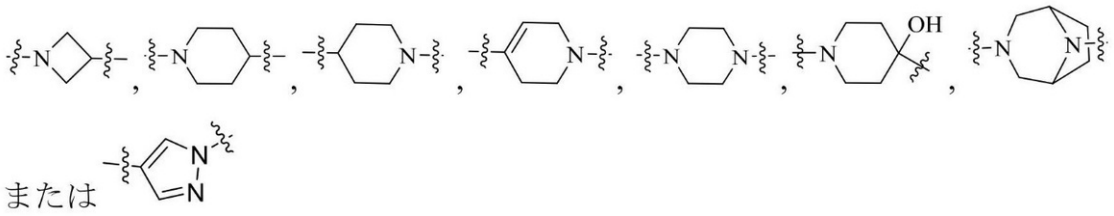
ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、式中、前記ヘテロシクロアルキルがヒドロキシで随意に置換される。

【０１５１】

ある実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、式中、環Ａが

【０１５２】

【化７１】



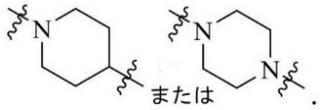
である。

【０１５３】

また別の実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、式中、環Ａが

【０１５４】

【化７２】



である。

【０１５５】

ある実施形態では、ｎは、１、２、５、または８である。

【０１５６】

ある実施形態では、ｎは、２、５、または８である。

【０１５７】

ある実施形態では、R_5は、水素またはアシルである。

【０１５８】

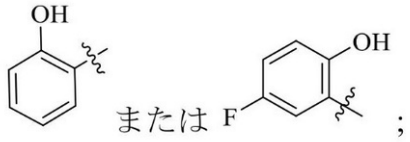
ある実施形態では、R_6は、水素またはアルキルである。

【０１５９】

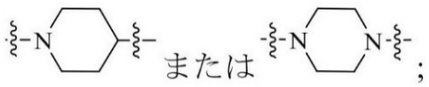
また別の実施形態では、特異的に式（Ｉ）の化合物が提供され、式中、R_1が、随意に置換されたフェニルであり；前記フェニルが

【０１６０】

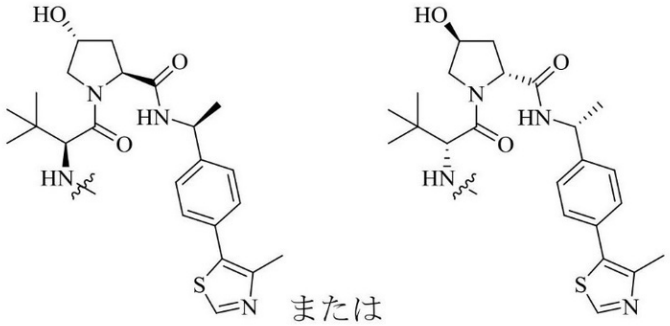
【化７３】



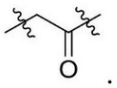
であり；
　R_2が－NH_2であり；
　環Ａが
【０１６１】
【化７４】



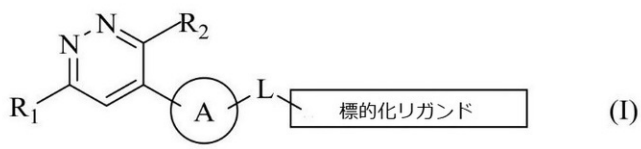
であり；
　標的化リガンド（ＴＬ）が
【０１６２】
【化７５】



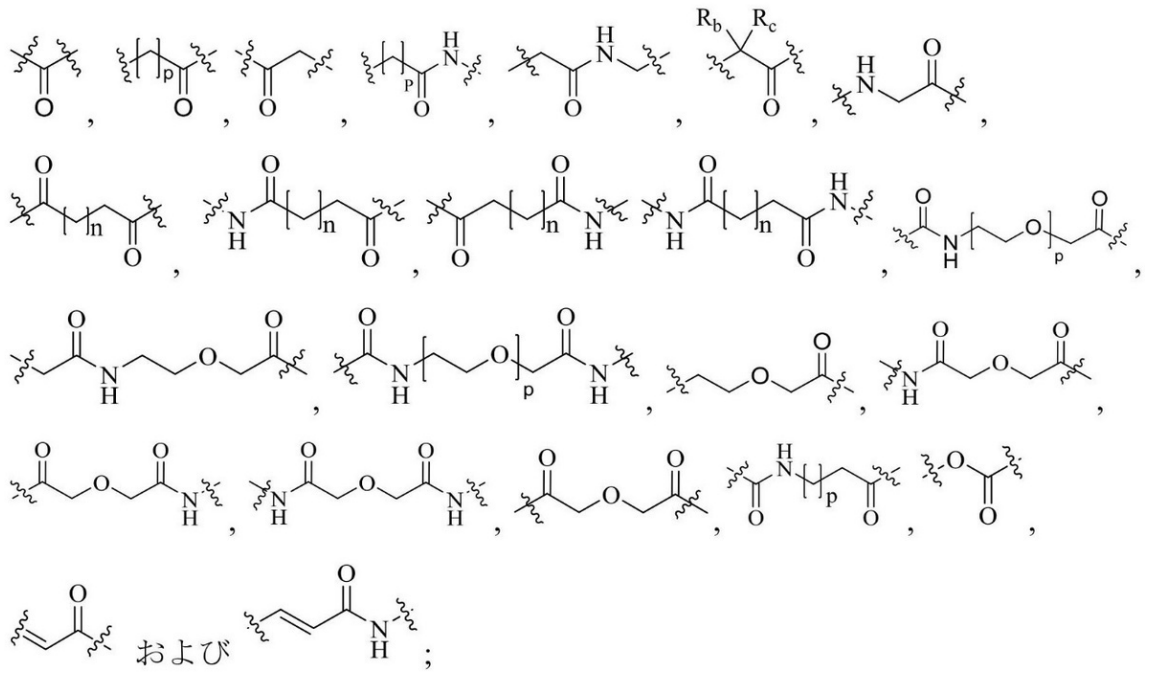
であり；および
　Ｌが
【０１６３】
【化７６】



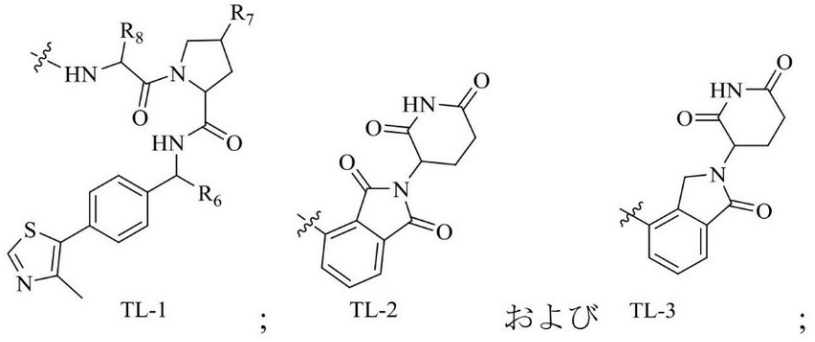
である。
【０１６４】
　また別の実施形態では、本発明は、癌の処置に使用するための式（Ｉ）の化合物：
【０１６５】
【化７７】



【０１６６】
【化７８】



から成る群から選択されたリンカーであり；
式中、
リンカーの左側には環Ａが結合し、リンカーの右側には標的化リガンド（ＴＬ）が結合し；
R_bが、水素またはアルキルであり；
R_cが、アルキルであり；
「ｎ」が０から１０であり、「ｐ」が１から５であり；
標的化リガンド（ＴＬ）が、
【０１６７】
【化７９】



から成る群から選択され；
式中、
R_6が、水素、アルキル、アシル、およびハロアルキルから選択され；
R_7が、－Ｏ－R_5およびハロから選択され；
ここで、R_5が、水素、アルキル、アシル、およびＮａから選択され；および
R_8が、水素およびアルキルから選択される。
【０１６８】

ある実施形態では、本発明は、本明細書に記載されるような式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体、および少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤（薬学的に許容可能な担体または希釈剤など）を含む医薬組成物を提供する。前記医薬組成物は、治療上有効な量の本明細書に記載される少なくとも１つの化合物を含んでいることが好ましい。本発明に記載される化合物は、薬学的に許容可能な賦形剤（担体または希釈剤など）に関連付けられる、担体により希釈される、あるいは、カプセル、サシェ、紙などの容器の形にある担体に封入されてもよい。

【０１６９】

ある実施形態では、本発明は、細胞中の標的タンパク質を分解するのに使用される、式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を提供し、前記分解は前記細胞を有効量の前記化合物と接触させることを含み、前記化合物は前記標的タンパク質の分解を行う。

【０１７０】

ある実施形態では、標的タンパク質を分解する方法が提供され、該方法は、治療上有効な量の式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体を細胞に投与する工程を含み、前記化合物が前記標的タンパク質の分解に有効である。

【０１７１】

ある実施形態では、前記標的タンパク質はＳＭＡＲＣＡ２／４である。

【０１７２】

ある実施形態では、本発明は、薬剤として使用するための、前記化合物の薬学的に許容可能な塩または立体異性体を提供する。

【０１７３】

ある実施形態では、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２／４が役に立つ疾患または障害を処置または予防するための薬剤の製造に使用される、式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【０１７４】

ある実施形態では、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２／４が役に立つ疾患または障害の処置または予防に使用される、式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【０１７５】

ある実施形態では、本発明は、被検体におけるＳＭＡＲＣＡ２／４依存性の疾患または障害を処置する方法を提供し、該方法は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を被験体に投与する工程を含む。

【０１７６】

ある実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２／４依存性の疾患または障害として癌が挙げられる。

【０１７７】

さらなる実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２／４依存性の疾患または障害は癌であり、例えば、血液の癌、肺癌（肺癌はＮＳＣＬＣ、すなわち非小細胞肺癌である）、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球、骨髄芽球、腺癌、血管肉腫、星細胞腫、骨髄単球性、および前骨髄球性）、急性Ｔ細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原生癌、子宮頚癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄球性（顆粒白血球）白血病、慢性骨髄白血病、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、増殖異常性変化（異形成および変質形成）、胎児性癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮性悪性腫瘍、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板血、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頚部癌、血管芽細胞腫、肝臓癌、肝細胞癌、ホルモン不応性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肝臓癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ性白血病、リンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫；バーキットリンパ腫）、膀胱、乳房、大腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、および子宮の悪性病変と過剰増殖性障害、Ｔ細胞またはＢ細胞由来のリンパ性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨

髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、ＮＵＴ正中線癌腫（ＮＭＣ）、非小細胞肺癌、乏突起神経膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭状癌、松果体腫、一次性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍（ＭＲＴ）、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌、固形腫瘍（細胞腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、有棘細胞癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、およびウィルムス腫瘍が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１７８】

さらなる実施形態では、癌はＳＭＡＲＣＡ２／４依存性癌である。

【０１７９】

ある実施形態では、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２／４依存性の疾患または病気の処置のための薬剤の製造に使用される、式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【０１８０】

ある実施形態では、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２／４依存性の疾患または障害に使用される、式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を提供し、前記疾患または障害は癌である。

【０１８１】

ある実施形態では、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２／４依存性の疾患または病気の処置のための薬剤の製造における、式（Ｉ）の化合物の使用を提供する。

【０１８２】

ある実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２／４依存性の疾患または障害は癌である。

【０１８３】

経口投与用の液体剤形として、薬学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる。前記活性化合物に加えて、前記液体剤形は、例えば水などの溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実、落花生類、トウモロコシ（ｃｏｍ）、胚芽、オリーブ、ひまし、およびゴマの油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物などの、当該技術分野で一般に使用される不活性な希釈剤を含んでもよい。不活性の希釈剤に加えて、前記経口組成物はさらに、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味料、香味料、および香料などのアジュバントを含んでもよい。

【０１８４】

注射可能な調製物、例えば注射可能な無菌の水性懸濁液または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤を使用して、既知の技術に従って製剤される。無菌の注射可能な調製物は、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液として、非経口的に許容可能な無毒の希釈剤または溶媒中の注射可能な無菌の溶液、懸濁液、またはエマルジョンでもよい。使用してもよい許容可能なビヒクルと溶媒は、水、リンガー溶液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．、および等張食塩水である。加えて、不揮発性の無菌油は、溶媒または懸濁媒として慣例通りに使用される。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を使用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射可能な調製物に使用される。

【０１８５】

薬物の効果を延ばすために、皮下注射または筋肉内注射による薬物の吸収を遅らせることが望ましい。この行為は、水溶解性が乏しい結晶または非晶質材料の液体懸濁液を使用することで達成することができる。薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、前記溶解速度は結晶のサイズと形態に左右される場合がある。代替的に、非経口投与された薬物形態の吸収は、油ビヒクル中に薬物を溶解または懸濁させることにより遅くされる。

【０１８６】

直腸投与または膣投与用の組成物は坐薬であることが好ましく、この坐薬は、周囲温度

では固形であるが体温では液体となり、ゆえに直腸または鞘状腔中で溶けて活性化合物を放出する、カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐薬ワックスなどの適切な非刺激性賦形剤または担体に、本出願における化合物を混合することにより調製可能である。

【０１８７】

同様のタイプの固形組成物は、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤のほか、高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する、充填されたソフトおよびハードゼラチンカプセル剤中の充填剤として利用することもできる。

【０１８８】

前記活性化合物は、上記のような１つ以上の賦形剤を含むマイクロカプセル化形態でもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤といった固体剤形は、医薬品製造業界において周知である腸溶コーティングや制御放出コーティングといったコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製可能である。こうした固体剤形において、前記活性化合物は、スクロース、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも１つの不活性希釈剤と混合されてもよい。このような剤形は、通常実施されるように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば錠剤化滑沢剤、およびステアリン酸マグネシウムや微結晶性セルロースなどの他の錠剤化助剤を含むがこれらに限定されない物質を含んでいてもよい。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含んでもよい。

【０１８９】

本出願における化合物の局所投与または経皮投与用の剤形として、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉末剤、溶液、噴霧剤、吸入薬、またはパッチが挙げられる。前記活性成分は、要求される場合、薬学的に許容可能な担体、および必要とされる任意の保存剤またはバッファーと共に無菌条件下で混合される。眼用製剤、点耳液、眼軟膏剤、粉末剤、および溶液も、本出願の範囲内に含まれるものと企図される。軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、およびゲル剤は、本出願における活性化合物に加えて、動物性脂肪、植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、および酸化亜鉛、またはそれらの混合物といった賦形剤を含有してもよい。

【０１９０】

粉末剤と噴霧剤は、本出願における化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、またはこれら物質の混合物などの賦形剤を含有していてもよい。噴霧剤は、クロロフルオロ炭化水素などの従来の噴霧剤をさらに含んでもよい。

【０１９１】

経皮パッチには、身体に化合物を制御送達するという更なる利点がある。こうした剤形は、適切な媒体に化合物を溶解または分注することにより製造可能である。吸収促進剤も皮膚を介して化合物の流入を増加させるために使用することができる。速度制御膜を提供するか、あるいはポリマーマトリクスまたはゲル中に化合物を分散させることにより、速度を制御することができる。

【０１９２】

開示された化合物および医薬組成物の投与は、治療薬に対する任意の投与形態により実行することができる。このような投与として、経口、経鼻、非経口、静脈内、経皮、経膣、直腸、または局所の投与形態など、全身投与または局所投与が挙げられる。意図した投与形態に応じて、開示された化合物または医薬組成物は、例えば注射液、錠剤、坐薬、丸剤、時間放出カプセル剤、エリキシル剤、チンキ剤、エマルジョン、シロップ剤、粉末剤、液体、懸濁液などの固体、半固体、または液体の剤形にあってもよく、これらは時に、単位用量にあり、かつ従来の薬務に一貫するものである。同様に、前記化合物または医薬組成物は、静脈内（ボーラスと点滴の両方）、腹腔内、皮下、または筋肉内の投与形態、および、医薬品技術分野の当業者に周知されるすべての形態で投与することができる。

【０１９３】

例示的な医薬組成物は、１つ以上の本開示の化合物と薬学的に許容可能な担体とを含む

錠剤およびゼラチンカプセル剤であり、前記担体は、ａ）希釈剤（例えば精製水、水添植物油または部分水添植物油などのトリグリセリド油、またはそれらの混合物、トウモロコシ油、オリーブ油、ヒマワリ油、ベニバナ油、魚油（ＥＰＡまたはＤＨＡ、それらのエステルまたはトリグリセリド、あるいはそれらの混合物）、ω－３脂肪酸またはその誘導体、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、ナトリウム、サッカリン、グルコース、および／またはグリシン）；ｂ）錠剤として潤滑剤（例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸のマグネシウム塩またはカルシウム塩、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムおよび／またはポリエチレングリコール）；ｃ）望ましい場合、結合剤（例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、炭酸マグネシウム、天然糖類（グルコースまたはβ－ラクトースなど）、コーンシロップ、天然および合成ガム（アカシア、トラガント、またはアルギン酸ナトリウムなど）、ワックス、および／またはポリビニルピロリドンなど）；ｄ）崩壊剤（例えばデンプン、寒天、メチルセルロース、ベントナイト、キサンタンガム、アルギン酸（ａｌｇｉｉｃ　ａｃｉｄ）またはそのナトリウム塩、あるいは発泡性混合物）；ｅ）吸収性物質、着色剤、風味剤、および甘味料；ｆ）乳化剤または分散剤（Ｔｗｅｅｎ８０、Ｌａｂｒａｓｏｌ、ＨＰＭＣ、ＤＯＳＳ、ｃａｐｒｏｙｌ　９０９、ｌａｂｒａｆａｃ、ｌａｂｒａｆｉｌ、ｐｅｃｅｏｌ、ｔｒａｎｓｃｕｔｏｌ、ｃａｐｍｕｌ　ＭＣＭ、ｃａｐｍｕｌ　ＰＧ－１２、ｃａｐｔｅｘ　３５５、ｇｅｌｕｃｉｒｅ、ｖｉｔａｍｉｎ　Ｅ　ＴＧＰＳなどの許容可能な乳化剤など）；および／またはｇ）シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－シクロデキストリン、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ２００などの化合物の吸収を増強する薬剤などであるが、これらに限定されるものではない。

【０１９４】

液体、特に注射可能な組成物は、例えば溶解や分散などにより調製できる。例えば、１つ以上の開示された化合物は、例えば水、生理食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒に溶ける、またはそれと混合されると、注射可能な等張性の液または懸濁液を生じさせる。アルブミン、カイロミクロン粒子、または血清タンパク質などのタンパク質を使用して、開示された化合物を可溶化することができる。

【０１９５】

１つ以上の開示された化合物または組成物は、非経口投与（ｐａｒｅｎｔａｌ　ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）により送達できる。注射可能な非経口投与は一般的に、皮下、筋肉内、または静脈内の注射、および点滴に使用される。注射液は、液体溶液、懸濁液、または注射前に液体に溶かすのに適した固体のうちいずれかのような、従来の形態で調製可能である。

【０１９６】

他に定義されない限り、本明細書に使用されるすべての技術用語と科学用語には、本明細書中の主題が属する技術分野の当業者により一般的に理解されるものと同じ意味がある。本明細書および添付の特許請求の範囲に使用されるように、異なる規定が存在しない限り、以下の用語には本発明の理解を容易にするために示された意味がある。

【０１９７】

単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」には、文脈上明らかに別の意味を有していると示されていない限り、複数の指示対象が含まれる。

【０１９８】

本明細書で使用されるように、用語「随意の」または「随意に」は、続いて記載される事象または状況が生じる場合もあれば生じない場合もあること、および、そのような記載には前記事象または状況が生じる場合以外にも、生じない場合も含まれることを意味している。例えば、「随意に置換されたアルキル」は、アルキルが置換されてもよいほか、置換されない事象または状況を指す。

【０１９９】
用語「置換された」は、骨格における１つ以上の炭素上で水素を置き換える置換基を有する部分を指す。「置換」または「～で置換された」は、このような置換が、置換原子および置換基の許容原子価に従い、安定した化合物、例えば再編成、環化、脱離などにより形質転換を自発的に受けない化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが、理解される。本明細書で使用されるように、用語「置換された」は、有機化合物の許容可能な置換基すべてを含むことが企図されている。広い態様において、許容可能な置換基として、有機化合物の非環式および環式置換基、分枝および未分枝置換基、炭環式および複素環式置換基、芳香族および非芳香族置換基が挙げられる。許容可能な置換基は、適切な有機化合物に対して１つ以上、および同じまたは異なるものでもよい。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、水素置換基および／または本明細書に記載される有機化合物の許容可能な置換基を有してもよい。置換基は、本明細書に記載される任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシル、オキソ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、あるいは芳香族部分またはヘテロ芳香族部分を含んでもよい。適切な場合、置換基自体が置換可能であることが当業者によって理解される。「非置換」として具体的に述べられない限り、本明細書中の化学部分への言及は、置換された変異体を含むと理解される。例えば、「アリール」の基または部分への言及は、置換変異体および非置換変異体の両方を暗示的に含む。

【０２００】
本明細書では、用語「アルキル」は、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$直鎖アルキル基またはＣ$_3$－Ｃ$_{10}$分枝鎖アルキル基を含むがこれらに限定されない、飽和脂肪族基を指す。「アルキル」基は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$直鎖アルキル基またはＣ$_3$－Ｃ$_6$分枝鎖アルキル基を指すことが好ましい。「アルキル」基は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$直鎖アルキル基またはＣ$_3$－Ｃ$_8$分枝鎖アルキル基を指すことが最も好ましい。「アルキル」の例として、限定されないが、メチル、エチル、１－プロピル、２－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、１－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、ｎｅｏ－ペンチル、１－ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、１－ヘプチル、２－ヘプチル、３－ヘプチル、４－ヘプチル、１－オクチル、２－オクチル、３－オクチル、および４－オクチルが挙げられる。前記「アルキル」基は随意に置換されてもよい。

【０２０１】
本明細書では、用語「ハロアルキル」は、１つ以上のハロゲン原子で置換されたアルキルを指し、このハロ基とアルキル基は上で定義したとおりである。「ハロアルキル」の例として、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、および２，２，２－トリフルオロエチルが挙げられる。

【０２０２】
本明細書では、用語「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシアルキル」は、上で定義されるようなアルキル基を指し、このアルキル基の水素原子のうち１つ以上がヒドロキシル基で置換される。ヒドロキシアルキル部分の例として、限定されないが、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＯＨが挙げられる。

【０２０３】
本明細書では、用語「ヘテロシクロアルキル」は、３～１５員の非芳香族、飽和、または部分飽和の、二環式、スピロ環式、単環式、または多環式の架橋環系を指し、前記環系は、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、ＮＨ、またはＣ（Ｏ）から選択される少なくとも１つのヘテロ原子またはヘテロ基を有しており、残りの環原子は独立して、炭素、酸素

、窒素、および硫黄から成る群から選択される。用語「ヘテロシクロアルキル」はまた、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、ＮＨ、またはＣ（Ｏ）から選択される少なくとも１つのヘテロ原子またはヘテロ基を有する架橋二環式環系を指す。「ヘテロシクロアルキル」の例として、限定されないが、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ジヒドロピリジニル、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、１，４－ジオキサニル、ジオキシドチオモルホリニル、オキサピペラジニル、オキサピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル、インドリニル、インドリニルメチル、イソインドリニル、オキソイソインドリニル、ジオキソイソインドリニル、アザビシクロオクタニル、ジアザビシクロオクタニル、アゾシニル、クロマニル、イソクロマニル、キサンテニル、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニルが挙げられる。ヘテロシクロアルキル置換基の結合は、炭素原子またはヘテロ原子のいずれかを介して行われてもよい。ヘテロシクロアルキル基は随意に、前述の１つ以上の基により１つ以上の適切な基で置換されてもよい。「ヘテロシクロアルキル」は、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、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、およびチオモルホリニルから成る群から選択される５～６員の環を指す。すべてのヘテロシクロアルキルは、１つ以上の前述の基により随意に置換される。

【０２０４】

本明細書では、用語「ヘテロアリール」は、単独でまたは他の用語と組み合わせて、合計５～１４の環原子を含む完全に不飽和の環系を意味する。環原子の少なくとも１つはヘテロ原子（すなわち酸素、窒素、または硫黄）であり、残る環原子／基は独立して炭素、酸素、窒素、または硫黄から選択される。ヘテロアリールは、単環（単環式）、あるいは、共に融合されるか共有結合される多環（二環式、三環式、または多環式）でもよい。「ヘテロアリール」は５～６員環であるのが好ましい。この環は、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１～４つの追加のヘテロ原子を含んでもよく、Ｎ原子は随意に四級化される。このヘテロアリール部分の任意の適切な環位置は、定義された化学構造に共有結合されてもよい。「ヘテロアリール」の例として、限定されないが、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、シンノリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、１Ｈ－テトラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、３－フルオロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル；ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、チアントレン、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、９Ｈ－カルバゾイル、α－カルボリニル、インドリジニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル、プリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾトリアジアゾリル、カルバゾイル、ジベンゾチエニル、アクリジニル等が挙げられる。ヘテロアリール基は随意に、さらに置換されてもよい。

【０２０５】

本明細書では、用語「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、単独でまたは他の用語と組み合わせて、上に定義されるような「ヘテロシクロアルキル」基と「ヘテロアリール」基との両方を含む。複素環式基は随意に、さらに置換されてもよい。

【０２０６】

本明細書では、用語「アルケニル」は、少なくとも１つの炭素炭素二重結合を含み、かつ直鎖、分枝鎖、またはそれらの組み合わせでもよい、炭素鎖を指す。「アルケニル」の例として、限定されないが、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、１－プロペニル、２－ブテニル、および２－メチル－２－ブテニルが挙げ

られる。
【０２０７】
本明細書では、用語「アミノ」は－ＮＨ$_2$基を指す。
【０２０８】
本明細書では、用語「ハロ」または「ハロゲン」は、単独でまたは他の用語と組み合わせて、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。
【０２０９】
本明細書では、用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、単独でまたは他の用語と組み合わせて、－ＯＨを意味する。
【０２１０】
本明細書で使用されるように、用語「オキソ」は＝Ｏ基を指す。
【０２１１】
本明細書では、用語「アルコキシ」は基－Ｏ－アルキルを指し、アルキル基は上記に定義されたとおりである。典型的なＣ$_3$－Ｃ$_{10}$アルコキシ基として、限定されないが、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、またはｔ－ブトキシが挙げられる。アルコキシ基は、１つ以上の適切な基で随意に置換されてもよい。
【０２１２】
本明細書では、用語「アリール」は、約６～１４の炭素原子の随意に置換された単環式、二環式、または多環式の芳香族炭化水素環系である。Ｃ$_6$－Ｃ$_{14}$アリール基の例として、限定されないが、フェニル、ナフチル、ビフェニル、アントリル、フルオレニル、インダニル、ビフェニレニル、およびアセナフチルが挙げられる。アリール基は置換されない、または１つ以上の適切な基で置換されてもよい。
【０２１３】
用語「アシル」は基Ｒ－ＣＯ－または－ＣＯ－Ｒを指し、Ｒは上に定義される随意に置換されたアルキルである。「アシル」基の例として、限定されないが、ＣＨ$_3$ＣＯ－、ＣＨ$_3$ＣＨ$_2$ＣＯ－、ＣＨ$_3$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ－、または（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨＣＯ－が挙げられる。用語「－Ｏ－アシル」は－Ｏ－ＣＯ－Ｒであり、Ｒは上記に定義されるようなアルキルである。
【０２１４】
本明細書では、用語「ヘテロ原子」は硫黄、窒素、または酸素原子を示す。
【０２１５】
本明細書では、用語「化合物」は本発明に開示される化合物を含む。用語「塩／塩類」は、アルカリ金属（例えばナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属（例えばマグネシウム）、アンモニウム、およびＮ$^+$（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_4$塩を含む適切な塩基に由来する塩を指す。
【０２１６】
本明細書では、用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」または「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は全体的に、含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）の意味で使用され、つまり１つ以上の機能または成分の存在を許容するものである。
【０２１７】
本明細書では、用語「または」は、他に明記されない限り「および／または」を意味する。
【０２１８】
本明細書では、用語「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」は、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、および「含まれる（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」などの他の形態と同様に、限定的なものではない。
【０２１９】
本明細書では、用語「組成物」は、特定の量の特定成分を含む生成物のほか、特定の量の特定成分の組み合わせから直接または間接的に生じる生成物を包含するように意図されている。「薬学的に許容可能な」とは、担体、希釈剤、あるいは賦形剤が、製剤の他の成

分に適合しなければならず、かつ、レシピエントに有害であってはならないことを意味する。

【０２２０】

本明細書では、用語「医薬組成物」は、治療上有効な量の少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を指す。

【０２２１】

この医薬組成物は通常、約１～９９重量％、例えば約５～７５重量％、または約１０～３０重量％の式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含んでいる。式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の量は、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約２．５ｍｇ～約５００ｍｇ、または約５ｍｇ～約２５０ｍｇであり、あるいは、前記範囲の１ｍｇ～１０００ｍｇ以上またはそれ以下の広範な範囲内にあってもよい。

【０２２２】

本明細書では、「薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤」として、限定されないが、ヒトまたは家庭動物への使用に許容可能なものとして米国食品医薬品局により承認されている任意のアジュバント、担体、賦形剤、滑剤、甘味料、希釈剤、防腐剤、染料／着色剤、香味料、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定化剤、等張剤、溶媒、界面活性剤、または乳化剤が挙げられる。

【０２２３】

本開示では、用語「投与する」、「投与すること」、または「投与」は、１つ以上の本開示の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、または１つ以上の本開示の化合物を含む組成物を被験体に直接投与すること、あるいは、前記化合物のプロドラッグ誘導体またはアナログ、または前記化合物または組成物の薬学的に許容可能な塩を被験体に間接的に投与することを指し、これにより被験体の体内に同等量の活性化合物が生じる。

【０２２４】

本開示では、用語「担体」は、担体、賦形剤、および希釈剤を包含するものであり、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、または封入材料など、被験体の器官または身体部分から別の器官または身体部分へと医薬品を運ぶまたは輸送するのに必要な材料、組成物、またはビヒクルを意味する。

【０２２５】

本明細書では、用語「処置する」、「処置すること」、および「処置」は、疾患および／またはその付随症状を緩和または阻害する方法を指す。

【０２２６】

本明細書では、用語「予防する」、「予防すること」、および「予防」は、疾患および／またはその付随症状の発現を予防する方法、または被験体を疾患の罹患から保護する方法を指す。本明細書では、用語「予防する」、「予防すること」、および「予防」はまた、疾患および／またはその付随症状の発現を遅らせる方法、または被験体が疾患に罹患するリスクを減らす方法を含む。

【０２２７】

本明細書では、用語「被験体」は、用語「患者」と互換的に使用されてもよく、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【０２２８】

本明細書で使用されるように、用語「治療上有効な量」は、疾患または障害に悩む特定患者において所望の治療反応をもたらす、具体的には癌に関連する疾患または障害において使用するのに有効な、式（Ｉ）の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体、もしくは式（Ｉ）の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体を含む組成物の量を指す。具体的に、「治療上有効な量」は、投与されたときに、処置される疾患または障害に陽性改質を誘発させ、あるいは、被験体において処置されている疾患または障害の症状のうち１つ以上の進行を予防し、またはそれをある程度和らげるのに十分とされる、式（Ｉ）の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩または立体異性体の

量を含む。治療に用いる化合物の量に関して、被験体の処置に使用される化合物の量は、過度のまたは重篤な副作用を避けるのに十分に少ない、すなわち、適切な医学的良識の範囲内で考慮することもできる。化合物または組成物の治療上有効な量は、処置される特定の疾病、処置または予防される疾病の重症度、処置の持続時間、同時療法の性質、エンドユーザーの年齢と身体状況、利用される特定の化合物または組成物、利用される特定の薬学的に許容可能な担体に応じて変動する。

【０２２９】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、本発明の化合物を適切な酸または塩基と反応させることにより得られる生成物を指す。本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩として、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、Ｆｅ、Ｃｕ、Ａｌ、Ｚｎ、およびＭｎ塩などの適切な塩基に由来するものが挙げられる。薬学的に許容可能な無毒の酸付加塩の例として、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、４－メチルベンゼンスルホン酸塩、または、ｐ－トルエンスルホン酸塩などの無機酸で形成されたアミノ基の塩が挙げられる。

【０２３０】

本発明のある種の化合物（式（Ｉ）の化合物）は、リジン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、またはメトホルミンなどの様々な有機塩基を含む薬学的に許容可能な塩を形成することができる。適切な塩基性塩として、限定されないが、アルミニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、または亜鉛塩が挙げられる。

【０２３１】

「薬学的に許容可能な」は、全体的に安全であり、無毒であり、生物学的にも他の観点から問題のない医薬組成物の調製に有用なものを意味し、獣医学、同様にヒトへの薬学的使用に許容可能なものを含む。

【０２３２】

本発明はまた、薬務行政にしたがい開示の化合物を製剤する方法を提供する。

【０２３３】

好ましい実施形態では、このような医薬組成物をヒトへの投与、特に侵略的な投与経路（すなわち、上皮性関門を介した輸送または拡散を回避する注射または移植）に対して使用したとき、水溶液は発熱物質を含まず、または発熱物質をほぼ含まない。賦形剤は、例えば薬剤の遅延放出を達成する、または１つ以上の細胞、組織、または器官を選択的に標的とするために選択可能である。医薬組成物は、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む）、顆粒剤、再構成用の親液（ｌｙｏｐｈｉｌｅ ｆｏｒ ｒｅｃｏｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎ）、粉末剤、溶液、シロップ、坐薬、注射などの投薬形態にあってもよい。前記組成物は、経皮送達システム、例えば皮膚用パッチにより提供されてもよい。前記組成物は、点眼薬などの局所投与に適した溶液により提供されてもよい。

【０２３４】

用語「癌」は、本明細書の全体において、癌性または悪性新生物、すなわち、細胞増殖によって通常よりも早く増殖することが多く、新たな増殖を止めるために刺激を行った後も増殖し続ける異常細胞の形成と増殖をもたらす、病理学的プロセスを指す。悪性新生物は、構造的な組織化および正常組織と大半の侵襲的な周囲組織との機能的な協働の部分的または完全な欠如を示し、様々な部位に転移し、除去後に再発するとともに適切に処置されないと患者を死亡させかねない可能性がある。本明細書では、用語「新形成」は、すべての癌性疾患状態を記述するものであり、悪性の血液性、腹水性、および固形腫瘍に関連付けられる病理学的プロセスを包含する、または含むものである。本化合物単独で、または少なくとも１つの抗癌剤と組み合わせて処置可能な癌の例として、扁平上皮癌、基底細

胞癌、腺癌、肝細胞性癌腫、血液癌および腎臓細胞癌腫、膀胱癌、腸癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、頭部癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、頚部癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、および胃癌；白血病；良性および悪性リンパ腫、特にバーキットリンパ腫および非ホジキンリンパ腫；良性および悪性黒色腫；脊髄増殖性疾患；ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢性神経症上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星細胞腫、乏突起神経膠腫、上衣腫、膠芽腫、神経芽細胞腫、節神経腫、神経細胞神経膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、およびシュヴァン鞘腫を含む肉腫；腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頚癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星細胞腫、食道癌、膵臓癌、胃癌、肝臓癌、結腸癌、黒色腫；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、および奇形癌が挙げられる。本発明の化合物を用いて処置可能な追加の癌として、例えば、Ｔ系急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、Ｔ系リンパ芽球性リンパ腫（Ｔ－ＬＬ）、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病、プレＢ細胞型ＡＬＬ、プレＢ細胞型リンパ腫、大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、Ｂ細胞型ＡＬＬ、フィラデルフィア染色体陽性ＡＬＬ、およびフィラデルフィア染色体陽性ＣＭＬが挙げられる。

【０２３５】

用語「立体異性体」は、式（Ｉ）の化合物の任意のエナンチオマー、ジアステレオマー、または幾何異性体を指し、その場合は常に、それらはキラルであるか、１以上の二重結合を有する。式（Ｉ）および関連する式で表される化合物がキラルである場合、ラセミ体または光学的に活性な形態で存在することができる。本発明は、Ｄ－異性体およびＬ－異性体、およびそれらの混合物と同様に、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態を含む、すべての立体化学の異性体の形態を包含することを理解されたい。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含む市販の出発物質から、またはエナンチオマー生成物の混合物の調製、その後にジアステレオマーの混合物への転換などの分離、分離または再結晶、クロマトグラフ法、キラルクロマトグラフィーカラム上でのエナンチオマーの直接分離、または当該技術分野に公知の任意の他の適切な方法によって合成的に調製することができる。特定の立体化学の出発化合物は、市販のもの、または当該技術分野で公知の技術によって作られ分解され得るもののいずれかである。さらに、本発明の化合物は、幾何異性体として存在してもよい。本発明は、すべてのシス（ｃｉｓ）、トランス（ｔｒａｎｓ）、合成（ｓｙｎ）、アンチ（ａｎｔｉ）、エントゲーゲン（ｅｎｔｇｅｇｅｎ）（Ｅ）、およびツザメン（ｚｕｓａｍｍｅｎ）（Ｚ）の異性体に加え、それらの適切な混合物を含む。

【０２３６】

用語「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせができない鏡像である一対の立体異性体を指す。用語「エナンチオマー」は、この一対の立体異性体の単一部分を指す。用語「ラセミ化合物」は、一対のエナンチオマーの１：１混合物を指す。本開示は、本明細書に記載される化合物のエナンチオマーを含む。本明細書に開示される化合物はそれぞれ、化合物の一般構造に合致するエナンチオマーをすべて含む。前記化合物は、ラセミ化合物、鏡像異性的に純粋な形態、または立体化学の観点において他の任意の形態にあってもよい。いくつかの実施形態では、前記化合物は（Ｓ）－エナンチオマーである。

【０２３７】

用語「ジアステレオマー」は、単結合を中心とする回転により重ね合わせ可能とならない一組の立体異性体を指す。例えば、シスおよびトランス二重結合、二環式環系上のエンドおよびエキソ置換、および異なる相対配置を持つ多数の立体中心を含む化合物は、ジアステレオマーであると考慮される。用語「ジアステレオマー」は、この一組の化合物の任意部分を指す。示されるいくつかの例において、このような合成経路によって単一のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物をもたらしてもよい。本開示は、本明細書に記載される化合物のジアステレオマーを含む。

【０２３８】

本発明の化合物は、単一の薬物として、または、前記化合物が様々な薬理学的に許容可能な材料と混合された医薬組成物として使用されてもよい。本発明の化合物は通常、医薬

組成物の形態で投与される。そのような組成物は、医薬品の技術分野で周知の手順を用いて調製することができ、本発明の少なくとも１つの化合物を含む。本特許出願の医薬組成物は、本明細書に記載される１つ以上の化合物、および１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む。通常、薬学的に許容可能な賦形剤は、規制当局により承認される、またはヒトや動物へ安全に使用できると通常みなされているものである。薬学的に許容可能な賦形剤として、限定されないが、担体、希釈剤、滑剤および潤滑剤、防腐剤、緩衝剤、キレート化剤、ポリマー、ゲル化剤、性化剤、および溶媒が挙げられる。

【０２３９】

前記医薬組成物は、経口経路、非経口経路、または吸入経路により投与することができる。非経口投与の例として、注射による投与、経皮投与、経粘膜投与、経鼻投与、および経肺投与が挙げられる。

【０２４０】

適切な担体の例として、限定されないが、水、食塩水、アルコール類、ポリエチレングリコール、落花生油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、白土、スクロース、デキストリン、炭酸マグネシウム、糖、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、セルロースの低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリドおよびジグリセリド、脂肪酸エステル、およびポリオキシエチレンが挙げられる。

【０２４１】

前記医薬組成物はまた、１つ以上の薬学的に許容可能な助剤、湿潤剤、懸濁化剤、防腐剤、バッファー、甘味料、香料、着色剤、またはこれらの任意の組み合わせを含んでもよい。

【０２４２】

前記医薬組成物は、従来の形態、例えば錠剤、カプセル剤、溶液、懸濁液、注射液、または局所投与用の生成物にあってもよい。さらに、本発明の医薬組成物は、所望の放出特性をもたらすように製剤されてもよい。

【０２４３】

純粋な形態または適切な医薬組成物にある、本発明の化合物の投与は、医薬組成物に対して容認された投与経路のいずれかを用いて実行することができる。前記投与経路は、適切または所望の作用部位へ本出願の活性化合物を効果的に輸送する任意の経路であってもよい。適切な投与経路として、限定されないが、経口、経鼻、頬側、皮膚、皮内、経皮、非経口、直腸、皮下か、静脈内、尿道内、筋肉内、または局所が挙げられる。

【０２４４】

固形経口製剤として、限定されないが、錠剤、カプセル剤（ソフトゼラチンまたはハードゼラチン）、糖衣錠（有効成分を粉末またはペレット形態で含有）、トローチ、およびロゼンジが挙げられる。

【０２４５】

液体製剤として、限定されないが、懸濁液または溶液など、シロップ剤、エマルジョン、および無菌注射液が挙げられる。

【０２４６】

前記化合物の局所剤形として、軟膏、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、粉末剤、溶液、点眼薬または点耳薬、含有創被覆（ｉｍｐｒｅｇｎａｔｅｄ　ｄｒｅｓｓｉｎｇｓ）が挙げられ、これらには防腐剤、薬物浸透を補助する溶媒などの適切な従来の添加剤が含まれていてもよい。

【０２４７】

本特許出願の医薬組成物は、文献中で知られる従来技術により調製されてもよい。

【０２４８】

本明細書に記載される疾患または障害の処置に使用するための化合物の適切な投与量は、関連技術分野の当業者によって決めることができる。治療投与量は通常、動物実験から導き出した事前証拠に基づくヒトを対象とする投与量範囲研究によって特定される。投与

量は、不要な副作用を引き起こすことなく所望の治療効果をもたらすのに十分なものでなければならない。投与形態、投薬形態、および適切な医薬賦形剤も同様に、当業者により使用および調節され得る。あらゆる変更と改変が、本出願の範囲内で想到される。

【０２４９】

一実施形態に従い、本発明の化合物は、該化合物を構成する原子の１つ以上にて不自然な比率の原子アイソトープを含んでいてもよい。例えば、１つ以上の原子が、ある原子について通常自然に見出される支配的な原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を持つ原子により置換されるという事実を除けば、本発明はまた、本明細書に列挙されるものと同一である、本発明の同位体標識された変異体を包含する。特定されるような任意の特定の原子または要素のアイソトープはすべて、本発明の化合物の範囲およびその使用の範囲内にあると企図される。本発明の化合物に組み込み可能な同位体として、^{2}Ｈ（「Ｄ」）、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ、および^{125}Ｉなど、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫酸、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体が挙げられる。本発明の同位体標識された化合物は全体的に、同位体標識された試薬を非同位体標識された試薬と置換することによって、以下のスキームと実施例に開示されるものと同様の手順に従って調製することができる。

【０２５０】

実験セクション

本明細書全体で使用される略語を、それが持つ特定の意味とともに以下に要約する。ＤＣＭ－　ジクロロメタン；ＤＩＰＥＡ－　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン；ＤＭＦ－　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド；ＤＭＳＯ－　ジメチルスルホキシド；ＮＭＰ：　Ｎ－メチル－２－ピロリドン；－　１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩；ＥｔＯＡｃ－　酢酸エチル；H_2O－　水；ＨＣｌ－　塩酸；K_2CO_3－　炭酸カリウム；ＫＯＨ－　水酸化カリウム；NaN_3－　アジ化ナトリウム；ＢｎＢｒ－　ベンジル臭化物；$LiOH.H_2O$－　水酸化リチウム一水和物；ＮａＩ－　ヨウ化ナトリウム；ＮａＨ－　水素化ナトリウム；ＫＯＡｃ－　酢酸カリウム；ＡｃＯＨ－　酢酸；$(COCl)_2$－　塩化オキサリル；Et_3N－　トリエチルアミン；$(Boc)_2O$－　Ｂｏｃ無水物；ＴｓＣｌ－　塩化トシル；ＮＢＳ－　Ｎ－ブロモスクシンイミド；ＡＩＢＮ－　アゾビスイソブチロニトリル；CCl_4－　炭素テトラ臭化物（ｃａｒｂｏｎ　ｔｅｔｒａ　ｂｒｏｍｉｄｅ）；ＤＭＡ－　ジメチルアセトアミド；ＴＥＡ－　トリエチルアミン；H_2SO_4－　硫酸；$Pd(OAc)_2$－　酢酸パラジウム；ＨＡＴＵ－　（１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシド（ヘキサフルオロホスフェート）；ＤＭＡＰ－　４－ジメチルアミノピリジン；PtO_2－　白金酸化物；$SOCl_2$－　塩化チオニル；$Pd(PPh_3)_4$－　テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）；ｍ－　多重線；Br_2－　臭素；$NaHCO_3$－　重炭酸ナトリウム；$Pd(dppf)Cl_2$－　１，１’－ビスジフェニルホスフィノ＃フェロセン］パラジウム（ＩＩ）二塩化物；ＮａＨ－　水素化ナトリウム；Ｐｄ／Ｃ－　パラジウム炭素；ＭｅＯＨ－　メタノール；ＴＨＦ－　テトラヒドロフラン；ＡＣＮ－　アセトニトリル；ＫＩ－　ヨウ化カリウム；BBr_3－　３臭化ホウ素；ＤＡＳＴ－　三フッ化（ジエチルアミノ）硫黄；ＬＡＨ－　水素化アルミニウムリチウム、ＬＤＡ－　リチウムジイソプロピルアミド、ＣＯ－　一酸化炭素；$DMSO-d_6$－　重水素化ジメチルスルホキシド；D_2O－　重水；ｍｇ－　ミリグラム；ｍｉｎ－　分；ＭＨｚ－　メガヘルツ（周波数）；ＭＷ－　マイクロウェーブ；ｐｉｓ－　パスカル；ｍＬ－　ミリリットル；ｍＭ－　ミリモル（Ｍｉｌｌｉｍｏｌａｒ）；ｍｍｏｌ－　ミリモル；ＭＳ－　質量分光法；ｍ／ｚ－　質量電荷比；Ｎ－　正常度；ｇ－グラム；ｈ－　時間；^{1}Ｈ－　プロトン；H_2－　水素；^{1}ＨＮＭＲ－　プロトン核磁気共鳴；％－　パーセンテージ；ｐＨ－　水素イオン指数；M^{+}－　分子イオンｐｓｉ－　ポンド／平方インチ；ｑ－　四重項；ｓ－　一重項；ｔ－　三重項；ａｎｈ．－　無水；Ｈｚ－　ヘルツ；Ｊ－　結合定数；ｂｓ－　広域一重項（Ｂｒｏａｄ　ｓｉｎｇｌｅｔ）；Ｃｏｎｃ．－　濃縮された；ＲＴ－　室温；℃－　摂

氏度；ｄ－　二重項；δ－　デルタ；ＴＬＣ－　薄層クロマトグラフィー；ＬＣ－　液体クロマトグラフィー。

【０２５１】

一般的な調製様式：

以下の一般的なガイドラインを本明細書に記載される実験手順すべてに適用する。他に明記されない限り、実験は、窒素陽圧、および外気温（すなわち油浴温度）の下で実行される。供給業者から入手した試薬と溶媒は、さらに乾燥または精製を行うことなく使用される。溶液中の試薬について本明細書で言及されるモル濃度は、先の滴定により標準と確認されなかった場合は近似値である。全ての反応を磁気撹拌バーにより撹拌して生じさせる。アセトン／ドライアイスまたは湿った氷／塩により温度をマイナスにまで冷却する。硫酸マグネシウムおよび硫酸ナトリウムは、反応ワークアップ後に溶媒乾燥剤として使用され、交換可能である。減圧下あるいは真空内での溶媒の除去、または反応混合物の濃縮は、回転蒸発装置中での溶媒の蒸留を意味する。

【０２５２】

本発明の化合物は合成化学工程により作ることができ、その例は本明細書に示される。必要に応じて、プロセス内の工程の順序は変更されてもよく、試薬、溶媒、および反応条件は特別に言及されたものと置き換えられてもよく、脆弱な部分は保護および脱保護されてもよいことを理解されたい。

【０２５３】

本発明の化合物を調製するプロセスの詳細を実験セクションに詳述する。

【０２５４】

本発明はいくつかの実施例によって例示されるものとする。これら実施例は、本発明の範囲を限定的に示すものとして解釈されるべきではない。

【０２５５】

他に明記されていない限り、ワークアップは、有機相と水相との反応混合物の希釈、層の分離、無水硫酸ナトリウムでの有機層の乾燥、溶媒の濾過と蒸発を含む。他に言及されていない限り、精製は、全体において移動相として適切な極性の酢酸エチル／石油エーテル混合物を使用するシリカゲルクロマトグラフィー技術による精製を含む。

【０２５６】

他に言及されていない限り、本発明の化合物の分析は、当業者に周知の一般方法で実施されたものとする。ある好ましい実施形態に関して本発明を記載した場合、他の実施形態は本明細書を考慮することで当業者に明らかになるであろう。本発明はさらに、本発明の化合物の分析を詳しく記載する以下の実施例を参照することで定義される。

【０２５７】

材料と方法の両方に対する多くの改変は本発明の範囲から逸脱することなく実施されてもよいことが、当業者に明らかであろう。中間体の一部は、他に明記されていない限り、得られた後にさらなる特徴化を必要とすることなくＴＬＣ結果に基づいて次の工程に進んだものとする。

【０２５８】

各実施形態は本発明の記述によって説明されるものであるが、限定的なものとして記述されるものではない。実際、様々な改変と変更を、本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく本明細書に記載される化合物、組成物、および方法に行うことができることが、当業者に明白であろう。例えば、一実施形態の一部として示されまたは記載される特徴を別の実施形態に適用することで更なる実施形態をもたらすことができる。ゆえに、本発明は、そのような改変と変更、およびそれらの均等物を含むことが意図される。本発明の他の目的、特徴、および態様は、以下の詳細な記述に開示されるか、またはその記述から明白となる。ここで議論されるものは例示的実施形態の記載のみであり、本発明のより広範囲の態様を制限するものと解釈されるべきでないことが、当業者によって理解される。

【０２５９】

実施例に記載されるＭＳ（質量スペクトル）のデータは、次の機器、ＡＰＩ２０００Ｌ

Ｃ／ＭＳ／ＭＳ／Ｔｒｉｐｌｅｑｕａｄ；Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ／ＬＣ／ＭＳ／ ＤＶＬ／Ｓｉｎｇｌｅｑｕａｄ；Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣＭＳ－２０２０／Ｓｉｎｇｌｅｑｕａｄを使用して得られた。実施例に記載されるＮＭＲデータは、次の機器、１Ｈ－ＮＭＲ：Ｖａｒｉａｎ ４００ＭＨｚ、およびＶａｒｉａｎ ３００ＭＨｚを使用して得られた。ＨＰＬＣは、次の機器、ＡｇｉｌｅｎｔＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ １２００ Ｓｅｒｉｅｓ；Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ １１００ Ｓｅｒｉｅｓ；Ｓｈｉｍａｄｚｕ（ＵＦＬＣ）Ｐｒｏｍｉｎａｎｃｅ；Ｓｈｉｍａｄｚｕ Ｎｅｘｅｒａ－ＵＨＰＬＣを使用する実施例に対して実行された。

【０２６０】

他に言及されていない限り、化合物精製はＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）上で実行された。

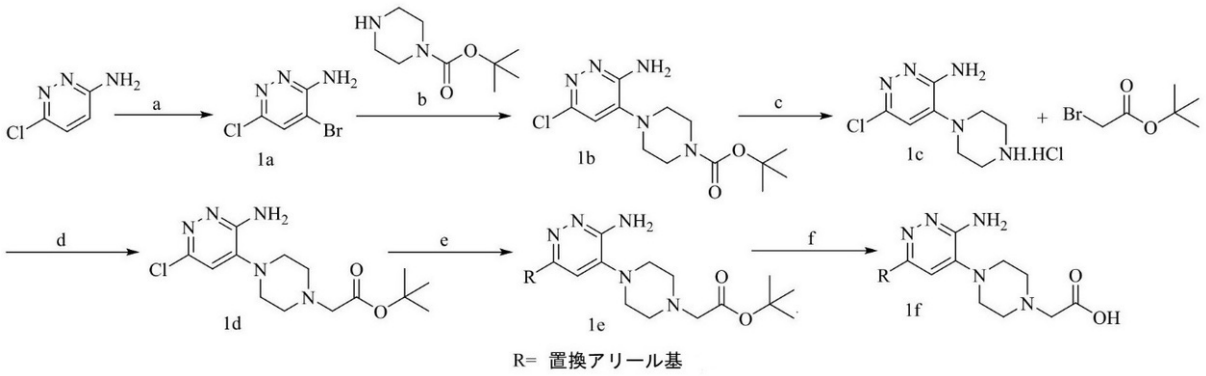
【０２６１】

中間体の合成：

中間体１ａ～１ｆ：

【０２６２】

【化８０】



R= 置換アリール基

条件：ａ）Br_2、$NaHCO_3$、ＭｅＯＨ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｂ）ＤＭＦ、９０℃、１６ｈ；ｃ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｄ）ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、６０℃、１６ｈ；ｅ）置換アリールボロン酸、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2：ＤＣＭ（１：１）、K_2CO_3、ジオキサン：水（５：２）、封管、１２０℃、１ｈ；ｆ）ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０２６３】

工程ａ：４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（１ａ）の合成

ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に溶解させた６－クロロピリダジン－３－アミン（２０．０ｇ、１５５．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で$NaHCO_3$（１９．５３ｇ、２３２．００ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間撹拌し、次いで臭素（８．７４ｍＬ、１７０．５２ｍｍｏｌ）を０℃で１時間かけて反応混合物へ液滴で添加し、室温で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチした。暗褐色の固形物を沈殿させ、濾過し、水（５０ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥することで、粗製の標題化合物を得た。この固形物をヘキサンおよびジエチルエーテルに溶かした２０％ＥｔＯＡｃにより洗浄することで、純粋な表題化合物（１５．０ｇ、４６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．９９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｂｓ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ２０８．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０２６４】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１ｂ）の合成

方法Ａ：４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（１ａ、２０．０ｇ、９６．６６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（５３．９２ｇ、２８９．９ｍｍｏｌ）を添加し、窒

素雰囲気の下９０℃で１６時間撹拌した。次いで、この反応混合物を冷水（２００ｍＬ）でクエンチし、それにより得た茶色固形物を真空下で濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、これと同じ手順を４回繰り返すことで純粋な表題化合物（１ｂ、１５．０ｇ、４９．５７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　６．９１（ｓ，１Ｈ），６．２１（ｓ，２Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），１．４１（ｍ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３１４．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２６５】

方法Ｂ：４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（１．０当量）ＡＣＮ（１０ｖｏｌ）またはＤＭＦに溶かした撹拌溶液に、室温でｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．５０当量）およびＤＩＰＥＡまたはＴＥＡ（１．５当量）を添加し、窒素雰囲気の下９０℃で１６時間撹拌した。次いで、この反応混合物を冷水（５ｖｏｌ）でクエンチし、それにより得た茶色固形物を濾過し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により精製、またはジエチルエーテルで洗浄することで、純粋な表題化合物を得た。

【０２６６】

工程ｃ：６－クロロ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－アミン塩酸塩（１ｃ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１ｂ、１５．０ｇ、４７．９２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、窒素空気の下０℃で、ジオキサン（７５ｍＬ）に溶かした４ＭＨＣｌを添加し、室温で１６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮することで、粗製の茶色の固形化合物を得た。この茶色固形物をジエチルエーテル（２×５０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、真空下で乾燥することで、表題化合物（１１．９８ｇ、１００％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．４４（ｂｓ，２Ｈ），７．７５（ｂｓ，２Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），３．３０－３．２５（ｍ，８Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２１４．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２６７】

工程ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１ｄ）の合成

封管中にある６－クロロ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－アミン塩酸塩（１ｃ、１２．０ｇ、４８．１８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（２５．７０ｍＬ、１４４．５４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（１０．５３ｍＬ、７２．２７ｍｍｏｌ）を添加し、６０℃で１６時間撹拌した。この反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（１００ｍＬ）とブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした６０％酢酸エチルを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によりこの生成物を精製することで、表題化合物（１０．０ｇ、６３．７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　６．８９（ｓ，１Ｈ），６．０７（ｓ，２Ｈ），３．１６５（ｓ，２Ｈ），３．０５－２．９５（ｍ，４Ｈ）２．７０－２．６５（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３２８．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２６８】

工程ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１ｅ$_{1}$－１ｅ$_{12}$）を用いるスズキカップリングの基本手順

方法Ａ：１，４－ジオキサンと水との混合物（５：２）をマイクロウェーブバイアル中で得て、これを窒素で５分間脱気させた。これに対し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１ｄ、１．０当量）、置換アリールボロン酸（Ｒ）（２．０当量）を添加し、次いでＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$

（３．０当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$とＤＣＭとの混合物（１：１）（１０％ｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を、マイクロウェーブにおいて１２０℃で４５分～１時間加熱した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機質層を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした５０－６０％酢酸エチルを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（$１ｅ_1$－$１ｅ_{12}$）を得た。

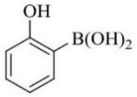
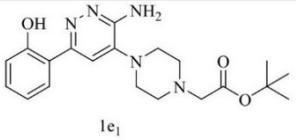
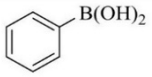
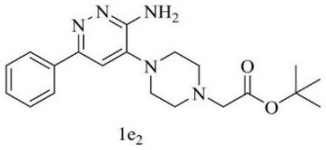
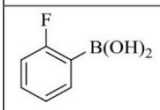
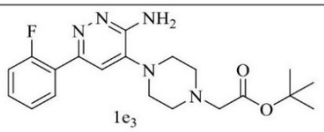
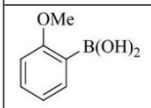
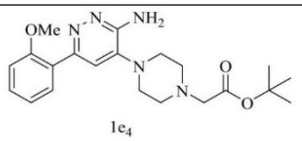
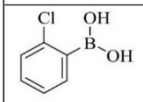
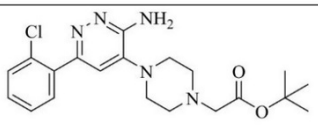
【０２６９】

以下の表１に列記される化合物を、反応物に対して適切な変更を行いながら中間体１ｅの工程ｅに記載されるものと同様の手順により調製した。化合物の特徴データを以下の表に要約する。

【０２７０】

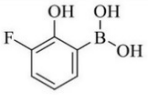
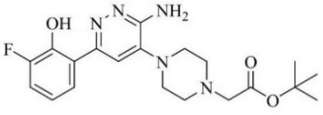
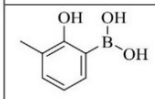
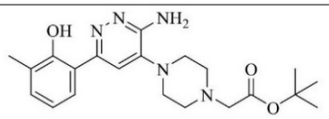
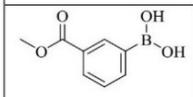
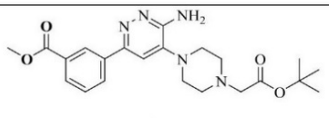
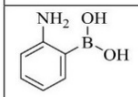
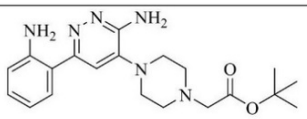
【表１－１】

表-1:

R	構造	特徴化データ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
	 1e$_1$	δ 14.15 (s, 1H), 7.94 (dd, J_1 = 1.6, J_2 = 8.4 Hz,1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 3.18-3.16 (m,2H), 3.11-3.09 (m, 4H), 2.67-2.66 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); LC-MS: m/z 386.1 $(M+1)^+$.
	 1e$_2$	δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.45 (t, J = 6.8Hz, 2H),7.39, (d, J = 7.3, 1H), 7.28 (s,1H), 5.93, (s, 2H), 3.18 (s,2H), 3.10-3.05 (m,4H), 2.75-2.70 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); LC-MS: m/z 370.2 $(M+1)^+$.
	 1e$_3$	δ 7.81 (t, J = 7.2 Hz,1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.03 (bs, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); LC-MS: m/z 388.2 $(M+1)^+$.
	 1e$_4$	δ 7.61 (dd, J_1 = 1.6, J_2 = 7.2 Hz,1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz,1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz,1H), 5.84(s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.98-2.95 (m, 4H), 2.71-2.70 (m, 4H), 1.45 (s, 9H); LC-MS: m/z 400.1 $(M+1)^+$.
	 1e$_5$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 7.58-7.53 (m, 2H), 7.45-7.44 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.06-3.00 (m, 4H), 2.71-2.66 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); LC-MS: m/z 404.1 $(M+1)^+$. (収率 : 33 %).

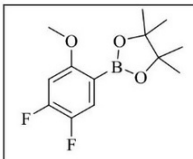
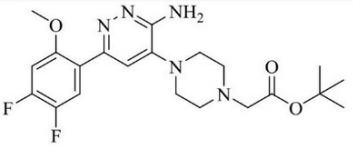
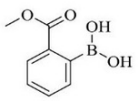
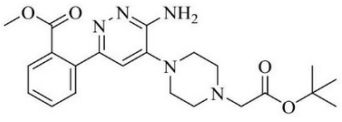
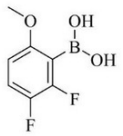
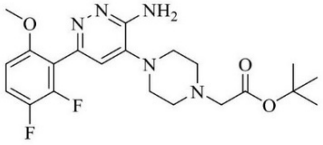
【０２７１】

【表１－２】

	 1e6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.98 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.16-3.12 (m, 4H), 2.73-2.66 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); LC-MS: m/z 404.2 $(M+1)^+$. (収率 :13 %).
	 1e7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.64 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.73-2.70 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.46-1.43 (m, 9H); LC-MS: m/z 400.2 $(M+1)^+$. (収率: 51.1 %).
	 1e8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8.64-8.61 (m, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.35 (s, 2H DMSO ピークと統合), 3.18-3.07 (m, 4H), 2.72-2.70 (m, 4H), 1.50 (s, 9H); LC-MS: m/z 428.3 $(M+1)^+$ (収率: 33.2 %).
	 1e9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 7.46 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.74 (dd, *J* = 0.8 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.09-3.01 (m, 4H), 2.72-2.67 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); LC-MS: m/z 385.2 $(M+1)^+$; (収率 : 68 %).

【０２７２】

【表１－３】

	 $1e_{10}$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.97-2.94 (m, 4H), 2.71-2.07 (m, 4H), 1.40 (s, 9H); LC-MS: m/z 436.2 $(M+1)^+$; (収率 : 90 %).
	 $1e_{11}$	LC-MS: m/z 428.2 $(M+1)^+$ (収率: 36.8 %).
	 $1e_{12}$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.47-7.44 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.96-2.94 (m, 4H), 2.70-2.68 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); LC-MS: m/z 436.3 $(M+1)^+$; (収率: 34 %).

【０２７３】

工程ｆ：方法Ａ：置換ｔｅｒｔ－ブチル（１ｆ$_1$－１ｆ$_9$および１ｆ$_{11}$）の加水分解の基本手順

化合物（１ｅ$_1$－１ｅ$_9$および１ｅ$_{11}$、１．０当量）をＤＣＭ（１０ｖｏｌ）に溶かした撹拌溶液に、窒素雰囲気の下０℃で１，４－ジオキサン（５ｖｏｌ）に溶かした４ＭＨＣｌに添加し、室温で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を減圧下で濃縮した。そこから得た残留物をジエチルエーテルで洗浄し、濾過し、真空下で乾燥することで、化合物（１ｆ$_1$－１ｆ$_9$および１ｆ$_{11}$、８０－９５％）を得た。

【０２７４】

方法Ｂ：（１ｆ$_{12}$～１ｆ$_{10}$）の加水分解の一般手順

化合物（１ｅ$_{10}$および１ｅ$_{12}$、１．０当量）をＤＣＭ（１０ｖｏｌ．）に溶かした撹拌溶液に、窒素雰囲気の下０℃でＤＣＭ（３．０当量）に溶かした１Ｍ　ＢＢｒ$_3$を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を減圧下で濃縮した。そこから得た残留物をジエチルエーテルで洗浄し、濾過し、真空下で乾燥することで、化合物（１ｆ$_{10}$および１ｆ$_{12}$、５０－９０％）を得た。

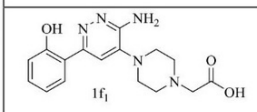
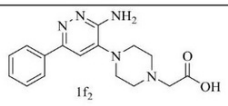
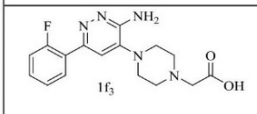
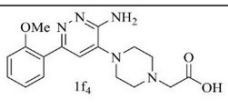
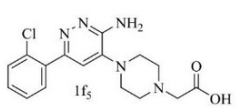
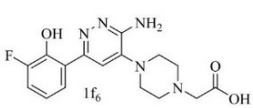
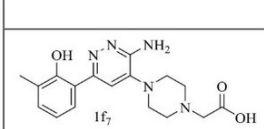
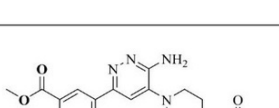
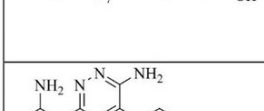
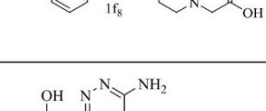
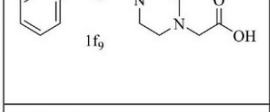
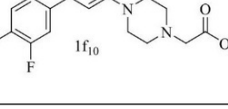
【０２７５】

以下の表２に列記される化合物を、反応物に対して適切な変更を行いながら中間体１ｆの工程ｆに記載されるものと同様の手順により調製した。化合物の特徴データを以下の表に要約する。

【０２７６】

【表２】

表: 2

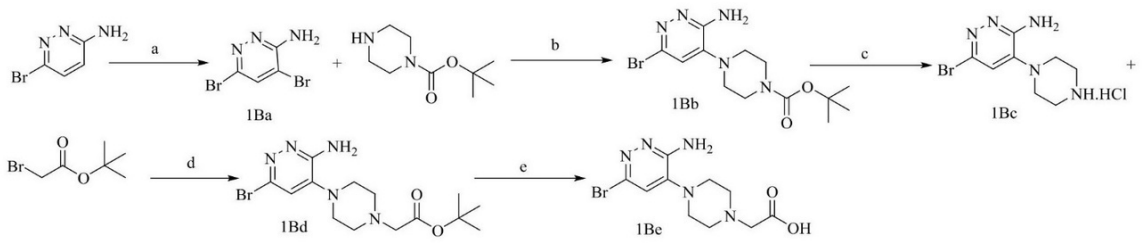
構造	特徴化データ	構造	特徴化データ
 1f1	LC-MS: m/z 330.1 $(M+1)^+$.	 1f2	LC-MS:m/z 314.2 $(M+1)^+$.
 1f3	LC/MS: m/z 332.1 $(M+1)^+$.	 1f4	LC/MS:m/z 344.1 $(M+1)^+$.
 1f5	LC-MS:m/z 348.0 $(M+1)^+$ 収率: 98 %.	 1f6	LC-MS: m/z 348.05 $(M+1)^+$. 収率 : 80 %).
 1f7	LC-MS: m/z 344.2 $(M+1)^+$. 収率: 90 %.	 1f8	LC-MS: m/z 372.2 $(M+1)^+$. (収率 : 90 %).
 1f9	LC-MS: m/z 329.1 $(M+1)^+$. 収率 : 84 %.	 1f10	LC-MS: m/z 364.05 (M-1) 収率 : 90 %.
 1f11	LC-MS: m/z 372.2 $(M+1)^+$. 収率: 90 %.	 1f12	LC-MS: m/z 366.1 $(M+1)^+$. 収率 : 50 %.

【０２７７】

中間体１Ｂｅ

【０２７８】

【化８１】



条件：ａ）Br_2、$NaHCO_3$、ＭｅＯＨ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｂ）K_2CO_3、ＤＭＦ、９０℃、１６ｈ；ｃ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｄ）ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、６０℃、１６ｈ；ｅ）ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０２７９】

工程ａ：４，６－ジブロモピリダジン－３－アミン（１Ｂａ）の合成

６－ブロモピリダジン－３－アミンを使用して、中間体１ａの合成に使用したのと同じ

手順により標題化合物を合成した（収率：４０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　８．０７（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｂｓ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２５３．８（Ｍ＋１）$^+$。

【０２８０】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－ブロモピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１Ｂｂ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１ｂの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：８４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　６．９８（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｂｓ，２Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５８．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０２８１】

工程ｃ：６－ブロモ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－アミン塩酸塩（１Ｂｃ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－ブロモピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１ｃの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　９．５９（ｂｓ，２Ｈ），８．２１（ｂｓ，２Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），３．３７－３．２８（ｍ，８Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２５８．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０２８２】

工程ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－ブロモピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１Ｂｄ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテートを使用して、中間体１ｄの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：４１．６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　６．９６（ｓ，１Ｈ），６．１０（ｂｓ，２Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），３．０１－２．９３（ｍ，４Ｈ），２．６８－２．６５（ｍ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３７４．２７（Ｍ＋２）$^+$。

【０２８３】

工程ｅ：２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（１Ｂｅ）の合成

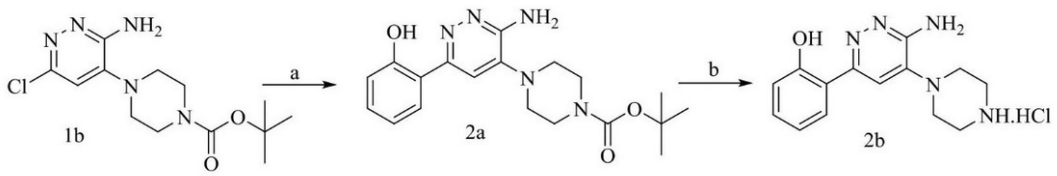
ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－ブロモピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテートを使用して、中間体１ｆの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１１．２０（ｂｓ，１Ｈ），８．２７（ｂｓ，２Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．６０－３．３９（ｍ，８Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３１８．１（Ｍ＋２）$^+$。

【０２８４】

中間体２ｂ：

【０２８５】

【化８２】



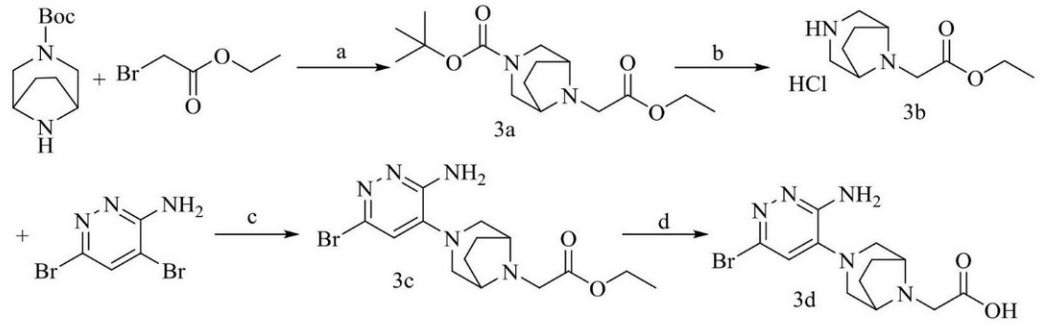
条件：ａ）（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$：ＤＣＭ（１：１）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、１，４－ジオキサン：水（５：２）、封管、１２０℃、１ｈ；ｂ）ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０２８６】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２ａ）の合成
出発材料としてｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートおよび（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸を使用して、中間体１ｅ$_1$－１ｅ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。収率：９２％ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １４．１６（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），６．３６（ｂｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，４Ｈ），３．０３（ｂｓ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３７２．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０２８７】
工程ｂ：２－（６－アミノ－５－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）フェノール塩酸塩（２ｂ）の合成
出発材料としてｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１ｆ$_1$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した。収率：９７％ ^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ ７．７１（ｂｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－７．０３（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．５２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ２７２．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０２８８】
中間体３ｄ：
【０２８９】
【化８３】



条件：ａ）K_2CO_3、ＡＣＮ、２５－３０℃、１６ｈ；ｂ）１，４－ジオキサン中の４ＭＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－２５－３０℃、１６ｈ；ｃ）ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、９０℃、１６ｈ；ｄ）ＬｉＯＨ．H_2O、ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：H_2O、ＲＴ－１６ｈ。

【０２９０】
工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル８－（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－３－カルボキシレート（３ａ）の合成
ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（１ｃ、０．４０ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）を二首ＲＢ中のＡＣＮ（１０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、２５～３０℃でK_2CO_3（０．７８ｇ、５．６５ｍｍｏｌ）およびエチル２－ブロモアセテート（０．４１ｍＬ、３．７６ｍｍｏｌ）を添加し、２５－３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５０ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした６０％酢酸エチルを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によりこの粗製生成物を精製することで、表題化合物（０．６０ｇ（粗製））を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ４．１０－４．

０６（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｓ，４Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．００－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．４０（ｍ，１１Ｈ），１．２２－１．１６（ｍ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２９９．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２９１】

工程ｂ：エチル２－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）塩酸アセテート（ａｃｅｔａｔｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）（３ｂ）

置換ｔｅｒｔ－ブチルの中間体１ｆ$_{1}$－１ｆ$_{12}$の方法Ａによる加水分解の工程ｆの基本手順を使用して標題化合物を合成した（収率：９０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　１９９．１１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２９２】

工程ｃ：２－（３－（３－アミノ－６－ブロモピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）アセテート（３ｃ）の合成

４－ブロモ－６－ブロモピリダジン－３－アミン（３ａ）（０．２０ｇ、０．７９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でエチル２－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）塩酸アセテート（０．２７８ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．７ｍＬ、３．９５ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気の下９０℃で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を冷水（２０ｍＬ）でクエンチして茶色の固形物を得て、これをジエチルエーテルで洗浄し、濾過し、真空下で乾燥させた。同じ手順を４回繰り返すことで純粋な表題化合物（０．１５５ｇ、収率：５５％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　６．９６（ｓ，１Ｈ），５．７６（ｓ，２Ｈ），４．１５－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｓ，２Ｈ），３．１６－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．８０（ｍ，２Ｈ），１．８５（ｓ，４Ｈ），１．２３－１．１３（ｍ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３７１．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２９３】

工程ｄ：２－（３－（３－アミノ－６－ブロモピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）酢酸（３ｄ）の合成

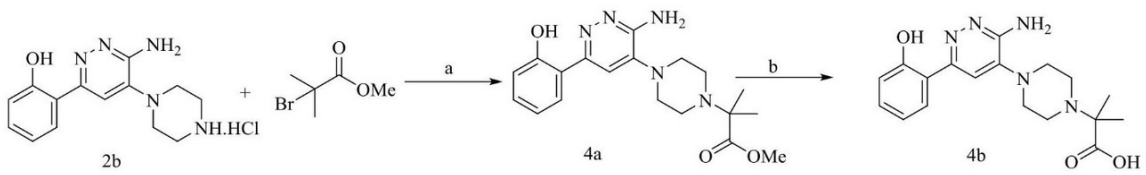
エチル２－（３－（３－アミノ－６－ブロモピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）アセテート（３ｃ）（０．１５ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）溶媒混合物（ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：Ｈ$_{2}$Ｏ）（２：２：１）（５ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、２５－３０℃でＬｉＯＨ．Ｈ$_{2}$Ｏ（０．０５２ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水で稀釈し、１Ｎ　ＨＣｌで中和した。沈殿した固形物を濾過し、真空下で乾燥させることで表題化合物（０．１５ｇ、粗製）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　６．９８（ｓ，１Ｈ），５．７９（ｓ，２Ｈ），３．４６（ｓ，２Ｈ），３．２１－３．１９（ｍ，４Ｈ），２．９３－２．９０（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｓ，４Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３４２．０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２９４】

中間体４ｂ：

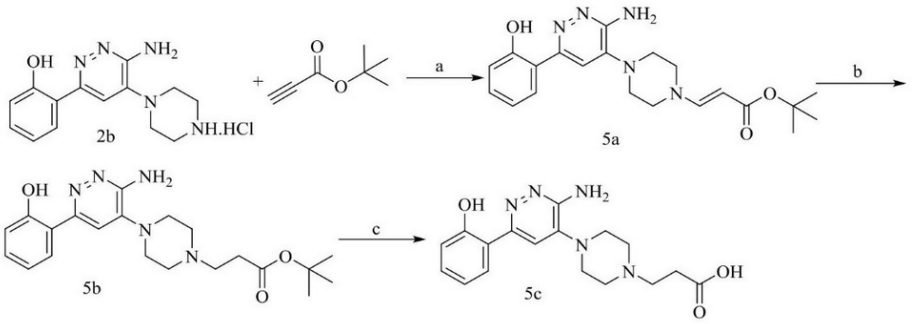
【０２９５】

【化８４】



条件：ａ）Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、ＤＭＦ、ＫＩ、９０℃、１６ｈ、ｂ）ＬｉＯＨ．Ｈ$_{2}$Ｏ、ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：Ｈ$_{2}$Ｏ、ＲＴ－１６ｈ。

【０２９６】
工程ａ：メチル２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロパノアート（４ａ）の合成
２－（６－アミノ－５－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）フェノール塩酸塩（２ｂ）（０．２９ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でメチル２－ブロモ－２－メチルプロパノアート（０．１７ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、ＫＩ（０．０１８ｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（０．２６ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気の下９０℃で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を冷水（２０ｍＬ）でクエンチして茶色の固形物を得て、これをジエチルエーテルで洗浄し、濾過し、真空下で乾燥させた。同じ手順を４回繰り返すことで純粋な表題化合物（収率：９８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １４．２０（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．２４（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．０８－３０６（ｍ，４Ｈ），２．６７－２．６５（ｍ，４Ｈ），１．２９（ｓ，６Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３７２．１（Ｍ＋１）$^+$。
【０２９７】
工程ｂ：２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロパン酸（１Ｂｅ）の合成
メチル２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロパノアートを使用して、中間体３ｄの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：８４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．８２－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｂｓ，２Ｈ），２．６７－２．６６（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．３２（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｓ，６Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３５８．０（Ｍ＋１）$^+$。
【０２９８】
中間体５ｃ：
【０２９９】
【化８５】



条件：ａ）ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、２５－３０℃、１６ｈ；ｂ）Ｐｄ／Ｃ、H_2ガス、ＭｅＯＨ、２５－３０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｃ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。
【０３００】
工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アクリレート（５ａ）の合成
２－（６－アミノ－５－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）フェノール塩酸塩（０．２０ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でｔｅｒｔ－ブチルプロピオレート（０．１８ｇ、１．２９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ、１．９０ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気の下２５～３０℃で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を冷水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍ

Ｌ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした５０－６０％酢酸エチルを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（収率：４６％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９８．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３０１】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノエート（５ｂ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アクリレート（０．１０ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）をメタノール（６ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（８０ｍｇ）を添加した。水素雰囲気（６０ｐｓｉ）の下室温で１６時間、反応を実行した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をセライトに通して濾過した。濾液を濃縮することで表題化合物（６０ｍｇ、６３％）得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１４．２４（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．２４（ｓ，２Ｈ），３．０８（ｓ，４Ｈ），２．６６－２．５９（ｍ，６Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４００．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３０２】

工程ｃ：３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン酸－メチルプロパン酸（５ｃ）の合成

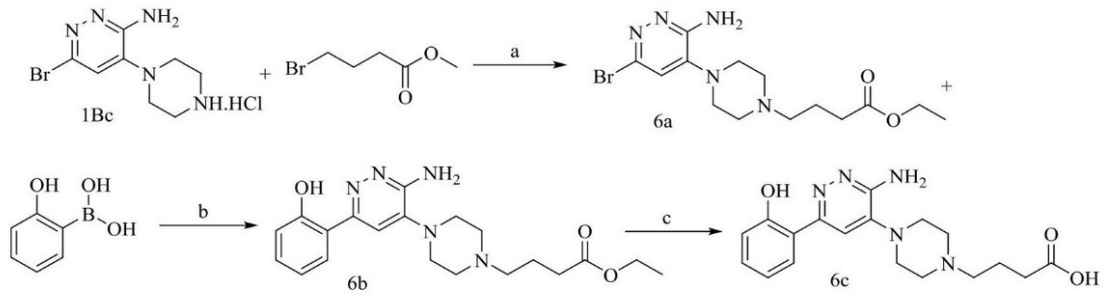
ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノエートを使用して、１ｆ$_{1}$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３４４．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３０３】

中間体６ｃ：

【０３０４】

【化８６】



条件：ａ）ＤＩＰＥＡ、ＡＣＮ、２５－３０℃、１６ｈ；ｂ）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$：ＤＣＭ（１：１）２Ｍ　Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、ジオキサン－Ｈ$_{2}$Ｏ、１２０℃－１ｈ、ＭＷ；ｃ）ＬｉＯＨ．Ｈ$_{2}$Ｏ、ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：Ｈ$_{2}$Ｏ、ＲＴ－１６ｈ。

【０３０５】

工程ａ：メチル４－（４－（３－アミノ－６－ブロモピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ブタノエート（６ａ）の合成

６－ブロモ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－アミン塩酸塩（０．３９ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（５ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（１．２ｍＬ、３．９６ｍｍｏｌ）、次いでメチル４－ブロモブタノエート（０．４０ｍＬ

、２．６４ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気の下２５～３０℃で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を冷水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした５０－６０％酢酸エチルを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（０．２５ｇ、５３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　６．９１（ｓ，１Ｈ），６．０４（ｓ，２Ｈ），４．０４－４．０２（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｓ，４Ｈ），２．４０－２．２５（ｍ，６Ｈ），１．７２－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３７４．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３０６】

工程ｂ：メチル４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ブタノエート（６ｂ）

メチル４－（４－（３－アミノ－６－ブロモピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ブタノエートを使用して、１ｅ$_{1}$－１ｅ$_{12}$の合成に使用したスズキカップリングの基本手順に従い、中間体１ｅ$_{1}$－１ｅ$_{12}$の工程ｅにより標題化合物を合成した（収率：７５％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３８７．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３０７】

工程ｃ：４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン酸（６ｃ）の合成

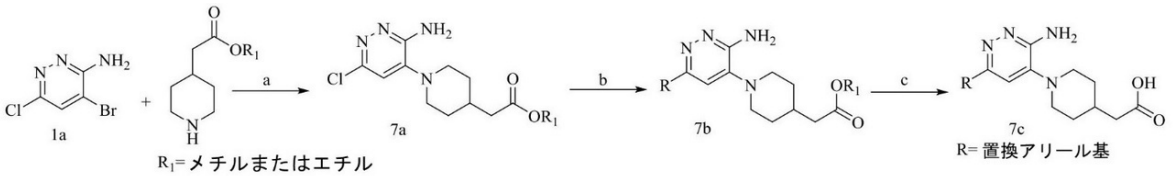
メチル４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ブタノエートを使用して、中間体３ｄの合成に使用したメチルエステルまたはエチルエステルの加水分解の基本手順により標題化合物を合成した（収率：９０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５８．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３０８】

中間体７ａ－７ｃ：

【０３０９】

【化８７】



条件：ａ）ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、１００℃、１６ｈ；ｂ）置換アリールボロン酸、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$：ＤＣＭ（１：１）、２Ｍ　Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、ジオキサン：水（１：３）、封管、１２０℃－１６ｈ；ｃ）ＬｉＯＨ．Ｈ$_{2}$Ｏ、ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：Ｈ$_{2}$Ｏ、ＲＴ－１６ｈ。

【０３１０】

工程ａ：メチル２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）アセテート（７ａ）の合成

４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（１５．０ｇ、７２．５７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１５０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（２８．０ｇ、２１７．７１ｍｍｏｌ）、次いでメチル２－（ピペリジン－４－イル）アセテート（１７．０９ｇ、１０８．８５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を密封管中で１００℃で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（１００ｍＬ）とブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした８５％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（８．０ｇ、３７％）を得た。^{1}Ｈ

ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　６．８６（ｓ，１Ｈ），６．０３（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．３８－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．２９（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．４２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２８５．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０３１１】

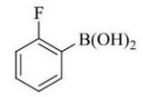
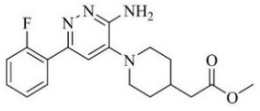
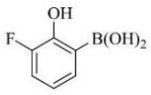
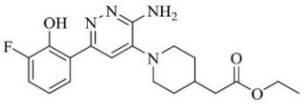
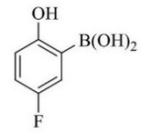
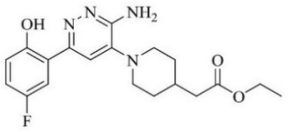
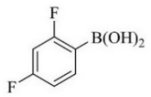
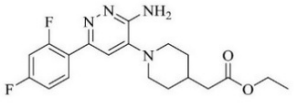
工程ｂ：エチルまたはメチル２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）アセテートを用いるスズキカップリングの基本手順

エチル２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）アセテートを封管中の１，４－ジオキサンに溶かした撹拌溶液に、置換アリールボロン酸またはアリールボロン酸エステル（Ｒ）（２．０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（１０％　ｍｏｌ）、および２Ｍ　K_2CO_3水溶液（３．０当量）を添加し、反応混合物を真空で排気してN_2ガスでパージし、反応混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応をＴＬＣによりモニタリングし、完了後に反応物をＥｔＯＡＣで希釈し、セライトパッドに通して濾過し、濾液を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした５０－６０％の酢酸エチルを使用するＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、標題化合物（７ｂ１－７ｂ８）を得た。収率：３０－９００％。

【０３１２】

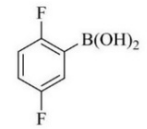
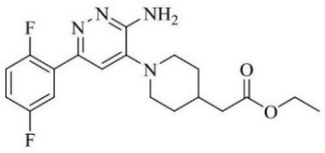
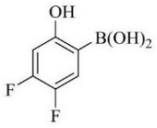
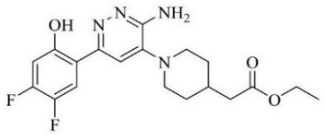
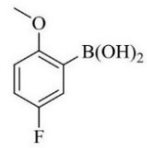
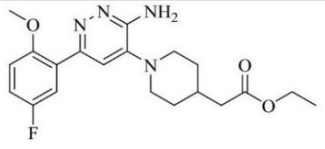
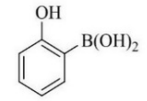
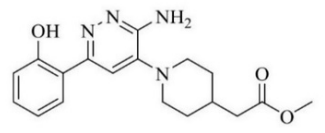
【表３－１】

表-3:

R	構造	特徴化データ
	 7b1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (bs, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H); LC-MS: m/z 345.2 (M+1)$^+$; 収率 : 83 %.
	 7b2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 15.06 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.32-2.29 (m, 2H), 1.89-1.88 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); LC-MS: m/z 375.10 (M+1)$^+$; (収率 : 33 %).
	 7b3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.08 (bs, 1H), 7.80 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.18 (dd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.99-1.86 (m, 3H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.26-1.06 (m, 4H); LC-MS: m/z 375.07 (M+1)$^+$.
	 7b4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 7.89-7.83 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.76-1.73 (m,

【０３１３】

【表３－２】

		2H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 3H); LC-MS: m/z 377.2 $(M+1)^+$; (収率: 68 %).
	 7b5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65-7.62 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.26-4.06 (m, 2H), 3.41-3.40 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 1.86-1.85 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.49-1.48 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 3H); LC-MS: m/z 377.1 $(M+1)^+$.
	 7b6	LC-MS: m/z 393.2 $(M+1)^+$.
	 7b7	LC-MS: m/z 389.2 $(M+1)^+$. (収率: 88 %).
	 7b8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.20 (bs, 1H), 7.89 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.32 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 2H); LC-MS: m/z 343.2 $(M+1)^+$.

【０３１４】

工程ｃ：置換メチルまたはエチル－（７Ｃ$_1$－７ｃ８）の加水分解の基本手順

置換メチルまたはエチルを使用して、中間体３ｄの合成に使用したメチルエステルまたはエチルエステルの加水分解の基本手順により表題化合物を合成した（収率：６０－９０％）。

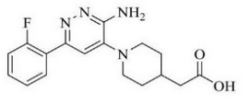
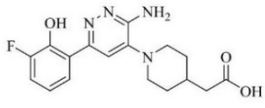
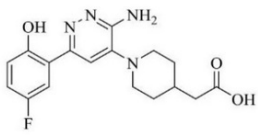
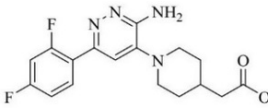
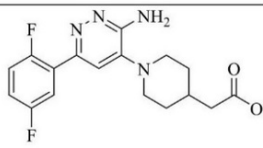
【０３１５】

以下の表４に列記される化合物を、反応物に対して適切な変更を行いながら中間体３ｄに記載されるものと同様の手順により調製した。化合物の特徴データを以下の表に要約する。

【０３１６】

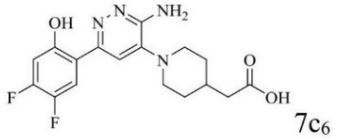
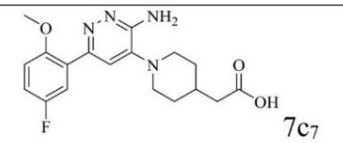
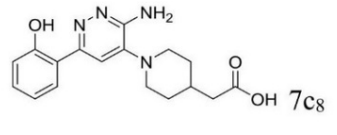
【表４－１】

表-4:

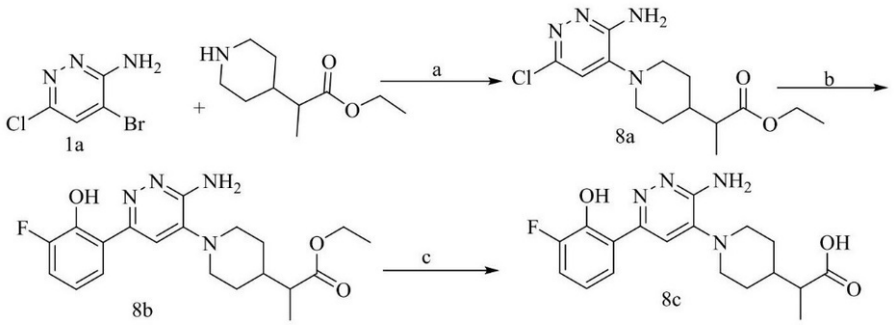
構造	特徴化データ
 7c1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 7.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.47-7.26 (m, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (bs, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.79-1.75 (m, 3H), 1.49-1.41 (m, 2H); LC-MS: m/z 331.2 $(M+1)^+$; (収率 : 89 %).
 7c2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.85-6.24 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.32-2.31 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 3H), 1.53-1.47 (m, 2H); (収率 : 72 %).
 7c3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 13.01 (bs, 1H), 7.85 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 3.47 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 3H), 1.52-1.44 (m, 3H); LC-MS: m/z 347.2 $(M+1)^+$.
 7c4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 12.0 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 2H); LC-MS: m/z 349.2 $(M+1)^+$; (収率: 43 %).
 7c5	LC-MS: m/z 349.2 $(M+1)^+$; (収率: 77 %).

【０３１７】

【表４－２】

 7c6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15-8.09 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.35 (s, 2H), 3.48-3.46 (m, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 3H), 1.33-1.22 (m, 2H); LC-MS: m/z 363.1 (M-1).
 7c7	LC-MS: m/z 361.2 $(M+1)^+$; (収率: 77 %).
 7c8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.91-1.78 (m, 3H), 1.54-1.48 (m, 2H); LC-MS: m/z 329.2 $(M+1)^+$.

【０３１８】
中間体８ｃ：
【０３１９】
【化８８】



条件：ａ）K_2CO_3、ＮＭＰ、ＭＷ、１２０℃－１ｈ；ｂ）ＬｉＯＨ．H_2O、ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：H_2O、ＲＴ－１６ｈ。
【０３２０】
工程ａ：エチル２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノエート（８ａ）の合成
４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（１．０ｇ、４．８３ｍｍｏｌ）をマイクロウェーブ封管中のＮＭＰ（１０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でエチル２－（ピペリジン－４－イル）プロパノエート（１．３４ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２．０ｇ、１４．４９ｍｍｏｌ）を添加した。次いでＲＭをN_2ガスでパージし、ＭＯＮＯＣＥＭに置き、１２０℃で１時間照射した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（１００ｍＬ）とブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした８０％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（０．９０ｇ、６０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ６．８４（ｓ，１Ｈ），６．０７（ｓ，２Ｈ），４．０９－４．０５（ｍ，１Ｈ）

，３．３２－３．３０（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．１４－１．０６（ｍ，４Ｈ），０．９１－０．８７（ｍ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３１３．１０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３２１】

工程ｂ：２－（１－（３－アミノ－６－（３－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノエート（８ｂ）の合成

エチル２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノエート（８ａ）を使用して、１ｅ$_{1}$－１ｅ$_{12}$の合成に使用したスズキカップリングの基本手順を使用して標題化合物を合成した（収率：５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１５．０５（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．３５（ｓ，２Ｈ），４．１２－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．６１（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．２３－１．１８（ｍ，４Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３８９．１５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３２２】

工程ｃ：２－（１－（３－アミノ－６－（３－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノン酸（８ｃ）の合成

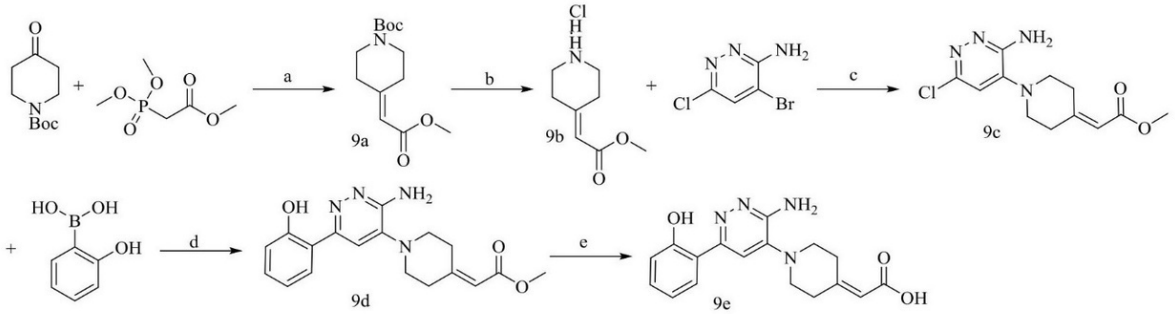
エチル２－（１－（３－アミノ－６－（３－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノエートを使用して、３ｄの合成に使用したメチルエステルまたはエチルエステルの加水分解の基本手順を使用して表題化合物を合成した（収率：８０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１５．０５（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．２０－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．８６－６．８１（ｍ，１Ｈ），６．３２（ｓ，２Ｈ），２．６１－２．５０（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４２（ｍ，４Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３６１．０５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３２３】

中間体９ｅ：

【０３２４】

【化８９】



条件：ａ）ＮａＨ（５６－６０％）、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ－１６ｈ；ｂ）ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。ｃ）ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、１２０℃－１ｈ、ＭＷ；ｄ）（２－ヒドロキシ）フェニルボロン酸、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$：ＤＣＭ（１：１）、２Ｍ　Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、ジオキサン、ＭＷ、１２０℃、－１ｈ、方法Ｂ；ｅ）ＬｉＯＨ．Ｈ$_{2}$Ｏ、ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：Ｈ$_{2}$Ｏ、ＲＴ－１６ｈ。

【０３２５】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチリデン）ピペリジン－１－カルボキシレート（９ａ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（３．０ｇ、１５ｍｍｏｌ）を二首ＲＢ中のＤＭＦ（３０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、０℃でＮａＨ（５６－６０％）（０．５４ｇ、２２．５ｍｍｏｌ）を一部ずつ添加し、室温で３０分間撹拌し、次いでメチル２－（ジメトキシホスホルイル）アセテート（３．２９ｇ、１８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を冷水でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（１００ｍＬ）とブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした８０％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（３．０ｇ、７８．１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）：δ　５．７７（ｓ，１Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，４Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２５５．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３２６】

工程ｂ：メチル２－（ピペリジン－４－イリデン）塩酸アセテート（９ｂ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチリデン）ピペリジン１－カルボキシレートを使用して、中間体３ｂの工程ｃに使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）：δ　９．３７（ｂｓ，２Ｈ），５．８５（ｓ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），３．１４－３．１０（ｍ，６Ｈ），２．５５－２．４４（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　１５５．０７（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３２７】

工程ｃ：メチル２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イリデン）アセテート（９ｃ）の合成

４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（２．３８ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）をマイクロウェーブ封管中のＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でメチル２－（ピペリジン－４－イリデン）塩酸アセテート（２．２ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６．１６ｍＬ、３４．５ｍｍｏｌ）を添加した。次いでＲＭを$Ｎ_{2}$ガスでパージし、ＭＯＮＯＣＥＭに置き、１２０℃で１時間照射した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（１００ｍＬ）とブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした８０％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（１．６０ｇ、４９．３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）：δ　６．８１（ｓ，１Ｈ），６．０１（ｓ，２Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，５Ｈ），３．５２－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０４（ｍ，４Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２８３．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３２８】

工程ｄ：メチル２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イリデン）アセテート（９ｄ）の合成

メチル２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イリデン）アセテートを使用して、$１ｅ_{1}$－$１ｅ_{12}$の合成に使用したスズキカップリングの基本手順を使用して標題化合物を合成した（収率：２８％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３４１．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３２９】

工程ｅ：２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸（９ｅ）の合成

メチル２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イリデン）アセテートを使用して、３ｄの合成に使用したメチルエステルまたはエチルエステルの加水分解の基本手順により標題化合物を合成した（収率：

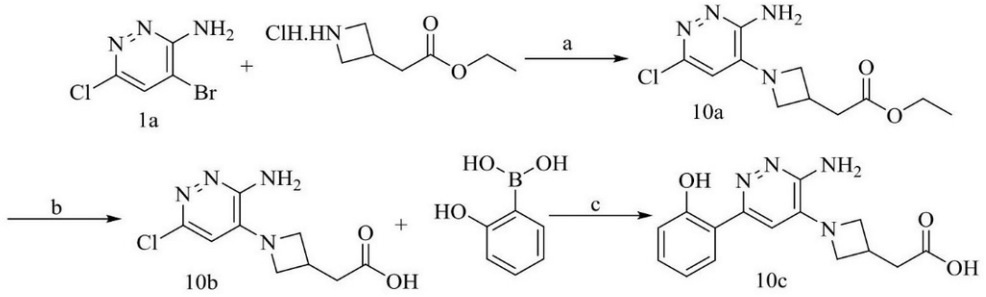
６５．２％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３２７．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３３０】

中間体１０ｃ：

【０３３１】

【化９０】



条件：ａ）ＤＩＰＥＡ、ＡＣＮ、９０℃、－１６ｈ；ｂ）ＬｉＯＨ．H_2O、ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：H_2O、ＲＴ－１６ｈ。ｃ）（２－ヒドロキシ）フェニルボロン酸、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2：ＤＣＭ（１：１）、２Ｍ　K_2CO_3、ジオキサン：水（１：３）、ＭＷ、１２０℃－１ｈ。

【０３３２】

工程ａ：エチル２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）アセテート（１０ａ）の合成

４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミンを使用して、中間体１ｂの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：４５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　６．２８（ｓ，１Ｈ），５．６８（ｓ，２Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９３－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．６７（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２７１．０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３３３】

工程ｂ：２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）酢酸（１０ｂ）の合成

エチル２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）アセテートを使用して、中間体３ｄの合成に使用したメチルエステルまたはエチルエステルの加水分解の基本手順により標題化合物を合成した（収率：３９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１２．２０（ｓ，１Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），５．６９（ｓ，２Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２４３．０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３３４】

工程ｃ：２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）酢酸（１０ｃ）の合成

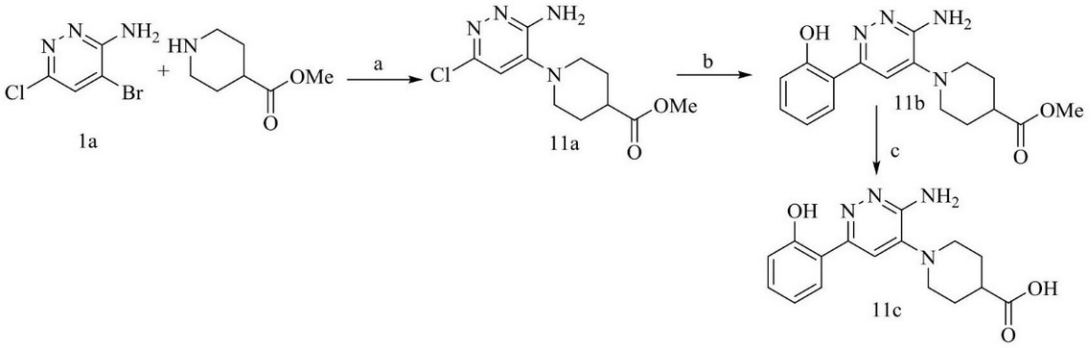
２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）酢酸を使用して、１ｅ$_1$－１ｅ$_{12}$の合成に使用したスズキカップリングの基本手順を使用して標題化合物を合成した（粗製４０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３０１．０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３３５】

中間体１１ｃ：

【０３３６】

【化９１】



条件：ａ）ＡＣＮ、９０℃－１６ｈ；ｂ）（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2：ＤＣＭ（１：１）、K_2CO_3、ジオキサン：水（５：２）、Ｍ．Ｗ、１２０℃、１ｈ；ｃ）ＬｉＯＨ．H_2O、ＭｅＯＨ：ＴＨＦ：H_2O（２：２：１）、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０３３７】

工程ａ：メチル１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシレート（１１ａ）の合成

４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（０．３８ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（７ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でメチルピペリジン－４－カルボキシレート（１．３１ｇ、９．２２ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気の下９０℃で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５０ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした６０％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により残留物を精製することで、表題化合物（０．３６ｇ、７２．２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ６．８６（ｓ，１Ｈ），６．０９（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．６８－３．５１（ｍ，３Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，４Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ２７１．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０３３８】

工程ｂ：メチル１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシレート（１１ｂ）の合成

１，４－ジオキサン：水（５：２）の混合物（６ｍＬ）をマイクロウェーブバイアルにて得て、窒素雰囲気下で５分間脱気した。このメチル１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキシレート（０．２５ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）および（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．２５ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）に、K_2CO_3（０．２５ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（０．０７５ｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物をマイクロウェーブ中１２０℃で１時間加熱した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で希釈した。組み合わせた有機質層を水（１００ｍＬ）とブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした７０％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（０．０６ｇ、２０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３２９．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０３３９】

工程ｃ：１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（１１ｃ）の合成

メチル１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボ

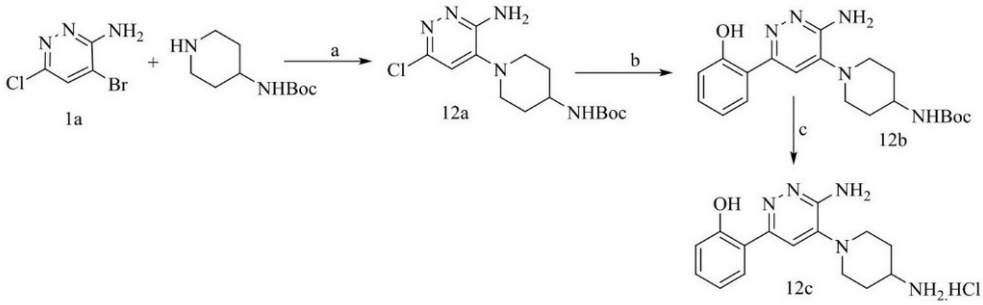
キシレート（０．１８ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を溶媒混合物（ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：$Ｈ_2Ｏ$）（２：２：１）（１０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、０℃で$ＬｉＯＨ．Ｈ_2Ｏ$（０．０６９ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水で稀釈し、１Ｎ　ＨＣｌで中和した。沈殿した固形物を濾過し、真空下で乾燥することで表題化合物（０．１４ｇ、８２％）を得た、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ　１３．２０（ｂｓ，１Ｈ），７．９２－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．２３（ｓ，２Ｈ），３．４４－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８５（ｍ，４Ｈ）。

【０３４０】

中間体１２ｃ：

【０３４１】

【化９２】



条件：ａ）ＡＣＮ、９０℃、１６ｈ；ｂ）（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$、ＤＣＭ、$Ｋ_2ＣＯ_3$、１，４－ジオキサン：水（５：２）、ＭＷ、１２０℃－１ｈ；ｃ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ。

【０３４２】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１２ａ）の合成

４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（１ａ、０．４ｇ、１．９４ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（７ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（１．９４ｇ、９．７０ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気の下９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５０ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした６０％酢酸エチルを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によりこの粗製生成物を精製することで、表題化合物（０．４ｇ、６３．７％））を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ　６．９１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），６．０４（ｓ，２Ｈ），３．４０－３．３１（ｍ，３Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６３－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｍ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３２８．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０３４３】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１２ｂ）の合成

１，４－ジオキサン：水（５：２）の混合物（６ｍＬ）をマイクロウェーブバイアルにて得て、窒素で５分間脱気した。このメチルｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）および（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．１７ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）に、$Ｋ_2ＣＯ_3$（０．１７ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）および$Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ_2．Ｄ$

ＣＭ（０．０４９ｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物をマイクロウェーブ中１２０℃で１時間加熱した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（１００ｍＬ）とブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした７０％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーによりこの粗製生成物を精製することで、表題化合物（０．０６ｇ、２６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１４．１３（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１．２，Ｊ$_{2}$＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９５－６．９８（ｍ，３Ｈ），６．２０（ｓ，２Ｈ），３．４０－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．７９－２．７３（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３８６．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３４４】

工程ｃ：２－（６－アミノ－５－（４－アミノピペリジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）フェノール塩酸塩（１２ｃ）

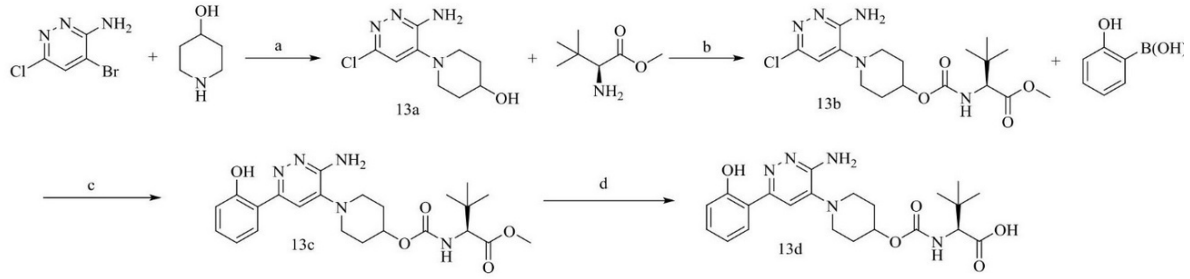
ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメートを（０．６ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、窒素雰囲気の下０℃で１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）に溶かした４Ｍ　ＨＣｌに添加した。反応混合物を１６時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で蒸発させることで茶色の固形物として粗製生成物を得た。この固形物をジエチルエーテル（２×５０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、真空下で乾燥することで、表題化合物（０．５ｇ、１００％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．２０（ｂｓ，３Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｂｓ，１Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０９－７．０７（ｍ，１Ｈ），７．００－６．９６（ｍ，１Ｈ），５．７５（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７９（ｍ，２Ｈ），ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２８６．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３４５】

中間体１３ｄ：

【０３４６】

【化９３】



条件：ａ）ＡＣＮ、９０℃－１６ｈ；ｂ）トリホスゲン、ピリジン、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ－３ｈ；ｃ）（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$：ＤＣＭ（１：１）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、ジオキサン：水（５：２）、Ｍ．Ｗ、１２０℃－１ｈ；ｄ）ＬｉＯＨ．Ｈ$_{2}$Ｏ、ＭｅＯＨ：ＴＨＦ：Ｈ$_{2}$Ｏ（２：２：１）、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０３４７】

工程ａ：１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－オール（１３ａ）の合成

４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミンを使用して、１１ａの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：４５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨ

ｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　６．８５（ｓ，１Ｈ），６．０３（ｓ，２Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．７２（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２２９．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０３４８】

工程ｂ：メチル（Ｓ）－２－（（（（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノエート（１３ｂ）の合成

メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエート（０１５ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を二首ＲＢ中のＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、０℃でピリジン（０．２ｍＬ、２．６３ｍｍｏｌ）、次いでトリホスゲン（０．１２ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、１３ａ（０．２ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を少しずつ添加し、室温で３時間撹拌した。次いで反応混合物を冷水でクエンチし、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５０ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした８０％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（０．１５ｇ、４３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），６．１３（ｓ，２Ｈ），４．６７－４．６６（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），３．２６－３．２３（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．８２（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．７６（ｍ，２Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４００．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０３４９】

工程ｃ：メチル（Ｓ）－２－（（（（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノエート（１３ｃ）の合成

メチル（Ｓ）－２－（（（（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノエートを使用し、中間体１ｅ$_1$－１ｅ$_{12}$の合成に使用したスズキカップリングの基本手順を使用して標題化合物を合成した（収率：５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１４．２３（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．２９（ｓ，２Ｈ），４．７２－４．７１（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．３７－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．３２（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８２（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４５８．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０３５０】

工程ｄ：（Ｓ）－２－（（（（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタン酸（１３ｄ）の合成

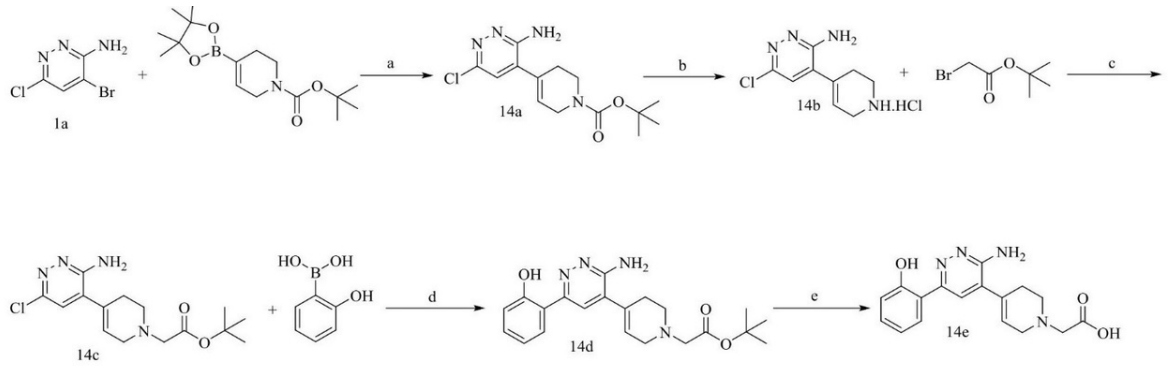
メチル（Ｓ）－２－（（（（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノエートを使用して、中間体３ｄの合成に使用したメチルエステルまたはエチルエステルの加水分解の基本手順を使用して標題化合物を合成した（収率：５８％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４４４．３（Ｍ＋１）$^+$。

【０３５１】

中間体１４ｅ：

【０３５２】

【化９４】



条件：ａ）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$：ＤＣＭ（１：１）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ジオキサン：水（５：２）、１２０℃－１ｈ、ＭＷ；ｂ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ－１６ｈ；ｃ）ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、６０℃－１６ｈ；ｄ）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$：ＤＣＭ（１：１）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ジオキサン：水（５：２）、１２０℃－１ｈ、ＭＷ；ｅ）ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０３５３】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１４ａ）の合成

メチル（Ｓ）－２－（（（（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノエートを使用して、中間体１ｅ$_1$－１ｅ$_{12}$の合成に使用したスズキカップリングの基本手順を使用して標題化合物を合成した（収率：６７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　７．２８（ｓ，１Ｈ），６．４５（ｓ，２Ｈ），５．９８（ｓ，１Ｈ），３．９６－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．２９（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３１１．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０３５４】

工程ｂ：６－クロロ－４－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－アミン塩酸塩（１４ｂ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートを使用して、１ｆ$_1$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　９．４３（ｂｓ，４Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），６．０１（ｓ，１Ｈ），３．６８－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．５０（ｍ，２Ｈ、ＤＭＳＯ内で統合）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２１１．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０３５５】

工程ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセテート（１４ｃ）の合成

６－クロロ－４－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－アミン塩酸塩を使用して、１ｄの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：４５％）。ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　７．２９（ｓ，１Ｈ），６．４８（ｓ，２Ｈ），６．０１－５．９９（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），３．２４－３．２１（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．３３（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３２５．２（Ｍ＋１）$^+$。

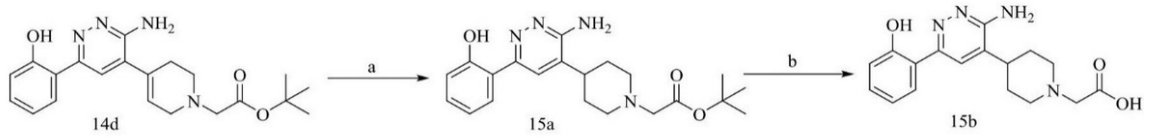
【０３５６】

工程ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセテート（１

４ｄ）の合成
　ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセテートを使用して、１ｅ$_{1}$－１ｅ$_{12}$の合成に使用したスズキカップリングの基本手順を使用して標題化合物を合成した（収率：６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１３．７１（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．４５（ｓ，２Ｈ），６．０４－５．９９（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．２３（ｍ，４Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３８３．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３５７】
工程ｅ：６－クロロ－４－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリダジン－３－アミン塩酸塩（１４ｅ）の合成
　ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセテートを使用して、１ｆ$_{1}$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１０．２０（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．０１－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．０２（ｓ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），３．９６－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．５０（ｍ，７Ｈ）。

【０３５８】
中間体１５ｂ：
【０３５９】
【化９５】



条件：ａ）Ｐｄ／Ｃ、Ｈ$_{2}$ガス、ＭｅＯＨ、２５－３０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｂ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０３６０】
工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－１－イル）アセテート（１５ａ）の合成
　ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－１－イル）アセテートを使用して、中間体５ｂの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１３．８８（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｓ，２Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），２．９５－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３９（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３８５．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３６１】
工程ｂ：２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）酢酸（１５ｂ）の合成
　ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－１－イル）アセテートを使用して、中間体１ｆ$_{1}$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９０％）。^{1}Ｈ　ＮＭ

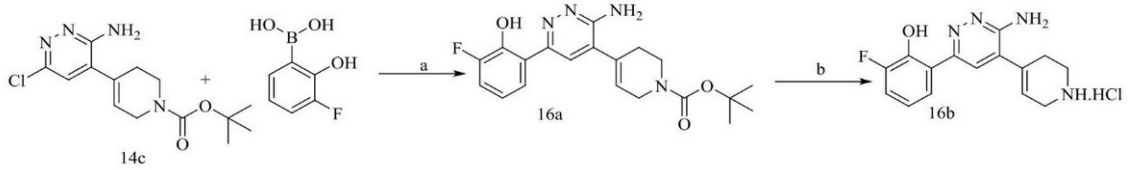
Ｒ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．２２（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｂｓ，３Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．９４（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．３９－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０１（ｍ，４Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３２９．１０（Ｍ＋１）$^+$。

【０３６２】

中間体１６ｂ：

【０３６３】

【化９６】



条件：ａ）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$：ＤＣＭ（１：１）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ジオキサン：水、ＭＷ、１２０℃－１ｈ、方法Ｂ；ｂ）ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０３６４】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－（３－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１６ａ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートを使用して、方法Ｂの中間体１ｅ$_1$－１ｅ$_{12}$の合成に使用したスズキカップリングの基本手順を使用して標題化合物を合成した（収率：５６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１４．３３（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．６７（ｓ，２Ｈ），６．０３（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４０－２．３８（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３８７．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０３６５】

工程ｂ：２－（６－アミノ－５－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イルピリダジン－３－イル）－６－フルオロフェノール塩酸塩（１６ｂ）の合成

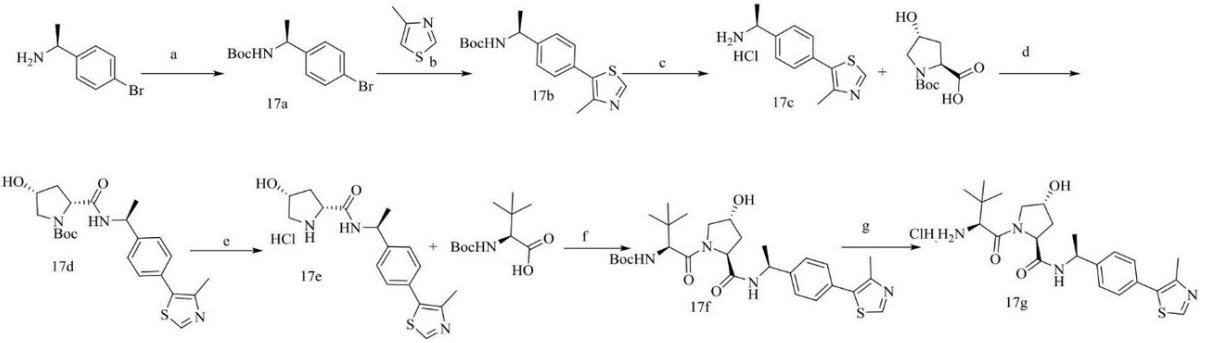
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－（３－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートを使用して、中間体１ｆ$_1$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：６７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　９．４３（ｂｓ，２Ｈ），８．２０（ｂｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．０８（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），３．３９－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．５８（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２８７．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０３６６】

中間体１７ｇ：

【０３６７】

【化９７】



条件：ａ）Ｂｏｃ無水物、Et_3N、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｂ）$Pd(OAc)_2$、ＫＯＡｃ、ＤＭＦ、１２０℃、１６ｈ；ｃ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｄ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１８ｈ；ｅ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ；ｆ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１８ｈ；ｇ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ。

【０３６８】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（４－ブロモフェニル）エチル）カルバメート（１７ａ）の合成

０℃で（Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エタン－１－アミン（２０．０ｇ、１００．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２００ｍＬ）に溶かした溶液に、トリエチルアミン（２１．６ｍＬ、１２０ｍｍｏｌ）、次いでＢｏｃ無水物（２７．５ｍＬ、１５０．０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で６時間撹拌した。次いで、反応混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２００ｍＬ）とブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで表題化合物（２３．０ｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．６０－４．５５（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，８Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，４Ｈ）。

【０３６９】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバメート（１７ｂ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（４－ブロモフェニル）エチル）カルバメート（２０．０ｇ、６６．６６ｍｍｏｌ）および４－メチルチアゾール（１３．１１ｇ、１３３．３２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２５０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、ＫＯＡｃ（１９．６６ｇ、９９．９８ｍｍｏｌ）および$Pd(OAc)_2$（０．７５ｇ、３３．３３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を室温に冷まし、氷冷水へ注いだ。結果として生じる混合物を酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２００ｍＬ）とブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした１５％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（１４．０ｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　８．９７（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－７．３５（ｍ，３Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３１９．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０３７０】

工程ｃ：（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１

－アミン塩酸塩（１７ｃ）の合成
　０℃でｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバメート（１７ｂ、１４．０ｇ、４４．０２ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（７０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（７０ｍＬ）に溶かした４Ｍ　ＨＣｌを添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄することで表題化合物（１１．０ｇ、９８．３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．０８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｓ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，３Ｈ），４．４６－４．４３（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２１９．０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３７１】
工程ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１７ｄ）の合成
　０℃で（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１－アミン塩酸塩（１１．０ｇ、４３．３０ｍｍｏｌ）および（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸（９．９７ｇ、４３．３０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５０ｍＬ）に溶かした溶液に、ＨＡＴＵ（１９．６ｇ、５１．９６ｍｍｏｌ）、次いでＤＩＰＥＡ（３９．７８ｍＬ、２１６．５ｍｍｏｌ）を少しずつ添加し、室温で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を氷冷水に注いだ。結果として生じる混合物をＤＣＭ（２×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２００ｍＬ）とブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした６％ＭｅＯＨを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより粗製生成物を精製することで、表題化合物（１０．０ｇ、５３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．３８－８．８０（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．３６（ｍ，４Ｈ），４．９９－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．２１－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０６－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．１７（ｍ，１Ｈ），１．４０－１．３７（ｍ，６Ｈ），１．３３（ｓ，６Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４３２．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３７２】
工程ｅ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１７ｅ）の合成
　０℃でｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１０．０ｇ、２３．２０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）のに溶かした４Ｍ　ＨＣｌを添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をジエチルエーテルで洗浄することで表題化合物（８．５ｇ、１００％）を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１０．２０（ｂｓ，１Ｈ），９．２２－９．３０（ｍ，１Ｈ），９．１５（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｂｓ，１Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，３Ｈ），５．０１－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．４０（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．３５（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３２．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３７３】

工程ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル（（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）カルバメート（１７ｆ）の合成

０℃で（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１０．０ｇ、２７．２４ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタン酸（６．２９ｇ、２７．２４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５０ｍＬ）に溶かした溶液に、ＨＡＴＵ（１２．４ｇ、３２．６９ｍｍｏｌ）、次いでＤＩＰＥＡ（２５．０ｍＬ、１３６．２ｍｍｏｌ）を少しずつ添加し、室温で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ、結果として生じる混合物をＤＣＭ（２×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２００ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（１００ｍＬ）、およびブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで粗製生成物を得て、これを冷却アセトンで洗浄し、濾過することで表題化合物（９．８ｇ、６７．５％）を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ８．９７（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３１（ｍ，４Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｓ，１Ｈ），４．９１－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｂｓ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．５８（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ５４５．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３７４】

工程ｇ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１７ｇ）の合成

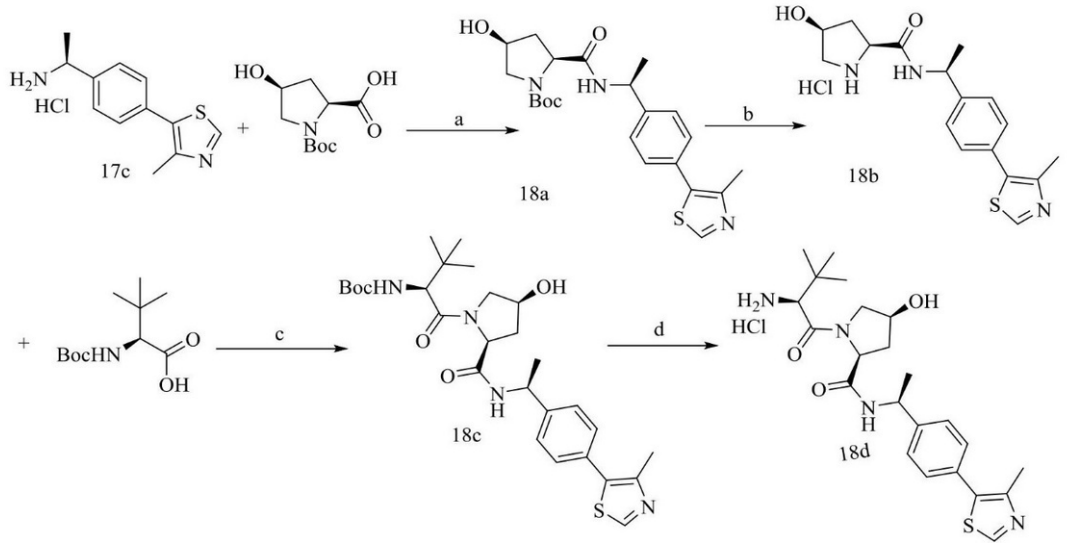
０℃でｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－エチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（５．０ｇ、９．１９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）に溶かした４Ｍ ＨＣｌを添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。減圧下で溶媒を反応混合物から蒸発させ、残留物をジエチルエーテルで洗浄することで表題化合物（４．５ｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ９．６０（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｓ，３Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．９２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｓ，１Ｈ），３．８９－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ４４５．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３７５】

中間体１８ｄ：

【０３７６】

【化９８】



条件：ａ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｂ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ－１６ｈ；ｃ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ－１６ｈ；ｃ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ－１６ｈ。

【０３７７】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１８ａ）の合成

６－クロロ－４－（１－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－アミンを使用して、中間体１７ｄに使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：８９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，４Ｈ），５．１７－５．１６（ｍ，１Ｈ），５．００－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４６（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）。

【０３７８】

工程ｂ：（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１８ｂ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボン酸塩を使用して、中間体１７ｅの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：８０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３２．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３７９】

工程ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－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）カルバメート（１８ｃ）の合成

（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、中間体１７ｆの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：６４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．３６

（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，４Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）。

【０３８０】

工程ｄ：（２Ｓ，４Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１８ｄ）の合成

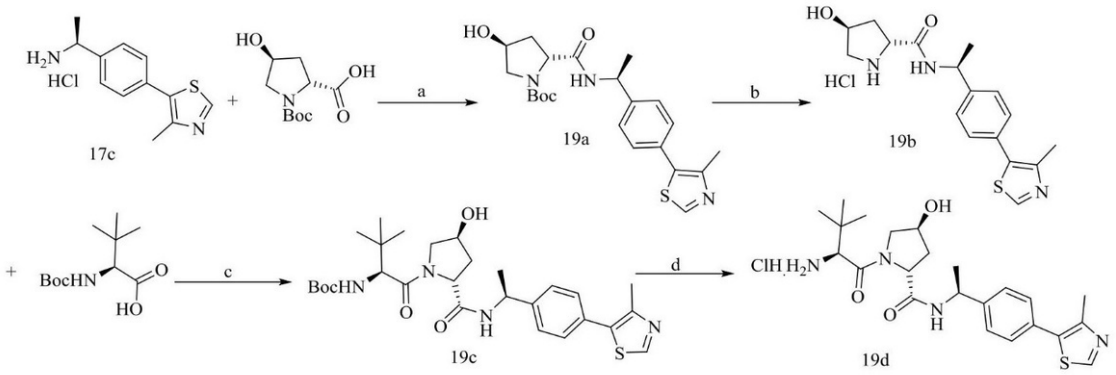
ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートを使用して、中間体１７ｇの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：８０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．０６（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｂｓ，３Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，４Ｈ），４．９３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０９（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４４５．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３８１】

中間体１９ｄ：

【０３８２】

【化９９】



条件：ａ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｂ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ－１６ｈ；ｃ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｄ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０３８３】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１９ａ）の合成

６－クロロ－４－（１－（４－メトキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－アミンを使用して、１７ｄに使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：７６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８

（ｓ，１Ｈ），８．３８－８．３４（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，４Ｈ），５．００－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．２３（ｍ，１２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４３２．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３８４】

工程ｂ：（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１９ｂ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１７ｅの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．９０（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，５Ｈ），５．０１－４．９６（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｓ，１Ｈ），４．３６－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３２．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３８５】

工程ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，４Ｓ）－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）カルバメート（１９ｃ）の合成

（２Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、中間体１７ｆの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：６６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４０（ｍ，４Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９２－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６５－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．９９－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．３１（ｍ，１２Ｈ），０．９０（ｓ，９Ｈ）。

【０３８６】

工程ｄ：（２Ｒ，４Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１９ｄ）の合成

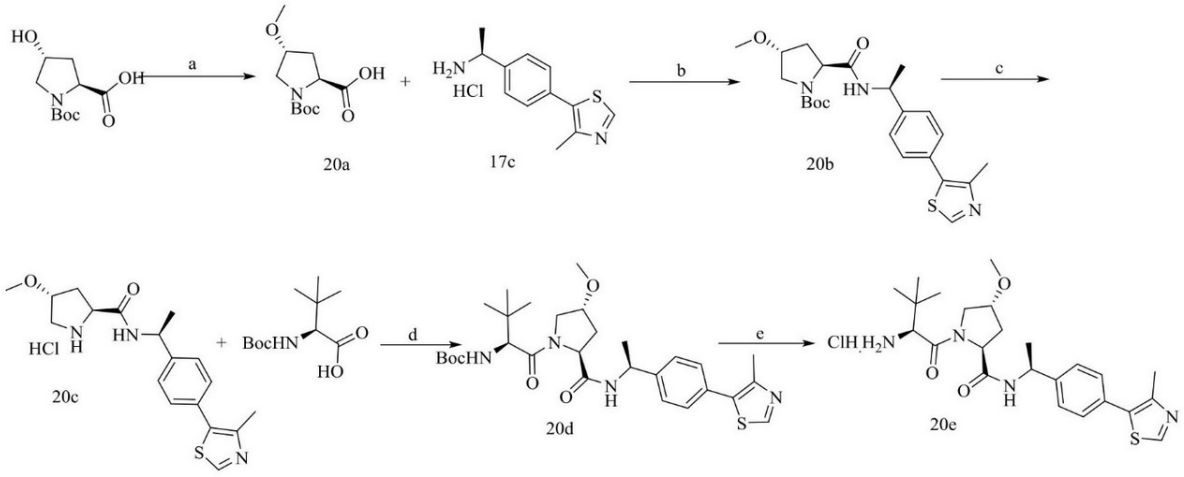
ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｒ，４Ｓ）４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートを使用して、中間体１７ｇの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．０２（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｂｓ，３Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，４Ｈ），５．００－４．９６（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９９（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４４５．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３８７】

中間体２０ｅ：

【０３８８】

【化１００】



条件：ａ）ＮａＨ（５６－６０％）、ＴＨＦ、０℃－ＲＴ－４ｈ；ｂ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｃ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｄ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ－１６ｈ；ｅ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０３８９】

工程ａ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－メトキシピロリジン－２－カルボン酸（２０ａ）の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸（２．０ｇ、８．６４ｍｍｏｌ）を二首ＲＢ中のＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、０℃でＮａＨ（５６－６０％）（１．０ｇ、２５．９ｍｍｏｌ）を少しずつ添加し、室温で３０分間撹拌した。次いでヨウ化メチル（０．５９ｍＬ、９．５１ｍｍｏｌ）を添加して室温で４時間撹拌した。次いで反応混合物を冷水でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５０ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした８０％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（１．０ｇ、４７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１２．２０（ｂｓ，１Ｈ），４．０７－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．３９－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ）。

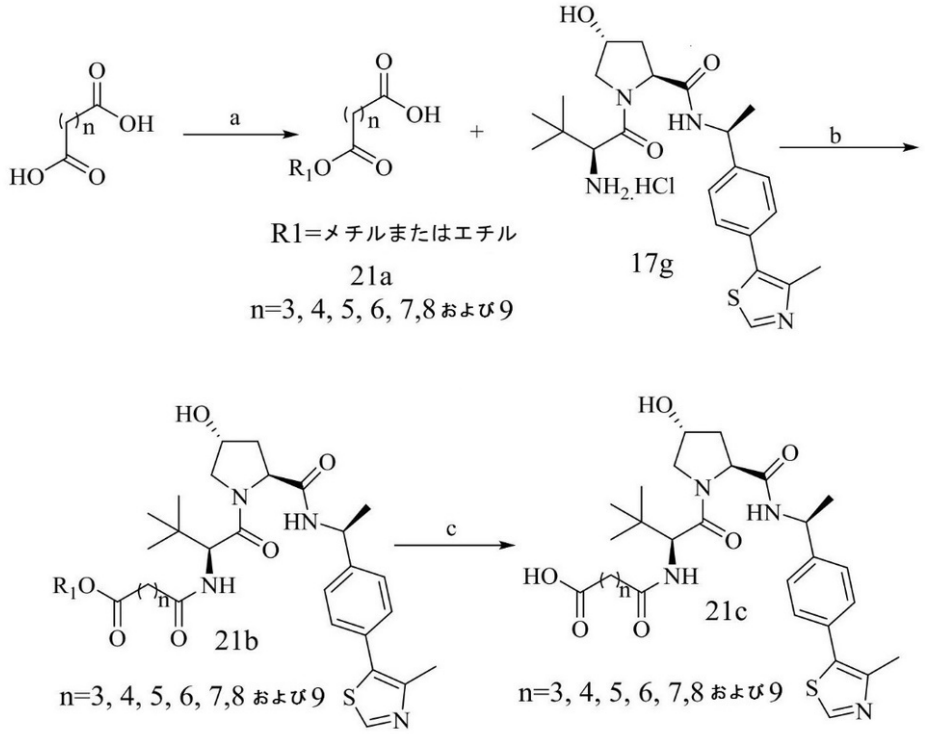
【０３９０】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２０ｂ）の合成

（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１－アミン塩酸塩を使用して、中間体１７ｄの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：８８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．３６（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，４Ｈ），４．９９－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．４５－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，１２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４４６．６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３９１】
工程ｃ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（２０ｃ）の合成
ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１７ｅの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：８７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．８２（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），９．０１（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，４Ｈ），５．０１－４．９６（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），２．６１－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。
【０３９２】
工程ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシ－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）カルバメート（２０ｄ）の合成
（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタン酸を使用して、１７ｆの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：８５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，４Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９２－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，１２Ｈ），０．９０（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５５９．３（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０３９３】
工程ｅ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－メトキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（２０ｅ）の合成
ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）４－メトキシ－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）カルバメートを使用して、１７ｇの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．０７（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｓ，３Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，４Ｈ），４．９４－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．６１－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．４７－３．４４（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４５９．１（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０３９４】
中間体２１：
【０３９５】

【化１０１】



条件：ａ）エタノール、濃縮H_2SO_4、８０℃、１６ｈ；ｂ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１８ｈ；ｃ）ＬｉＯＨ．H_2O、ＴＨＦ：H_2O、０℃－ＲＴ－１６ｈ。

【０３９６】

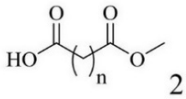
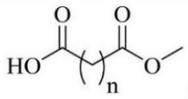
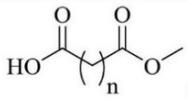
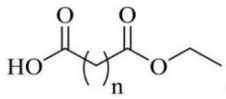
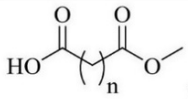
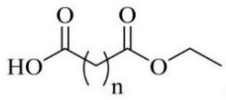
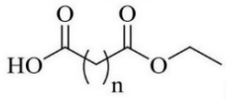
工程ａ：化合物（２１a_1－２１a_7）の合成の基本手順

ジカルボン酸（１．０当量）をエタノール（１０ｖｏｌ．）に溶かした撹拌溶液に、０℃で濃縮H_2SO_4（１ｖｏｌ．）を添加した。反応混合物を室温にし、次いで１６時間還流させた。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、溶媒を減圧下で取り除き、残留物を飽和$NaHCO_3$水溶液で中和した。結果として生じる混合物を酢酸エチルで抽出した。さらに、水層を濃縮ＨＣｌで酸性化し、酢酸エチルで抽出した（２回）。組み合わせた有機質層を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした２～３％メタノールを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（２１a_1－２１a_7、収率：４～６３％）を得た。

【０３９７】

【表５】

表-5:

構造	特徴化データ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
 21a$_1$ (n=3)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 12.06 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H); LC-MS: m/z 147.1 $(M+1)^+$ ·
 21a$_2$ (n=4)	LC-MS; 市販のもの
 21a$_3$ (n=5)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 11.95 (bs, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.53-1.48 (m, 4H), 1.28-1.26 (m, 2H).
 21a$_4$ (n=6)	LC-MS: m/z 203.0 $(M+1)^+$ ·
 21a$_5$ (n=7)	LC-MS; 市販のもの
 21a$_6$ (n=8)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 11.94 (s, 1H), 4.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.50-1.48 (m, 4H), 1.24 (s, 8H), 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 3H); 収率:63%
 21a$_7$ (n=9)	LC-MS; 市販のもの

【０３９８】

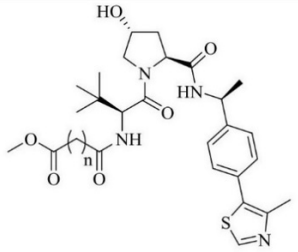
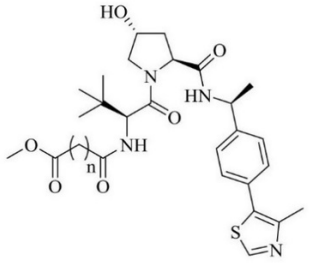
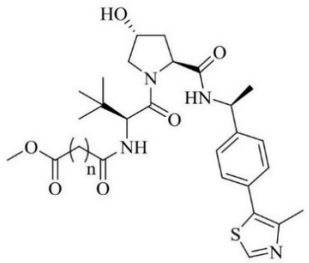
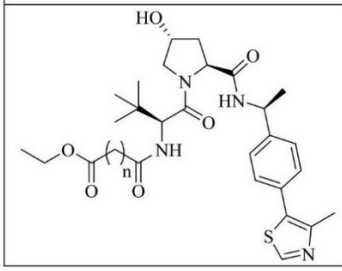
工程ｂ：化合物（２１ｂ$_1$－２１ｂ$_7$）の合成の基本手順

０℃で（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（中間体１７ｇ）（１．０当量）および化合物（２１ａ$_1$－２１ａ$_7$、１．０当量）をＤＭＦ（５ｖｏｌ．）に溶かした溶液に、ＨＡＴＵ（１．２当量）、次いでＤＩＰＥＡ（５．０当量）を液滴で添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機質層を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした３～５％メタノールを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（２１ｂ$_1$－２１ｂ$_7$、４０～６８％）を得た。

【０３９９】

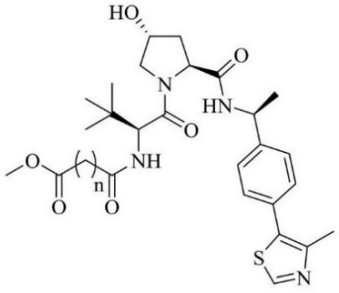
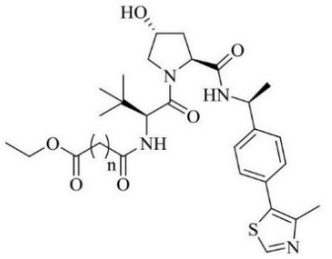
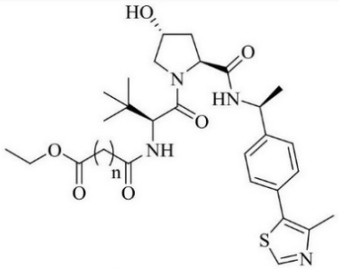
【表６－１】

表-6:

構造	特徴化データ
 21b$_1$ (n = 3)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8.97 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 5.09-5.08 (m, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.24 (m, 1H), 4.27 (bs, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 5H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 4H), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H); LC-MS: m/z 573.8 (M+1)$^+$.
 21b$_2$ (n = 4)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.08 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.26 (bs, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.12 (m, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 4H), 1.38-1.36 (m, 4H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 587.25 (M+1)$^+$; (収率 : 49 %).
 21b$_3$ (n = 5)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.08 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.26 (bs, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.30-1.90 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.20 (m, 6H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 601.1 (M+1)$^+$; (収率 : 56 %).
	LC-MS: m/z 629.35 (M+1)$^+$.

【０４００】

【表６－２】

21b4 (n = 6)	
 21b5 (n = 7)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.08 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 5H), 2.66 (s, 3H), 2.45-2.30 (m, 3H), 2.25-2.01 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.24-1.20 (m, 6H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 629.35 (M+1)$^+$; (収率: 46 %).
 21b6 (n = 8)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 5.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.61-3.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 4H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 4H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 8H), 1.20-1.10 (m, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 657.2 (M+1)$^+$; (収率: 68 %).
 21b7 (n = 9)	LC-MS: m/z 671.4 (M+1)$^+$ ·

【０４０１】

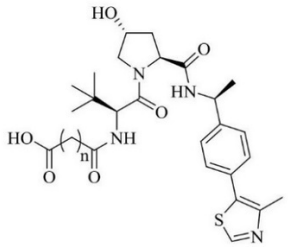
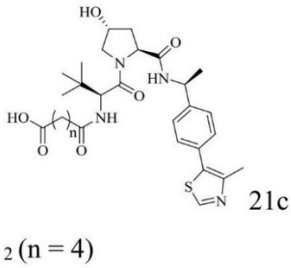
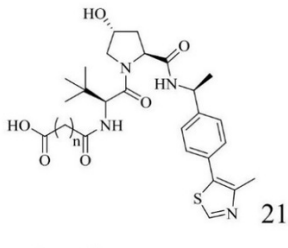
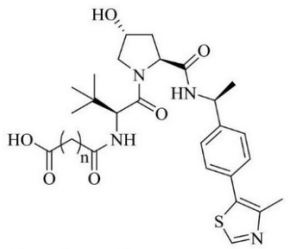
工程ｃ：化合物（２１ｃ$_1$－２１ｃ$_7$）の合成の基本手順

化合物（２１ｂ$_1$－２１ｂ$_7$、１．０当量）をＴＨＦ：Ｈ$_2$Ｏ（２：１、２０ｖｏｌ．）に溶かした撹拌溶液に、０℃でＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（２．０当量）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を減圧下で蒸発させ、結果として生じる残留物を水で稀釈し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和した。得られた固形物を濾過し、真空下で乾燥することで表題化合物（２１ｃ$_1$－２１ｃ$_7$、５５～７４％）を得た、

【０４０２】

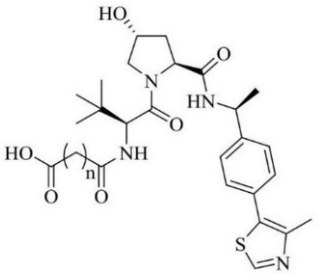
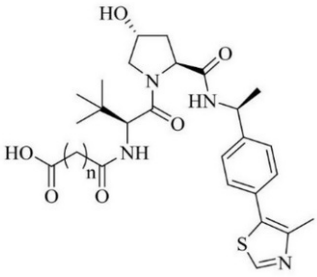
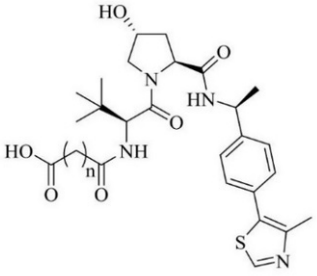
【表７－１】

表-7:

構造	特徴化データ
 21c$_1$ (n = 3)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 5H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H). LC-MS: m/z 559.2 (M+1)$^+$.
 21c$_2$ (n = 4)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.95-4.88 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.63-3.57 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.12 (m, 4H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 4H), 1.38-1.36 (m, 4H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 573.25 (M+1)$^+$; 収率 : 68 %.
 21c$_3$ (n = 5)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 11.94 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.08 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.00 (m, 5H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 6H), 1.37-1.36 (m, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 587.1 (M+1)$^+$.
 21c$_4$ (n = 6)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 11.93 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 5.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.93 -4.89 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.61-3.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24-2.00 (m, 5H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25-1.23 (m, 4H), 0.93 (s, 9H).

【０４０３】

【表７－２】

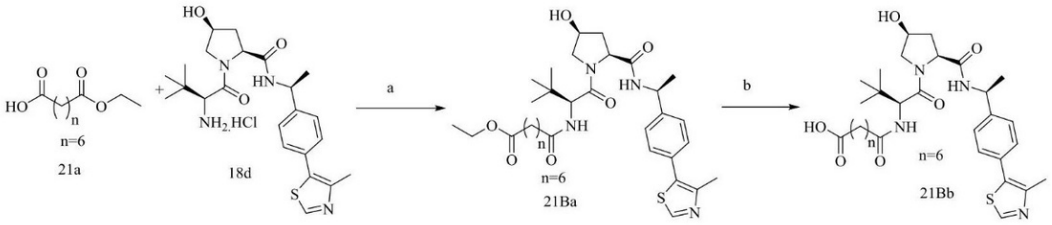
	LC-MS: m/z 601.3 $(M+1)^+$.
 21c5 (n = 7)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.93 (bs, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 4.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.60 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.26-2.03 (m, 6H), 1.93-1.70 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.25-1.20 (m, 6H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 613.1 (M-1); 収率: 98 %.
 21c6 (n = 8)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.01 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.61-3.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 4H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 4H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (s, 8H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 629.3 $(M+1)^+$; 収率: 74 %.
 21c7 (n = 9)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.20(s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H) 4.93-4.89 (m, 1H),4.52 (d, *J* = 3.6 Hz,1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 3H), 2.45 (m, 3H), 2.81-2.20 (m, 3H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 4H) 1.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.20 (m, 10H), 0.99-0.90 (m, 9H).LC-MS: m/z 641.4 (M-1).

【０４０４】

中間体２１Ｂ：

【０４０５】

【化１０２】



条件：ａ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１８ｈ；ｂ）ＬｉＯＨ．H_2O、ＴＨＦ：H_2O、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０４０６】

工程ａ：化合物（２１Ｂａ）の合成の基本手順

１８ｄを使用して、中間体２１ｂ$_1$－２１ｂ$_7$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：３０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６２７．４（Ｍ－１）。

【０４０７】

工程ｂ：化合物（２１Ｂｂ）の合成の基本手順

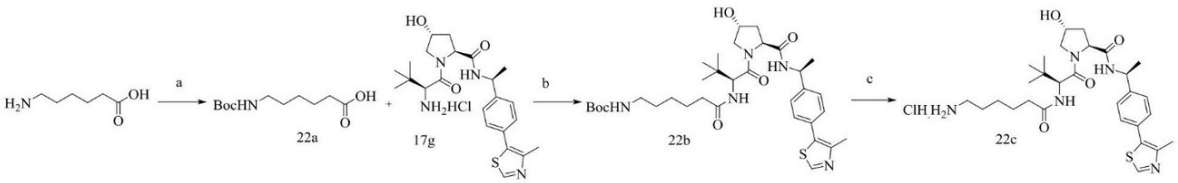
中間体２１Ｂａを使用して、中間体２１ｃ$_1$－２１ｃ$_7$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：４０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１１．９０（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，４Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．１２（ｍ，４Ｈ），１．９９－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．４０（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２５－１．２４（ｍ，４Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５９９．３（Ｍ－１）。

【０４０８】

中間体２２ｃ：

【０４０９】

【化１０３】



条件：ａ）Ｂｏｃ無水物、Ｅｔ$_3$Ｎ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ－１６ｈ；ｂ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１８ｈ；ｃ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ。

【０４１０】

工程ａ：６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキサン酸（２２ａ）の合成

６－アミノヘキサン酸を使用して、中間体１７ａの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１１．９５（ｂｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），２．８８（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５１－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｓ，１１Ｈ），１．２６－１．１９（ｍ，２Ｈ）。

【０４１１】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（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）カルバメート（２２ｂ）の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、中間体２１ｂ$_1$－２１ｂ$_7$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：７０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，４Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），５．０７（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｓ，１Ｈ），３．６１－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．８８

（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，１４Ｈ），１．２５－１．１７（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６５８．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４１２】

工程ｃ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－アミノヘキサンアミド）－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－カルボキサミド塩酸塩（２２ｃ）の合成

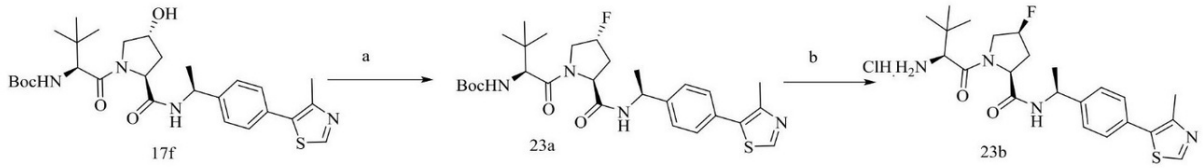
ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）カルバメートを使用して、中間体１７ｅの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）：δ　９．９５（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．４８（ｍ，４Ｈ），５．０１（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ），４．５６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．７０（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．１７（ｍ，４Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５９（ｍ，４Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．４４－１．２８（ｍ，２Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５５８．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４１３】

中間体２３ｂ：

【０４１４】

【化１０４】



条件：ａ）ＤＡＳＴ、ＤＣＭ、－７８℃、ＲＴ－１６ｈ；ｂ）ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃、ＲＴ、１６ｈ。

【０４１５】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－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）カルバメート（２３ａ）の合成

－７８℃でｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－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）カルバメート（０．８ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶かした溶液に、ＤＡＳＴ（０．３５ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液でクエンチし、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２０ｍＬ）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした５％ＭｅＯＨを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により残留物を精製することで、表題化合物（０．８ｇ、粗製）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５４７．

３０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４１６】

工程ｂ：（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－フルオロ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（２３ｂ）の合成

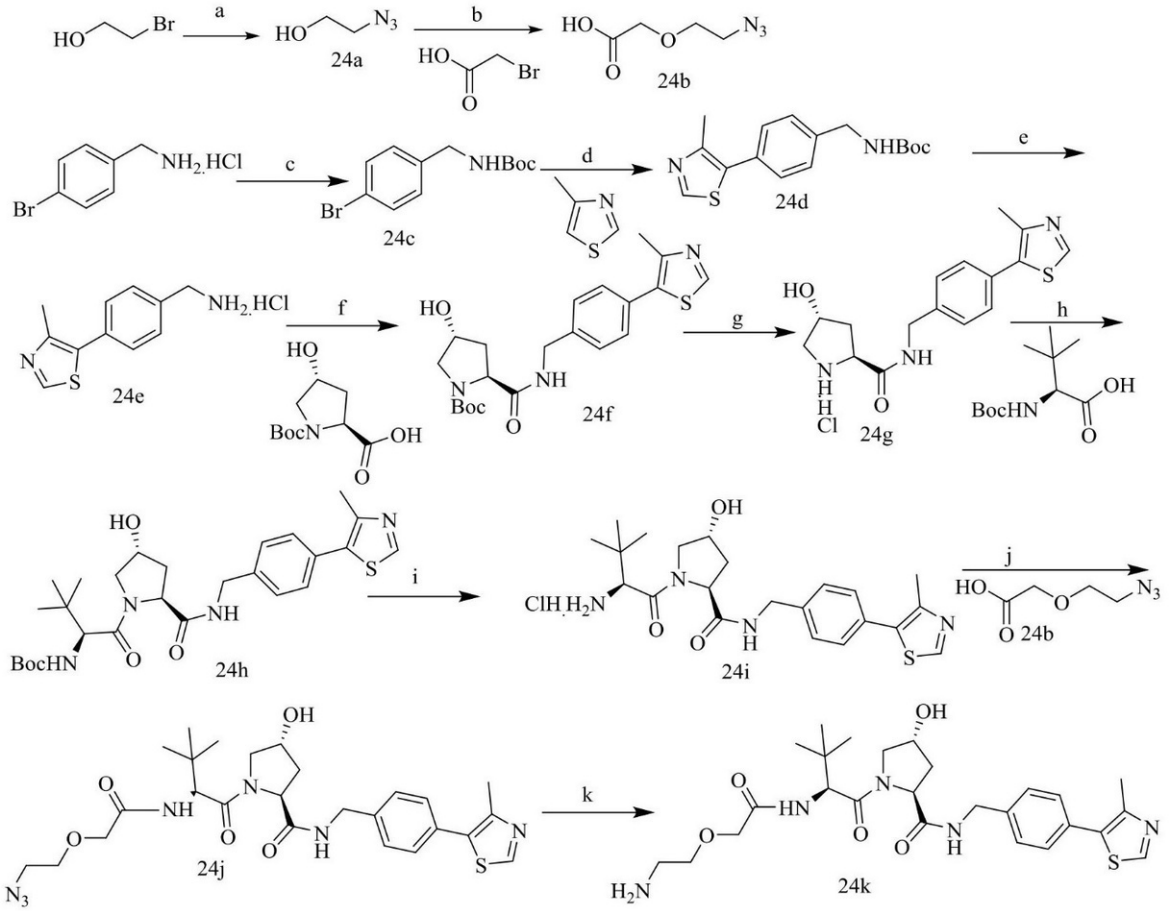
ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートを使用して、１ｆ$_{1}$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：４０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ９．０４（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１４－８．１０（ｍ，３Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，４Ｈ），４．９５－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．９０（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ４４５．０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４１７】

中間体２４：

【０４１８】

【化１０５】



条件：ａ）ＮａＮ$_{3}$、Ｈ$_{2}$Ｏ、１０４℃、１６ｈ；ｂ）ＮａＩ、ＮａＨ、ＴＨＦ、０℃、３ｈ；ｃ）Ｂｏｃ無水物、Ｅｔ$_{3}$Ｎ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｄ）Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$、ＫＯＡｃ、ＤＭＦ、１００℃、１６ｈ；ｅ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ、１６ｈ。ｆ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－Ｒ

Ｔ、１８ｈ；ｇ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ；ｈ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１８ｈ；ｉ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ－１６ｈ；ｊ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、２ｈ；ｋ）１０％Ｐｄ／Ｃ、$Ｈ_2$　ａｔｍ（５０ｐｓｉ）、ＥｔＯＡｃ、ＲＴ、１６ｈ。

【０４１９】

工程ａ：２－アジドエタン－１－オール（２４ａ）の合成

２－ブロモエタン－１－オール（３０．０ｍＬ、４２２．０ｍｍｏｌ）を$Ｈ_2Ｏ$（５００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でアジ化ナトリウム（４１．９６ｇ、６３３．０ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気の下１０４℃で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、塩化ナトリウムを反応混合物に添加して溶液を飽和させた。次いで溶液をジエチルエーテル（５×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５００ｍＬ）とブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで表題化合物（３１．０ｇ、６３．７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$ＣＤＣｌ_3$）：δ　３．７８（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９９－１．８９（ｍ，１Ｈ）。

【０４２０】

工程ｂ：２－（２－アジドエトキシ）酢酸（２４ｂ）の合成

２－アジドエタン－１－オール（２４ａ、１２．００ｇ、１３７．９３ｍｍｏｌ）、２－ブロモ酢酸（２２．９９ｇ、１６５．５１ｍｍｏｌ）、およびＮａＩ（０．２ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、１．５時間かけて窒素雰囲気の下０℃でＮａＨ（５５～６０％、１７．９３ｇ、４１１．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を同じ温度で２時間撹拌した後、粉砕した氷に注いだ。結果として生じる混合物を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化してｐＨ３にし、酢酸エチル（５×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５００ｍＬ）とブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで表題化合物（１８．５ｇ、９３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$ＣＤＣｌ_3$）：δ　９．１９（ｂｓ，１Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４２１】

工程ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル（４－ブロモベンジル）カルバメート（２４ｃ）の合成

出発材料として（４－ブロモフェニル）メタンアミン塩酸塩を使用して、中間体１７ａの合成に同じ手順を使用して標題化合物を合成した。収率：９９％　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ　７．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９　Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　１８６．０（Ｍ－Ｂｏｃ）＋１）$^+$。

【０４２２】

工程ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバメート（２４ｄ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル（４－ブロモベンジル）カルバメートおよび４－メチルチアゾールを使用して、中間体１７ｂの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。収率：６０％　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３０５．３（Ｍ＋１）$^+$。

【０４２３】

工程ｅ：（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）メタンアミン塩酸塩（２４ｅ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバメート

を使用して、中間体１７ｃの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．１０（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｂｓ，２Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．７０（ｂｓ，１Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２０５．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４２４】

工程ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２４ｆ）の合成

出発材料として（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）メタンアミン塩酸塩および（２Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸を使用して、中間体１７ｄの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：７４％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．４９－８．４５（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，４Ｈ），５．００－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１５（ｍ，３Ｈ），３．４７－３．４３（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｓ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４１８．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４２５】

工程ｇ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（２４ｇ）の合成

出発材料としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１７ｅの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：９８％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１０．２３（ｂｓ，１Ｈ），９．３５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），９．１３（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｓ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４３－４．３７（ｍ，４Ｈ），３．３８－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．９５－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２６（ｍ，１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３１８．０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４２６】

工程ｈ：ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）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）カルバメート（２４ｈ）の合成

出発材料として（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩および（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタン酸を使用して、中間体１７ｆの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：３５％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９６（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｂｓ，１Ｈ），７．４６－７．３７（ｍ，４Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．２４（ｍ，４Ｈ），３．６７－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．１３（ｂｓ，１Ｈ），２．９１（ｂｓ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．０６－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５３１．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４２７】

工程ｉ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（２４ｉ）の合成

出発材料としてｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－

２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）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）カルバメートを使用して、中間体１７ｇの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：９５％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．０８（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｂｓ，３Ｈ），７．４０（ｓ，４Ｈ），４．５７－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３５（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４３１．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４２８】

工程ｊ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－アジドエトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（２４ｊ）の合成

出発材料として（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩および２－（２－アジドエトキシ）酢酸を使用して、中間体２１ｂ$_{1}$－２１ｂ$_{7}$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：３３％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，５Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．３８－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６９－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．４９－３．４７（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．９２－１．８７（ｍ，１Ｈ），０．９２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５５８．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４２９】

工程ｋ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－アミノエトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（２４ｋ）の合成

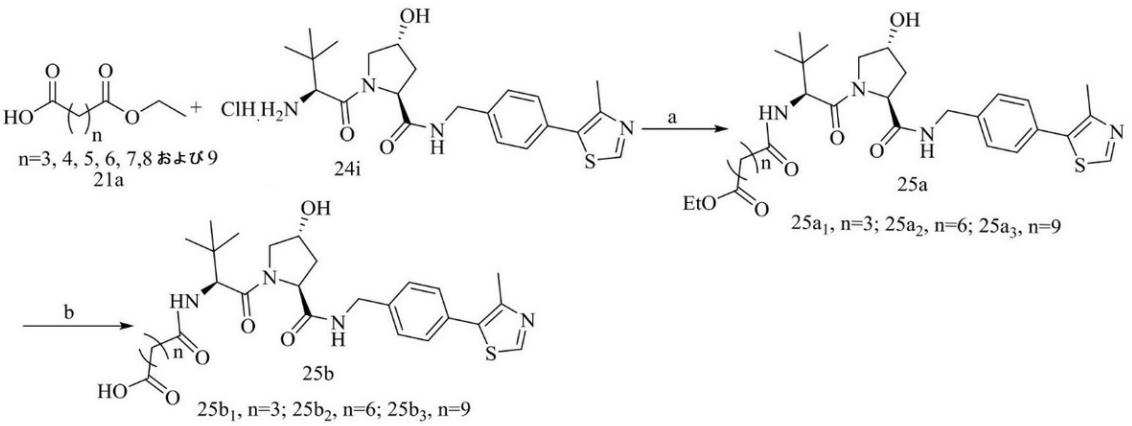
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－アジドエトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（２４ｊ）（２．３ｇ、３３．００ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（３０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（２．０ｇ）を添加した。水素雰囲気（５０ｐｓｉ）の下室温で１６時間、反応を実行した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮することで表題化合物（１．２０ｇ、５２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，４Ｈ），５．２５（ｂｓ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２７－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．５９（ｍ，３Ｈ），３．４９－３．４６（ｍ，３Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），３．０８－３．０３（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８７（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ），ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５３２．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４３０】

中間体２５：

【０４３１】

【化１０６】



条件：ａ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｂ）ＬｉＯＨ．$Ｈ_2Ｏ$、ＴＨＦ：$Ｈ_2Ｏ$、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０４３２】

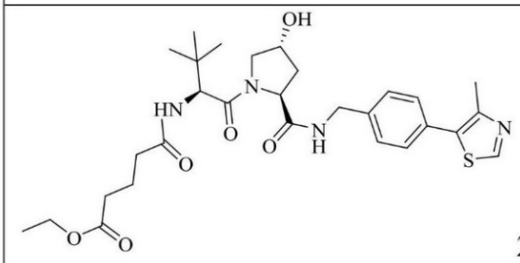
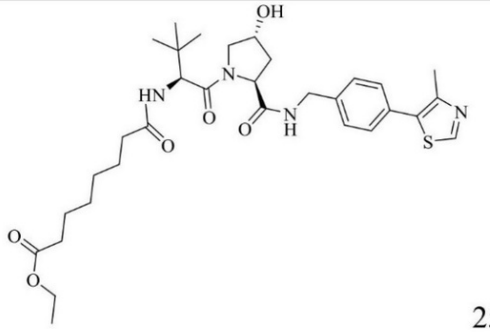
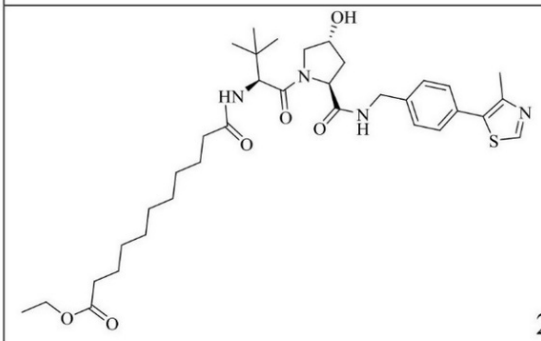
工程ａ：化合物（$２５ａ_1$－$２５ａ_3$）の合成

出発材料として化合物$２１ａ_1$－$２１ａ_7$および（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、中間体$２１ｂ_1$－$２１ｂ_7$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：３０－４０％）。

【０４３３】

【表８】

表-8:

構造	特徴化データ
 25a$_1$	LC-MS: m/z 573.3 $(M+1)^+$
 25a$_2$	LC-MS: m/z 615.3 $(M+1)^+$
 25a$_3$	LC-MS: m/z 657.4 $(M+1)^+$

【０４３４】

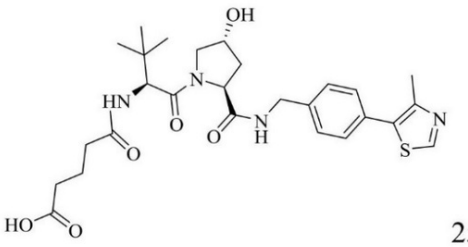
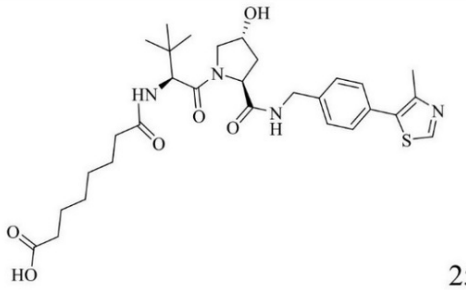
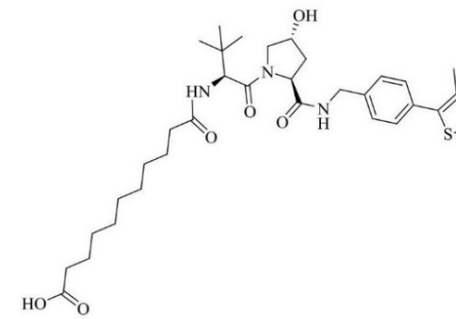
工程ｂ：化合物（２５ｂ$_1$－２５ｂ$_3$）の合成

出発材料として化合物（２５ａ$_1$－２５ａ$_3$）を使用して。２１ｃ$_1$－２１ｃ$_7$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：９０－９５％）。

【０４３５】

【表９】

表-9:

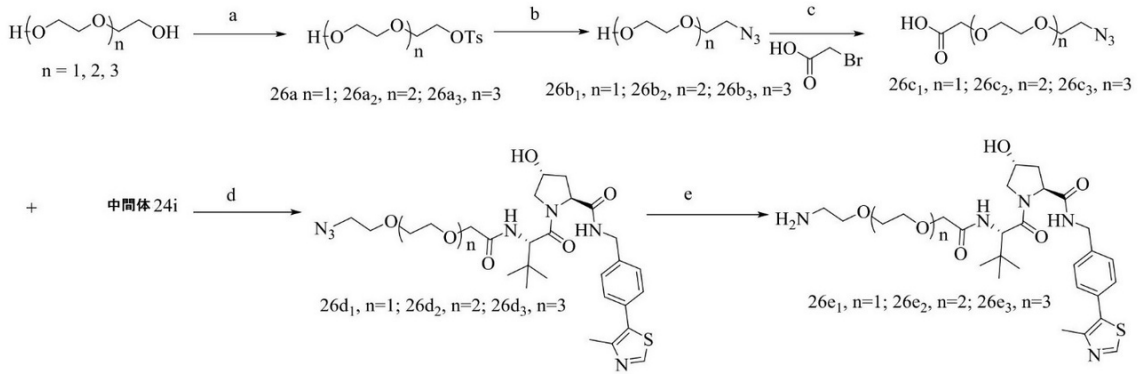
構造	特徴化データ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
 25b$_1$	δ 8.9 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.40 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 4.51 (bs, 1H), 4.92-4.41 (m, 2H), 4.38 (bs, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.65 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.05-1.86 (m, 4H), 1.67-1.63 (m, 2H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 545.2 $(M+1)^+$.
 25b$_2$	δ 12.0 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.56 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 2H), 4.35 (bs, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.44-2.20 (m, 3H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.47 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 1.25-1.23 (m, 4H), 0.93 (s, 9H). LC-MS: m/z 585.3 (M-1).
 25b$_3$	δ 8.99 (s, 1H), 8.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 4.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.66-3.65 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 2H), 2.12 -2.03 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.5-1.45 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 12H), 0.91 (s, 9H). LC-MS: m/z 627.4 (M-1).

【０４３６】

中間体２６：

【０４３７】

【化１０７】



条件：ａ）ＴｓＣｌ、Ｅｔ３Ｎ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、２０ｈ；ｂ）ＮａＮ３、ＤＭＦ、６０℃、５ｈ；ｃ）ＮａＩ、ＮａＨ、ＴＨＦ、０℃、４ｈ；ｄ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、２ｈ；ｅ）１０％Ｐｄ／Ｃ、Ｈ２　ａｔｍ（５０ｐｓｉ）、ＥｔＯＡｃ、ＲＴ－１６ｈ。

【０４３８】

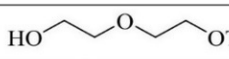
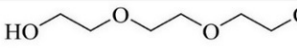
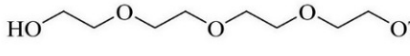
工程ａ：アルコール（２６ａ１－２６ａ３）のトシル化の基本手順

置換エチレングリコール（１．０当量）およびトリエチルアミン（０．１当量）をＤＣＭ（５００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、窒素雰囲気の下０℃で２時間、ＤＣＭ（１０ｖｏｌ．）に溶かした塩化トシル（０．１当量）を液滴で添加した。室温で２０時間撹拌し続けた後、反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてｎ－ヘキサンに溶かした１０～１５％酢酸エチルを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により残留物を精製することで、表題化合物（２６ａ１－２６ａ３、収率：４５～５０％）を得た。

【０４３９】

【表１０】

表-10:

構造	特徴化データ
 26a1	LC-MS: m/z 261.2 $(M+1)^+$
 26$_2$	LC-MS: m/z 305.0 $(M+1)^+$
 26a3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 (d, J =8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 5.4 Hz 1H), 4.11 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 3.51-3.39 (m, 12H), 2.41 (s, 3H).

【０４４０】

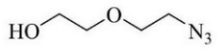
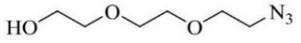
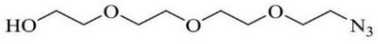
工程ｂ：アジド形成（２６ｂ１－２６ｂ３）の基本手順

化合物（２６ａ１－２６ａ３、１．０当量）をＤＭＦ（５ｖｏｌ．）に溶かした撹拌溶液に、室温でアジ化ナトリウム（１．５当量）を添加した。６０℃で５時間撹拌を継続した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機質層を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで表題化合物（２６ｂ１－２６ｂ３、収率：４０～５０％）を得た。

【０４４１】

【表１１】

表-11:

構造	特徴化データ
 26b1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.60 (t, J =4.9 Hz, 2H), 3.6 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 4.9 Hz 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.39 (t, J = 5.4 Hz, 2H).
 26b2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.55 (t, J =2.5 Hz, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.51 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 3.49-3.44 (m, 4H).
 26b3	LC-MS:m/z 220.0 $(M+1)^+$.

【０４４２】

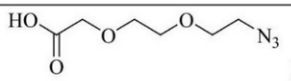
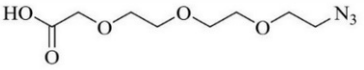
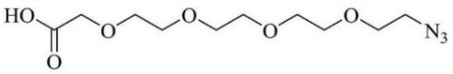
工程ｃ：化合物（２６ｃ$_1$－２６ｃ$_3$）の合成の基本手順

化合物（２６ｂ$_1$－２６ｂ$_3$）および２－ブロモ酢酸を使用して、中間体２４ｂの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：６５～７５％）。

【０４４３】

【表１２】

表-12:

構造	特徴化データ
 26c1	LC-MS: m/z 188.1 (M-1)
 26c2	LC-MS: m/z 232.2 (M-1)
 26c3	LC-MS: m/z 276.1 (M-1)

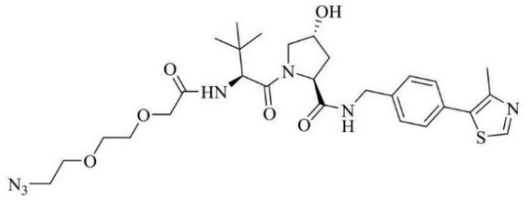
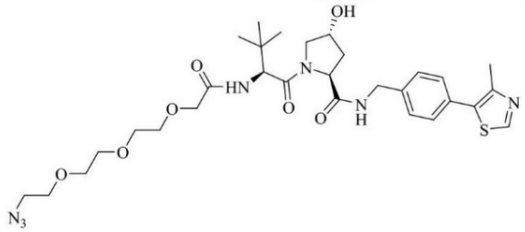
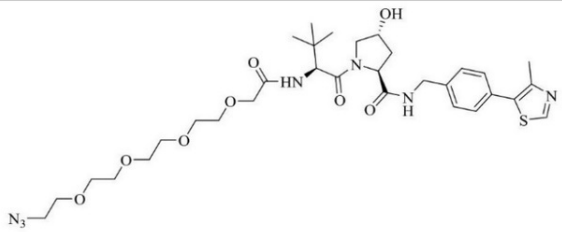
【０４４４】

工程ｄ：化合物（２６ｄ$_1$－２６ｄ$_3$）の合成

出発材料として（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩および化合物（２６ｃ$_1$－２６ｃ$_3$）を使用して、中間体２４ｊの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：３０～４０％）。

【０４４５】

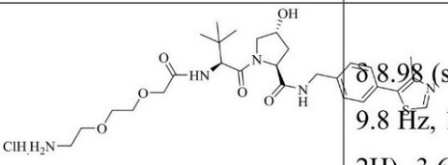
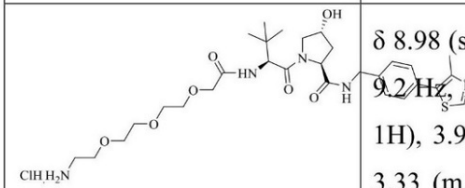
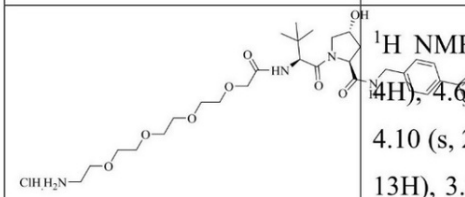
【表１３】
表-13:

構造	特徴化データ
 26d$_1$	LC-MS: m/z 602.2 $(M+1)^+$.
 26d$_2$	LC-MS: m/z 646.3 $(M+1)^+$.
 26d$_3$	LC-MS: m/z 690.3 $(M+1)^+$.

【０４４６】
工程ｅ：化合物（２６ｅ$_1$－２６ｅ$_3$）の合成
出発材料として化合物（２６ｄ$_1$－２６ｄ$_3$）を使用して、中間体２４ｋの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：６０～６５％）。
【０４４７】

【表１４】

表-14:

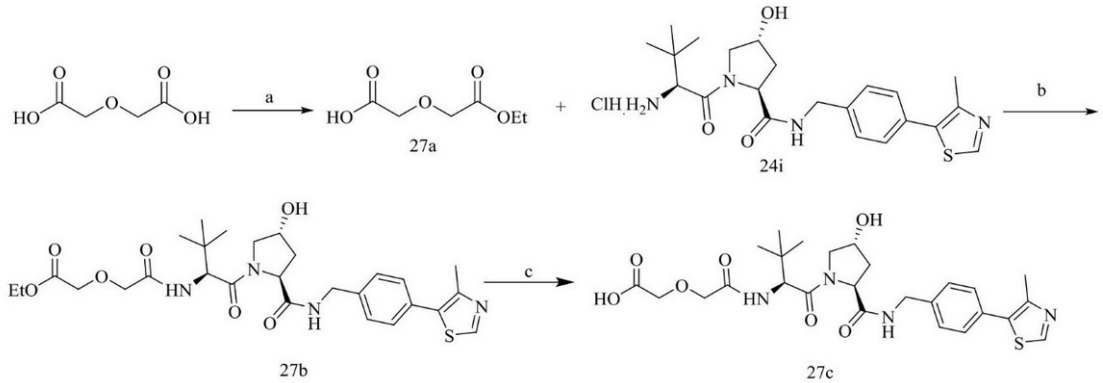
構造	特徴化データ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
 26e$_1$	δ 8.98 (s, 1H), 8.62-8.50 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 5H), 4.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 6H), 3.45-3.39 (m, 6H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08 -2.03 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 0.9 (s, 9H).
 26e$_2$	δ 8.98 (s, 1H), 8.62-8.59 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 5H), 4.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 9H), 3.37-3.33 (m, 6H), 3.31 -3.16 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 0.92 (s, 9H). LC-MS: m/z 620.3 $(M+1)^+$.
 26e$_3$	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.53 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 4H), 4.65-4.63 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 4H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.81-3.80 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 13H), 3.20 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.09 (s, 9H). LC-MS: m/z 664.3 $(M+1)^+$.

【０４４８】

中間体２７：

【０４４９】

【化１０８】



条件：ａ）エタノール、濃縮Ｈ$_2$ＳＯ$_4$、８０℃、１６ｈ；ｂ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１８ｈ；ｃ）ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ、ＴＨＦ：Ｈ$_2$Ｏ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０４５０】

工程ａ：２－（２－エトキシ－２－オキソエトキシ）酢酸（２７ａ）の合成
出発材料として２，２’－オキシニ酢酸を使用して、中間体２１a_1－２１a_7の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：３０％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　４．１６（ｓ，２Ｈ），４．１２－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０４５１】

工程ｂ：エチル２－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）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）アセテート（２７ｂ）の合成
出発材料として２－（２－エトキシ－２－オキソエトキシ）酢酸および（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、２４ｆの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：６６％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ）７．４６－７．３５（ｍ，４Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５８－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２９－４．１９（ｍ，３Ｈ），４．１６－４．０９（ｍ，２Ｈ），４．０４－４．００（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．１１－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．１４（ｍ，３Ｈ），０．９３－０．８３（ｍ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：５７５．３（Ｍ＋１）$^+$。

【０４５２】

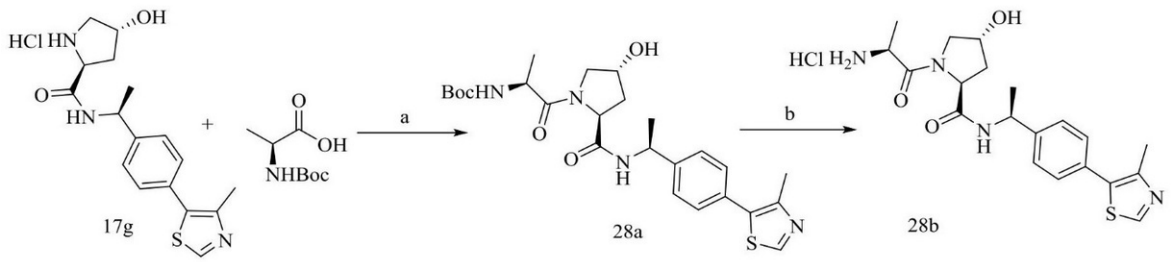
工程ｃ：２－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）酢酸（２７ｃ）の合成
出発材料としてエチル２－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）アセテートを使用して、３ｄの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：４９．３％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　８．９７（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４０（ｍ，４Ｈ），４．４８－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．３８－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｂｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．６８－３．６４（ｍ，４Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８７（ｍ，１Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５４７．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０４５３】

中間体２８：

【０４５４】

【化１０９】



条件：ａ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ＲＴ－１６ｈ；ｂ）ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ－１６ｈ。

【０４５５】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（（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）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（２８ａ）の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－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－カルボキサミドを使用して、２１ｂ$_1$－２１ｂ$_7$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：５１．２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ ８．９８（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．９９－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｂｓ，１Ｈ），４．２３－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．１５（Ｍ，１Ｈ）３．７５－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，１２Ｈ），１．３７－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ５０３．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０４５６】

工程ｂ：（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（Ｌ－アラニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（２８ｂ）の合成

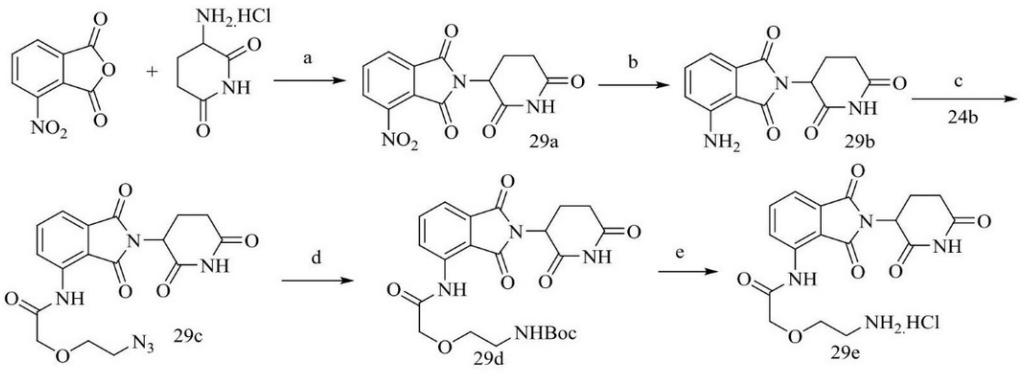
ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートを使用して、１７ｇの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ １０．０１（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５０（ｍ，４Ｈ），５．０３－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｂｓ，１Ｈ），４．２９－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２５（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｓ，３Ｈ），１．５１－１．５０（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ４０３．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０４５７】

中間体２９：

【０４５８】

【化１１０】



条件：ａ）ＫＯＡｃ、ＡｃＯＨ、９０℃、１６ｈ；ｂ）１０％Ｐｄ／Ｃ、ＤＭＦ：Ｈ$_2$Ｏ（９：１）、Ｈ$_2$（６０ｐｓｉ）、ＲＴ、１８ｈ；ｃ）ｉ）（ＣＯＣｌ）$_2$、ＤＭＦ、Ｄ

ＣＭ、０℃－ＲＴ、３ｈ、ｉｉ）ＤＩＰＥＡ、ＴＨＦ、９０℃、１６ｈ；ｄ）２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$、Ｅｔ$_3$Ｎ（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ、１，４－ジオキサン、Ｈ$_2$（５０ｐｓｉ）、ＲＴ、１６ｈ；ｅ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ、３ｈ。

【０４５９】

工程ａ：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ニトロイソインドリン－１，３－ジオン（２９ａ）の合成

４－ニトロイソベンゾフラン－１，３－ジオン（５０．０ｇ、２５９．０ｍｍｏｌ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（４６．７ｇ、２８４．０９ｍｍｏｌ）をＡｃＯＨ（４００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でＫＯＡｃ（７８．６０ｇ、８０２．９ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気の下９０℃で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、酢酸を減圧下で取り除き、残留物をメタノールで洗浄することで表題化合物（７８．０ｇ、９９．５％）を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１１．１３（ｂｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｄｄ，Ｊ$_1$＝６．０，Ｊ$_2$＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０７（ｍ，１Ｈ）。

【０４６０】

工程ｂ：４－アミノ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２９ｂ）の合成

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ニトロイソインドリン－１，３－ジオン（２９ａ、１０．０ｇ、３３．００ｍｍｏｌ）をＤＭＦ：Ｈ$_2$Ｏ（９：１、７５ｍＬ）の撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（２．０ｇ）を添加した。水素雰囲気の下室温で１８時間、６０ｐｓｉでパーシェーカー（ｐａｒ　ｓｈａｋｅｒ）中で反応を実行した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をセライトに通して濾過した。次いで冷水を濾液に添加することで固形物を得て、これを濾過し、真空下で乾燥することで表題化合物（５．５０ｇ、６１．１％）を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１１．０７（ｂｓ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｂｓ，２Ｈ），５．０６－５．０１（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．０３－２．０（ｍ，１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２７４．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０４６１】

工程ｃ：２－（２－アジドエトキシ）－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アセトアミド（２９ｃ）の合成

２－（２－アジドエトキシ）酢酸（２４ｂ、５．５０ｇ、３７．９３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、０℃で塩化オキサリル（４．３３ｍＬ、５０．５ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（０．０８ｍＬ）を添加し、室温で３時間撹拌し続けた。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、ＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶かした４－アミノ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２９ｂ、６．８９ｇ、２５．２０ｍｍｏｌ）、次いでＤＩＰＥＡ（１３．１７ｍＬ、７５．６０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２００ｍＬ）とブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした４％ＭｅＯＨを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により粗製生成物を精製することで、表題化合物（１．２０ｇ、１２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１１．１３（ｓ，１Ｈ），１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ

，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄ，$Ｊ_1$＝４．８，$Ｊ_2$＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），３．８２－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．５７（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０７（ｍ，１Ｈ）。

【０４６２】

工程ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）エチル）カルバメート（２９ｄ）の合成

－（２－アジドエトキシ）－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アセトアミド（２９ｃ、２．３０ｇ、５．７５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、$（Ｂｏｃ）_2Ｏ$（１．８８ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１．５９ｍＬ、１１．５０ｍｍｏｌ）、および２０％$Ｐｄ（ＯＨ）_2$（０．２３ｇ）を添加した。水素雰囲気の下室温で１８時間、５０ｐｓｉで反応を実行した。反応混合物をセライトに通して濾過し、セライトを酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機質層を水（１００ｍＬ）とブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした０．３％ＭｅＯＨを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により残留物を精製することで、表題化合物（１．７ｇ、６２．５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ　１１．１４（ｓ，１Ｈ），１０．３３（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），５．１８（ｄｄ，$Ｊ_1$＝５．６，$Ｊ_2$＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ ），３．２３（ｑ，$Ｊ_1$＝６．０，$Ｊ_2$＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４７３．２（Ｍ－１）。

【０４６３】

工程ｅ：２－（２－アミノエトキシ）－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アセトアミド塩酸塩（２９ｅ）の合成

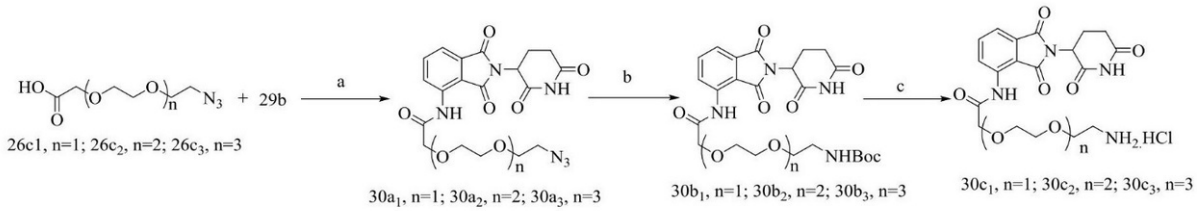
　ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）エチル）カルバメート（１．７ｇ、３．５８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１５．０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、窒素雰囲気の下０℃で、１，４－ジオキサン（１５．０ｍＬ）に溶かした４Ｍ　ＨＣｌを添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で蒸発させることで粗製固形生成物を得た。この固形物をジエチルエーテル（２×５０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、真空下で乾燥することで、表題化合物（１．４ｇ、９５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ　１１．１４（ｓ，１Ｈ），１０．２７（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｂｓ，３Ｈ）７．８９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），５．１８（ｄｄ，$Ｊ_1$＝５．６Ｈｚ，$Ｊ_2$＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｑ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１２－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０５（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３７５．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０４６４】

中間体３０：

【０４６５】

【化１１１】



条件：ａ）$COCl_2$、ＤＭＦ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、３ｈ；ｉｉ）ＤＩＰＥＡ、ＴＨＦ、９０℃、１６ｈ；ｂ）２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$、Et_3N、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ、１，４－ジオキサン、H_2（５０ｐｓｉ）、１６ｈ；ｃ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ、１ｈ。

【０４６６】

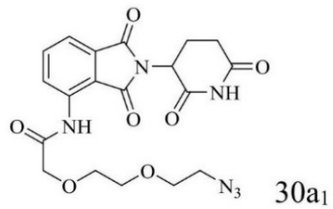
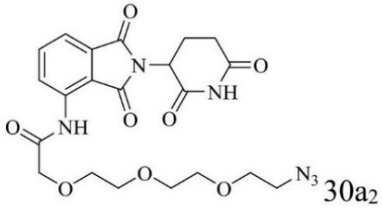
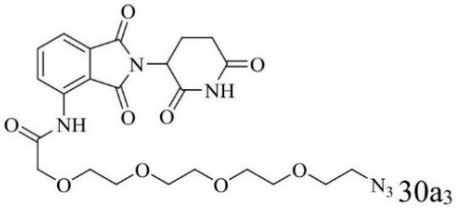
工程ａ：化合物（$30a_1$－$30a_3$）の合成の基本手順

中間体$26c_1$－$26c_3$および４－アミノ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンを使用して、中間体２９ｃの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９０－９５％）。

【０４６７】

【表１５】

表-15:

構造	特徴化データ
 $30a_1$	LC-MS: m/z 445.1 $(M+1)^+$
 $30a_2$	LC-MS: m/z 489.1 $(M+1)^+$
 $30a_3$	LC-MS: m/z 533.2 $(M+1)^+$

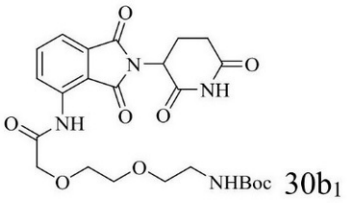
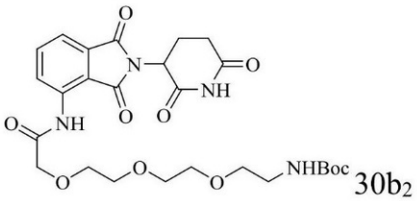
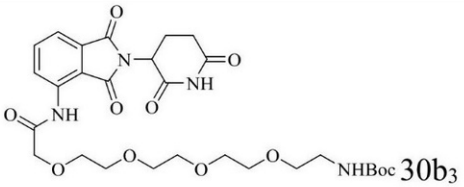
【０４６８】

工程ｅ：化合物（$30b_1$－$30b_3$）の合成の基本手順

$30a_1$－$30a_3$を使用して、中間体２９ｄの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：６５～７０％）。

【０４６９】

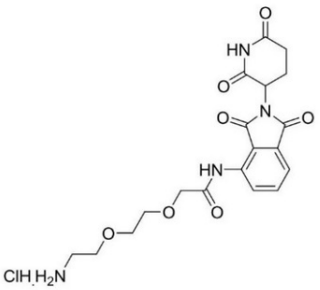
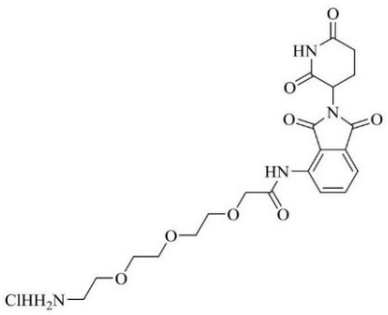
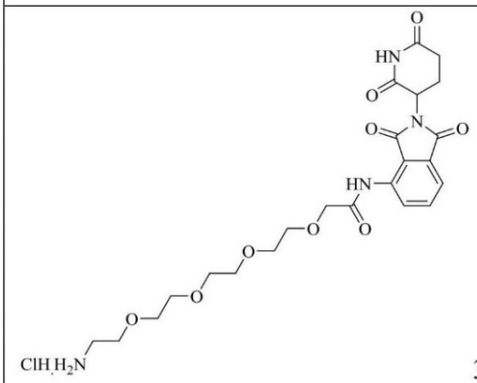
【表１６】
表-16:

構造	特徴化データ
 30b1	LC-MS: m/z 517.3 (M-1)
 30b2	LC-MS: m/z 561.3 (M-1)
 30b3	LC-MS: m/z 605.3 (M-1)

【０４７０】
工程ｆ：化合物（３０ｃ１－３０ｃ３）の合成の基本手順
３０ｂ１－３０ｂ３を使用して、中間体２９ｅの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：８５～９０％）。
【０４７１】

【表１７】

表-17:

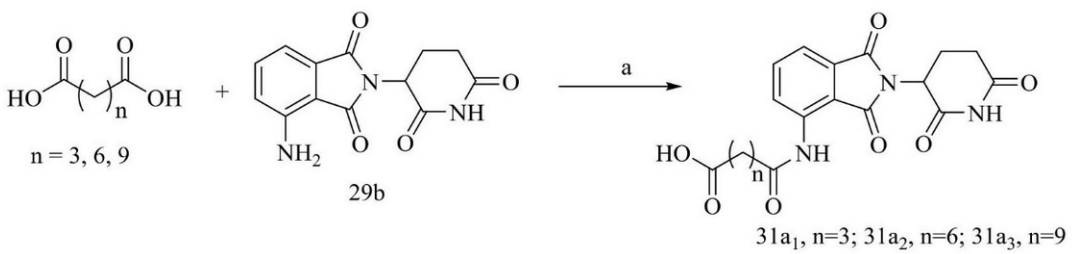
構造	特徴化データ
 30c1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 11.15 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.4 Hz 1H), 7.95 (bs, 3H), 7.87 (t, J = 8.0 Hz 1H), 7.64 (d, J = 7.6Hz 1H), 5.18-5.14 (dd, J_1 = 5.6Hz, J_2 = 12.8Hz 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.66-3.64 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.98-2.91 (m, 3H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H); LC-MS: m/z 419.3 $(M+1)^+$.
 30c2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.14 (S, 1H), 10.34 (S, 1H), 8.73-.71 (d, J = 8.8 Hz 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.79 (bs, 3H), 7.65-7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 12.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 6H), 2.96-2.85 (m, 3H), 2.67-2.6 (m, 2H), 2.10-1.23 (m, 1H); LC-MS: 463.1 m/z $(M+1)^+$.
 30c3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.14 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.73-8.71 (d, J = 8.4 Hz 1H), 7.89-7.85 (m, 3H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.15 (dd, J_1 = 5.6 Hz, J_2 = 13.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 10H), 2.95 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 1H); LC-MS: m/z 507.2 $(M+1)^+$.

【０４７２】

中間体３１：

【０４７３】

【化１１２】



条件：ａ）ｉ）（ＣＯＣｌ）$_2$、ＤＭＦ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、３ｈ；ｉｉ）ＴＨＦ、８０℃、２ｈ。

【０４７４】

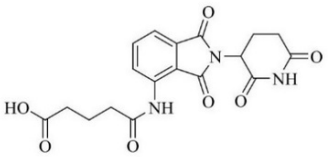
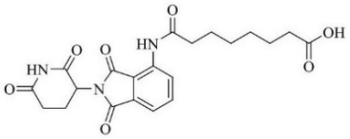
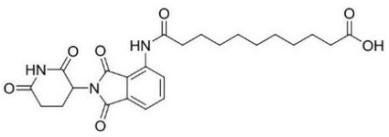
工程ａ：化合物（３１ｂ$_1$－３１ｂ$_3$）の合成の基本手順

ジカルボン酸（３．０当量）をＤＣＭ（１０ｖｏｌ．）に溶かした撹拌溶液に、０℃で塩化オキサリル（６．５当量）およびＤＭＦ（触媒量）を添加した。室温で３時間撹拌を継続した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、ＴＨＦ（５ｖｏｌ．）に溶かした４－アミノ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５ｄ、１．０当量）に添加した。反応混合物を８０℃で４５分間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機質層を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした７～９％ＭｅＯＨを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により残留物を精製することで、表題化合物（３１ａ$_1$－３１ａ$_3$、収率：５５～６０％）を得た。

【０４７５】

【表１８】

表-18:

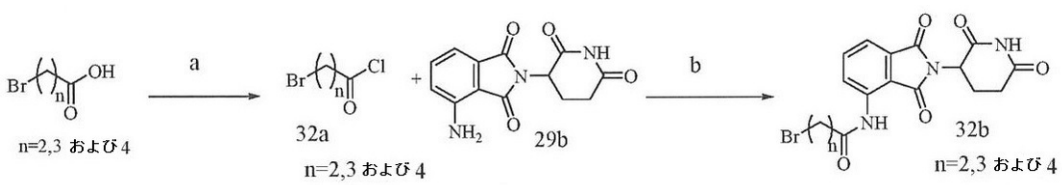
構造	特徴化データ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6
 31_{b1}	δ 12.08 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 12.4 Hz, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 4H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.87-1.8 (m, 2H); LC-MS: m/z 386.4 (M-1)
 31_{b2}	δ 11.98 (bs, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 12.4 Hz, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.49-1.48 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 4H).
 31_{b3}	δ 11.94 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.8 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.6 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, J_1 = 6 Hz, J_2 = 12.8 Hz, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.47 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.48-1.25 (m, 10H), LC-MS: m/z 472.2 $(M+1)^+$.

【０４７６】

中間体３２：

【０４７７】

【化１１３】



条件：ａ）末端ハライドモノ酸（ｔｅｒｍｉｎａｌ　ｈａｌｉｄｅ　ｍｏｎｏ　ａｃｉｄ）、塩化オキサリル、ｃａｔ．ＤＭＦ、ＤＣＭ、０℃、ＲＴ、１６ｈ；ｂ）２９ｂ、ＴＨＦ、６５℃、４ｈ。

【０４７８】

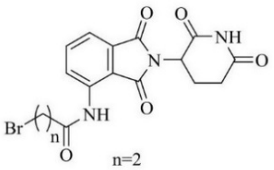
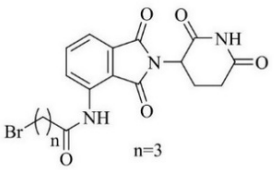
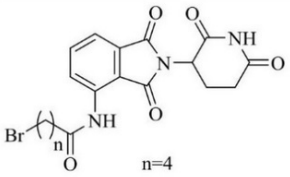
工程ａ：化合物（３２ｂ$_1$－３２ｂ$_3$）の合成の基本手順

末端ハライドモノ酸（１．０当量）をＤＣＭ（１０ｖｏｌ．）に溶かした撹拌溶液に、０℃で塩化オキサリル（２．０当量）およびＤＭＦ（触媒量）を添加した。室温で１６時間撹拌を継続した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、ＴＨＦ（１０ｖｏｌ．）に溶かした４－アミノ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２９ｂ、１．０当量）に添加した。反応混合物を６５℃で４時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機質層を$NaHCO_3$水溶液、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした１～２％ＭｅＯＨを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により残留物を精製することで、表題化合物（$32a_1$－$32a_3$、収率：７～８９％）を得た。

【０４７９】

【表１９】

表-19:

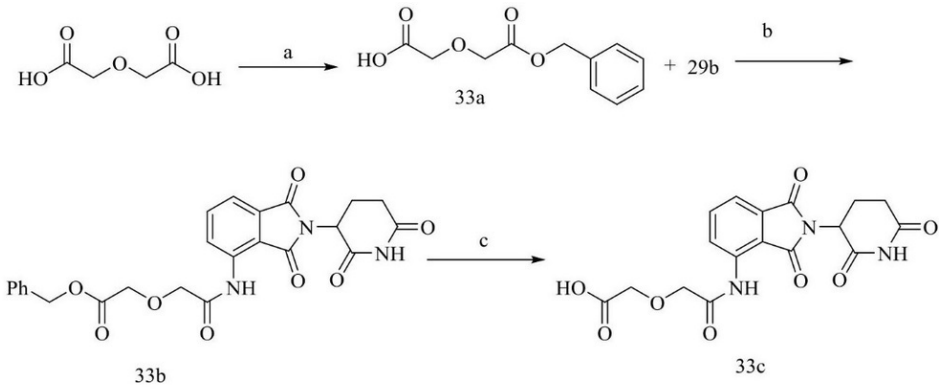
構造	特徴化データ
 n=2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.14 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 5.6 Hz, J = 13.2 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89-2.88 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H); LC-MS: m/z 409.9 $(M+1)^+$. (収率: 7 %)
 n=3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.63 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 6.2 Hz, J = 12.8 Hz, 1H), 3.66-3.54 (m, 3H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.45-2.44 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 3H); LC-MS: m/z 422.2 $(M+1)^+$. (収率: 13 %)
 n=4	LC-MS: m /z 436.1 $(M+1)^+$. (収率: 89 %)

【０４８０】

中間体３３：

【０４８１】

【化１１４】



条件：ａ）ＢｎＢｒ、Ｅｔ$_3$Ｎ、アセトン、ＲＴ、１６ｈ；ｂ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｃ）１０％Ｐｄ／Ｃ、ＤＭＦ、Ｈ$_2$（６０ｐｓｉ）、ＲＴ、１２ｈ。

【０４８２】

工程ａ：２－（２－（ベンジルオキシ）－２－オキソエトキシ）酢酸（３３ａ）の合成

２，２’－オキシニ酢酸（１．０当量）および臭化ベンジル（１．０当量）をアセトン（５ｖｏｌ．）に溶かした撹拌溶液に、トリエチルアミン（１．３当量）を添加した。室温で１６時間撹拌を継続した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄した。有機質層を減圧下で濃縮することで残留物を得て、これを重炭酸ナトリウム水溶液に溶かした。結果として生じる溶液を酢酸エチルで洗浄した。水層を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で酸性化してｐＨ２にし、ＤＣＭで抽出した。有機質層を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶離液としてｎ－ヘキサンに溶かした６～８％酢酸エチルを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により残留物を精製することで、表題化合物（３９ａ、５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　７．３８－７．３７（ｍ，５Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２２３．０（Ｍ－１）。

【０４８３】

工程ｂ：ベンジル２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）アセテート（２９ｄ）の合成

出発材料として２９ｂ$_1$および３３ａを使用して、２１ｂ$_1$－２１ｂ$_7$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。収率：２５％　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１１．１４（ｓ，１Ｈ），１０．３４（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，５Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），５．１６（ｄｄ，Ｊ$_1$＝４．４Ｈｚ，Ｊ$_2$＝１０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），２．９０－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．０５（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４８０．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０４８４】

工程ｃ：２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）酢酸（３３ｃ）の合成

化合物（３３ｂ　１．０当量）をＤＭＦ（５ｖｏｌ．）に溶かした撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１０％、ｗ／ｗ）を添加した。水素雰囲気（６０ｐｓｉ）の下室温で２時間、反応を実行した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をセライトパッドに通して濾過した。冷水を濾液に添加することで固形物を得て、これを濾過し、乾燥することで表題化合物（３９ｃ、収率：８４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１３．４８（ｂｓ，１Ｈ），１１．１３（ｓ，１Ｈ），１０．１

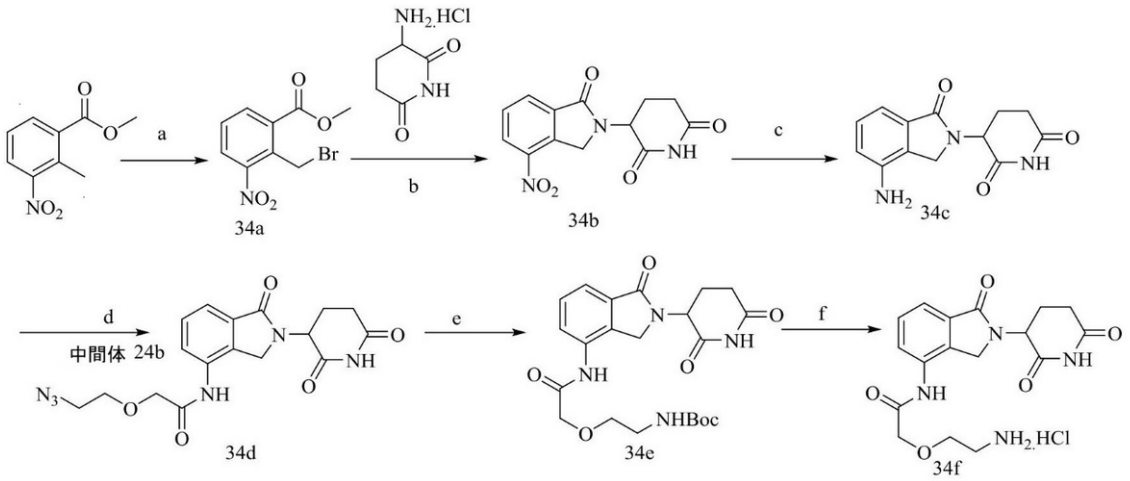
４（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄｄ，$Ｊ_{1}$＝５．１６Ｈｚ，$Ｊ_{2}$＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，４Ｈ），２．８９－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９０．０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４８５】

中間体３４：

【０４８６】

【化１１５】



条件：ａ）ＮＢＳ、ＡＩＢＮ、$ＣＣｌ_{4}$、８０℃、１６ｈ；ｂ）$Ｅｔ_{3}$Ｎ、ＤＭＡ、８５℃、４ｈ；ｃ）１０％Ｐｄ／Ｃ、ＭｅＯＨ、$Ｈ_{2}$　ａｔｍ（６０ｐｓｉ）、ＲＴ、２６ｈ；ｄ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｅ）２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$、$Ｅｔ_{3}$Ｎ、$（Ｂｏｃ）_{2}$Ｏ、１，４－ジオキサン、$Ｈ_{2}$（５０ｐｓｉ）、１６ｈ；ｆ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ。

【０４８７】

工程ａ：メチル２－（ブロモメチル）－３－ニトロベンゾエート（３４ａ）の合成

メチル２－メチル－３－ニトロベンゾエート（２．０ｇ、１０．２５ｍｍｏｌ）を$ＣＣｌ_{4}$（３０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でＮＢＳ（２．１８ｇ、１２．３０ｍｍｏｌ）およびＡＩＢＮ（０．１６８ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を添加した。８０℃で１６時間撹拌を継続した。その後、反応混合物を室温に冷却して水に注ぎ、ＤＣＭ（２×２００ｍＬ）で抽出した。有機質層を水（１００ｍＬ）とブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてｎ－ヘキサンに溶かした６％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により残留物を精製することで、表題化合物（２．１ｇ、７７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）：δ　８．１０（ｄｄ，$Ｊ_{1}$＝１．２Ｈｚ，$Ｊ_{2}$＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄｄ，$Ｊ_{1}$＝１．５Ｈｚ，$Ｊ_{2}$＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ）。

【０４８８】

工程ｂ：３－（４－ニトロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３４ｂ）の合成

メチル２－（ブロモメチル）－３－ニトロベンゾエート（１．０ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（０．５５ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（３０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でトリエチルアミン（０．９２ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）を添加した。８５℃で４時間撹拌を継続した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を粉砕した氷に注いだ。形成された固形物を濾過し、酢酸エチルで洗浄することで表題化合物（０．５９ｇ、５６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（

４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　８．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄｄ，Ｊ$_1$＝５．２Ｈｚ，Ｊ$_2$＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．７７（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．００（ｍ，１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２９０．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０４８９】

工程ｃ：３－（４－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３４ｃ）の合成

３－（４－ニトロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３．０ｇ、１０．３７ｍｍｏｌ）をメタノール（６０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．７ｇ）を添加した。水素雰囲気（４０ｐｓｉ）の下室温で１６時間、反応を実行した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をセライトに通して濾過した。濾液を濃縮することで表題化合物（２．４ｇ、８９％）得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．９８（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｓ，２Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ$_1$＝４．８Ｈｚ，Ｊ$_2$＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０８（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．０１（ｍ，１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２６０．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０４９０】

工程ｄ：２－（２－アジドエトキシ）－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アセトアミド（３４ｄ）の合成

３－（４－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６．０ｇ、２３．１６ｍｍｏｌ）および２－（２－アジドエトキシ）酢酸（２４ｂ、４．３６ｇ、３０．１１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（９．６５ｇ、２５．４７ｍｍｏｌ）を、次いでＤＩＰＥＡ（１２．３４ｍＬ、６９．４８ｍｍｏｌ）を液滴で添加した。室温で１６時間撹拌を継続した。次いで反応混合物を粉砕した氷に注ぎ、形成された固形物を濾過することで粗製生成物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした０．４％ＭｅＯＨを用いるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により粗製生成物を精製することで、表題化合物（３．０ｇ、３３．５％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１１．０１（ｓ，１Ｈ），９．７２（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ$_1$＝１．２Ｈｚ，Ｊ$_2$＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．５０（ｍ，２Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ$_1$＝８．０Ｈｚ，Ｊ$_2$＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４３－４．３２（ｑ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．００（ｍ，１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３８７．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０４９１】

工程ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）エチル）カルバメート（３４ｅ）の合成

出発材料として２－（２－アジドエトキシ）－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アセトアミドを使用して、中間体２９ｄの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：８７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．９９（ｓ，１Ｈ），９．６８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５０（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｍ，１Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ$_1$＝８．１４Ｈｚ，Ｊ$_2$＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｑ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ），３．５４

（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４５９．４（Ｍ－１）。

【０４９２】

工程ｆ：２－（２－アミノエトキシ）－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アセトアミド塩酸塩（３４ｆ）の合成

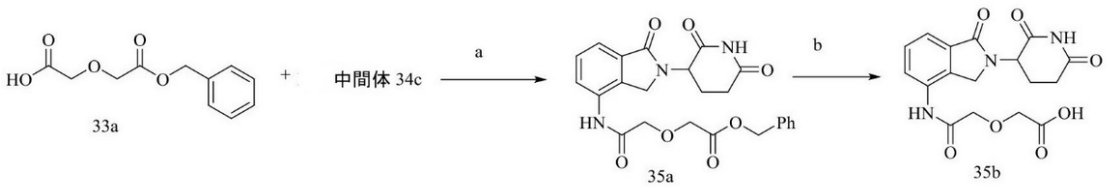
出発材料としてｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）エチル）カルバメートを使用して、中間体２９ｅの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１１．００（ｓ，１Ｈ），９．９７（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｂｓ，２Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝０．８Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５１（ｍ，２Ｈ），５．１７（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝５．２０Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｑ，Ｊ＝１７．２，２Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．６０（ｍ，１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３６１．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４９３】

中間体３５ｂ：

【０４９４】

【化１１６】



条件：ａ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｂ）１０％Ｐｄ／Ｃ、ＤＭＦ、Ｈ$_{2}$（６０ｐｓｉ）、ＲＴ、１２ｈ。

【０４９５】

工程ａ：ベンジル２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）アセテート（３５ａ）の合成

出発材料として３３ａおよび３４ｃを使用して、２１ｂ$_{1}$－２１ｂ$_{7}$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。収率：５０％　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１１．００（ｓ，１Ｈ），９．８２（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，５Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），５．１７－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），４．３６（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），２．９０－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．０５（ｍ，１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４６６．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０４９６】

工程ｂ：２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）酢酸（３５ｂ）の合成

出発材料として２－（２－（ベンジルオキシ）－２－オキソエトキシ）酢酸および３－（４－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを使用して、３３ｃの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：２６％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１３．４８（ｂｓ，１Ｈ），

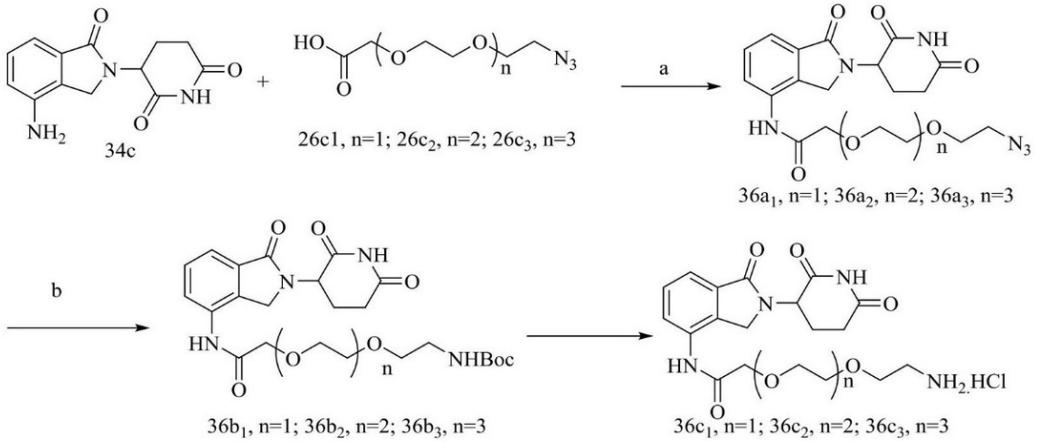
１０．９９（ｓ，１Ｈ），９．８９（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，$Ｊ_1$＝１．２Ｈｚ，$Ｊ_2$＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４９（ｍ，２Ｈ），５．１４（ｄｄ，$Ｊ_1$＝５．６Ｈｚ，$Ｊ_2$＝１４Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），２．９５－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．６－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．００（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３７６．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０４９７】

中間体３６：

【０４９８】

【化１１７】



条件：ａ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、２ｈ；ｂ）２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$、$Ｅｔ_3Ｎ$、$（Ｂｏｃ）_2Ｏ$、１，４－ジオキサン、$Ｈ_2$（５０ｐｓｉ）、ＲＴ－１８ｈ；ｃ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ－１６ｈ。

【０４９９】

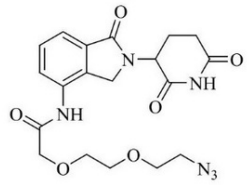
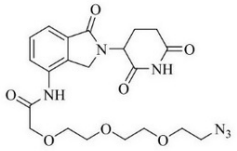
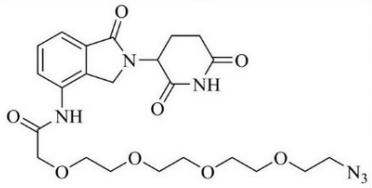
工程ａ：化合物（$３６ａ_1$－$３６ａ_3$）の合成の基本手順

出発材料として３４ｃおよび（$２６ｃ_1$－$２６ｃ_3$）を使用して、中間体$３０ａ_1$－$３０ａ_3$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：４０～４５％）。

【０５００】

【表２０】

表-20:

構造	特徴化データ	構造	特徴化データ
 36a$_1$	LC-MS:m/z 431.1 $(M+1)^+$.	 36a$_2$	LC-MS:m/z 475.2 $(M+1)^+$.
 36a$_3$	LC-MS:m/z 519.2 $(M+1)^+$.		

【０５０１】

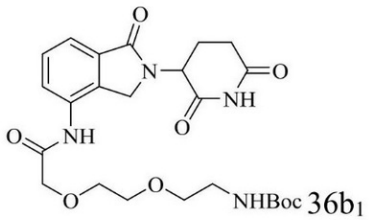
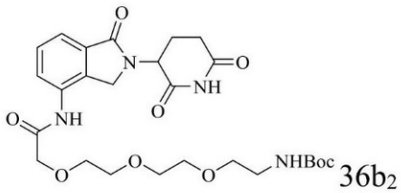
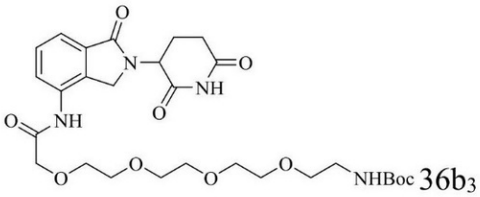
工程ｂ：化合物（３６ｂ$_1$－３６ｂ$_3$）の合成の基本手順

出発材料として（３６ａ$_1$－３６ａ$_3$）を使用して、３０ｂ$_1$－３０ｂ$_3$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：５５～６０％）。

【０５０２】

【表２１】

表-21:

構造	特徴化データ
 36b1	LC-MS: m/z 503.2 (M -1).
 36b2	LC-MS: m/z 547.3 (M-1).
 36b3	LC-MS: m/z 591.3 (M-1).

【０５０３】

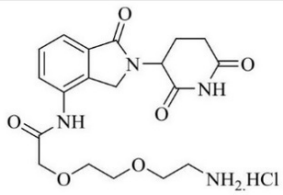
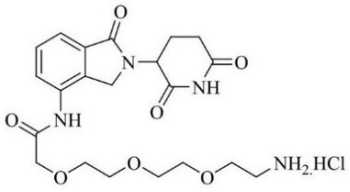
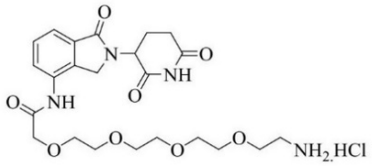
工程ｃ：化合物（３６ｃ１－３６ｃ３）の合成の基本手順

出発材料として（３６ｂ１－３６ｂ３）を使用して。３０ｃ１－３０ｃ３の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９０～９５％）。

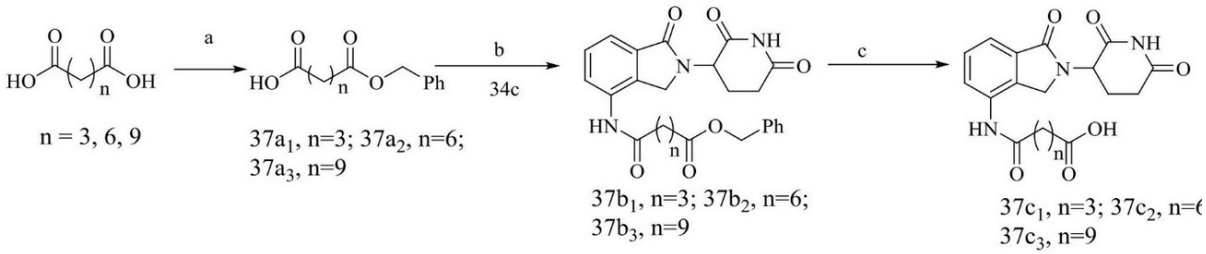
【０５０４】

【表２２】

表-22:

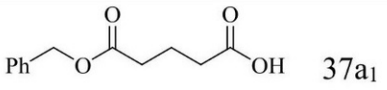
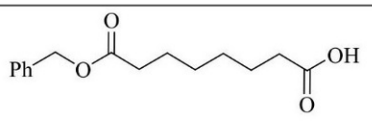
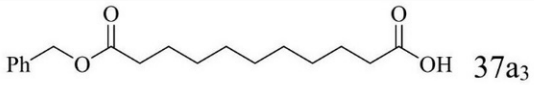
構造	特徴化データ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
 36c$_1$	δ 11.00 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.82 (bs, 2H), 7.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.71-3.62 (m, 6H), 2.99-2.98 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H); LC-MS: m/z 405.1 $(M+1)^+$.
 36c$_2$	δ 11.00 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.94 (bs, 3H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, *2*H), 5.14 (dd, J_1 = *4.8*Hz, J_2 = *13.2* Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = *17.6* Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 9H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H); LC-MS: m/z 449.2 $(M+1)^+$.
 36c$_3$	δ 11.00 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.94 (bs, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 5.16 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 13.6 Hz, 1H), 4.45-4.16 (m, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 5H), 3.57-3.55 (m, 7H), 2.96-2.87 (m, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H); LC-MS: m/z 493.2 $(M+1)^+$.

【０５０５】
中間体３７：
【０５０６】
【化１１８】

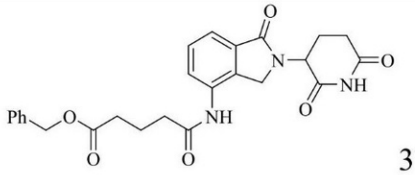
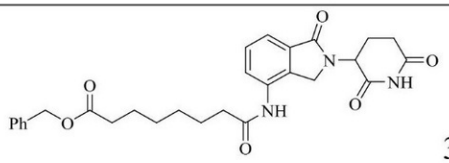


条件：ａ）臭化ベンジル、ＴＥＡ、アセトン、ＲＴ、１６ｈ；ｂ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃、ＲＴ、１６ｈ；ｃ）１０％Ｐｄ／Ｃ、ＤＭＦ、H_2（６０ｐｓｉ）、ＲＴ、２ｈ。

【０５０７】
工程ａ：化合物（３７ａ$_1$－３７ａ$_3$）の合成の基本手順
ジカルボン酸（１．０当量）および臭化ベンジル（１．０当量）をアセトン（５ｖｏｌ．）に溶かした撹拌溶液に、トリエチルアミン（１．３当量）を添加した。室温で１６時間撹拌を継続した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄した。有機質層を減圧下で濃縮することで残留物を得て、これを重炭酸ナトリウム水溶液に溶かした。結果として生じる溶液を酢酸エチルで洗浄した。水層を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で酸性化してｐＨ２にし、ＤＣＭで抽出した。有機質層を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶離液としてｎ－ヘキサンに溶かした６～８％酢酸エチルを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により残留物を精製することで、表題化合物（３７ａ$_1$－３７ａ$_3$、１５～２０％）を得た。
【０５０８】
【表２３】
表-23:

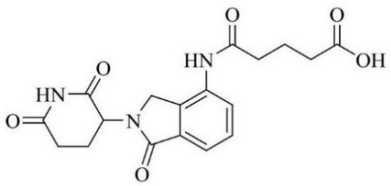
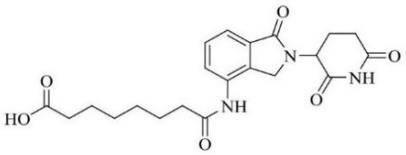
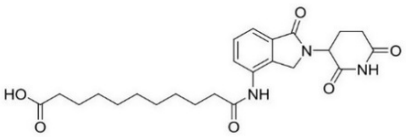
構造	特徴化データ
 37a$_1$	LC-MS: m/z 221.0 (M-1).
 37a$_2$	LC-MS: m/z 263.1 (M-1).
 37a$_3$	LC-MS: m/z 307.0 $(M+1)^+$.

【０５０９】
工程ｂ：化合物（３７ｂ$_1$－３７ｂ$_3$）の合成の基本手順
出発材料として化合物（３７ａ$_1$－３７ａ$_3$）および３－（４－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを使用して、中間体３５ａの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：４０～４５％）。
【０５１０】
【表２４】
表-24:

構造	特徴化データ
 37b$_1$	LC-MS: m/z 464.1$(M+1)^+$.
 37b$_2$	LC-MS: m/z 506.2 $(M+1)^+$.

【０５１１】
工程ｃ：化合物（３７ｃ$_1$－３７ｃ$_3$）の合成の基本手順
化合物（３７ｂ$_1$－３７ｂ$_3$、１．０当量）をＤＭＦ（５ｖｏｌ．）に溶かした撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１０％、ｗ／ｗ）を添加した。水素雰囲気（６０ｐｓｉ）の下室温で２時間、反応を実行した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をセライトパッドに通して濾過した。冷水を濾液に添加することで固形物を得て、これを濾過し、乾燥することで表題化合物（３７ｃ$_1$－３７ｃ$_3$、収率：６０～７０％）を得た。
【０５１２】
【表２５】

表-25:

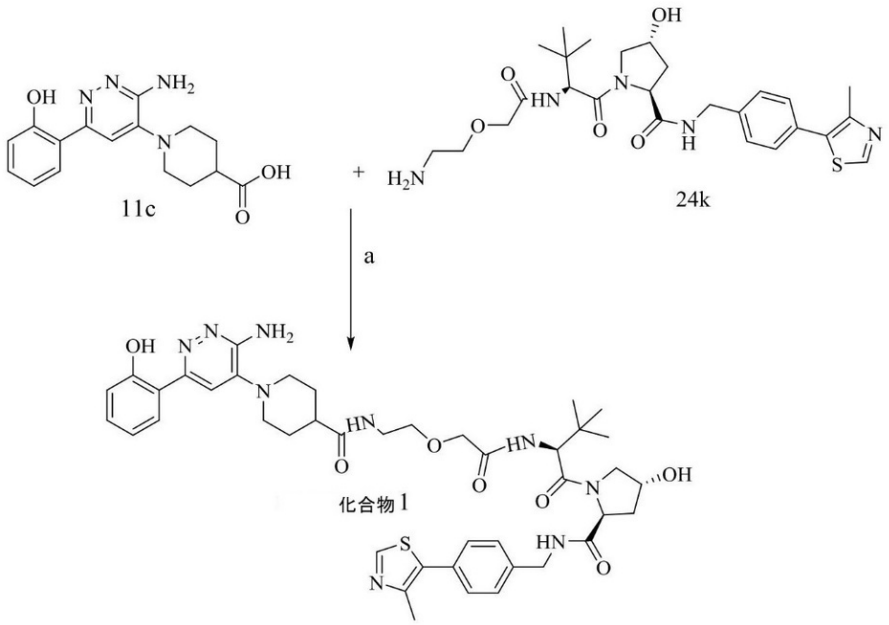
構造	特徴化データ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
 37c$_1$	δ 12.15 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.48 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.35 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.62 (bs, 1H), 2.40 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.05-2.04 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 2H); LC-MS: m/z 374.0 $(M+1)^+$.
 37c$_2$	δ 11.99 (bs, 1H), 11.0 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.80 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 5.13 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 13.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.20 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 4H); LC-MS: m/z 416.1 $(M+1)^+$.
 37c$_3$	δ 11.94 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.80 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 5.13 (dd, J_1 = 4.8 Hz, J_2 = 13.2 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 17.6 Hz, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.36-2.32 (m, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.29-1.09 (m, 10H); LC-MS: m/z 458.2 $(M+1)^+$.

【０５１３】
実施例
本発明を以下に詳しく例示するが、本発明の化合物の調製を例示する以下の実施例に制限されるものではない。
【０５１４】
実施例Ｉ：１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）

－Ｎ－（２－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）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）エチル）ピペリジン－４－カルボキサミド（化合物－１）の合成

【０５１５】

【化１１９】



条件：ａ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０５１６】

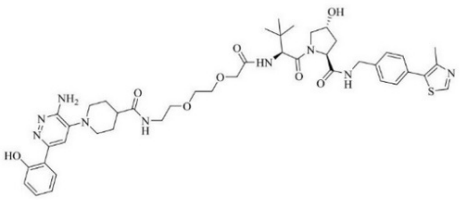
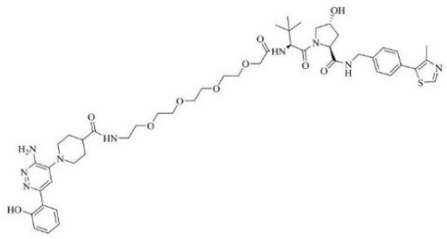
１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボン酸（０．０８８ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）および（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－アミノエトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（０．１ｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．１ｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）を添加し、次いでＤＩＰＥＡ（０．０８６ｍＬ、０．４７ｍｍｏｌ）を液滴で添加した。室温で１６時間、撹拌を継続した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を粉砕した氷に注いだ。形成された固形物を濾過して粗製生成物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした０．４％ＭｅＯＨを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により粗製生成物を精製することで、淡黄色固形物として表題化合物（０．０５ｇ、３２％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）：ｄ １４．２５（ｓ，１Ｈ），８．９５（ｓ，１Ｈ），８．５７－８．５４（ｍ，１Ｈ），８．０１－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３７（ｍ，６Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．２０（ｍ，２Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５８－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．２３（ｍ，３Ｈ），４．０２－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．４７（ｍ，４Ｈ），２．６９－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．４４－２．４２（ｍ，４Ｈ），２．０９－１．８２（ｍ，７Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ：８２８．４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５１７】

試薬、試薬の質量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して、実施例Ｉに記載した手順と同様の手順で、以下の表２６に列記した化合物を調製した。化合物の特徴データを以下の表に要約する。

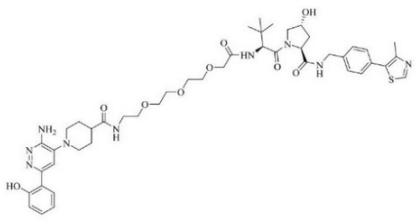
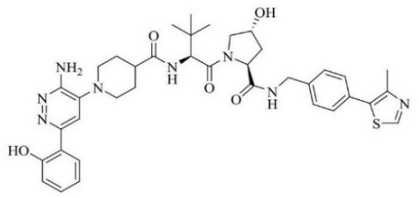
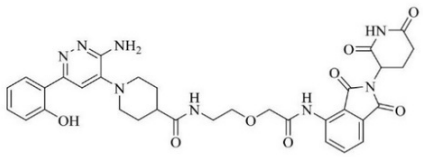
【０５１８】
【表２６－１】

表-26:

Comp No.	構造	特徴化データ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
2		δ 14.24 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 5.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.47 -4.39 (m, 1H), 4.36-4.35 (m, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.68-3.53 (m, 4H), 3.49-3.44 (m, 5H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 2H), 0.94 (s, 9H);LC/MS: 872.4 $(M+1)^+$.
3		δ 14.23 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56-8.60 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 5H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 5.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.43-4.42 (m, 2H), 4.38 -4.36 (m, 2H), 4.27-4.26 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.66-3.49 (m, 14H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 3H), 1.78-1.76 (m, 2H), 0.92 (s, 9H); LC/MS: 960.5 $(M+1)^+$.

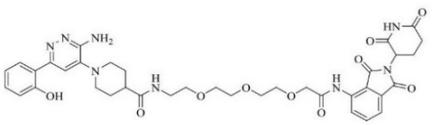
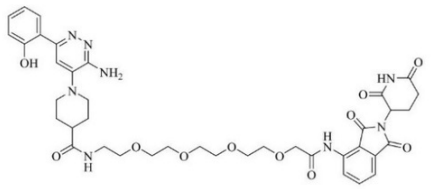
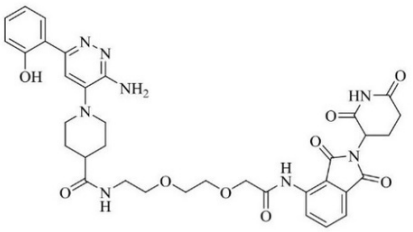
【０５１９】

【表２６－２】

4		δ 14.24 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 5H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 5.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.68-3.44 (m, 9H), 3.40-3.36 (m, 3H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.76-2.59 (m, 3H), 2.44 (s, 4H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.78-1.49 (m, 2H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 916.4 $(M+1)^+$.
5		*δ* 14.26 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 5.13 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.46-4.36 (m, 3H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.54-2.47 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.07-1.72 (m, 7H), 0.96 (s, 9H);LC/MS: 727.3 $(M+1)^+$.
6		*δ* 14.24 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.19-5.14 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.40-3.39 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 4H), 2.01-

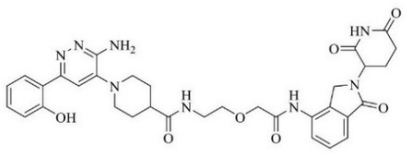
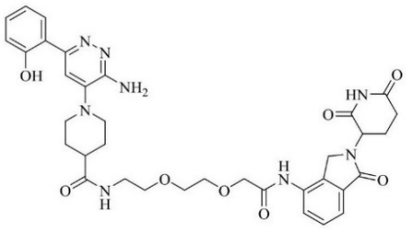
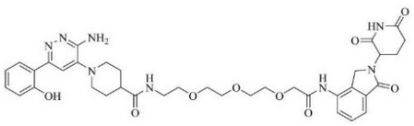
【０５２０】

【表２６－３】

		1.77 (m, 6H); LC/MS: 671.2 $(M+1)^+$.
7		δ 14.25 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.48 (s,1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 6H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 4H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.98-1.75 (m, 5H); LC/MS: 759.3 $(M+1)^+$.
8		δ 14.25 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (s,1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 5.18-5.13 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 10H), 3.41-3.38 (m, 3H), 3.26-3.21 (m, 3H), 2.69-2.64 (m, 4H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.98-1.76 (m, 4H);. LC/MS: 803.3 $(M+1)^+$.
9		δ 14.12 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.45 (bs, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.22-5.14 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.77 -3.76 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H),

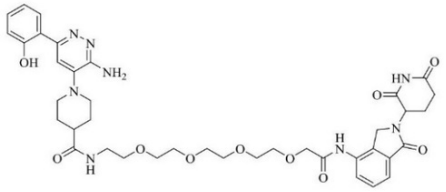
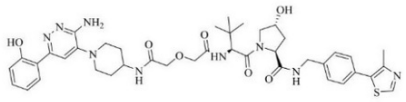
【０５２１】

【表２６－４】

		2.71-2.59 (m, 3H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 2H); LC/MS: 715.3 $(M+1)^+$.
10		δ 14.25 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.00 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.21 (bs, 2H), 5.19 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 3H), 1.78-1.75 (m, 3H), 1.30-1.14 (m, 4H); LC/MS: 657.3 $(M+1)^+$.
11		*δ* 14.24 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.70-3.69 (m, 2H), 3.63-3.62 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 3H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.17-3.16 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.43-2.27 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H); LC/MS: 701.3 $(M+1)^+$.
12		*δ* 14.24 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.16-5.11 (m, 1H),

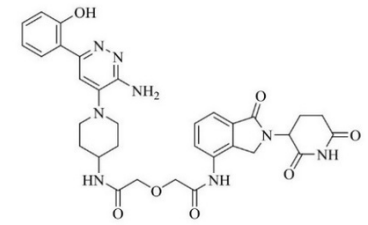
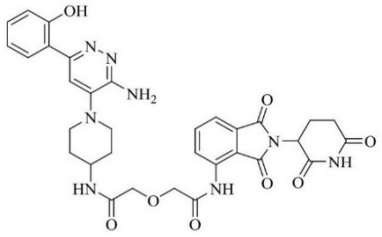
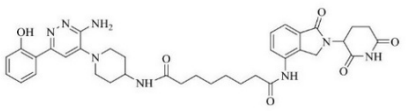
【０５２２】

【表２６－５】

		4.43-4.32 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.08-4.07 (m, 1H), 3.71-3.47 (m, 8H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H); LC/MS: 745.4 $(M+1)^+$.
13		δ 14.25 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 8.4 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.16-5.11(m, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.73-3.62 (m, 4H), 3.59-3.47 (m, 10H), 3.42-3.38 (m, 3H), 3.21-3.16 (m, 3H), 2.01-1.75 (m, 9H); LC/MS: 789.3 $(M+1)^+$.
14		δ 14.23 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H),8.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.91-7.85 (m, 2H),7.50 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 5H), 6.90-6.87 (m, 1H), 7.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.45-4.34 (m, 3H), 4.26-4.24 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 2H), 2.82 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 814.4 $(M+1)^+$.

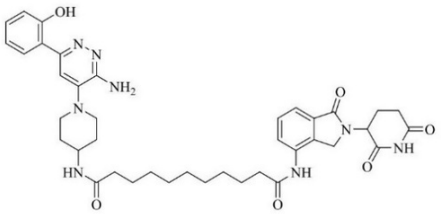
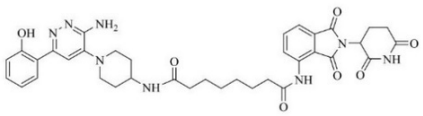
【０５２３】

【表２６－６】

15		δ 14.23 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.15(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.19 (dd, J_1 = 5.2, J_2 = 13.2 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 2H); LC/MS: 643.3 $(M+1)^+$.
16		δ 14.24 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.21 (bs, 2H), 5.19-5.14 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.83 (bs, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 3H), 2.59-2.55 (m, 3H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H); LC/MS: 657.3 $(M+1)^+$.
17		δ 14.23 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.23 (bs, 2H), 5.16 (dd, J_1 = 4.8, J_2 = 13.2 Hz, 1H), 4.42-4.31 (m, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 4H), 1.87-1.85 (m, 2H), 1.67-1.57 (m,

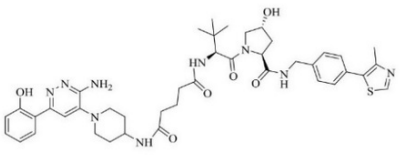
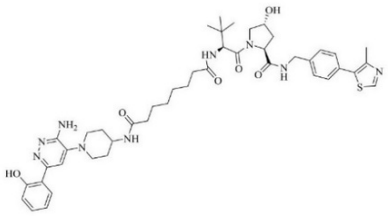
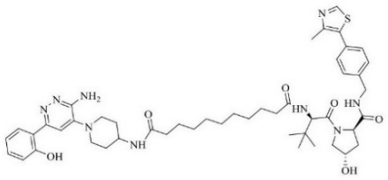
【０５２４】

【表２６－７】

		4H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 4H); LC/MS: 683.3 $(M+1)^+$.
18		δ 14.21 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.23 (bs, 2H), 5.16-5.12 (dd, J_1 = 4.8, J_2 = 13.2 Hz, 1H), 4.35 (q, J_1 = 17.6, J_2 = 8.4 Hz, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.44 (d, J = 12.0 Hz, 2H),3.15-3.12 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.66-2.58 (m,2H), 2.39-2.29 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.51-1.49 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 9H); LC/MS: 725.4 $(M+1)^+$.
19		δ 14.23 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.16 - 5.12 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 12.4 Hz, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 4H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 5H);LC/MS: 697.0 $(M+1)^+$.

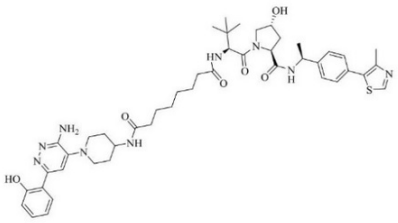
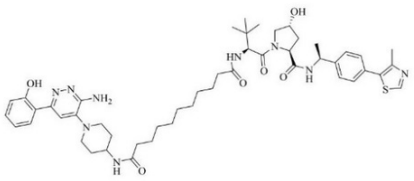
【０５２５】

【表２６－８】

20		δ 14.2 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.60-8.50 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.50 (s,1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.24 (s, 2H),5.13 (d, *J* = 2.8 Hz,1H), 4.57 (d, *J* = 8.0 Hz,1H), 4.42-4.40 (m, 2H), 4.35 (bs, 1H) 4.25-4.20 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.44 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* =1 2.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30-2.00 (m, 5H), 1.90-1.87 (m, 3H), 1.74-1.66 (m, 4H), 0.94 8(s, 9H);LC/MS: 812.1 $(M+1)^+$.
21		δ 14.21 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.84 -7.80 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (q, J_1 = 8.4, J_2 = 7.2 Hz, 4H), 7.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.89-6.88 (m, 2H), 6.22(s, 2H), 5.12(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.35 (bs, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 3H), 3.44 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.72-2.23 (m, 1H) 2.13-2.01 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 3H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.48 (bs, 4H), 1.24 (bs, 6H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 854.2 $(M+1)^+$.
22		δ 14.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H),7.83-7.80 (m, 2H), 7.50 (s,1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* =

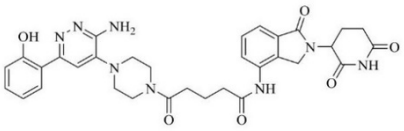
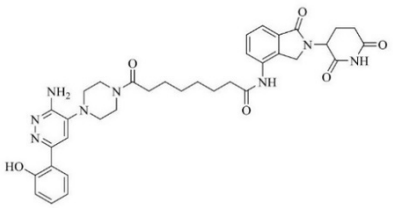
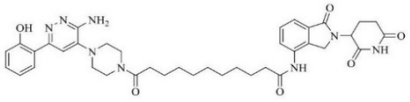
【０５２６】

【表２６－９】

		7.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 1H) 2.14-2.01 (m, 4H), 1.93-1.85 (m, 3H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 4H), 1.24 (s, 10H), 0.91 (s, 9H); LC/MS: 896.3 $(M+1)^+$.
23		δ 14.21 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.28 (bs, 1H), 3.73 (bs, 1H), 3.60(s, 2H), 3.44 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.48 (bs, 5H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.24 (bs, 6H), 0.94 (s, 9H). LC/MS: 868.24 $(M+1)^+$.
24		*δ* 14.30 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 5.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.53-4.50 (m,

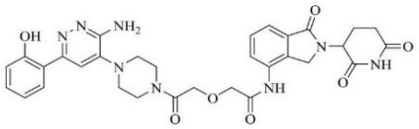
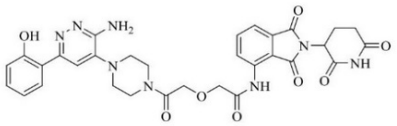
【０５２７】

【表２６－１０】

		1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.27 (bs, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 4H), 1.91-1.77 (m, 3H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33-1.24 (m, 10H), 0.93 (s, 9H);LC/MS: 910.2 $(M+1)^+$.
25		δ 14.25 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.4 Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.36 (q, J = 17.6 Hz, 2H), 3.68 (bs, 4H), 3.03-2.91 (m, 4H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.38-2.33 (m, 7H);LC/MS: 627.3 $(M+1)^+$.
26		δ 14.21 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.24 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.40 (bs, 2H), 5.16-5.12 (dd, J_1 = 5.2, J_2 = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.0, 2H), 3.68 (bs, 4H), 3.05(d, J = 16.8 Hz, 4H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.38 - 2.08 (m, 7H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 4H); LC/MS: 669.3 $(M+1)^+$.
27		δ 14.15 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.40 (s, 2H),

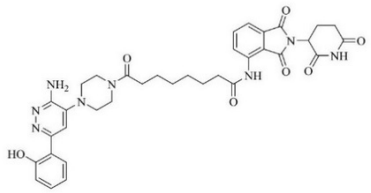
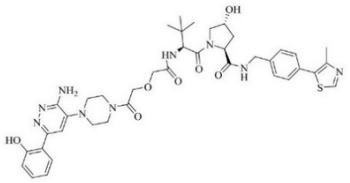
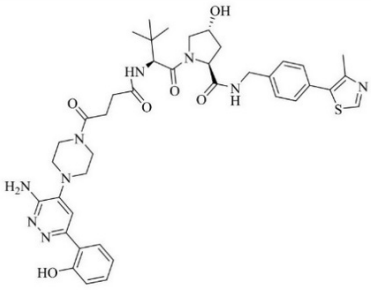
【０５２８】

【表２６－１１】

		5.16-5.12 (dd, J_1 = 5.2, J_2 = 8.0 Hz, 1H), 4.35 (q, J_1 = 17.2, J_2 = 8.4 Hz, 2H), 3.67 (bs, 4H), 3.07-3.03 (m, 4H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.36 -2.29 (m, 4H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 4H), 1.26 (bs, 9H);LC/MS: 711.2 $(M+1)^+$.
28		δ 14.12 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.42 (s, 2H), 5.18-5.13 (dd, J_1 = 4.8, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.72-3.63 (m, 4H), 3.00 (bs, 4H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H); LC/MS: 629.3 $(M+1)^+$.
29		δ 14.12 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.40 (s, 2H), 5.16-5.12 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 12.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.70 -3.61 (m, 4H), 3.09 (bs, 4H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H); LC/MS: 643.1 $(M+1)^+$.

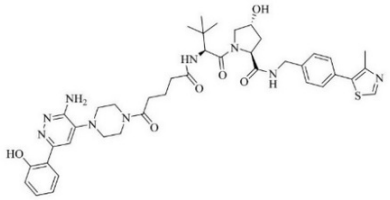
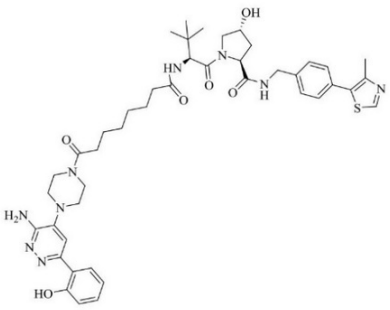
【０５２９】

【表２６－１２】

30		^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 14.15 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.39 (s, 2H), 5.16-5.11 (dd, J_1 = 5.6 Hz, J_2 = 12.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.07 -3.03 (m, 4H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 3H), 2.33-2.32 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.23-1.15 (m, 4H); LC/MS: 682.73 $(M+1)^+$.
31		δ 14.13 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.58-8.53 (m, 1H), 7.91-7.88 (dd, J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.41 (s, 2H), 5.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.58-4.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.46 -4.33 (m, 5H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 6H), 3.08 (s, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 800.1 $(M+1)^+$.
32		δ 14.15 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.92 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 7.22 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.40 (bs, 2H), 5.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 8.34 Hz, 2H), 4.30 (bs, 1H), 4.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H),

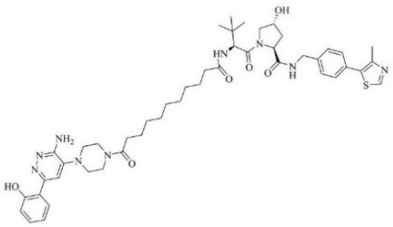
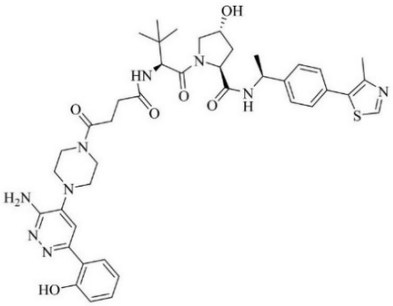
【０５３０】

【表２６－１３】

		3.69-3.63 (m, 6H), 3.09-3.03 (m, 4H), 2.57 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42 -2.32 (m, 2H), 2.08-1.90 (m, 2H), 0.94 (s, 9H);LC/MS: 784.1 $(M+1)^+$.
33		δ 14.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.53 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.90 Hz, 2H), 7.53 (s,1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.40 (bs, 2H), 5.10 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 3H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.05 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.67 (bs, 5H) 3.16-3.17 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 4H), 2.01 -2.04(m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H), 0.94 (s, 9H);LC/MS: 799.1 $(M+1)^+$.
34		δ 14.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s,1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J_1 = 5.3, J_2 = 7.9 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 5.07(d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.00 (bs, 4H), 3.59 (bs, 2H), 3.07 (d, J = 17.2 Hz, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.23 (dd, J_1 = 6.9, J_2 = 7.8 Hz, 1H), 2.21 (dd, J_1 = 6.8, J_2 = 6.3 Hz, 1H), 2.08-1.90 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.50 (dd, J_1 = 6.4, J_2 = 6.8 Hz, 4H), 1.37(d, J = 6.9 Hz, 3H) 1.28 -1.15

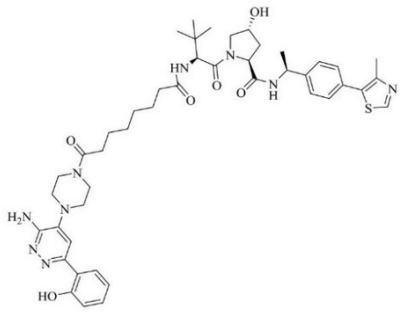
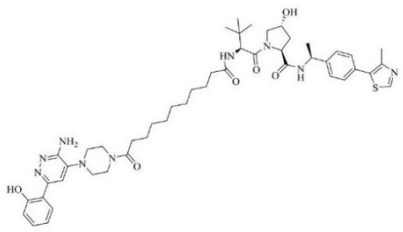
【０５３１】

【表２６－１４】

		(m, 3H), 0.93 (s, 9H);LC/MS: 840.2 $(M+1)^+$.
35		δ 8.97 (s, 1H), 8.53 (t, *J* = 6 .15 Hz, 1H), 7.91 -7.89 (m, 1H) 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.52 (s,1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.39 (bs, 2H), 5.10 (d, *J* = 3.6 Hz,1H), 4.53 (d, *J* = 9.3 Hz,1H), 4.50-4.45 (m, 2H), 4.44-4.34 (m, 3H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 7H), 3.1-3.02 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.90 - 2.20 (m, 4H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 9H), 1.26 (s, 9H);LC/MS: 882.2 $(M+1)^+$.
36		δ 14.15 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92-6.92 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26 -7.21 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.40 (bs, 2H), 5.08 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.28 (bs, 1H), 3.69 (bs, 4H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.09-3.03 (bs, 4H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.0 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 798.1 $(M+1)^+$.

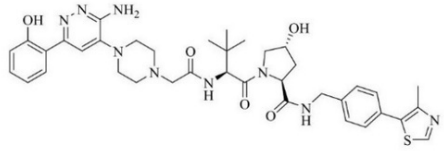
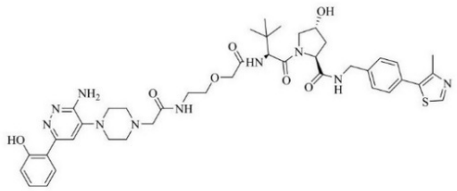
【０５３２】

【表２６－１５】

37		δ 14.18 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.40 (bs, 2H), 5.06 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (bs, 1H), 3.68 (bs, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.08 (dd, J_1 = 5.4 Hz, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 4H), 1.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.28-1.15 (m, 4H), 0.93 (s, 9H); LC/MS: 854.2 $(M+1)^+$.
38		δ 14.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92-7.89 (dd, J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.39 (s, 2H), 5.07 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (bs, 1H), 3.67 (bs, 4H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 4H), 2.52-2.45 (m, 4H), 2.62-2.20 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 4H), 1.38-1.33 (m, 4H), 1.26-1.25 (m, 9H), 0.93 (s, 9H);

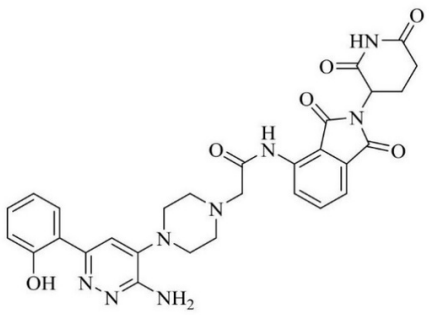
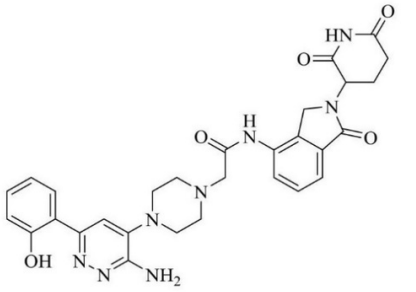
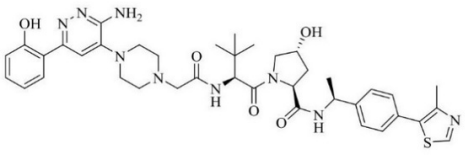
【０５３３】

【表２６－１６】

		LC/MS: 896.2 $(M+1)^+$.
39		δ 14.14 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41-7.36 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.3 Hz, 5H), 7.23-7.21 (dd, J_1 = 6.6 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.25 (bs, 2H), 5.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.37-4.20 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.17-3.0 (m, 7H), 2.73 (bs, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.09-2.0 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 0.98 (s, 9H); LC/MS: 742.3 $(M+1)^+$.
40		δ 14.20 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.54 (bs, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.47 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 5H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.23 (s, 2H), 5.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 3H), 4.27 - 4.26 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.17-3.15 (m, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.67-2.66 (m, 5H), 2.43 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.10-2.0 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 843.1 $(M+1)^+$.

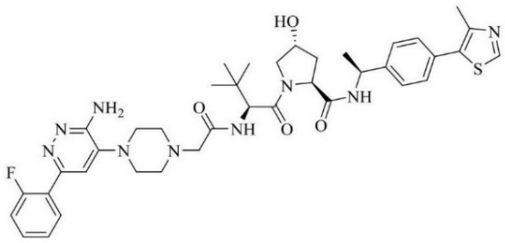
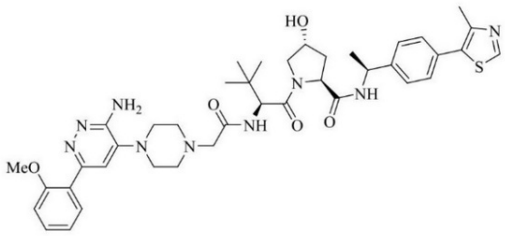
【０５３４】

【表２６－１７】

41		δ 14.21 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.61-7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 5.13 -5.08 (dd, J_1 = 5.6 Hz, J_2 = 12.8 Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 5H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.45-2.44 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 2H); LC/MS: 585.1 $(M+1)^+$.
42		δ 14.21 (s, 1H),10.98 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.26 (s, 2H), 5.14-5.09 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 13.2, 1H), 4.46-4.35 (m, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.80 (s, 4H), 2.66 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.32-1.98 (m, 2H); LC/MS: 571.1 $(M+1)^+$.
43		δ 14.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J_1 = 5.8 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 2H), 6.25 (s, 2H), 5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.17 (bs, 4H), 3.13 (s, 1H), 3.0 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.69 (dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 4H),

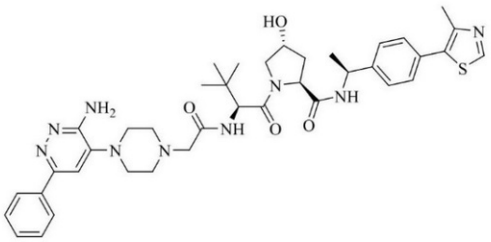
【０５３５】

【表２６－１８】

		2.45 (s, 3H), 2.08 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC/MS: 756.1 $(M+1)^+$.
44		δ 8.97 (s, 1H), 8.41 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.77 (s,1H), 7.48-7.27 (m, 7H), 7.16 (s,1H), 6.09 (bs, 2H), 5.11 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.23 (bs, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.15 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.07 (bs, 4H) , 2.71 (bs, 4H), 2.45 (bs, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H); LC/MS: 758.4 $(M+1)^+$.
45		δ 8.97 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6 Hz, 7.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 6H), 2.70-2.60 (m, 3H), 2.45 (s, 4H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H); LC/MS: 770.1 $(M+1)^+$.

【０５３６】

【表２６－１９】

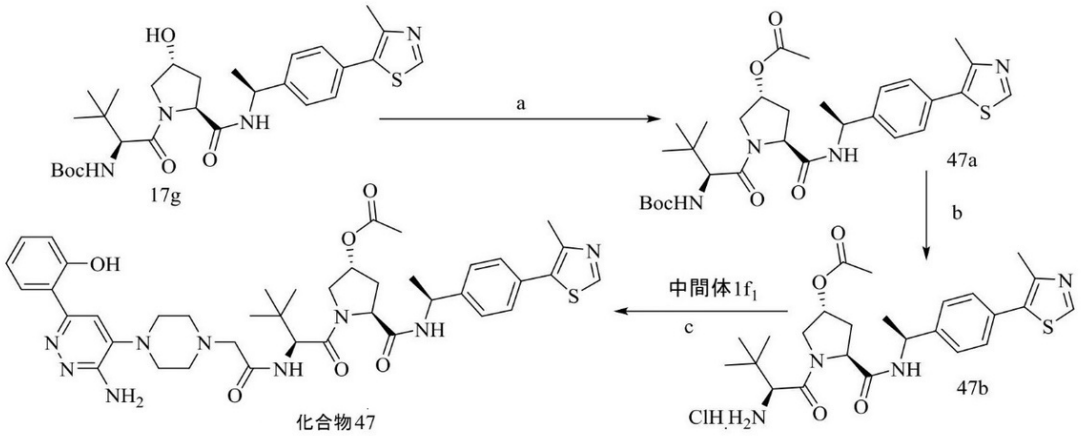
46		δ 8.97 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.33 (m, 9H), 6.00 (s, 2H), 5.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.18-3.03 (m, 6H), 2.80-2.67 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC/MS: 740.2 $(M+1)^+$.

【０５３７】

実施例ＩＩ：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－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）－５－（（（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－３－イルアセテート（化合物－４７）の合成

【０５３８】

【化１２０】



条件：ａ）無水酢酸、ＤＭＡＰ、ＤＣＭ、ＲＴ、１６ｈ；ｂ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、ＲＴ、５ｈ；ｃ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０５３９】

工程ａ：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（（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－３－イルアセテート（４７ａ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル（（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）カルバメート（１ｆ、０．５０ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）および無水酢酸（０．０９３ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）をＤＣＭに溶かした撹拌溶液に、室温でＤＭＡＰ（１．６０ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌し続けた。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２０ｍＬ）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした５％ＭｅＯＨを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、茶色の固形物として表題化合物（０．４０ｇ、７４．３４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９０（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３４（ｍ，４Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｓ，１Ｈ），４．９２－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６６（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．４８－１．３７（ｍ，１２Ｈ），０．９９（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５８７．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５４０】

工程ｂ：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（（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－３－イルアセテート塩酸塩（４７ｂ）の合成

室温で（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（（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－３－イルアセテート（０．４０ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、窒素雰囲気の下室温で１，４－ジオキサン（４ｍＬ）に溶かした４Ｍ　ＨＣｌを添加し、室温で５時間撹拌し続けた。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を減圧下で蒸発させることで粗製で茶色の固形化合物を得た。得られた茶色固形物をジエチルエーテル（２×５０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、真空下で乾燥することで、表題化合物（０．３ｇ、８４．２６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．０２（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－８．０８（ｍ，３Ｈ），７．４５－７．３７（ｍ，４Ｈ），５．２３（ｂｓ，１Ｈ），４．９４－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．５３（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３７（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４８７．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５４１】

工程ｃ：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－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）－５－（（（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－３－イルアセテート（化合物４７）の合成

出発材料として（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（（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－３－イルアセテート塩酸塩および２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピラジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（茶色固形物、収率：１４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１４．２２（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５

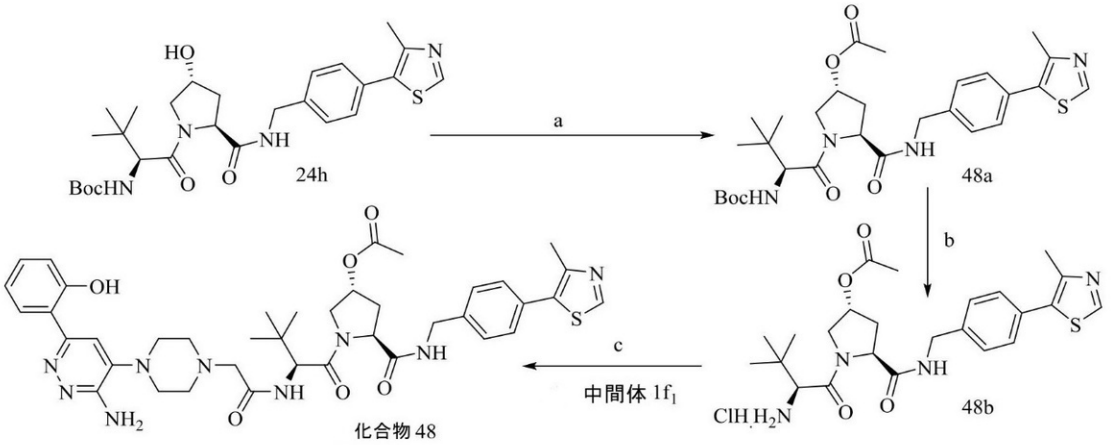
０（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，２Ｈ），６．２６（ｂｓ，２Ｈ），５．２０（ｂｓ，１Ｈ），４．９０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．３９（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｂｓ，４Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｂｓ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７９８．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５４２】

実施例ＩＩＩ：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－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）－５－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルアセテート（化合物４８）の合成

【０５４３】

【化１２１】



条件：ａ）無水酢酸、ＤＭＡＰ、ＤＣＭ、ＲＴ、１６ｈ；ｂ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、ＲＴ、１６ｈ；ｃ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０５４４】

工程ａ：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルアセテート（４８ａ）の合成

出発材料としてｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）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）カルバメートを使用して、中間体４７ａの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：７８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，４Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｂｓ，１Ｈ），４．５０（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄｄ，Ｊ$_1$＝６．９Ｈｚ，Ｊ$_2$＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５７３．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５４５】

工程ｂ：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルアセテート塩酸塩（４８ｂ）の合成

出発材料として（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルアセテートを使用して、中間体４７ｂの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：８４．５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ９．０１（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｂｓ，３Ｈ），７．４０（ｓ，４Ｈ），５．３（ｂｓ，１Ｈ），４．５３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．７２（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｓ，４Ｈ），１．０２（ｓ，９Ｈ），ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ４７３．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５４６】

工程ｃ：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－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）－５－（（（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－３－イルアセテート（化合物４８）の合成

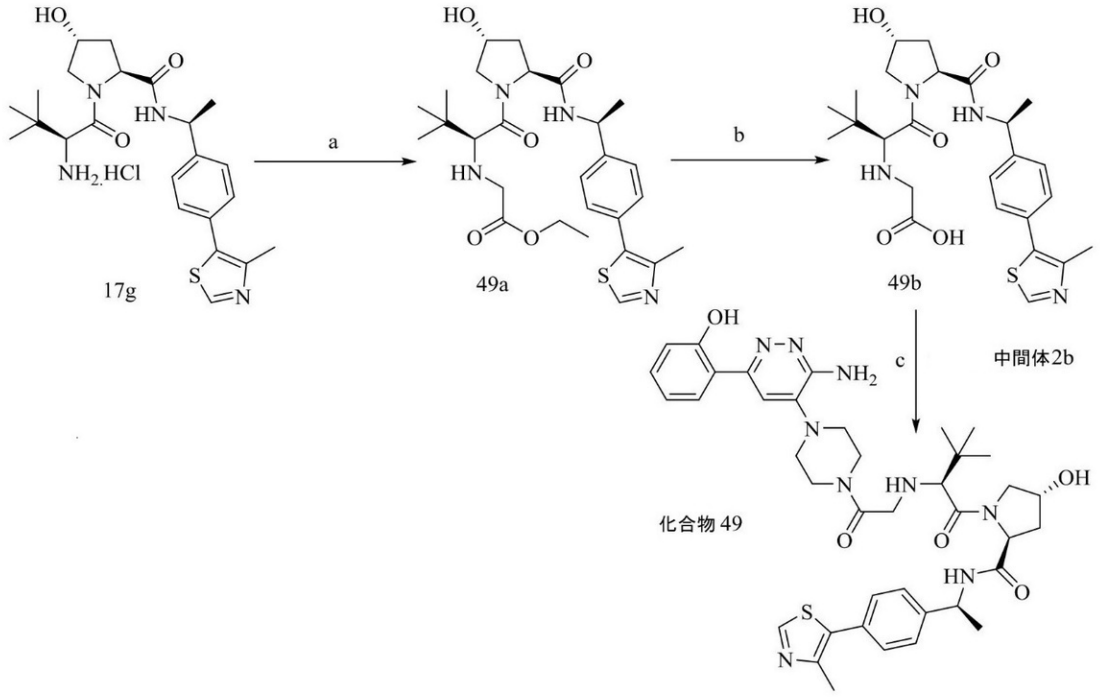
出発材料として（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルアセテート塩酸塩および２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピラジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（茶色固形物、収率：３２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １４．２２（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９９－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｓ，４Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．２５（ｂｓ，２Ｈ），５．２７（ｂｓ，１Ｈ），４．４８－４．３９（ｍ，４Ｈ），３．８０－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｂｓ，４Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），２．７２（ｂｓ，４Ｈ），２．４３（ｂｓ，３Ｈ），２．１５－２．３８（ｍ，２Ｈ），１．９７（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ：７８４．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５４７】

実施例ＩＶ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物４９）の合成

【０５４８】

【化１２２】



条件：ａ）エチルブロモアセテート、K_2CO_3、ＤＭＦ、ＲＴ、２ｈ；ｂ）ＬｉＯＨ．H_2O、ＭｅＯＨ：ＴＨＦ：H_2O（１：１：１）、１６ｈ、室温；ｃ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ＲＴ、１６ｈ。

【０５４９】

工程ａ：エチル（（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）グリシネート（４９ａ）の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１１ｈ、０．３０ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を二首丸底フラスコ中のＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（０．１０ｍＬ、０．９３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．２５ｇ、１．８６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２０ｍＬ）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした６０％酢酸エチルを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、茶色の固形物として表題化合物（０．１５ｇ、４５．４５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．９７（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３６（ｍ，５Ｈ），５．００（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９４－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｓ，１Ｈ），４．１１－４．０５（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ）２．２０－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．３６（ｍ，３Ｈ），１．３２－１．１７（ｍ，３Ｈ），０．９２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ：ｍ／ｚ ５３１．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０５５０】

工程ｂ：（（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）グリシン（４９ｂ）の合成
エチル（（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）グリシネート（４６ａ、０．１２ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ：ＴＨＦ：H_2O（１：１：１）の混合物に溶かした撹拌溶液に、室温でＬｉＯＨ．H_2O（０．０２０ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を同じ温度で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を減圧下で濃縮することで粗製化合物を得て、これをメタノールに溶解し、酸性樹脂で中和してｐＨ７とし、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させることで表題化合物（０．１０ｇ、９０．９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．９７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３６（ｍ，４Ｈ），４．９０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｂｓ，１Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．４０（ｍ，３Ｈ），３．０６（ｓ，１Ｈ），２．９５－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），０．９１（ｓ，９Ｈ）ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ５０３．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０５５１】

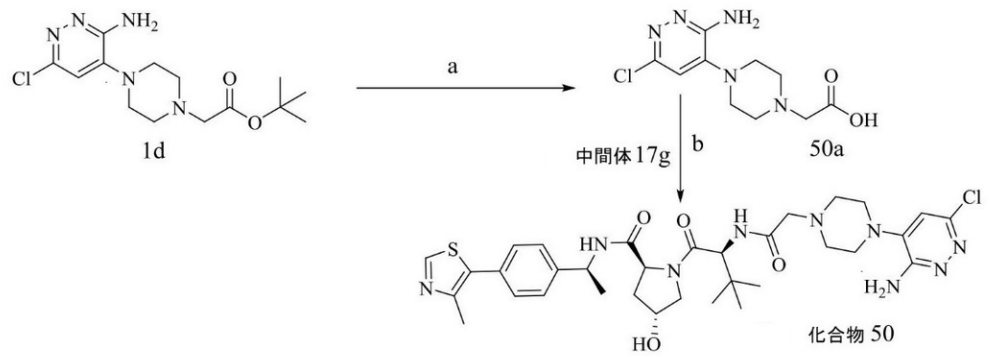
工程ｃ：（２Ｒ，４Ｓ）－１－（（Ｒ）－２－（（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物４９）の合成
（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）グリシンおよび２－（６－アミノ－５－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）フェノール塩酸塩を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：２８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １３．８０（ｂｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．０７（ｂｓ，２Ｈ），４．９９－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｂｓ，１Ｈ），４．６１－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．５４－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．０９（ｍ，７Ｈ），２．０９－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ ，３Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ：７５６．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０５５２】

実施例Ｖ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－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５０）の合成

【０５５３】

【化１２３】



条件：ａ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｂ）ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０５５４】

工程ａ：２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（５０ａ）の合成

　ｔｅｒｔブチル２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテートを使用して、中間体１ｆ$_1$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：４１．６％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２７２．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０５５５】

工程ｂ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－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（５０ｂ）の合成

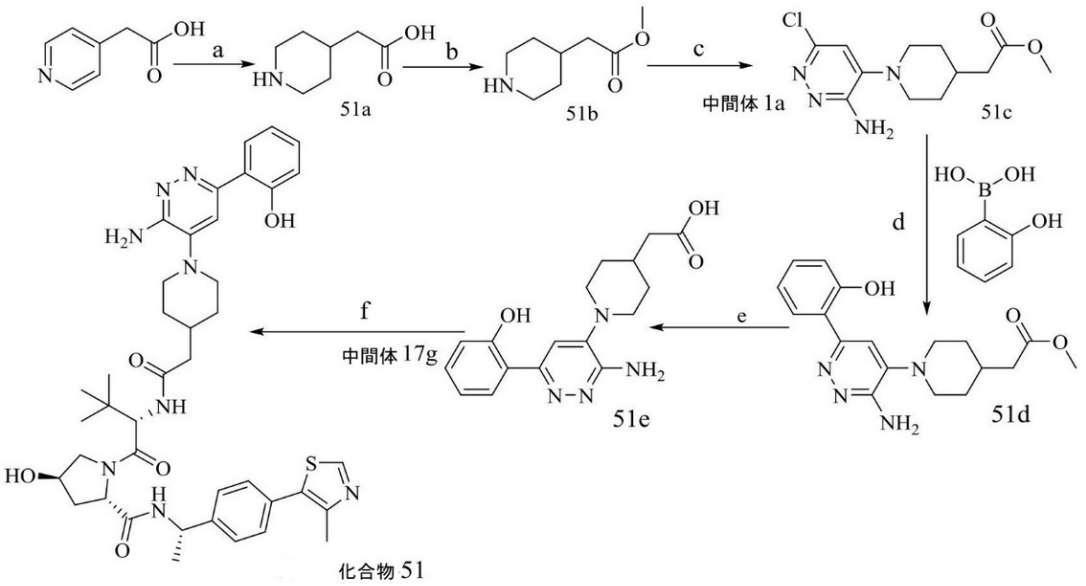
　出発材料として２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸および（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：２３％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：ｄ　８．９７（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．１０（ｓ，２Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９１－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．２８（ｓ，１Ｈ），３．６０－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．１４－２．９９（ｍ，６Ｈ），２．６７－２．６６（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ：６９８．３０（Ｍ＋１）$^+$。

【０５５６】

実施例ＶＩ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）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５１）の合成

【０５５７】

【化１２４】



条件：ａ）ＰｔＯ$_2$、Ｈ$_2$（６０ｐｓｉ）、５０％ＡＣＯＨ、ＲＴ、５ｈ；ｂ）ＭｅＯＨ、ＳＯＣｌ$_2$、０℃－８０℃、５ｈ；ｃ）ＤＩＰＥＡ、ＡＣＮ、１００℃、１６ｈ；ｄ）（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$：ＤＣＭ（１：１）、１，４－ジオキサン：水（５：２）、１２０℃、１ｈ、ＭＷ；ｅ）ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ、ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ、ＲＴ、１６ｈ、ｆ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１８ｈ。

【０５５８】

工程ａ：２－（ピペリジン－４－イル）酢酸（５１ａ）の合成

２－（ピリジン－４－イル）酢酸（２．２０ｇ、１２．６７ｍｍｏｌ）を５０％酢酸に溶かした溶液に、ＰｔＯ$_2$（０．１７ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を添加した。Ｈ$_2$雰囲気の下室温で５時間、パーシェーカー（ｐａｒｒ　ｓｈａｋｅｒ）の中で反応を行った。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を真空下で濃縮することで白色固形物を得て、これをアセトンでさらに洗浄して、表題化合物（２．０ｇ、８７．３３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１０．０１－９．５０（ｂｓ，２Ｈ），３．２１－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３７（ｍ，２Ｈ）。

【０５５９】

工程ｂ：メチル２－（ピペリジン－４－イル）アセテート（５１ｂ）の合成

２－（ピペリジン－４－イル）酢酸（５１ａ、２．０ｇ、１３．９８ｍｍｏｌ）をメタノール（２０ｍＬ）に溶かした溶液に、０℃で１５～２０分かけて塩化チオニル（２０ｍＬ、２７９．７２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を５時間還流した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、過剰量の溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をトルエンと共に蒸留することで表題化合物（１．８ｇ、７２．７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１１．５８－１１．５０（ｂｓ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．２１－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３３（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　１５８．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０５６０】

工程ｃ：メチル２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）アセテート（５１ｃ）の合成

４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（１．２ｇ、５．７６ｍｍｏｌ）をＡ

ＣＮ（３０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でメチル２－（ピペリジン－４－イル）アセテート（１．８ｇ、１１．５２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３．１８ｍＬ、１７．２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を密封管中で１００℃で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（１００ｍＬ）とブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした８５％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（０．７５ｇ、４５．４５％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ６．８６（ｓ，１Ｈ），６．０３（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．３８－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．２９（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．４２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ２８５．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５６１】

工程ｄ：メチル２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）アセテート（５１ｄ）の合成

出発材料としてメチル２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）アセテートおよび（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸を使用して、中間体１ｅ$_{1}$－１ｅ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：２５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １４．２０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．２１（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），３．４８－３．４５（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．９２－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４８（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３４３．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５６２】

工程ｅ：２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸（５１ｅ）の合成

メチル２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）アセテートを使用して、中間体３ｄの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：６９．９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ７．９１－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．１８（ｓ，２Ｈ），３．４７－３．４４（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９１－１．７８（ｍ，３Ｈ），１．５４－１．４８（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３２９．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５６３】

工程ｆ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）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５１）の合成

出発材料として２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）酢酸および（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（茶色固形物、収率：２０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １４．２０（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９１－７．８７（ｍ

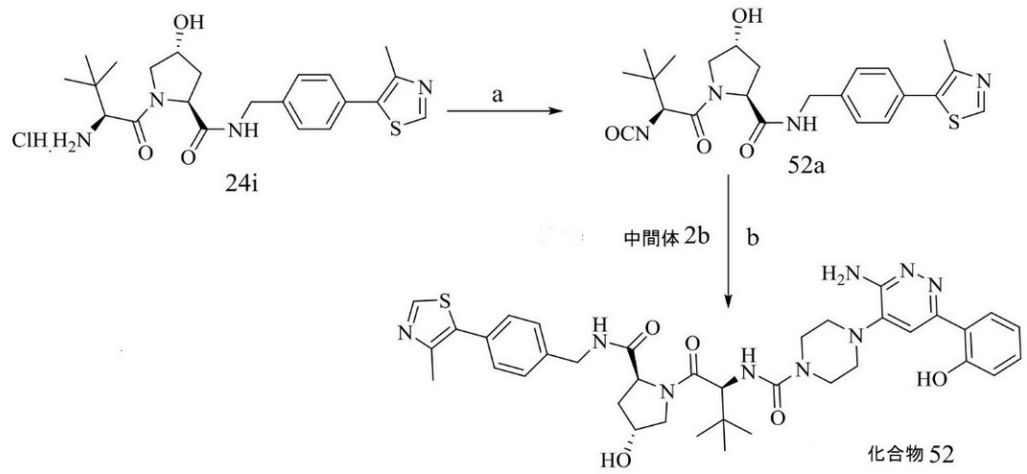
，２Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．１９（ｂｓ，２Ｈ），５．０（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｂｓ，１Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４５－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ：７５５．４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５６４】

実施例ＶＩＩ：４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）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）ピペラジン－１－カルボキサミド（化合物５２）の合成

【０５６５】

【化１２５】



条件：ａ）トリホスゲン、Ｅｔ$_3$Ｎ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、５ｈ；ｂ）Ｅｔ$_3$Ｎ、ＤＣＭ、ＲＴ、１６ｈ。

【０５６６】

工程ａ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－イソシアネート－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（５２ａ）の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（２４ｉ）（０．１ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶かした溶液に、トリエチルアミン（０．１ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ）、続いてＤＣＭに溶かしたトリホスゲン（０．０６３ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を液滴で添加した。室温で５時間撹拌を継続した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物に対し何のワークアップ（ｗｏｒｋｕｐ）を行うことなく次の工程に直接使用した。

【０５６７】

工程ｂ：４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチ

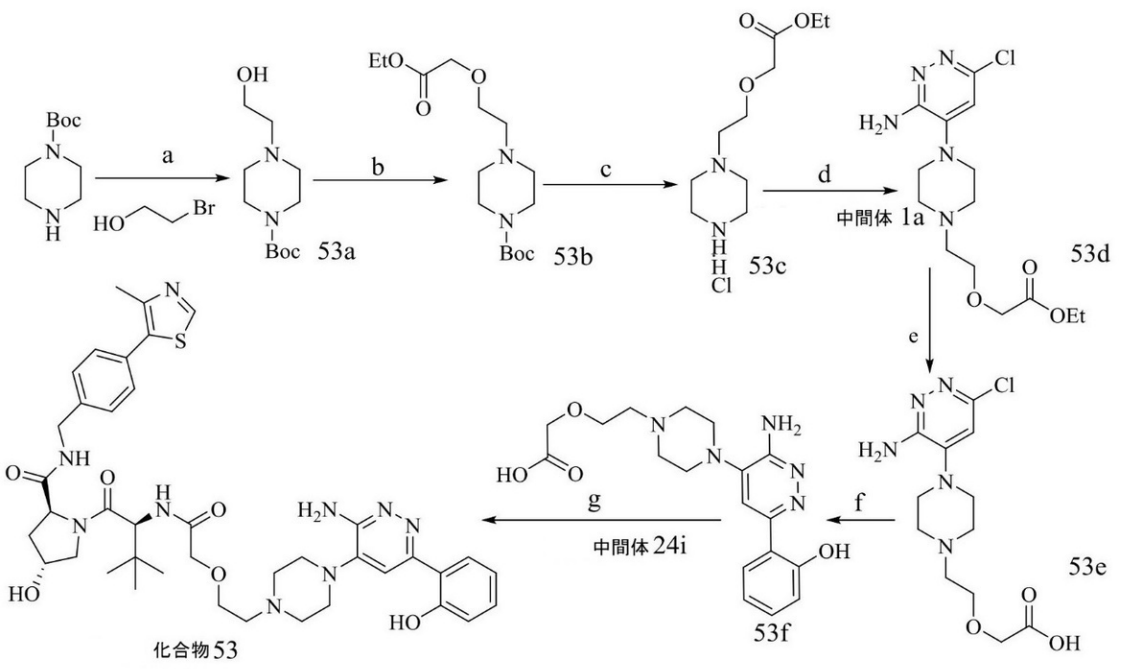
ル－１－オキソブタン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド（化合物５２）の合成
２－（６－アミノ－５－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）フェノール塩酸塩（２ｂ、０．０５ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をＤＣＭに溶かした溶液に、トリエチルアミン（０．１３ｍＬ、０．９６ｍｍｏｌ）、次いで上記で調製した（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－イソシアネート－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（０．１１ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を液滴で添加した。室温で１６時間撹拌を継続した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を氷水に注ぎ、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２５ｍＬ）とブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした７％ＭｅＯＨを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、茶色固形物として表題化合物（０．０１ｇ、８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１４．１８（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｓ，４Ｈ），７．２４－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．３５（ｂｓ，２Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．２５（ｍ，４Ｈ），４．２６－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｂｓ，４Ｈ），３．０６（ｂｓ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｂｓ，１Ｈ），１．９２（ｂｓ，１Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ：７２８．４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５６８】

実施例ＶＩＩＩ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）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－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物５３）の合成

【０５６９】

【化１２６】



条件：ａ）Ｅｔ$_{3}$Ｎ、ＡＣＮ、９０℃、１６ｈ；ｂ）ブロモエチルアセテート、ＮａＨ、

ＴＨＦ、０℃－ＲＴ、２４ｈ；ｃ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ；ｄ）ＤＩＰＥＡ、ＡＣＮ、９０℃、４８ｈ；ｅ）ＬｉＯＨ．H_2O、ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：H_2O、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｆ）（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2：ＤＣＭ（１：１）、K_2CO_3、１，４－ジオキサン：水（５：２）、Ｍ．Ｗ、１２０℃、１ｈ；ｇ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１８ｈ。

【０５７０】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５３ａ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１０．０ｇ、５５．５５ｍｍｏｌ）および２－ブロモエタン－１－オール（１０．０ｇ、８３．３３ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（１００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でトリエチルアミン（２３．０ｍＬ、１６６．６５ｍｍｏｌ）を添加した。窒素雰囲気の下、反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５００ｍＬ）とブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで表題化合物（６．００ｇ、４８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　４．３８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），２．３７－２．３２（ｍ，６Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２３１．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０５７１】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２－エトキシ－２－オキソエトキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５３ｂ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４．５０ｇ、１９．５６ｍｍｏｌ）をＴＨＦに溶かした撹拌溶液に、室温でＮａＨ（５５～６０％、２．５１ｇ、５８．６８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を同じ温度で３０分間撹拌し、これにブロモエチルアセテート（６．５３ｍＬ、５８．６８ｍｍｏｌ）を液滴で添加した。室温で４８時間撹拌を継続した。反応混合物を砕いた氷に注ぎ、酢酸エチル（５×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５００ｍＬ）とブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてｎ－ヘキサンに溶かした５０％ＥｔＯＡＣを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（１．５ｇ、２９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　４．０９－４．１６（ｍ，４Ｈ），３．５９－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｓ，１Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，５Ｈ），２．４０－２．３２（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．２５－１．１８（ｍ，３Ｈ），ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３１７．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０５７２】

工程ｃ：２－（２－（ピペラジン－１－イル）エトキシ）塩酸アセテート（５３ｃ）の合成

出発材料としてｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２－エトキシ－２－オキソエトキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１ｆ$_1$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２１７．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０５７３】

工程ｄ：エチル２－（２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）アセテート（５３ｄ）の合成

出発材料としてエチル２－（２－（ピペラジン－１－イル）エトキシ）塩酸アセテートおよび４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミンを使用して、５１ｃの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：１８％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３４４．８（Ｍ＋１）$^+$。

【０５７４】

工程ｅ：２－（２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）酢酸（５３ｅ）の合成
エチル２－（２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）アセテートを使用して、５１ｅの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：７３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ６．９２（ｓ，１Ｈ），６．１４（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），３．０７（ｂｓ，３Ｈ），２．８３（ｂｓ，４Ｈ），２．７４（ｂｓ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３１６．０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５７５】

工程ｆ：２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）酢酸（５３ｆ）の合成
出発材料として２－（２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）酢酸を使用して、５１ｄの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：３４％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３７３．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５７６】

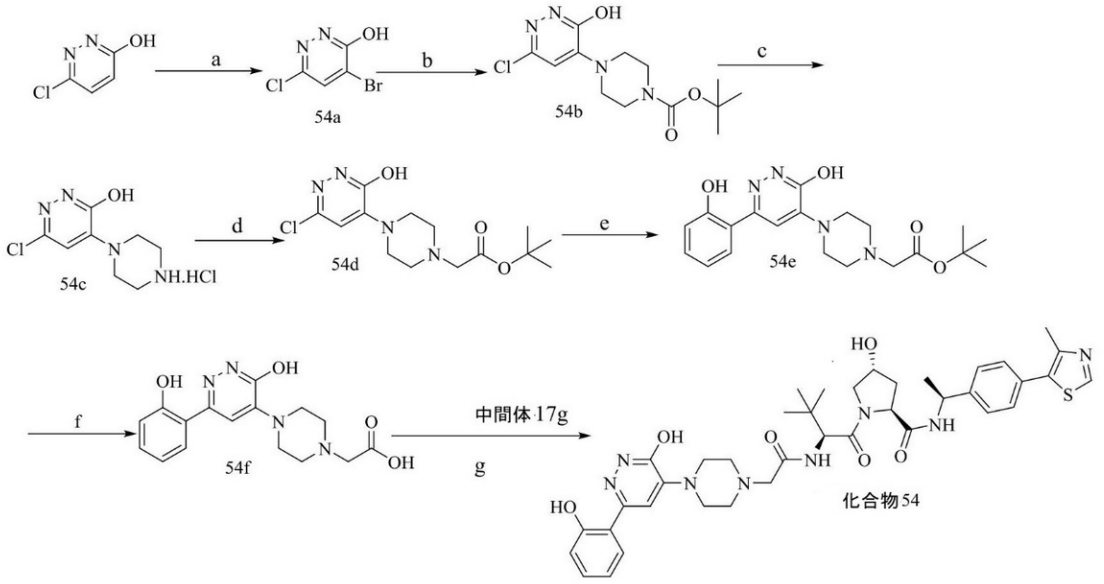
工程ｇ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物５３）
出発材料として２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）酢酸および（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：５３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：ｄ １４．２１（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，６Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．１９（ｓ，２Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５８－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．６６－３．６０（ｍ，５Ｈ），３．１７－３．１０（ｍ，５Ｈ），２．６７－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，１Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ：７８６．４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５７７】

実施例ＩＸ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－ヒドロキシ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－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）－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）の合成

【０５７８】

【化１２７】



条件：ａ）ＫＢｒ、ＫＯＡｃ、$Ｂｒ_2$、$Ｈ_2Ｏ$、１００℃、２ｈ；ｂ）ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート、$Ｋ_2ＣＯ_3$、ＤＭＦ、９０℃、１６ｈ；ｃ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｄ）ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、６０℃、１６ｈ；ｅ）（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$．ＤＣＭ、$Ｋ_2ＣＯ_3$、ジオキサン：水（５：２）、封管、１２０℃、１ｈ；ｆ）ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｇ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０５７９】

工程ａ：４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－オール（５４ａ）の合成

６－クロロピリダジン－３－オール（４．００ｇ、３１．００ｍｍｏｌ）を$Ｈ_2Ｏ$（４０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、$Ｈ_2Ｏ$（４０ｍＬ）に溶かしたＫＢｒ（１１．０６ｇ、９３．０２ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（４．５０ｇ、４６．５ｍｍｏｌ）、次いで臭素（４．７４ｍＬ、９３．０２ｍｍｏｌ）を液滴で添加した。１００℃で２時間撹拌を継続した。反応の進み具合をＴＬＣによりモニタリングした。反応混合物を室温に冷まし、得られた固形物を濾過して水（５０ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥させることで表題化合物（４．０ｇ、６２．２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ１３．５２（ｓ、１Ｈ）、８．１９（ｓ、１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２１０．９（Ｍ＋１）$^+$。

【０５８０】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロ－３－ヒドロキシピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５４ｂ）の合成

出発材料として４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－オールを使用して、中間体１ｂの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：６６％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３１５．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０５８１】

工程ｃ：６－クロロ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－オール塩酸塩（５４ｃ）の合成

出発材料としてｔｅｒｔ－ブチル４－（６－クロロ－３－ヒドロキシピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１ｃの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９４％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２１５．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０５８２】

工程ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（６－クロロ－３－ヒドロキシピリダジン－４－イ

ル）ピペラジン－１－イル）アセテート（５４ｄ）の合成
出発材料として６－クロロ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－オール塩酸塩を使用して、中間体１ｄの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：７４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１２．６８（ｓ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），３．５３（ｓ，４Ｈ），３．０６（ｓ，２Ｈ），２．６０－２．５８（ｍ，４Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３２９．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５８３】
工程ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－ヒドロキシ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテート（５４ｅ）の合成
出発材料としてｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（６－クロロ－３－ヒドロキシピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテートを使用して、中間体１ｅの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：８３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１２．７８（ｓ，１Ｈ），１０．８１（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１．５Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．９０－６．８７（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，４Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３８７．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５８４】
工程ｆ：２－（４－（３－ヒドロキシ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（５４ｆ）の合成
出発材料としてｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－ヒドロキシ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテートを使用して、中間体１ｆ$_{1}$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１２．９６（ｂｓ，１Ｈ），１０．８１（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．９７－６８（ｍ，２Ｈ），５．２６－５．１８（ｍ，２Ｈ），４．５４－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，４Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３１．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５８５】
工程ｇ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－ヒドロキシ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－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）－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）の合成
出発材料として２－（４－（３－ヒドロキシ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸および（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：１７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：ｄ　１２．８１（ｓ，１Ｈ），１０．８１（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２７－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．９２－６．８９（ｍ，２Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｓ，１Ｈ），３．６３－３．５１（ｍ，６Ｈ），３．１５－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ：７５７．１（Ｍ＋１）

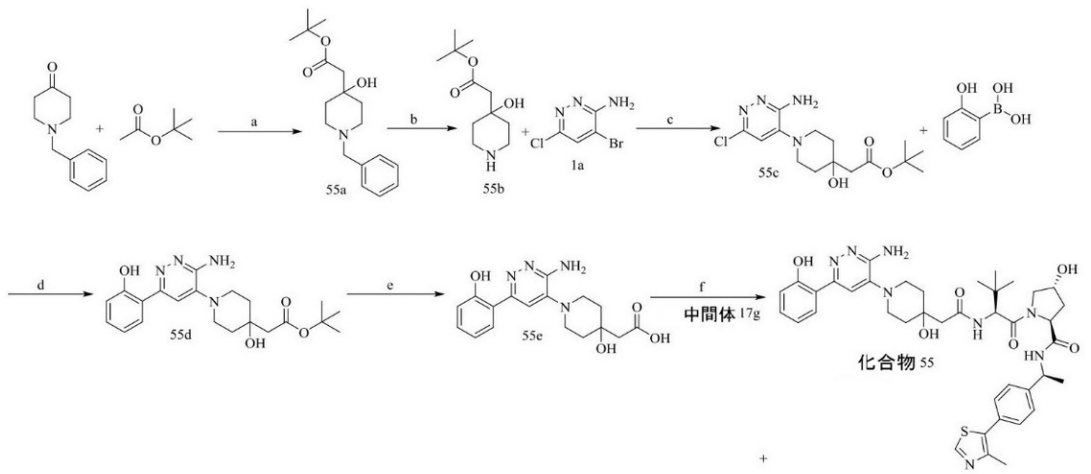
+。

【０５８６】

実施例Ｘ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－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５５）の合成

【０５８７】

【化１２８】



【０５８８】

条件：ａ）２Ｍ　ＬＤＡ、ＴＨＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｂ）１０％Ｐｄ／Ｃ、メタノール、H_2ガス、ＲＴ－１６ｈ；ｃ）ＤＩＰＥＡ、ＡＣＮ、９０℃－１６ｈ；ｄ）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2：ＤＣＭ（１：１）、K_2CO_3、ジオキサン：水（５：２）、ＭＷ、１ｈ、；ｆ）ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０５８９】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－ベンジル－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート（５５ａ）の合成

　ｔｅｒｔ－ブチルアセテート（１０．０ｇ、５２．８４ｍｍｏｌ）を二首ＲＢ中のＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、－７８℃でＴＨＦ（６３．４０ｍｍｏｌ、３１．７０ｍＬ）に溶かした２Ｍ　ＬＤＡを液滴で添加し、０℃で３０分間撹拌し、次いでＴＨＦに溶かした１－ベンジルピペリジン－４－オン（６．４０ｍｍｏｌ、８．６０ｍＬ）を－７８℃で２０分間かけて液滴で添加し、同じ温度で１時間撹拌した後に室温にして、室温で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（１００ｍＬ）とブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした８０％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（４．０ｇ、２５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　７．３５－７．２３（ｍ，５Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ），２．７５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５８－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｓ，２Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３０６．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０５９０】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート（５５ｂ）の合成

　１０％Ｐｄ／Ｃ（１．２５ｇ）をメタノール（４０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、ｔｅ

ｒｔ－ブチル２－（１－ベンジル－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート（４．０ｇ、１３．１１ｍｍｏｌ）を添加し、真空で脱気し、N_2ガスで洗い流し、水素雰囲気の下（６０ｐｓｉ）、反応を室温で１６時間行った。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をセライトに通して濾過した。濾液を濃縮することで表題化合物（２．７０ｇ、９５％）得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ４．４９－４．２３（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．６０（ｍ，２Ｈ）２．４５－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｓ，２Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ２１６．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０５９１】

工程ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート（５５ｃ）の合成

４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（１．０ｇ、４．８０ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（２０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート）（１．５５ｇ、７．２１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．８８ｍＬ、４．８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を密封管中で９０℃で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（１００ｍＬ）とブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした８５％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（０．６０ｇ、３６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ６．８６（ｓ，１Ｈ），６．０２（ｓ，２Ｈ），４．５６（ｓ，１Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，２Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３４３．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０５９２】

工程ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテート（５５ｄ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテートを使用して、中間体$1e_1$－$1e_{12}$の合成に使用したスズキカップリングの基本手順を使用して標題化合物を合成した（収率：４３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １４．２９（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．１８（ｓ，２Ｈ），４．５８（ｓ，１Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｓ，２Ｈ），１．９８－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ４０１．４５（Ｍ＋１）$^+$。

【０５９３】

工程ｅ：２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）酢酸（５５ｅ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）アセテートを使用して、中間体$1f_1$－$1f_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD）：δ ７．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．９２（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．２１（ｍ，２Ｈ），２

．４５（ｓ，２Ｈ），１．９２－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７９（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３４５．０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５９４】

工程ｅ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－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５５）の合成

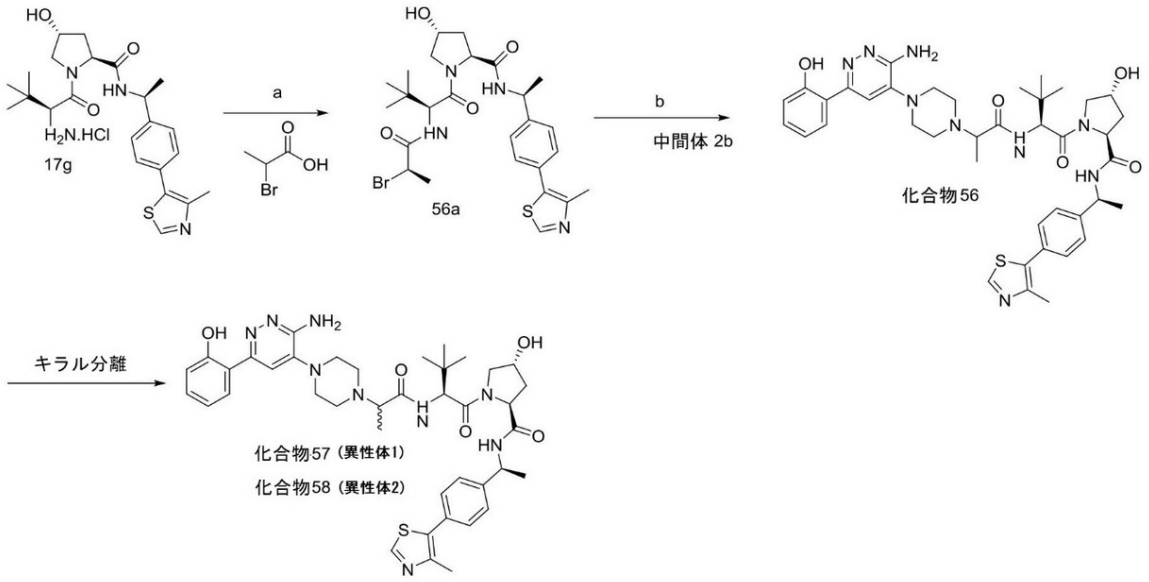
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：２１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１４．２０（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．８９－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．２１（ｓ，２Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｓ，１Ｈ），４．９５－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｓ，１Ｈ），４．０１－４．００（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．０５－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６６（ｍ，６Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７７１．４０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０５９５】

実施例ＸＩ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）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５６、５７、５８）の合成

【０５９６】

【化１２９】



条件：ａ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｂ）ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ＲＴ－５０℃－８ｈ。

【０５９７】
工程ａ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－２－ブロモプロパンアミド）－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（５６ａ）の合成
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１７ｇ、０．７ｇ　１．４５ｍｍｏｌ）および２－ブロモプロパン酸（０．１５ｍＬ、１．７４ｍｍｏｌ）をＤＭＦに溶かした撹拌溶液に、０℃でＤＩＰＥＡ（１．０６ｍＬ、５．８０ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（０．８２ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を冷水（２０ｍＬ）でクエンチした。沈殿した固形物を濾過し、真空下で乾燥させることで粗製化合物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした５％メタノールを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により粗製化合物を精製して、表題化合物（０．３０ｇ、３５．６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．８８－８．８５（ｍ，１Ｈ），８．６４－８．６２（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，２Ｈ），５．４９－５．４０（ｍ，１Ｈ），５．１２－５．１１（ｍ，１Ｈ），３７０－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．４１（ｍ，６Ｈ），２．１０－２．０（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．３８－（ｍ，２Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ），０．８５（ｓ，３Ｈ），ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５７９．０（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０５９８】
工程ｂ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）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５６）の合成
２－（６－アミノ－５－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）フェノール塩酸塩（２ｂ、０．２０ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を二首丸底フラスコ中のＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、０℃でＤＩＰＥＡ（０．３５ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）および（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－２－ブロモプロパンアミド）－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（５６ａ、０．３５ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２４時間撹拌し、次いで５０℃でさらに８時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２０ｍＬ）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした５％メタノールを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、固形物として表題化合物（５０ｍｇ、１０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１４．２２（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），６．２３（ｂｓ，２Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．２９（ｂｓ，１Ｈ），３．６０（ｂｓ，２Ｈ），３．２０－３．１３（ｍ，５Ｈ），２．７１－２．６６（ｍ，４Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｓ，２Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ：７７０．４（Ｍ＋１）$^{+}$。化

合物５６の異性体をキラルＨＰＬＣ方法により分離することで、化合物５７（異性体１）および化合物５８（異性体２）を得た。

【０５９９】

異性体１：（化合物５７）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１４．２１（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．２３（ｓ，２Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９１－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．２９（ｓ，１Ｈ），３．６７－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．０９（ｍ，４Ｈ），２．７１－２．６６（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．３４（ｍ，３Ｈ），１．１４－１．１３（ｍ，４Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ：７７０．４（Ｍ＋１）$^{+}$；（収率：１％）。

【０６００】

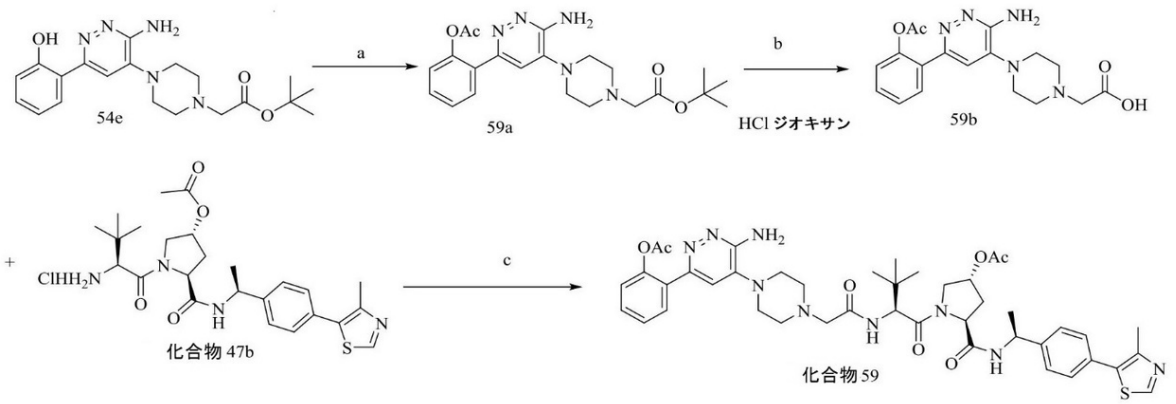
異性体２：（化合物５８）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１４．２２（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．２５（ｓ，２Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．２９（ｓ，１Ｈ），３．６３－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．３０－２．７７（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７７０．１（Ｍ＋１）$^{+}$；（収率：１６％）。

【０６０１】

実施例ＸＩＩ：２－（５－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－アセトキシ－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）－６－アミノピリダジン－３－イル）酢酸フェニル（化合物５９）の合成

【０６０２】

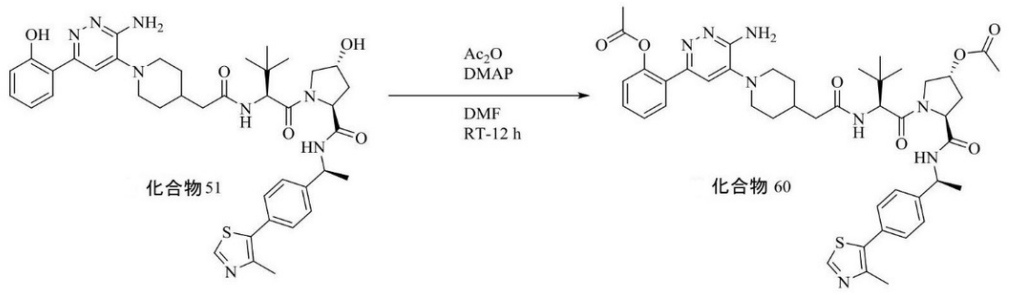
【化１３０】



条件：ａ）無水酢酸、ＤＭＡＰ、ＤＭＦ、ＲＴ－１６ｈ；ｂ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、ＲＴ－１６ｈ；ｃ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

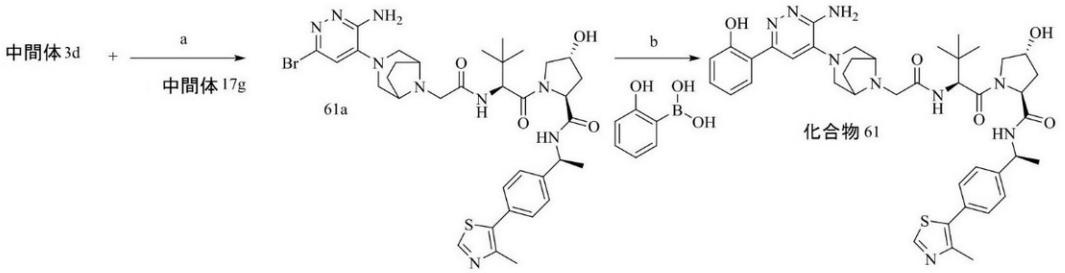
【０６０３】
工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（６－（２－アセトキシフェニル）－３－アミノピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテート（化合物５９ａ）の合成
ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテート（０．５ｇ、１．２９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、ＤＭＡＰ（０．１６ｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、次いで室温でAc_2O（０．２ｍＬ、１．９４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌し、反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチして、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２０ｍＬ）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした５％ＭｅＯＨを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、茶色の固形物として表題化合物（０．０６５ｇ、１１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．７０（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．０３（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），２．９８（ｓ，４Ｈ），２．７２－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ４２８．６（Ｍ＋１）$^+$。
【０６０４】
工程ｂ：２－（４－（６－（２－アセトキシフェニル）－３－アミノピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（５９ｂ）の合成
出発材料としてｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（６－（２－アセトキシフェニル）－３－アミノピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテートを使用して、１ｃの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３７２．０（Ｍ＋１）$^+$。
【０６０５】
工程ｃ：２－（５－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－アセトキシ－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）－６－アミノピリダジン－３－イル）酢酸フェニル（化合物５９）の合成
出発材料として（３Ｒ，５Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（（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－３－イル塩酸アセテートを使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。収率：１０％ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．９１（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．２８（ｍ，６Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．０２（ｓ，２Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ），４．８４－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．９６（ｍ，５Ｈ），２．６９（ｓ，４Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），１．９４－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．７１－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２９（ｍ，３Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ８４０．４（Ｍ＋１）$^+$；（収率：１０％）。
【０６０６】
実施例ＸＩＩＩ：２－（５－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－アセトキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）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）－６－アミノピリダジン－３－イル）酢酸フェニル（化合物６０）の合成

【０６０７】
【化１３１】



条件：ａ）無水酢酸、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＡＰ、ＤＭＦ、ＲＴ－１２ｈ。
【０６０８】
工程ａ：２－（５－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－アセトキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）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）－６－アミノピリダジン－３－イル）酢酸フェニル（化合物６０）の合成
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）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－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（０．２２ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、ＤＭＡＰ（８ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（０．１６ｍＬ、０．８７ｍｍｏｌ）、次いで室温でAc_2O（０．２９ｍＬ、０．８７ｍｍｏｌ）を添加し、１２時間撹拌し続けて、反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２０ｍＬ）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした５％ＭｅＯＨを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、茶色の固形物として表題化合物（２０ｍｇ、９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．９８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），５．９６（ｓ，２Ｈ），５．１９（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．７１（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．２４（ｍ，４Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．９８－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．６８－１．４８（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ８３９．４（Ｍ＋１）$^+$。
【０６０９】
実施例ＸＩＶ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－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６１）の合成
【０６１０】

【化１３２】



条件：ａ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１８ｈ；ｂ）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2：ＤＣＭ（１：１）、２Ｍ K_2CO_3溶液、１，４－ジオキサン、ＭＷ、１２０℃、１ｈ。

【０６１１】

工程ａ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（３－（３－アミノ－６－ブロモピリダジン－４－イル）－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（６１ａ）の合成

２－（３－（３－アミノ－６－ブロモピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）酢酸を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：３２％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７７０．２（Ｍ＋２）$^+$。

【０６１２】

工程ｂ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－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６１）の合成

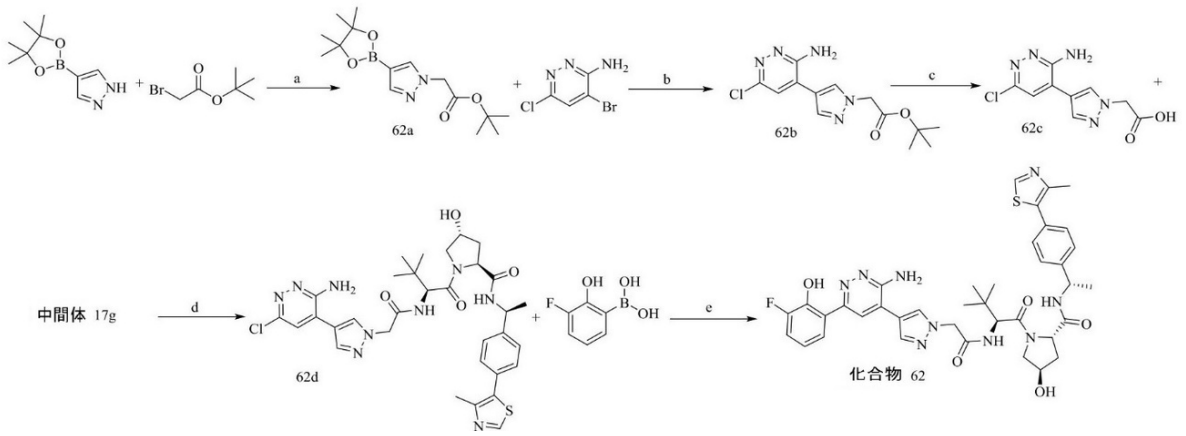
（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸を使用して、中間体１ｅ$_1$－１ｅ$_{12}$の合成に使用したスズキカップリングの基本手順により表題化合物を合成した（収率：５％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１４．１９（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．３３（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８８（ｍ，２Ｈ），５．９３（ｓ，２Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｓ，１Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），３０７－３．０１（ｍ，６Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ　ｍｅｒｇｅｄ　ｉｎ　ＤＭＳＯ），２．１０－１．８０（ｍ，６Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７８２．４（Ｍ＋１）$^+$。

【０６１３】

実施例ＸＶ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－（３－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－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６２）の合成

【０６１４】

【化１３３】



条件：ａ）エチルブロモアセテート、K_2CO_3、アセトン、６５℃、１６ｈ；ｂ）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2：ＤＣＭ（１：１）、２Ｍ K_2CO_3溶液、１，４－ジオキサン、ＭＷ、１２０℃－１ｈ；ｃ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｄ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１８ｈ；ｅ）（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2：ＤＣＭ（１：１）、２Ｍ K_2CO_3溶液、１，４－ジオキサン、ＭＷ、１２０℃－１ｈ。

【０６１５】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート（６２ａ）の合成

４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１．０ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）を二首ＲＢ中のアセトン（１０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でK_2CO_3（０．８５ｇ、６．１８ｍｍｏｌ）、次いでｔｅｒｔ－ブチルブロモアセテート（１．２０ｇｍ、６．１８ｍｍｏｌ）を添加し、６５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を真空蒸発させることで残留物を得て、これを水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５０ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした５０％酢酸エチルを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によりこの粗製生成物を精製することで、表題化合物（０．２７ｇ、１８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．９１（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），４．９５（ｓ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｓ，１２Ｈ）。

【０６１６】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセテート（６２ｂ）の合成

６２ａを使用して、中間体$1e_1$－$1e_{12}$の合成に使用したスズキカップリングの基本手順により表題化合物を合成した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．３９（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），６．３５（ｓ，２Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３１０．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０６１７】

工程ｃ：２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸（６２ｃ）の合成

６２ｂを使用して、中間体$1f_1$－$1f_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．４３（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），５．０４（ｓ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ２５４．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０６１８】

工程ｄ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－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６２ｄ）の合成

２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，４Ｈ），６．３２（ｓ，２Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．９６－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，１Ｈ），３．６２－３．５３（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６８０．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６１９】

工程ｅ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－（３－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－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６２の合成

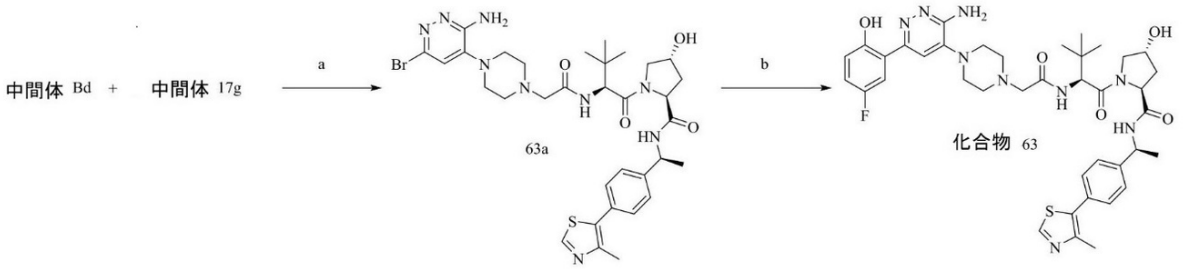
３－フルオロ－２－ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して、１ｅ$_{1}$－１ｅ$_{12}$の合成に使用したスズキカップリングの基本手順により表題化合物を合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１４．４０（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２９－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），６．５５（ｓ，２Ｈ），５．１２（ｓ，１Ｈ），５．０１（ｓ，２Ｈ），４．９７－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｓ，１Ｈ），３．６３－３．５４（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．０５－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７５６．３（Ｍ＋１）$^{+}$（収率：１８％）。

【０６２０】

実施例ＸＶＩ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－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６３）の合成

【０６２１】

【化１３４】



条件：ａ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１８ｈ；ｂ）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＤＣＭ、２Ｍ　Ｋ$_2$ＣＯ$_3$溶液、１，４－ジオキサン、Ｍ．Ｗ、１２０℃、１ｈ。

【０６２２】

工程ａ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－ブロモピリダジン－４－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（６３ａ）の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　８．９０（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．１４（ｂｓ，２Ｈ），５．２２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，１Ｈ），３．７４－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．６９（ｍ，４Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．２５－１．２０（ｍ，３Ｈ），０．８０（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７４２．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０６２３】

工程ｂ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－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６３）の合成

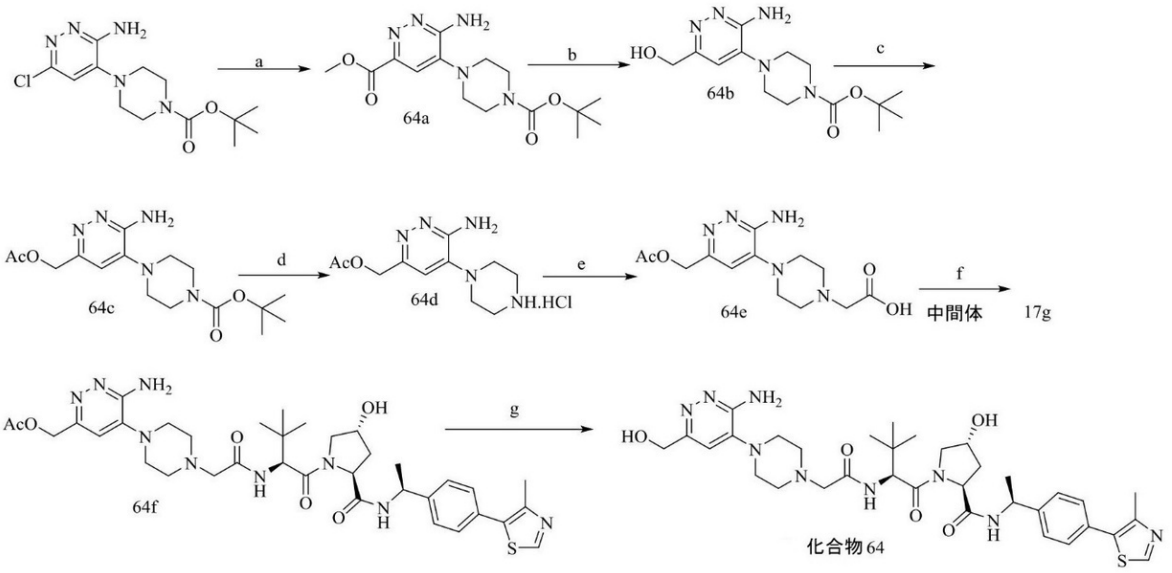
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－ブロモピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドを使用して、中間体１ｅ$_1$－１ｅ$_{12}$の合成に使用したスズキカップリングの基本手順により表題化合物を合成した（収率：５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１４．０９（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，４Ｈ），７．１０－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８７（ｍ，１Ｈ），６．３７（ｓ，２Ｈ），５．１４（ｓ，１Ｈ），４．９０－４．８７（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．２９（ｓ，１Ｈ），３．５９－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，５Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７７４．３（Ｍ＋１）$^+$。

【０６２４】

実施例ＸＶＩＩ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－（ヒドロキシメチル）ピリダジン－４－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６４）の合成

【０６２５】

【化１３５】



条件：ａ）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$：ＤＣＭ（１：１）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、ＴＥＡ、ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ（１：１）、ＣＯガス、ｓｔｅｅｌ　ｂｏｍｂ　ｖｅｓｓｅｌ、８０℃－７日；ｂ）ＬｉＡｌＨ$_4$、ＴＨＦ、０℃－ＲＴ－１ｈ；ｃ）ピリジン、無水酢酸、１００℃－２ｈ；ｄ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ－１６ｈ；ｅ）ｔｅｒ．ブチルブロモアセテート、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ－６０℃－１６、ｉｉ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０－１６℃－ＲＴ；ｆ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃、ＲＴ－１８ｈ；ｇ）ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ、ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ、ＲＴ－１６ｈ。

【０６２６】

工程ａ：メチル６－アミノ－５－（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（６４ａ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５．０ｇ、１５．９７ｍｍｏｌ）をｓｔｅｅｌ　ｂｏｍｂ　ｖｅｓｓａｌ中のＭｅＯＨとＥｔＯＡｃ（１：１）（１００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（０．３５ｇ、１．５９ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$：ＤＣＭ（１：１）（１．３０ｇ、１．５９ｍｍｏｌ）、次いでＴＥＡ（６．９１ｍＬ、４７．９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をＮ$_2$ガスでパージし、反応物を１００ｐｓｉのＣＯガス雰囲気の下８０℃で７日間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈して濾過し、濾液を水（１００ｍＬ）とブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、分離した有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮し、溶離液としてＤＣＭに溶かした５％ＭｅＯＨを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により精製することで、表題化合物（３．０ｇ、５６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　７．２９（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．５１－３．５０（ｍ，４Ｈ），２．９１－２．８８（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３８．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０６２７】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－（ヒドロキシメチル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６４ｂ）の合成

メチル６－アミノ－５－（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（１．０ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）を二首ＲＢ中のＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、０℃で５分間、ＴＨＦ（９ｍＬ、８．９０ｍｍｏｌ）に溶かした１Ｍ　ＬｉＡｌＨ$_4$溶液を液滴で添加し、次いで室温で１時間撹拌し

た。次いで反応混合物を冷たい飽和Na_2SO_4溶液でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５０ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした５０％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（０．５ｇ、５５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　６．８８（ｓ，１Ｈ），５．８６（ｓ，２Ｈ），５．２４－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５０－３．４８（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．８０（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３１０．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０６２８】

工程ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（アセトキシメチル）－３－アミノピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６４ｃ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－（ヒドロキシメチル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．６１ｍｍｏｌ）を二首ＲＢ中のピリジン（５ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温で無水酢酸（０．４ｍＬ、４．８５ｍｍｏｌ）を添加し、１００℃で２時間撹拌した。次いで反応混合物を冷水でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５０ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした６０％酢酸エチルを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）カラムクロマトグラフィーにより残留物を精製することで、表題化合物（０．５ｇ、８３％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　６．９０（ｓ，１Ｈ），６．１６（ｓ，２Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），３．５２－３．５０（ｍ，４Ｈ），２．９８－２．８９（ｍ，４Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５２．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０６２９】

工程ｄ：２－（４－（６－（アセトキシメチル）－３－アミノピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（６４ｄ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（アセトキシメチル）－３－アミノピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１ｃの合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２５２．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０６３０】

工程ｅ：２－（４－（６－（アセトキシメチル）－３－アミノピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（６４ｅ）の合成

（６－アミノ－５－（ピペラジン－１－イル）ピペラジン－３－イル）メチル塩酸アセテートおよびｔｅｒｔ－ブチルアセテートを使用して、中間体１ｄおよび中間体$1f_1$－$11f_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３１０．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０６３１】

工程ｆ：（６－アミノ－５－（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）ピリダジン－３－イル）メチルアセテート（６４ｆ）の合成

（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７３６．４（Ｍ＋１）$^+$。

【０６３２】

工程ｇ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－（ヒドロキシメチル）ピリダジン－４－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６４）の合成

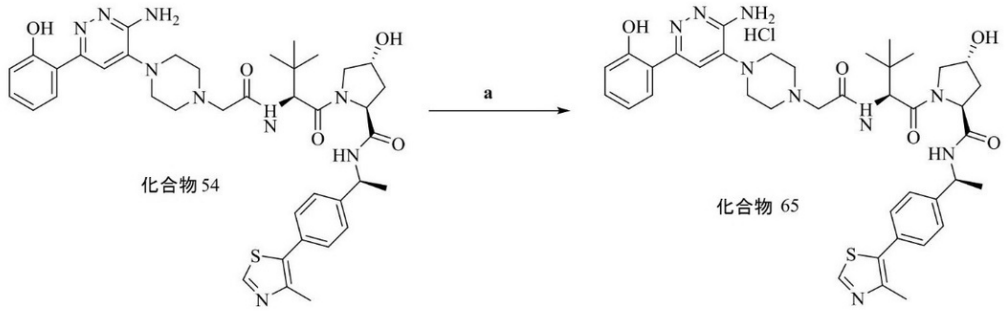
（６－アミノ－５－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）メチルアセテートを使用して、中間体３ｄの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：１０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，４Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），５．７８（ｓ，２Ｈ），５．２５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，１Ｈ），４．９０－４．８７（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４１（ｍ，４Ｈ），４．２８（ｓ，１Ｈ），３．５８（ｓ，２Ｈ），３．１８－３．００（ｍ，６Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１０－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９９（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６９２．２（Ｍ－１）＋。

【０６３３】

実施例ＸＶＩＩＩ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－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－カルボキサミド塩酸塩（化合物６５）の合成

【０６３４】

【化１３６】



条件：ａ）２Ｍ　ＨＣｌ溶液、乾燥ＴＨＦ、ＲＴ－１６ｈ。

【０６３５】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（アセトキシメチル）－３－アミノピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（化合物６５）の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－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（０．３０ｇ、０．３９６ｍｍｏｌ）を二首ＲＢ中の乾燥ＴＨＦ（１．５ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でジエチルエーテルに溶かした２Ｍ　ＨＣｌ（１．９８ｍＬ、３．９６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。次いで反応混合物をエーテルで希釈し、Ｎ$_{2}$ガス雰囲気の下で濾過した。得られた固形物を真空下で十分に乾燥することで表題化合物（０．２７ｇ、８６％）を得た、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９３（ｓ

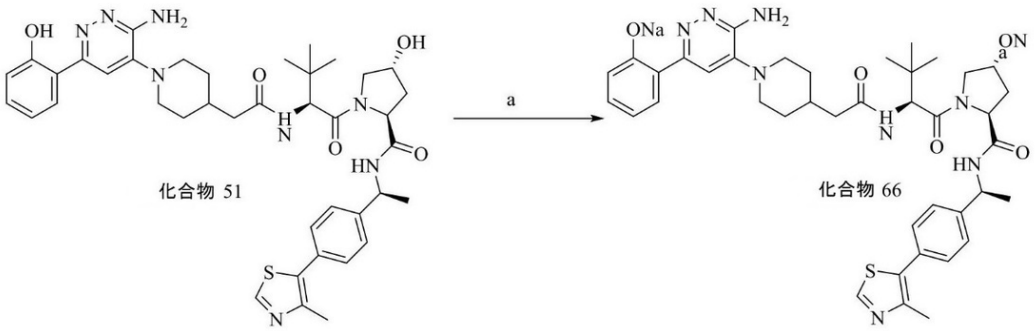
，１Ｈ），８．５１（ｂｓ，１Ｈ），８．１３（ｂｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３９（ｍ，５Ｈ），７．１０－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９５（ｍ，１Ｈ），４．９７－４．９０（ｍ，２Ｈ），４．７２－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．０５－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．６０（ｍ，６Ｈ），３．５８（ｂｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０３－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７５７．０５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６３６】

実施例ＸＩＸ：ナトリウム（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（３－アミノ－６－（２－オキシドフェニル）ピリダジン－４－イル）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）－５－（（（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－３－オレアート（化合物６６）の合成

【０６３７】

【化１３７】



条件：ａ）２Ｍ　ＮａＯＨ溶液、ＭｅＯＨ、ＲＴ－１６ｈ。

【０６３８】

工程ａ：ナトリウム（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（３－アミノ－６－（２－オキシドフェニル）ピリダジン－４－イル）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）－５－（（（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－３－オレアート（化合物６６）の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）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（０．１ｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）を二首ＲＢ中のＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温で２ＭＮａＯＨ水溶液（２．０当量）を添加し、室温で１６時間撹拌した。次いで反応物を真空下で蒸発させることで残留物を得て、これをＤＣＭで洗浄し、固形物から濾過し、得られた固形物を真空下で乾燥させることで表題化合物（０．０８０ｇ、７６％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，６Ｈ），６．７３－６．６８（ｍ，１Ｈ），６．１８－６．１６（ｍ，１Ｈ），５．９４－５．７６（ｍ，１Ｈ），４．９３－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｓ，２Ｈ），３．３１－３．２９（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．５０（ｍ，４Ｈ　ｍｅｒｇｅｄ　ｉｎ　ＤＭＳＯ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．０１－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６８（ｍ，２Ｈ）

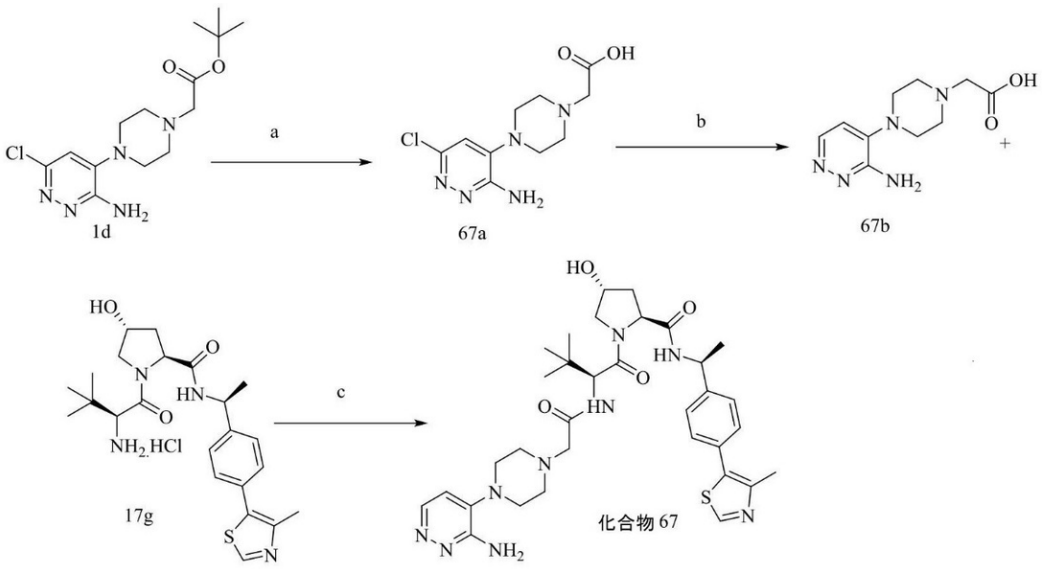
，１．４４－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７５５．４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６３９】

実施例ＸＸ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノピリダジン－４－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６７）

【０６４０】

【化１３８】



条件：ａ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ－１６ｈ；ｂ）Ｐｄ／Ｃ、ＭｅＯＨ、H_2ガス、６０ｐｓｉ、ＲＴ、１６ｈ；ｃ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０６４１】

工程ａ：２－（４－（３－アミノピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（６７ａ）の合成

　ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノエートを使用して、中間体１ｆ$_1$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２７２．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６４２】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテート（６７ｄ）の合成

　ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテート（０．１５ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）をメタノール（５ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（３５ｍｇ）を添加した。水素雰囲気（６０ｐｓｉ）の下室温で１６時間、反応を実行した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をセライトに通して濾過した。濾液を濃縮することで表題化合物（１００ｍｇ、７５％）得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２３８．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６４３】

工程ｃ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（３－アミノピリダジン－４－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６７）の合成

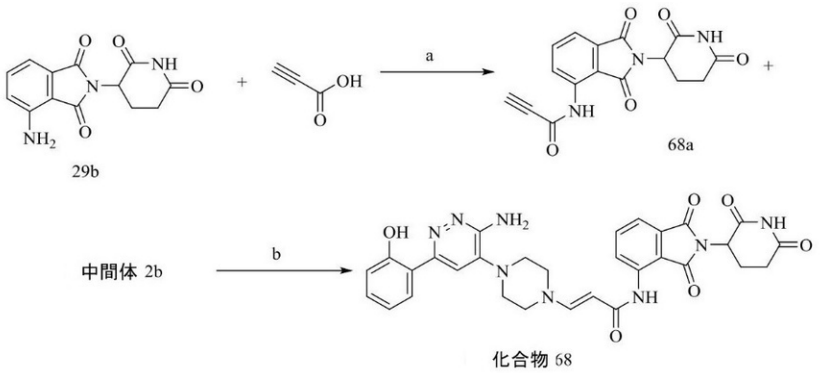
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：１４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９７（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．４３（ｍ，４Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８１（ｓ，２Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｓ，１Ｈ），３．６２－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），３．０２－３．００（ｍ，４Ｈ），２．６８－２．６３（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　６６４．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６４４】

実施例ＸＸＩ：（Ｅ）－３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペラジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アクリルアミド（化合物６８）の合成

【０６４５】

【化１３９】



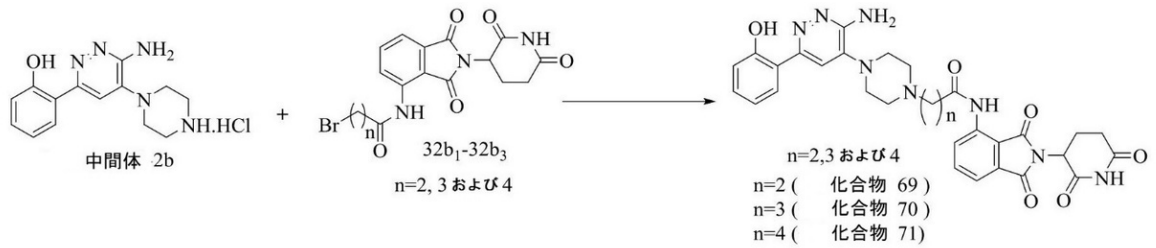
条件：ａ）２９ｂ、プロピオール酸、ＤＣＭ、ＲＴ、１６ｈ；ｂ）中間体２ｂ、ＤＭＦ、ＲＴ、１６ｈ。

【０６４６】

工程ａ：Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）プロピオールアミド（６８ａ）の合成

４－アミノ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．０当量）をＤＣＭ（１０ｖｏｌ．）に溶かした撹拌溶液に、室温でプロピオール酸（１．５０当量）を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機質層を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮することで残留物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした１～２％ＭｅＯＨを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により残留物を精製することで、表題化合物（６８ａ、収率：５５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１１．１４（ｓ，１Ｈ），１０．４４（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－５．１０（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｓ，１Ｈ），２．９０－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．０４（ｍ，１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３２４．０（Ｍ－１）。

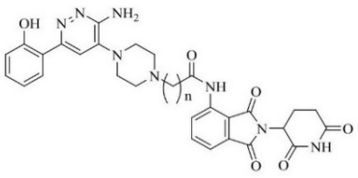
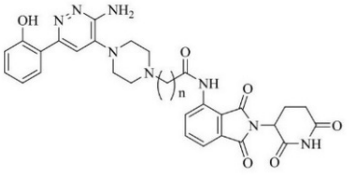
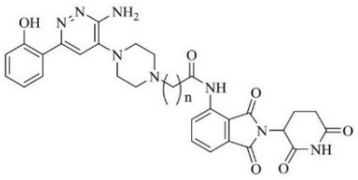
【０６４７】
工程ｂ：（Ｅ）－３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アクリルアミド（化合物６８）の合成
６８ａ（０．０２５ｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）を二首ＲＢ中のＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温で中間体２ｂ（０．０２３ｇｍ、０．０７６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５０ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶離液としてヘキサンに溶かした５０％酢酸エチルを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）によりこの粗製生成物を精製することで、表題化合物（０．０１２ｇ、２６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １４．１４（ｓ，１Ｈ），１１．１（ｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．４２（ｓ，２Ｈ），５．２０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｄｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．５２（ｍ，４Ｈ），３．１４－３．１３（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０６（ｍ，１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ５９７．６０（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０６４８】
実施例ＸＸＩＩ：化合物６９、７０、７１の合成
【０６４９】
【化１４０】



条件：ａ）K_2CO_3、ＡＣＮ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。
【０６５０】
工程ａ：ＣＲＢＮ中間体の様々な置換による２－（６－アミノ－５－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－イル）フェノール塩酸塩のカップリングの基本手順
中間体２ｂ（１．０当量）をＡＣＮ（１０ｖｏｌ．）に溶かした撹拌溶液に、０℃でK_2CO_3（３．０当量）を添加し、次いでＣＲＢＮ（３２ｂ$_1$－３２ｂ$_3$）ハロゲン化アルキル（１．５０当量）の様々な置換を行い、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（５０ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物（６９、７０、７１）を得た（収率：６．８～３７％）。
【０６５１】

【表２７】

表 27:

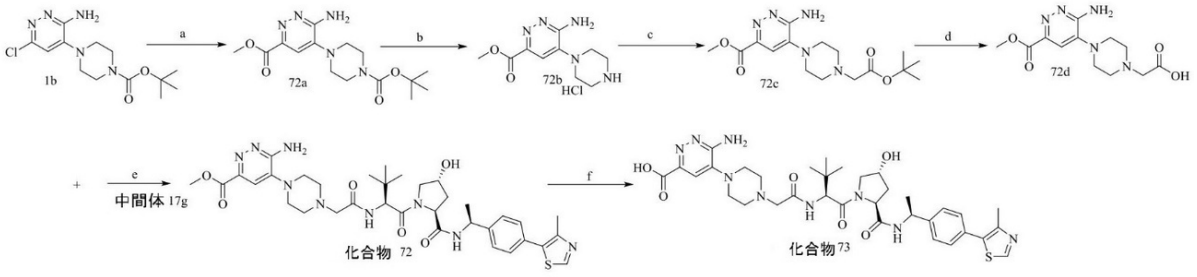
構造	特徴化データ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
 n=2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.28 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 4H), 2.79-2.67 (m, 8H), 2.50-2.41 (m, 3H), 2.07-2.02 (m, 1H); LC-MS: m/z 599.2 $(M+1)^+$. (収率 : 6.8 %).
 n=3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.20 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 15.6 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 5.16-5.12 (m, 1H), 3.16-2.93 (m, 7H), 2.59-2.51 (m, 7H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 2H); LC-MS: m/z 613.2 $(M+1)^+$. (収率: 19 %).
 n=4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.22 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90–6.86 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 5.13 (dd, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 12.8 Hz, 1H), 3.25–3.10 (m, 4H), 2.67–2.65 (m, 4H), 2.45-2.38 (m, 4H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.70–1.66 (m, 3H), 1.56–1.54 (m, 3H); LC-MS: m/z 627.15 $(M+1)^+$. (収率: 37 %).

【０６５２】

実施例ＸＸＩＩＩ：メチル６－アミノ－５－（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）ピリダジン－３－カルボキシレート（化合物７２）の合成

【０６５３】

【化１４１】



【０６５４】

条件：ａ）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$：ＤＣＭ（１：１）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、ＴＥＡ、ＭｅＯＨおよびＥｔＯＡｃ（１：１）、ＣＯガス、１００ｐｓｉ、８０℃－７日；ｂ）ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ－１６；ｃ）ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ＲＴ－１６ｈ；ｄ）ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ－１６；ｅ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ＲＴ－１６ｈ；ｆ）ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ、ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ、ＲＴ－１６ｈ。

【０６５５】

工程ａ：メチル６－アミノ－５－（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（７２ａ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５．０ｇ、１５．９７ｍｍｏｌ）をｓｔｅｅｌ　ｂｏｍｂ　ｖｅｓｓｅｌ中のＭｅＯＨとＥｔＯＡｃ（１：１）（１００ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（０．３５ｇ、１．５９ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$：ＤＣＭ（１：１）（１．３０ｇ、１．５９ｍｍｏｌ）、次いでＴＥＡ（６．９１ｍＬ、４７．９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をＮ$_2$ガスでパージし、反応物を１００ｐｓｉのＣＯガス雰囲気の下８０℃で７日間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈して濾過し、濾液を水（１００ｍＬ）とブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、分離した有機質層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮し、溶離液としてＤＣＭに溶かした５％ＭｅＯＨを使用してＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により精製することで、表題化合物（３．０ｇ、５６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　７．２９（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．５１－３．５０（ｍ，４Ｈ），２．９１－２．８８（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３８．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０６５６】

工程ｂ：メチル６－アミノ－５－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキシレート（７２ｂ）の合成

６－アミノ－５－（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－カルボキシレートを使用して、中間体１ｆ$_1$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２３８．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０６５７】

工程ｃ：メチル６－アミノ－５－（４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキシレート（７２ｃ）の合成

メチル６－アミノ－５－（ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキシレート塩酸塩を使用して、中間体１ｄの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：６３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　７．２７（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），２．９６－２．９０（ｍ，４Ｈ），２．７１－２．７０（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５２．１０（Ｍ＋１）$^+$。

【０６５８】
工程ｄ：２－（４－（３－アミノ－６－（メトキシカルボニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（７２ｄ）の合成
６－アミノ－５－（４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキシレートを使用して、中間体１ｆ$_{1}$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：８５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１０．６（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｂｓ，２Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），４．０８－４．０２（ｍ，４Ｈ），３．９３－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２９６．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６５９】
工程ｅ：メチル６－アミノ－５－（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）ピリダジン－３－カルボキシレート（化合物７２）の合成
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：１７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９７（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，４Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ．，１Ｈ），４．４２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｂｓ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，６Ｈ），２．８８－２．８２（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．００（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７２２．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

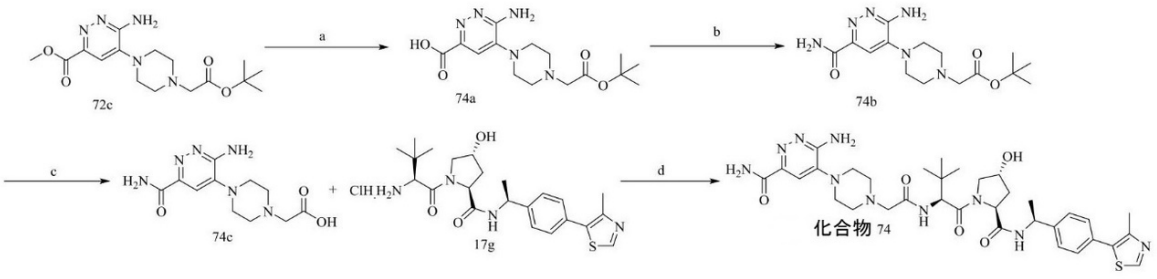
【０６６０】
工程ｆ：６－アミノ－５－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボン酸（化合物７３）の合成
（メチル６－アミノ－５－（４－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキシレートを使用して、中間体３ｄの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：７０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９７（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．２７（ｓ，２Ｈ），５．１１（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４３－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．０３（ｓ，１Ｈ），３．６２－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．０１（ｍ，７Ｈ），２．７３－２．５２（ｍ，３Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７０８．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６６１】

実施例ＸＸＩＶ：６－アミノ－５－（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）ピリダジン－３－カルボキサミド（化合物７４）の合成

【０６６２】

【化１４２】



条件：ａ）ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ、ＴＨＦ：ＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ、ＲＴ－１６ｈ；ｂ）ＮＨ$_4$Ｃｌ、ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ＲＴ－１６ｈ；ｃ）ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ、１６；ｄ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ＲＴ－１６ｈ。

【０６６３】

工程ａ：６－アミノ－５－（４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボン酸（７４ａ）の合成

６－アミノ－５－（４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキシレートを使用して、中間体３ｄの合成に使用したメチルエステルまたはエチルエステルの加水分解の基本手順により表題化合物を合成した（収率：９０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３８．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０６６４】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－カルバモイルピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテート（７４ｂ）の合成

６－アミノ－５－（４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボン酸（０．２ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）およびＮＨ$_4$Ｃｌ（０．０８ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．１３ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、次いでＤＩＰＥＡ（０．１５７ｍＬ、０．９２ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１６時間撹拌を継続した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２０ｍＬ）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした６％ＭｅＯＨを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により粗製生成物を精製することで、表題化合物（０．０３０ｇ、３９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３７．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０６６５】

工程ｃ：２－（４－（３－アミノ－６－カルバモイルピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（７４ｃ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－カルバモイルピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテートを使用して、１ｆ$_1$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２８１．００（Ｍ＋１）$^+$。

【０６６６】

工程ｄ：６－アミノ－５－（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）ピリダジン－３－カルボキサミド（化合物７４）の合成

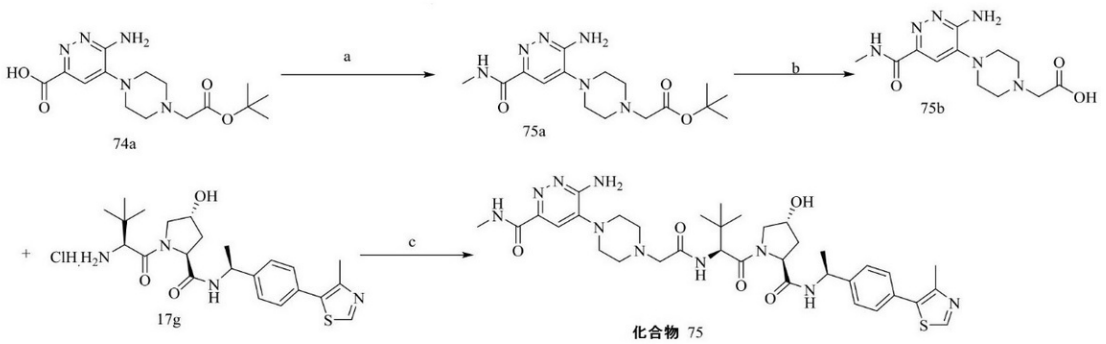
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：２８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ８．９７（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３３（ｍ，６Ｈ），６．４３（ｓ，２Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｓ，１Ｈ），３．６０－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．０３（ｍ，６Ｈ），２．７０－２．６７（ｍ，４Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ７０５．２５（Ｍ－１）。

【０６６７】

実施例ＸＸＶ：６－アミノ－５－（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）－Ｎ－メチルピリダジン－３－カルボキサミド（化合物７５）の合成

【０６６８】

【化１４３】



条件：ａ）メチルアミンＮＣｌ、ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ＲＴ－１６ｈ；ｂ）ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ－１６；ｃ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ＲＴ－１６ｈ。

【０６６９】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミン－６－（メチルカルバモイル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテート（７５ａ）の合成

６－アミノ－５－（４－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボン酸（７４ａ）（０．２ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）およびメチルアミンＨＣｌ（０．０６０ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．３３ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）、次いでＤＩＰＥＡ（０．６１ｍＬ、２．６３ｍｍｏｌ）を液滴で添加した。室温で１６時間撹拌を継続した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機質層を水（２０ｍＬ）とブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮するこ

とで粗製生成物を得て、溶離液としてＤＣＭに溶かした６％ＭｅＯＨを用いてＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）により粗製生成物を精製することで、表題化合物（０．１５ｇ、７５％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５１．０５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６７０】

工程ｂ：２－（４－（３－アミノ－６－（メチルカルバモイル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（７５ｂ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（３－アミノ－６－（メチルカルバモイル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセテートを使用して、１ｆ$_{1}$－１ｆ$_{12}$の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した（収率：９０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．８８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｂｓ，２Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），２．８８－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．７９－２．７２（ｍ，４Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２９５．０（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０６７１】

工程ｃ：６－アミノ－５－（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）－Ｎ－メチルピリダジン－３－カルボキサミド（化合物７５）の合成

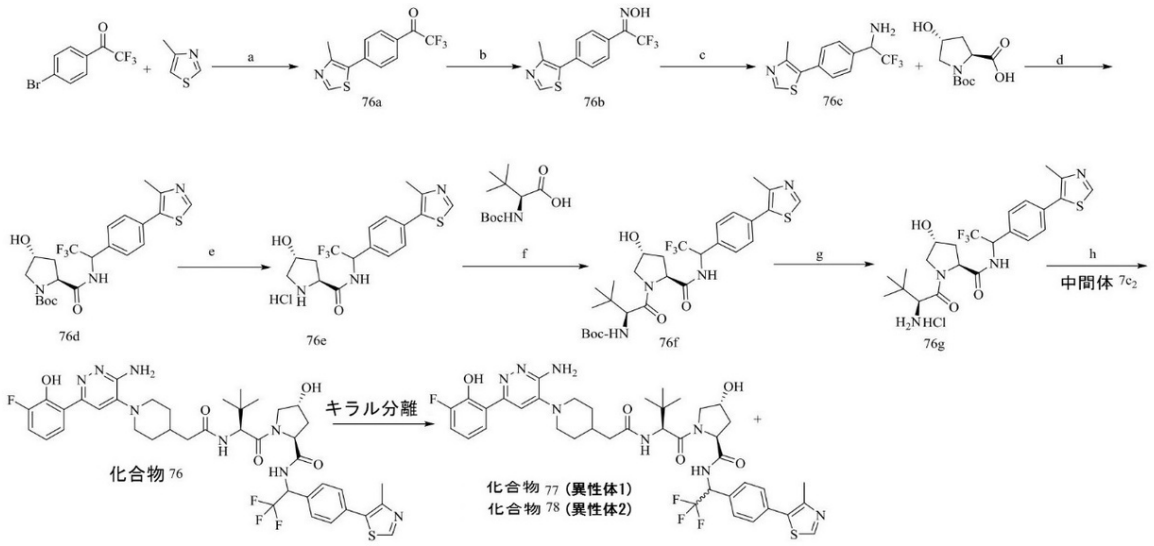
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ），８．７１－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），６．４５（ｓ，２Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．２８（ｓ，１Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０４－３．００（ｍ，４Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．７２－２．６８（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７２１．３５（Ｍ＋１）$^{+}$；（収率：２０％）。

【０６７２】

実施例ＸＸＶＩ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（３－アミノ－６－（３－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）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－（２，２，２－トリフルオロ－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、７７、７８）の合成

【０６７３】

【化１４４】



条件：ａ）Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、ＫＯＡｃ、ＤＭＦ、１２０℃、１６ｈ；ｂ）ＮＨ$_2$ＯＨ．ＨＣｌ、ピリジン、１００℃、１６ｈ；ｃ）ＡｃＯＨ、Ｚｎ　Ｄｕｓｔ、エタノール、９０℃－１６ｈ；ｄ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｅ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン；ｆ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ；ｇ）１，４－ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ、１，４－ジオキサン、０℃－ＲＴ－１６ｈ；ｈ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、０℃－ＲＴ、１６ｈ。

【０６７４】

工程ａ：２，２，２－トリフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１－オン（７６ａ）の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－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－カルボキサミドを使用して、中間体１７ｂの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：７０％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．８４－７．８１（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ）。

【０６７５】

工程ｂ：（Ｅ）－２，２，２－トリフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１－オンオキシム（７６ｂ）の合成

２，２，２－トリフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１－オン（１．５０ｇ、５．５ｍｍｏｌ）をピリジン（２０ｍＬ）に溶かした溶液に、室温でＮＨ$_2$ＯＨ．ＨＣｌ（０．７６ｇ、１１ｍｍｏｌ）を添加し、１００℃で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を室温にして氷冷水へ注いだ。生じた固形物を濾過し、過剰量の水で洗浄し、真空下で乾燥させることで表題化合物（１．２０ｇ、７５．９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　１２．９０（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２８７．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０６７６】

工程ｃ：２，２，２－トリフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１－アミン（７６ｃ）の合成

（Ｅ）－２，２，２－トリフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１－オンオキシム（１．２０ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）をエタノール（２０ｍＬ）に溶かした撹拌溶液に、室温でＡｃＯＨ（１．２ｍＬ）およびＺｎ　Ｄｕｓｔ（０．８２ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。

反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、溶媒を減圧下で蒸発させることで残留物を得て、これをＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解してセライトに通して濾過し、濾液を３ＮＮａＯＨ水溶液で洗浄し、分離した有機質層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮することで表題化合物（０．８０ｇ、８２．５％）を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　９．０５（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５７－７．５２（ｍ，２Ｈ），５．９１－５．８０（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ）。

【０６７７】

工程ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（２，２，２－トリフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレート（７６ｄ）の合成

２，２，２－トリフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１－アミンを使用して、中間体$21b_1$－$21b_7$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：５５．５％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４８６．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０６７８】

工程ｅ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（７６ｅ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（２，２，２－トリフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレートを使用して、中間体１７ｅの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：９０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３８６．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０６７９】

工程ｆ：ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（２，２，２－トリフルオロ－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）カルバメート（７６ｆ）の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩を使用して、中間体$21b_1$－$21b_7$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：５１．５％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５９７．２（Ｍ－１）。

【０６８０】

工程ｇ：（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（７６ｇ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（２，２，２－トリフルオロ－（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）カルバメートを使用して、１７ｅの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：８０％）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４９９．２（Ｍ$^+$１）。

【０６８１】

工程ｈ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（３－アミノ－６－（３－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）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－（２，２，２－トリフルオロ－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）の合成

２－（１－（３－アミノ－６－（３－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン

－４－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸（７ｃ２）および７６ｇを使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１５．０５（ｓ，１Ｈ），９．２９－９．２０（ｍ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），７．９６－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．３１－６．２９（ｍ，２Ｈ），５．８８－５．８４（ｍ，１Ｈ），５．１７－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５２（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．８４（ｍ，１１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８２７．３（Ｍ＋１）$^{+}$；（収率：２７．９％）。

【０６８２】

実施例ＸＸＶＩＩ：化合物７７と化合物７８

キラルＨＰＬＣ分離法により化合物７６から化合物７７および７８を得た。

【０６８３】

化合物７７：（異性体－１）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１５．０４（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７０（ｍ，３Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．８０（ｍ，１Ｈ），６．２９（ｓ，２Ｈ），５．８６－５．８１（ｍ，１Ｈ），５．１７－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５２（ｍ，２Ｈ），４．３６（ｂｓ，１Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．４２（ｍ，３Ｈ、ＤＭＳＯに統合），２．３２－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４０（ｍ，２Ｈ），０．８９（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８２７．３（Ｍ＋１）$^{+}$；（収率：２０％）。

【０６８４】

化合物７８：１７２７６（異性体－２）

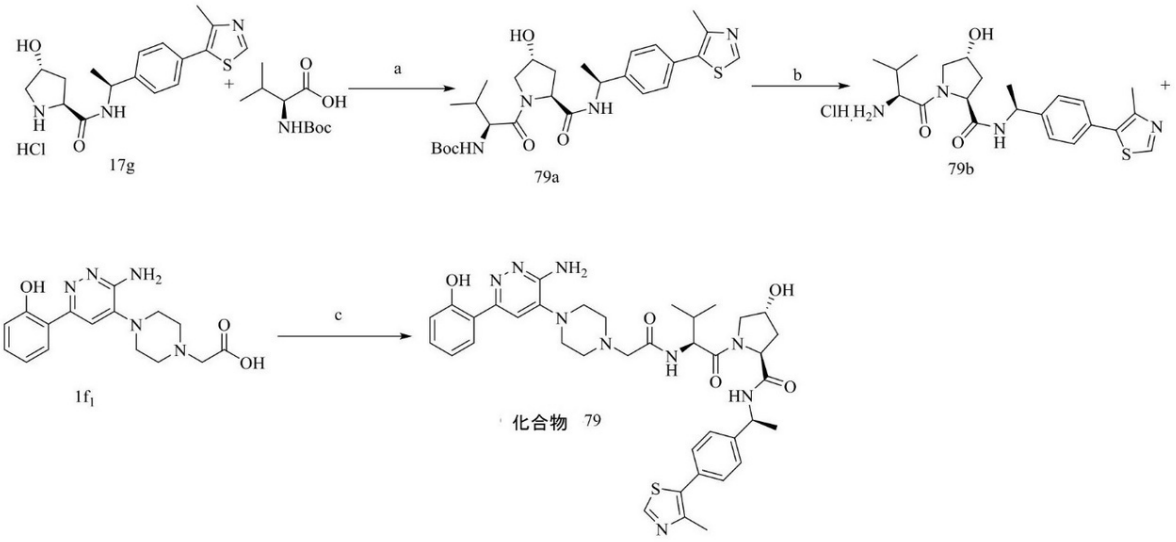
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１５．０４（ｓ，１Ｈ），９．２８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），５．８８－５．８３（ｍ，１Ｈ），５．１３－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．３０（ｂｓ，１Ｈ），３．６４（ｓ，２Ｈ），３．５１－３．４５（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．４４（ｍ，４Ｈ、ＤＭＳＯに統合），２．３２－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．５１（ｍ，３Ｈ），１．５１－１．４５（ｍ，２Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８２７．３（Ｍ＋１）$^{+}$；（収率：３５％）。

【０６８５】

実施例ＸＸＶＩＩＩ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセチル）－Ｌ－バリル）－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７９）の合成

【０６８６】

【化１４５】



条件：ａ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ＲＴ－１６ｈ；ｂ）ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌ、ＤＣＭ、０℃－ＲＴ－１６；ｃ）ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ＲＴ－１６ｈ。

【０６８７】

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（（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－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（７９ａ）の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－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－カルボキサミドを使用して、中間体２１ｂ$_1$－２１ｂ$_7$の合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した（収率：５２．７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １３．８０（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｂｓ，１Ｈ），４．９３－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．３１（ｍ，１２Ｈ），１．２７－１．１７（ｍ，６Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ５３１．３（Ｍ＋１）$^+$。

【０６８８】

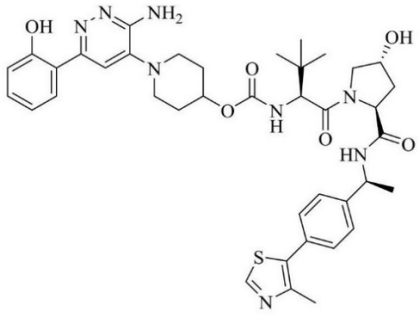
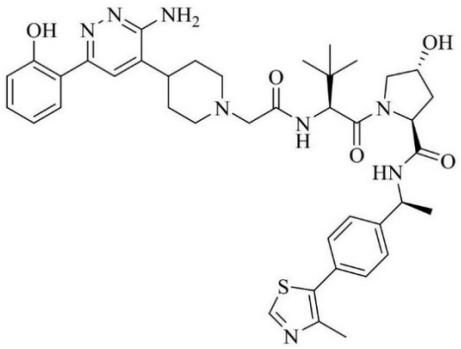
工程ｂ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（Ｌ－バリル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（７９ｂ）の合成

ｔｅｒｔ－ブチル（（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－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートを使用して、中間体１７ｅの合成に使用したのと同じ手順により表題化合物を合成した。（収率：９０％）^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ ９．９８（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５０（ｍ，４Ｈ），５．０４－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｂｓ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．２４（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ４３１．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０６８９】
工程ｃ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセチル）－Ｌ－バリル）－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７９）の合成
２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（１ｆ２）および７９ｂを使用して、化合物１の合成に使用したのと同じ手順により標題化合物を合成した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１４．２０（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｂｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｂｓ，２Ｈ），５．１０（ｓ，１Ｈ），４．９０－４．８７（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．３０（ｂｓ，１Ｈ），３．５９（ｓ，２Ｈ），３．２５－３．０９（ｍ，８Ｈ），２．７３－２．６７（ｍ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｂｓ，１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７４２．４（Ｍ＋１）$^{+}$；（収率：３５％）。
【０６９０】
試薬、試薬の質量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して、実施例Ｉに記載した手順と同様の手順で、以下の表２８に列記した化合物を調製した。
【０６９１】
化合物８３と８４：実施例１と同じ手順に従って得たラセミ混合物のキラル分離により化合物８３および８４を得た。
【０６９２】
化合物の特徴化データを本明細書の以下の表に要約する。（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１７ｇ）を使用して、化合物１および中間体３ｄの合成に使用したのと同じ手順により化合物９２と９５を合成した。
【０６９３】

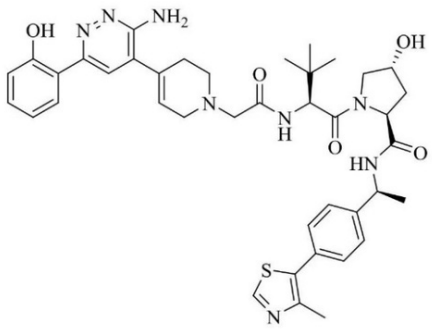
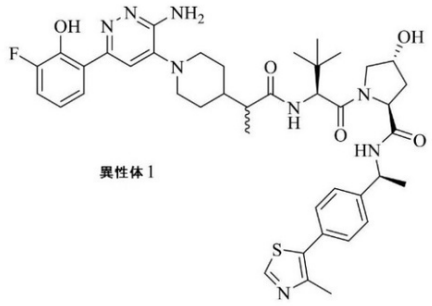
【表２８－１】

表 28:

Comp No.	構造	特徴化データ
80		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.22 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 5.10-5.09 (m, 1H), 4.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.71 (bs, 1H), 4.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (bs, 1H), 4.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.25-1.22 (m, 3H), 0.94 (s, 9H); LC-MS: m/z 757.3 (M+1)$^+$. (収率: 19 %).
81		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 13.86 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.69 (s, 2H), 5.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 3H), 2.50-2.49 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 5H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H);

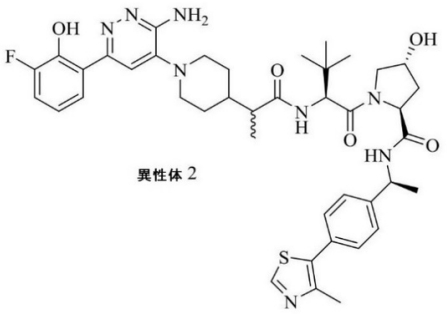
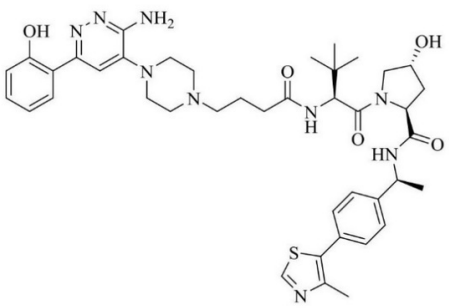
【０６９４】

【表２８－２】

		LC-MS: m/z 755.25 $(M+1)^+$; (収率: 24 %).
82		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.72 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.30 (2H merged with DMSO moisture peak), 3.28-3.15 (m, 4H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.04-2.03 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: m/z 753.3 $(M+1)^+$;(収率: 17 %).
83	 異性体１	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 15.08 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.87-6.75 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.11 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 3H merged in DMSO), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 3H), 1.64-1.46 (m, 3H), 1.37 (d, *J* =

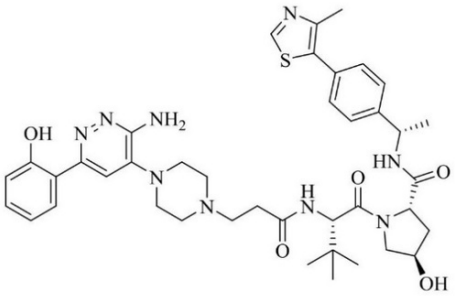
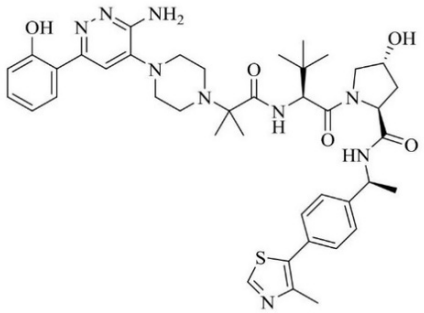
【０６９５】

【表２８－３】

		6.8 Hz, 3H), 0.99-0.81 (m, 14H); LC-MS: m/z 787.25 $(M+1)^+$; (収率: 10 %).
84	 異性体 2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 15.10 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89-7.72 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.42 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.68-3.60 (m, 3H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.67-2.66 (m, 2H), 2.66-2.46 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.79-1.78 (m, 2H), 1.58-1.57 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H); LC-MS: m/z 787.2 $(M+1)^+$; (収率: 10 %).
85		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.23 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.11 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.57 (s, 4H merged in DMSO), 2.35 (s, 3H), 2.29-2.27 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.82-1.60 (m, 3H), 1.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H); LC-MS: m/z 784.4 $(M+1)^+$; (収

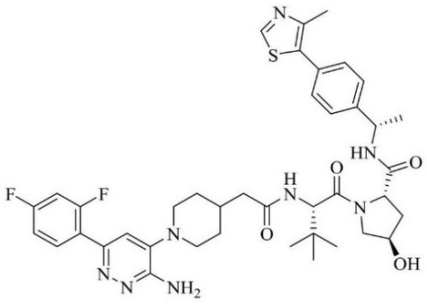
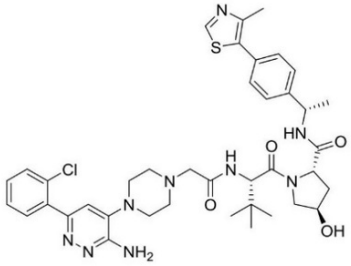
【０６９６】

【表２８－４】

		率：12 %).
86		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.23 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.37-8.33 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 5.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 4H), 2.78-2.60 (m, 6H), 2.45-2.44 (m, 5H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: m/z 770.4 $(M+1)^+$; (収率：24%).
87		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.20 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.59-3.36 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.11 (s, 4H), 0.95 (s, 9H); LC-MS: m/z 784.4 $(M+1)^+$; (収率：

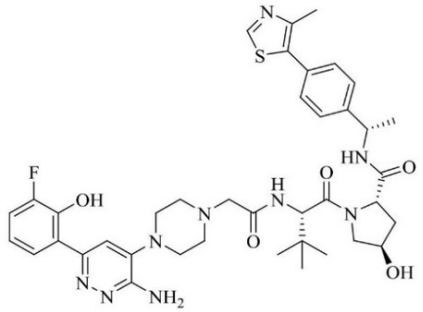
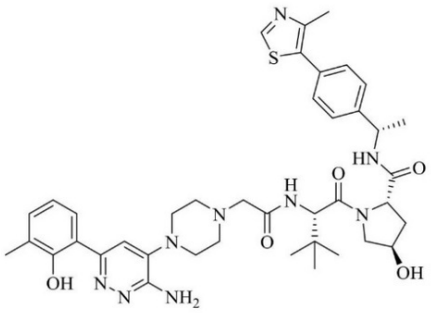
【０６９７】

【表２８－５】

		10 %).
88		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 5H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.27 (bs, 2H), 5.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.41-3.37 (m, 4H), 2.54-2.52 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.16-2.15 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 775.3 $(M+1)^+$; (収率: 54 %).
89		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.93 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.11-5.10 (m, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.59-3.58 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.70-2.66 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.36-1.33 (m, 5H), 0.95 (s, 9H); LC-MS: m/z 774.1 $(M+1)^+$; (収率: 9 %).

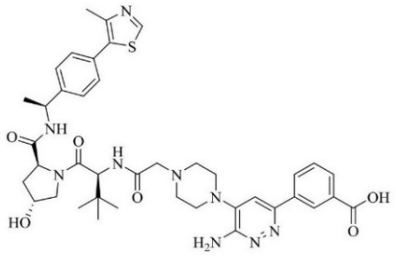
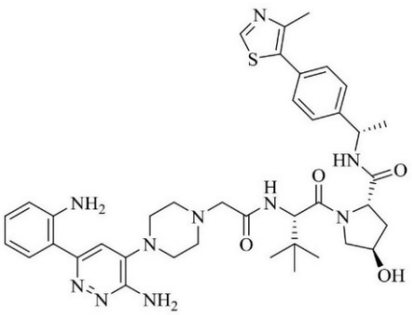
【０６９８】

【表２８－６】

90		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.49 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.82-7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.38 (bs, 2H), 5.12 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 5H), 2.73-2.70 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.78-1.77 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: m/z 774.3 $(M+1)^+$; (収率 : 22 %).
91		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.64 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.15 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 6H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.73-2.72 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06-2.05 (m, 1H), 1.77-1.76 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: m/z 770.3 $(M+1)^+$; (収率: 19.8 %).

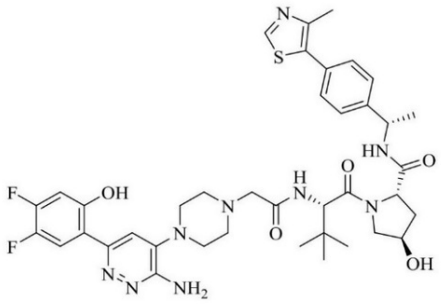
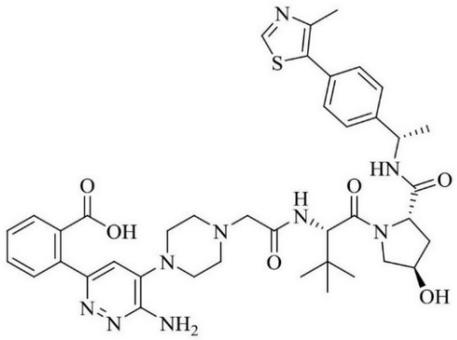
【０６９９】

【表２８－７】

92		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.45-8.20 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 3H), 5.15-4.95 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.48 (bs, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.57-3.56 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.45-3.40 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.00-1.54 (m, 1H), 1.52-1.51 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H); LC-MS: m/z 782.3 (M-1); (収率: 20.4 %).
93		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.61-6.60 (m, 1H), 6.47 (bs, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.59-3.58 (m, 2H), 3.29-3.00 (m, 6H), 2.71-2.51 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: m/z 755.4 $(M+1)^+$; (収率 : 25 %).

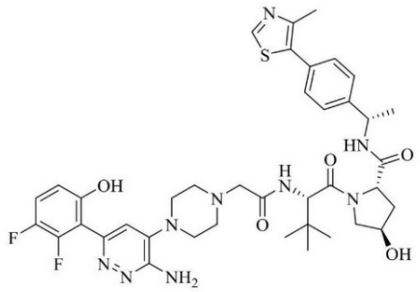
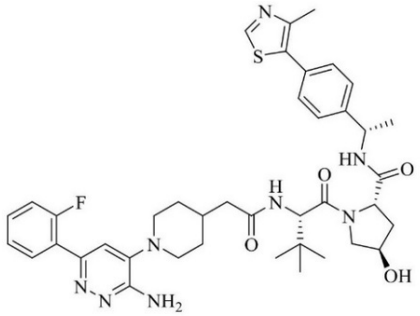
【０７００】

【表２８－８】

94		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.83 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.21-8.15 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.14 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.17-3.01 (m, 6H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.76-1.75 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: m/z 792.3 $(M+1)^+$; (収率 : 14 %).
95		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.77-8.76 (m. 1H), 8.44-8.35 (m, 3H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 5H), 4.92-4.81 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.50-4.48 (m, 2H), 4.34 (bs, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.66-3.65 (m, 1H), 3.17-3.16 (m, 3H), 2.72-2.67 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: m/z 784.3 $(M+1)^+$; (収率: 20.4 %).

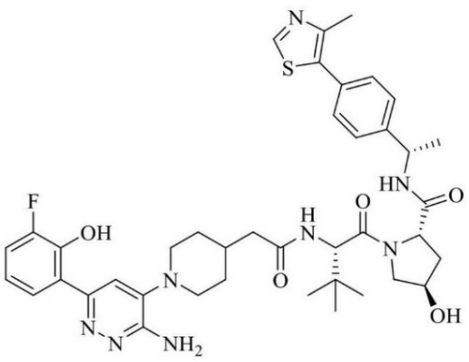
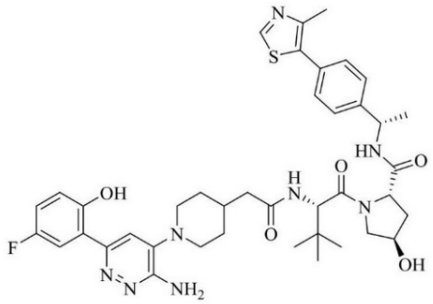
【０７０１】

【表２８－９】

96		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 12.92 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 6H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.14 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 6H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.53-2.52 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H); LC-MS: m/z 792.3 (M+1)$^+$; (収率：11 %).
97		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.08-5.07 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.39-3.31 (m, 3H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H); LC-MS: m/z 757.2 (M+1)$^+$; (収率：9 %).

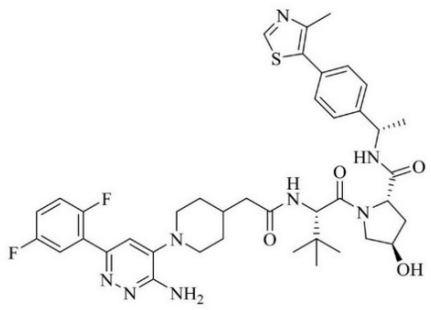
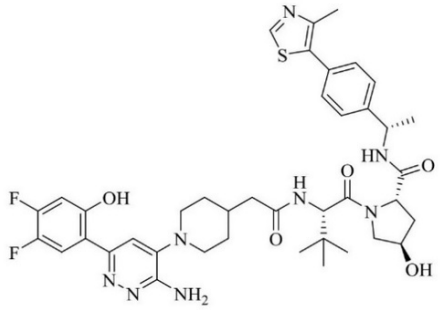
【０７０２】

【表２８－１０】

98		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 15.04 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.30 (bs, 2H), 5.08 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.30 (bs, 1H), 3.62 (bs, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.30 (m, 2H), 2.02-1.80 (m, 6H), 1.50-1.42 (m, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: m/z 773.3 (M+1)$^+$; (収率 : 18 %).
99		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 2.77-2.63 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H); LC-MS: m/z 773.3 (M+1)$^+$; (収率 : 21 %).

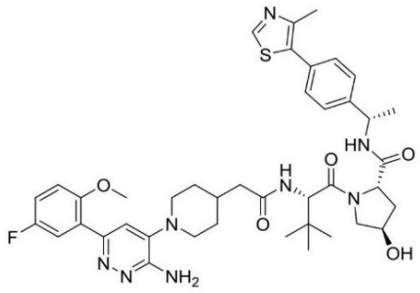
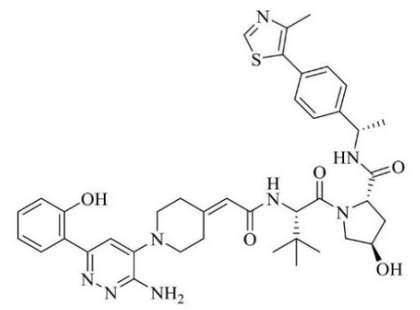
【０７０３】

【表２８－１１】

100		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.44-7.28 (m, 6H), 7.14 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.08-5.07 (m, 1H), 4.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.62-3.61 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.49-2.28 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H); LC-MS: m/z 775.2 $(M+1)^+$; (収率 : 15 %).
101		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.91 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 4H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.12-5.11 (m, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.43-4.42 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.47-2.46 (m, 3H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 3H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H); LC-MS: m/z 791.3 $(M+1)^+$; (収率 : 20 %).

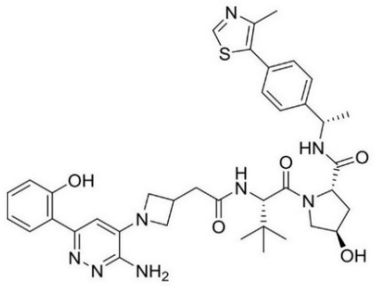
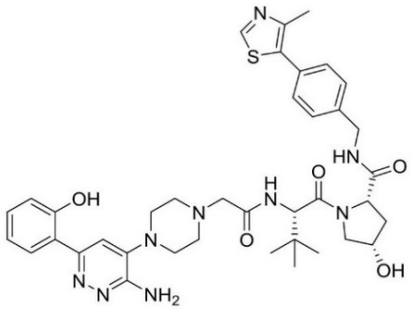
【０７０４】

【表２８－１２】

102		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.98 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.61 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24-2.23 (m, 1H), 2.17–2.16 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 4H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26-1.24 (m, 1H), 0.99 (s, 9H); LC-MS: m/z 787.4 $(M+1)^+$; (収率: 46 %).
103		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.77 (s, 1H), 7.78-7.67 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.84-6.76 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.63-3.47 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.21-2.20 (m, 4H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H); LC-MS: m/z 753.3 $(M+1)^+$; (収率:13.5 %).

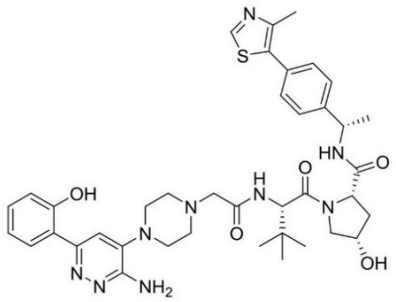
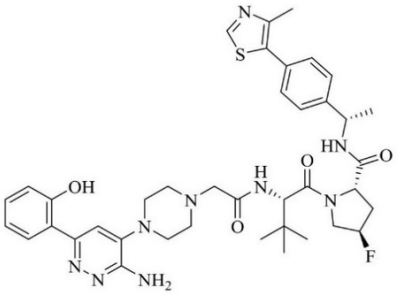
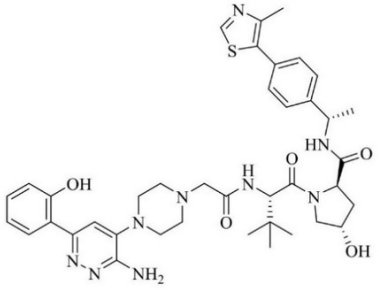
【０７０５】

【表２８－１３】

104		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.25 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 3H), 5.98 (bs, 2H), 5.11 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.42-4.29 (m, 4H), 3.90 (bs, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 5H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H); LC-MS: m/z 727.1 $(M+1)^+$; (収率:13 %).
105		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.65-8.62 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.53-7.39 (m, 5H), 7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 6.26 (bs, 2H), 5.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.50-4.24 (m, 5H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 5H), 2.72-2.67 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 1.76-1.73 (m, 1H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 742.1 $(M+1)^+$; (収率 : 13.5 %).

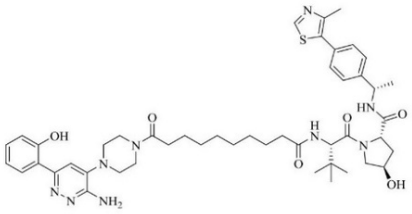
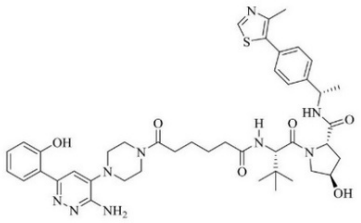
【０７０６】

【表２８－１４】

106		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 5.00 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.01-3.75 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 8H), 2.81-2.79 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H); LC-MS: m/z 756.3 $(M+1)^+$; (収率：25 %).
107		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.26 (bs, 2H), 5.40 (bs, 1H), 5.26 (bs, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.80-3.62 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 6H), 2.73-2.67 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H); LC-MS: m/z 758.4 $(M+1)^+$; (収率: 17 %).
108		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.23 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 5.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.40-

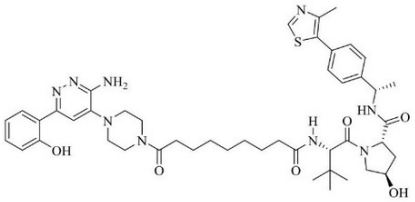
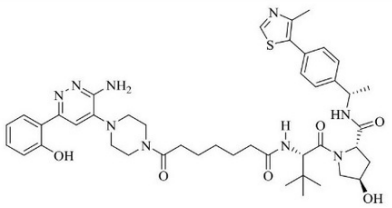
【０７０７】

【表２８－１５】

		4.33 (m, 2H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 3H), 2.96-2.92 (m, 3H), 2.72-2.60 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H); LC-MS: m/z 756.4 $(M+1)^+$; (収率 : 12 %).
109		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.39 (bs, 2H), 5.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (bs, 1H), 3.68 (bs, 4H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 5H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26-1.23 (m, 8H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 882.40 $(M+1)^+$; (収率: 25 %).
110		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.15 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24-7.01 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.40 (bs, 2H), 5.09 (d, J = 3.5 Hz,

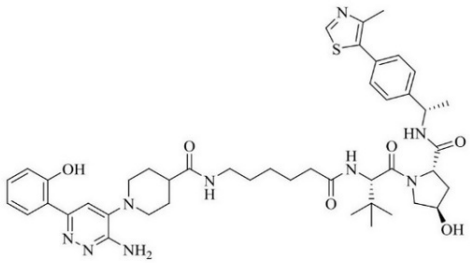
【０７０８】

【表２８－１６】

		1H), 4.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.04 (d, *J* = 17.6 Hz, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 6H), 1.37-1.36 (m, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 826.35$(M+1)^+$; (収率: 37 %).
111		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.15 (bs, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.39 (bs, 2H), 5.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.68-3.57 (m, 3H), 3.07 (d, *J* = 17.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.36-1.98 (m, 6H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.36-1.20 (m, 6H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 866.35 (M-1) ; (収率 : 48 %).
112		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.15 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz,

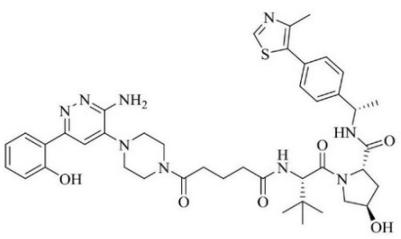
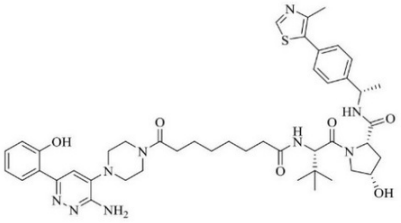
【０７０９】

【表２８－１７】

		2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.40 (bs, 2H), 5.09 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.68-3.60 (m, 6H), 3.17 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.08 (d, *J* = 19.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.36-2.34 (m, 2H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 6H), 1.37-1.36 (m, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 840.1 $(M+1)^+$; (収率 : 20 %).
113		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 5.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (bs, 1H), 3.61-3.60 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 3H), 2.14-2.12 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.81-1.79 (m, 3H), 1.77-1.76 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 5H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 854.10 $(M+1)^+$; (収率: 19 %).

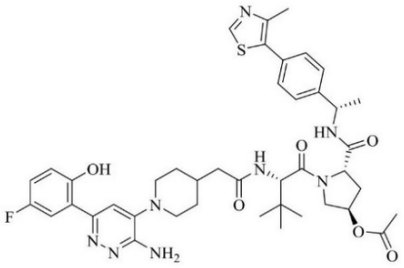
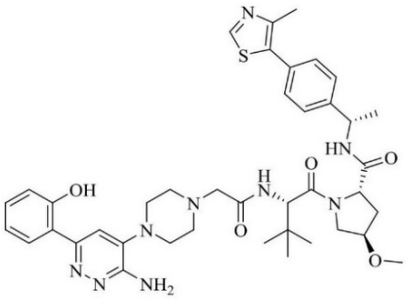
【０７１０】

【表２８－１８】

114		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.69-3.62 (m, 5H), 3.08-3.03 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 3H), 2.27-2.20 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 3H), 1.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28-1.23 (m, 1H), 0.95 (s, 9H); LC-MS: m/z 812.1 $(M+1)^+$; (収率: 8 %).
115		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.15 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.40 (s, 2H), 5.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 4H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.34 (m, 3H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.52-1.50 (m, 4H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.23 (m, 4H), 0.94 (s, 9H); LC-MS: m/z 854.4 $(M+1)^+$; (収率: 15 %).

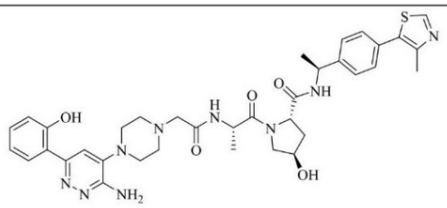
【０７１１】

【表２８－１９】

116		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.12 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J_1 = 3.2 Hz, J_2 = 10.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.08-7.07 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.46-4.45 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47-2.45 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97-1.70 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.38-1.37 (m, 1H), 0.97 (s, 9H); LC-MS: m/z 815.4 (M+1)$^+$; (収率: 56 %).
117		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 8H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H); LC-MS: m/z 770.3 (M+1)$^+$; (収率: 9.5 %).
118		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 14.19 (bs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.2

【０７１２】

【表２８－２０】

		Hz, 1H), 8.20-7.80 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.31 (bs, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 6H), 2.73-2.67 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 4H), 1.29-1.10 (m, 4H); LC-MS: m/z 714.3 $(M+1)^+$; (収率：25.7 %).

【０７１３】
Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（登録商標）（ｐｒｏｍｅｇａ）アッセイによるＮＣＩ－Ｈ９２９細胞株とＮＣＩ－Ｈ８３８細胞株における化合物の抗増殖活性の判定：
　ＮＣＩ－Ｈ９２９（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－９０６８）またはＮＣＩ－Ｈ８３８（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－５８４４）細胞を、完全ＲＰＭＩ－１６４０培地を使用する９６ウェルプレートの平らで底が黒い透明なプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ，Ｃａｔ．Ｎｏ　３９０４）に蒔いた。翌日、ＤＭＳＯにて作製した１０ｍＭストックの細胞（Ｓｉｇｍａ　Ｃａｔ　ｎｏ．Ｄ２６５０）に、本発明に列記した化合物を添加した。化合物の各濃度を３回繰り返して試験した。最終パーセンテージでのＤＭＳＯ濃度は細胞中で０．３を超えなかった。化合物のインキュベーション（Ｈ９２９では３日、Ｈ８３８では８日）の後、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（登録商標）試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｃａｔ．ｎｏ　Ｇ７５７２）５０μｌを使用してアッセイを終わらせた。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（登録商標）発光試薬により、細胞数と代謝活性の指標であるＡＴＰの定量化に基づいて生存細胞の数を定めた。Ｖｉｃｔｏｒ－３機器において発光読み取り値を得た。増殖のパーセント阻害を、％阻害＝１００－（試験の発光値／ＤＭＳＯ対照の発光値）＊１００の式を使用して算出した。ＤＭＳＯ対照（０％）＝ＤＭＳＯを有する完全培地中の細胞；ブランク＝ＤＭＳＯしか含んでいない培地。グラフ・パッド・プリズム・ソフトウェアを使用してIC_{50}を算出した。
【０７１４】
　選択された本発明の化合物を上記のアッセイ手順でスクリーニングしてIC_{50}値を判定し、その結果を、以下の表２９の中で群Ａ、Ｂ、Ｃに分けて要約する。本明細書では、群「Ａ」は１μＭ未満のIC_{50}値を指し、「Ｂ」は１～１０μＭ（両方を含む）のIC_{50}値を指し、「Ｃ」は１０μＭより多いIC_{50}値または１０μＭで５０％未満の活性を指す。
【０７１５】

【表２９】

表 29: NCI-H929 細胞および NCI-H838 細胞の抗増殖活性

群	(NCI-H929 細胞) 化合物の番号.	(NCI-H838 細胞) 化合物の番号.
A	37, 39, 43, 47, 48, 51, 55, 56, 57, 58, 79, 81, 82, 87, 90, 98, 99, 109, 110, 111 および 112.	43, 51, 58, 61, 63, 81, 82, 83, 90, 91, 96, 99, 103 および 55.
B	23, 35, 38, 44, 49, 97, 104, 105, 106, 107, 113, 115 および 117.	-
C	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 42, 45, 46, 50, 53, 54, 67, 72, 73, 89, 114 および 118.	-

【０７１６】

ウエスタンブロットによるＨ９２９細胞中のＳＭＡＲＣＡ２およびＳＭＡＲＣＡ４分解の判定：

完全ＲＰＭＩ－１６４０培地を使用して６ウェルプレートにＮＣＩ－Ｈ９２９（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－９０６８）を蒔いた。翌日、ＤＭＳＯにて作製した１０ｍＭストックの細胞（Ｓｉｇｍａ　Ｃａｔ　ｎｏ．Ｄ２６５０）に、本発明の化合物を添加した。各化合物の濃度を、細胞中で最終パーセンテージが０．３を超えないＤＭＳＯにより試験した。細胞を化合物で１６時間インキュベートし、その後、プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｓｉｇｍａ　ｃａｔａｌｏｇｕｅ　ｎｕｍｂｅｒ　＃Ｐ－８３４０）を含む１Ｘ　ＲＩＰＡ溶解バッファー（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｃｈｅｒ，ｃａｔａｌｏｇｕｅ　ｎｕｍｂｅｒ＃　８９９００）により採取した。等量のタンパク質をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルに充填して電気泳動を行った。ウエスタンブロットを行い、ＳＭＡＲＣＡ２（Ｃｅｌｌ　ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，ｃａｔａｌｏｇｕｅ　ｎｕｍｂｅｒ　＃１１９６６）またはＳＭＡＲＣＡ４抗体（Ｃｅｌｌ　ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，ｃａｔａｌｏｇｕｅ　ｎｕｍｂｅｒ　＃４９３６０）のいずれかを検出した。βアクチン（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ，ｃａｔａｌｏｇｕｅ　ｎｕｍｂｅｒ　＃６９８７９）をはローディングコントロールとして使用した。ＳＭＡＲＣＡ２分解またはＳＭＡＲＣＡ４分解のパーセンテージの計算を、％分解＝１００－（処置サンプル中の標準帯域強度／ＤＭＳＯサンプル中の標準帯域強度）＊１００の式を使用して行った。

【０７１７】

選択された本発明の化合物を上述のアッセイ手順でスクリーニングし、１００ｎＭでのＳＭＡＲＣＡ２分解およびＳＭＡＲＣＡ４分解の％を判定し、結果を以下の表３０に要約する。

【０７１８】

【表３０】

表 30: H929 細胞の SMARCA2 および SMARCA4 分解

化合物の番号.	SMARCA2 分解の割合 @100 nM.	SMARCA4 分解の割合 @100 nM.
37	96	NA
38	99	17
39	97	NA
41	64	60
43	100	100
44	93	82
47	87	87
48	5.4	28
51	NA	99
56	99	100
57	79.6	NA
58	100	100
76	90	12
79	99	99
83	100	NA
84	58	NA
87	83	93
90	100	101
98	88	99
99	99	100
109	100	38
117	45.4	47
118	20.2	NA

“NA”は利用不能を示す

【０７１９】

ウエスタンブロットによるＮＣＩ－Ｈ８３８細胞中のＳＭＡＲＣＡ２分解の判定：

完全ＲＰＭＩ－１６４０培地を使用して６ウェルプレートにＮＣＩ－Ｈ８３８（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－５８４４）を蒔いた。翌日、ＤＭＳＯにて作製した１０ｍＭストックの細胞（Ｓｉｇｍａ　Ｃａｔ　ｎｏ．Ｄ２６５０）に、本発明の化合物を添加した。各化合物の濃度を、細胞中で最終パーセンテージが０．３を超えないＤＭＳＯ濃度により試験した。細胞を化合物で１６時間インキュベートし、その後、プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｓｉｇｍａ　ｃａｔａｌｏｇｕｅ　ｎｕｍｂｅｒ　＃Ｐ－８３４０）を含む１Ｘ　ＲＩＰＡ溶解バッファー（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｃｈｅｒ，ｃａｔａｌｏｇｕｅ　ｎｕｍｂｅｒ＃　８９９００）により採取した。等量のタンパク質をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルに充填して電気泳動を行った。ウエスタンブロットを行い、抗体を持つＳＭＡＲＣＡ２（Ｃｅｌｌ　ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，ｃａｔａｌｏｇｕｅ　ｎｕｍｂｅｒ　＃１１９６６）を検出した。βアクチン（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ，ｃａｔａｌｏｇｕｅ　ｎｕｍｂｅｒ

＃６９８７９）をはローディングコントロールとして使用した。ＳＭＡＲＣＡ２分解のパーセンテージの計算を、％分解＝１００－（処置サンプル中の標準帯域強度／ＤＭＳＯサンプル中の標準帯域強度）＊１００の式を使用して行った。

【０７２０】

選択された本発明の化合物を上述のアッセイ手順でスクリーニングし、１００ｎＭでのＳＭＡＲＣＡ２分解およびＳＭＡＲＣＡ４分解の％を判定し、結果を以下の表３１に要約する。

【０７２１】

【表３１】

表 31: H838 細胞の SMARCA2 分解

化合物の番号.	SMARCA2 @100nM.	化合物の番号.	SMARCA2 @100nM.
43	97	51	99
58	71	61	35
62	27	63	94
65	94	69	12
70	-11	74	21
75	12	77	9
78	26	80	13
81	34	82	61
83	7	90	85
91	82	93	74
96	76	99	75
100	9	103	64

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	35/02
A61K	*38/05*	*(2006.01)*	A61K	38/05

ェー．ピー．ナガー ６番 フェーズ ジャラガナハリ エイチ．エム タンボーリーン フラットナンバー アール８０１

(72)発明者 ムカルジー，サブヘンドュ

インド ７１２２０１ フーグリー ピー．オー．セランポール． タクルバーリ・ストリート（コキル・バガン） １３２／エー／３

(72)発明者 アッビネニ，チャンドラセカール

インド ５００００７２ ハイデラバード クカットパリー．バラジ・ナガー スリ・サイ・ダッタ・エンクレーブ １５－２１－４８／１４／ジー－３

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献 特表２０１８－５１０８５１（ＪＰ，Ａ）

国際公開第２０１７／０３０８１４（WO，Ａ１）

国際公開第２０１７／２０１４４９（WO，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)

Ｃ０７Ｄ

Ａ６１Ｋ

ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）