(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7638960号
(P7638960)

(45)発行日　令和7年3月4日(2025.3.4)

(24)登録日　令和7年2月21日(2025.2.21)

(51)国際特許分類

C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	107E	
C07D 473/34 (2006.01)	C07D	471/04	CSP	
C07D 519/00 (2006.01)	C07D	473/34	321	
A61P 43/00 (2006.01)	C07D	519/00	311	
A61K 45/00 (2006.01)	C07D	519/00	301	

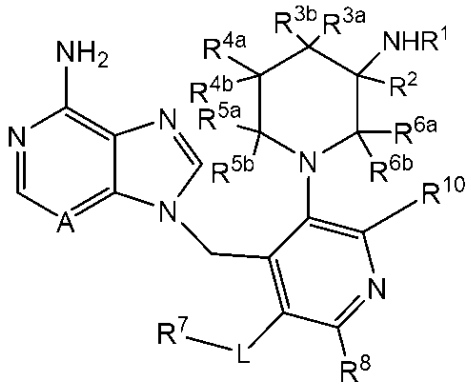
請求項の数　37　（全355頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-509034(P2022-509034)
(86)(22)出願日　令和2年8月12日(2020.8.12)
(65)公表番号　特表2022-544946(P2022-544946A)
(43)公表日　令和4年10月24日(2022.10.24)
(86)国際出願番号　PCT/IB2020/057602
(87)国際公開番号　WO2021/028854
(87)国際公開日　令和3年2月18日(2021.2.18)
審査請求日　令和5年8月9日(2023.8.9)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2019/100542
(32)優先日　令和1年8月14日(2019.8.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者　504389991
ノバルティス アーゲー
スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ３５
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100150500
弁理士　森本 靖
(72)発明者　デン，ハイビン
中華人民共和国２０１２０４シャンハイ、プドン・ニュー・ディストリクト、プージャン・ロード、レイン１２８８、ビルディング１９、ルーム５０２
(72)発明者　リウ，ジンビャオ
中華人民共和国２０１２０３シャンハイ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＮＳＤ２阻害剤及び抗がん剤としてのピペリジニル－メチル－プリンアミン

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物
【化１】



（Ｉ）

またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩であって、式中、
Ａは、ＮまたはＣＲ^{9}であり、Ｒ^{9}は、水素またはハロであり、

Ｌは、結合またはC_{1-4}アルキレンであり、
R^1は、Ｈであるか、または
R^1及びR^2が、ＮＨと一緒に、環員としてＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～２個のヘテロ原子を含む５～８員ヘテロシクリルを形成し、前記５～８員ヘテロシクリルは、非置換であるか、またはオキソ置換基によって置換され、
R^2は、
（ｉ）水素、－C_{1-6}アルキル、－ハロC_{1-6}アルキル、－ヒドロキシC_{1-6}アルキレン、－ヒドロキシハロC_{1-6}アルキレン、－C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、－ハロC_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、または－C_{3-8}シクロアルコキシ（C_{1-6}アルキル）、
（ｉｉ）シアノ、－シアノC_{1-6}アルキレン、－C_{1-6}アルキルチオC_{1-6}アルキル、－C_{2-6}アルケニル、－ハロC_{2-6}アルケニル、－C_{2-6}アルキニル、－C_{1-4}アルキルSOC_{1-4}アルキル、－C_{1-4}アルキルSO_2C_{1-4}アルキル、－SO_2R^8、または－Ｃ（C_{1-4}アルキル）＝Ｎ－Ｏ（C_{1-4}アルキル）、
（ｉｉｉ）－C_{1-4}アルキルカルボニル、－$(CR^aR^b)_p$－Ｃ（＝Ｏ）－OR^{10}、または－Ｃ（＝Ｏ）－$(CR^aR^b)_qR^{11}$－（式中、R^{11}は、C_{3-7}シクロアルキル、５～６員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、それらの各々が、独立して、非置換であるか、またはC_{1-6}アルキルもしくはC_{1-6}アルコキシで置換されている）、
（ｉｖ）－$(CR^aR^b)_r$－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{12}R^{13}$（式中、R^{12}は、水素もしくはC_{1-6}アルキルであり、R^{13}は、水素、－C_{1-6}アルキルもしくは５～６員複素環であるか、またはR^{12}及びR^{13}が一緒になって、５～６員複素環を形成し、前記５～６員複素環が、非置換であるか、または$_{1-4}$アルキルで置換されている）、
（ｖ）５～６員ヘテロシクリルC_{0-6}アルキルまたは５～６員ヘテロシクリル（ハロC_{1-4}アルキル）（式中、各前記ヘテロシクリル基は、非置換であるか、またはオキソによって置換されている）、
（ｖｉ）５～９員ヘテロアリールC_{0-6}アルキルまたは５～９員ヘテロアリール（ハロC_{1-4}アルキル）（式中、各前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または－C_{1-4}アルキル、－ハロC_{1-4}アルキル、－ヒドロキシC_{1-4}アルキレン、－C_{1-4}アルコキシ、－ハロC_{1-4}アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、オキシド、－アミノカルボニルC_{0-6}アルキル、－C_{1-4}アルキルアミノカルボニルC_{0-6}アルキル、－ジC_{1-4}アルキルアミノカルボニルC_{0-6}アルキル、もしくは－C_{3-7}シクロアルキルによって置換されている）、からなる群から選択され、
R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}は、独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、
－C_{1-6}アルキル、－ハロC_{1-6}アルキル、－ヒドロキシC_{1-6}アルキレン、－C_{1-6}アルコキシ、－C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、－ハロC_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、－ヒドロキシハロC_{1-6}アルキレン、アリール、－Ｃ（＝Ｏ）－OR^{14}、もしくは－$(CR^aR^b)_s$－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{15}R^{16}$であるか、または
R^{3a}及びR^{3b}、R^{4a}及びR^{4b}、R^{5a}及びR^{5b}、もしくはR^{6a}及びR^{6b}が、オキソ置換基を形成し、
R^7は、Ｈ、－C_{1-4}アルコキシ、ハロ、C_{1-4}アルキル、または非置換であるか、もしくはハロによって置換されている３～８員ヘテロシクリルであり、
R^8は、C_{3-8}シクロアルキル（C_{0-6}アルキル）；Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含む４～６員ヘテロシクリルC_{0-6}アルキル；アリールまたはＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～９員ヘテロアリールC_{0-6}アルキルであり、R^8は、非置換であるか、または１～３つのR^{17}によって置換され、
R^{17}は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、－C_{1-6}アルキル、－ハロC_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、－ハロC_{1-6}アルコキシ、－NR^aC（＝Ｏ）CR^c＝Ｃ（R^c）$_2$、または－$(CR^aR^b)_t$－NR^a－Ｃ（＝Ｏ）－R^{18}であり、

R^a、R^b、R^c、R^{10}、R^{14}、R^{15}、及びR^{16}は、独立して、水素または－C_{1-4}アルキルであり、
R^{18}は、－C_{1-4}アルキル、または－C_{1-4}ハロアルキルであり、
ｐ、ｑ、ｒ、ｓ、及びｔは、独立して、０～４である、前記式（Ｉ）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項２】
Ａが、Ｎである、請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項３】
R^{3a}が、水素もしくはハロであり、R^{3b}が、水素、ハロ、－ヒドロキシル、－C_{1-6}アルコキシ、もしくはシアノであるか、または
R^{4a}が、水素もしくはハロであり、R^{4b}が、水素、ハロ、－C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、－C_{1-6}アルキルもしくは
－ハロC_{1-6}アルキルであるか、または
R^{5a}が、水素であり、R^{5b}が、水素もしくは－C_{1-6}アルキルであるか、または
R^{5a}及びR^{5b}が一緒に、オキソ置換基を形成する、請求項１または２に記載の式（Ｉ）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

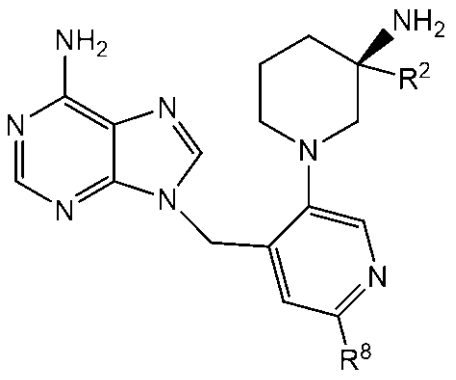
【請求項４】
R^{6a}が、水素またはハロであり、
R^{6b}が、水素、－ハロC_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、－ヒドロキシC_{1-6}アルキレン、－ヒドロキシハロC_{1-6}アルキレン、カルボキシル、フェニル、もしくは－（CR^aR^b）$_t$－Ｃ（Ｏ）－$NR^{15}R^{16}$であり、
R^a、R^b、R^{15}、及びR^{16}が、独立して、水素もしくは－C_{1-4}アルキルであり、
ｔが、０～１であるか、または
R^{6a}及びR^{6b}が一緒に、オキソ置換基を形成する、請求項１～３のいずれか１項に記載の式（Ｉ）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項５】
R^7が、Ｈ、－C_{1-4}アルコキシ、またはハロである、請求項１～４のいずれか１項に記載の式（Ｉ）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項６】
R^1、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、及びR^7が、水素である、請求項１～５のいずれか１項に記載の式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７】
前記化合物が、式（ＩＩ）の化合物である、請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物、

【化２】



（ＩＩ）

またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項８】

Ｒ^{2}が、水素、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、
－ハロＣ$_{1-6}$アルキル、－ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキレン、－ヒドロキシハロＣ$_{1-6}$アルキレン、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキレン、
－ハロＣ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキレン、または－Ｃ$_{3-8}$シクロアルコキシ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）である、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項９】

Ｒ^{2}が、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、
－ハロＣ$_{1-6}$アルキル、－ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキレン、－ヒドロキシハロＣ$_{1-6}$アルキレン、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキレン、
－ハロＣ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキレン、または－Ｃ$_{3-8}$シクロアルコキシ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）である、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項１０】

Ｒ^{2}が、水素、２，２－ジフルオロエチル、２－メチル－プロパン－１－オールイル、エタン－１－オールイル、２，２－ジフルオロエタン－１－オールイル、２－フルオロエタン－１－オールイル、または２，２，２－トリフルオロエタン－１－オールイルである、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

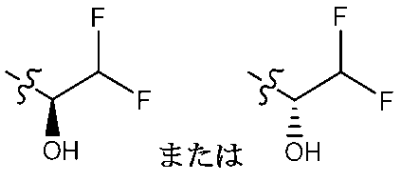
【請求項１１】

Ｒ^{2}が、２，２－ジフルオロエチル、２－メチル－プロパン－１－オールイル、エタン－１－オールイル、２，２－ジフルオロエタン－１－オールイル、２－フルオロエタン－１－オールイル、または２，２，２－トリフルオロエタン－１－オールイルである、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

Ｒ^{2}が、

【化３】



である、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
R^2が、－C_{1-4}アルキルカルボニル、
－（CR^aR^b）$_p$－C（O）－OR^{10}（式中、R^{10}が、水素または－C_{1-4}アルキルである）、
－C（O）－（CR^aR^b）$_q$－R^{11}（式中、R^{11}が、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、それらの各々が、独立して、非置換であるか、または
－C_{1-6}アルキルもしくは－C_{1-6}アルコキシで置換されている）、または
－（CR^aR^b）$_r$－C（O）－N$R^{12}R^{13}$（式中、
R^{12}が、水素もしくは－C_{1-6}アルキルであり、
R^{13}が、水素、－C_{1-6}アルキル、もしくは５～６員複素環であるか、または
R^{12}及びR^{13}が一緒に５～６員複素環を形成し、前記５～６員複素環は、非置換であるか、もしくは－C_{1-4}アルキルで置換されている）であり、
R^a及びR^bが、独立して、水素または－C_{1-4}アルキルであり、
ｐ、ｑ及びｒが、独立して、０～２である、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
R^2が、
ピリジン－２－イル、（ピリジン－２－イル）メチル、または（ピリジン－２－イル）エチル（式中、前記ピリジン－２－イルは、独立して、非置換であるか、または１～２つの－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、ヒドロキシル、
－ヒドロキシC_{1-4}アルキレン、シアノ、－C_{1-4}アルコキシ、－ハロC_{1-4}アルコキシ、ハロもしくは－C_{3-7}シクロアルキルで置換されている）、
チアゾール－４－イル、チアゾール－２－イルメチル、オキサゾール－２－イル、オキサゾール－２－イルメチル、ピリダジン－３－イル、ピリダジン－３－イルメチル、ピラジン－２－イル、ピラジン－２－イルメチル、ピリミジン－４－イル、またはピリミジン－４－イルメチル（それらの各々が、独立して、非置換であるか、または－C_{1-4}アルキルもしくはハロで置換されている）、
１Ｈ－ピラゾール－３－イル、（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、（１，２，３－トリアゾール－４－イル）、またはイソオキサゾール－３－イル（それらの各々が、独立して、非置換であるか、または－C_{1-4}アルキル、ハロもしくは－C_{3-7}シクロアルキルで置換されている）、
１，４－ジオキサン－２－イル、
ピリジン－２（１Ｈ）－オニル、及び
ピリジン－１－オキシド－２－イルからなる群から選択される、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
R^8が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、またはアゼチジニルである、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
R^8が、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、またはピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イルである、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。
【請求項１７】

R^8が、非置換であるか、もしくは１～２つのハロ、－C_{1-6}アルキル、もしくは－C_{1-6}アルコキシで置換された、ピリジル；非置換であるか、もしくは１～２つのハロもしくは－C_{1-6}アルキルで置換された、１Ｈ－インダゾール－５－イル；または非置換であるか、もしくは－C_{1-6}アルキルで置換された、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］－イミダゾール－６－イルである、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項１８】

R^8が、１～３つのR^{17}で置換されたフェニルであり、

R^{17}が、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、－C_{1-6}アルキル、－ハロC_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、－ハロC_{1-6}アルコキシ、－$NR^dC(O)CR^d=C(R^d)_2$、または－$(CR^aR^b)_t-NR^d-C(O)-R^{18}$であり、

R^a、R^b、及びR^dが、独立して、水素または－C_{1-4}アルキルであり、

R^{18}が、C_{1-4}ハロアルキルであり、

ｔが、０～１である、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

R^8が、１～３つのR^{17}で置換されたフェニルであり、R^{17}が、ハロ、ヒドロキシ、－C_{1-6}アルキル、－ハロC_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、または－ハロC_{1-6}アルコキシである、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

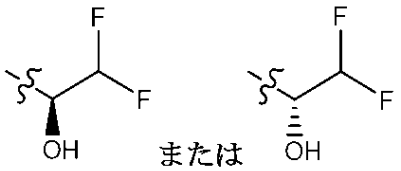
【請求項２０】

R^8が、アリールまたはＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～９員ヘテロアリールC_{0-6}アルキルであり、R^8は、１～３つのR^{17}によって置換される、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項２１】

R^2が、

【化４】



であり、R^8が、１～３つのR^{17}によって置換されたフェニルであり、R^{17}が、ハロ、ヒドロキシ、－C_{1-6}アルキル、－ハロC_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシまたは－ハロC_{1-6}アルコキシである、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項２２】

R^2が、ピリジン－２－イル、（ピリジン－２－イル）メチル、または（ピリジン－２－イル）エチル（式中、前記ピリジン－２－イルは、独立して、非置換であるか、または１～２つの－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、ヒドロキシル、－ヒドロキシC_{1-4}アルキレン、シアノ、－C_{1-4}アルコキシ、－C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、－ハロC_{1-4}アルコキシ、ハロもしくは－C_{3-7}シクロアルキルで置換されている）であり、

R^8が、１～３つのR^{17}で置換されたフェニルであり、R^{17}が、ハロ、ヒドロキシ、－C_{1-6}アルキル、－ハロC_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシまたは－ハロC_{1-6}アルコキシである、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはそのエナンチオ

マー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項２３】

前記化合物が、以下の表：

【表１】

実施例番号	化学名
1	(R) 9 ((5 (3 アミノピペリジン 1 イル) 2 (3 フルオロ 4 メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
2	9-((5-((3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(2-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
3	(3S,4R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール
4	(R) 9 ((5 (3 アミノピペリジン 1 イル) 2 (3 フルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 アミン
5	9-((5-((3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
6	(R)-9-((5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
7	(R) 4 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 5 (3 アミノピペリジン 1 イル)ピリジン 2 イル) 2 クロロベンゾニトリル
8	9-((5-((3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
9	4-(5-((2S,3R)-3-アミノ-2-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロベンゾニトリル
10	9 ((5 ((3S,4R) 3 アミノ 4 フルオロピペリジン 1 イル) 2 (2 フルオロ 4 メトキシフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 アミン
11	(R)-9-((5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
12	9-((5-((3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(3-クロロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
13	4 (5 ((3S,4R) 3 アミノ 4 フルオロピペリジン 1 イル) 4 ((6 アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロベンゾニトリル
14	9-((5-((3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
15	9-((5-(3-アミノ-4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
16	(R)-9-((5-(5-アミノ-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ 4 メトキシフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 アミン

実施例番号	化学名
17	9-((5-(3-アミノ-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
18	3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル
19	(R)-1-((5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-7-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
20	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
21	(R)-1-((5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
22	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(シクロプロポキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
23	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
24	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
25	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(イソプロポキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
26	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
27	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-クロロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
28	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
29	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
30	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(シクロブトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
31	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(シクロプロポキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
32	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(シクロブトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プ

実施例番号	化学名
	リン-6-アミン
33	(R) 9 ((5 (3 アミノ 3 (メトキシメチル)ピペリジン 1 イル) 2 (2 フルオロ 4 メトキシフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 -アミン
34	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(イソプロポキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
35	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(シクロブトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
36	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(シクロブトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
37	(R) 9 ((5 (3 アミノ 3 (イソプロポキシメチル)ピペリジン 1 イル) 2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
38	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
39	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
40	(R) 9 ((5 (3 アミノ 3 ((ジフルオロメトキシ)メチル)ピペリジン 1 イル)-2-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
41	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-((ジフルオロメトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン 6 アミン
42	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-((ジフルオロメトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
43	(R) 9 ((5 (3 アミノ 3 ((2,2,2 トリフルオロエトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
44	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-((ジフルオロメトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル) 2 (4 フルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 アミン
45	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
46	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-

実施例番号	化学名
	フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ 4,5-c]ピリジン-4-アミン
47	(S) 9 ((5 (3 アミノ 3 (2,2 ジフルオロエチル)ピペリジン 1 イル) 2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
48	(S)-1-((5-(3-アミノ-3-(トリアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル) 2 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 1H イミダゾ[4,5 c]ピリジン 4 アミン
49	(S)-1-((5-(3-アミノ-3-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
50	(S)-1-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c ピリジン-4-アミン
51	(S)-1-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル) 2 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 1H イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
52	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
53	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(トリアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
54	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
55	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン 1 イル) 2 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 アミン
56	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
57	(S)-1-((5-(3-アミノ-3-(トリアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
58	(S) 2 (3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (3 フルオロフェニル)ピリジン 3 イル)ピペリジン 3 イル)酢酸
59	(S)-2-(3-アミノ-1-(4-((4-アミノ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド
60	9-((5-(3-アミノ-3-(2-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-

実施例番号	化学名
	ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
61	(S) 9 ((5 (3 アミノ 3 (2,2 ジフルオロエチル)ピペリジン 1 イル) 2 (3 フルオロ 4 メトキシフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン-6-アミン
62	(S)-2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)アセトアミド
63	(S)-1-((5-(3-アミノ-3-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
64	N-(4-(5-(3-アミノ-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)-4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)ピリジン-2-イル)フェニル)-3-ブロモプロパンアミド
65	9 ((5 ((S) 3 アミノ 3 ((R) 1 (ピリジン 2 イル)エチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン 6 アミン
66	2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド
67	2-(3-アミノ-1-(4-((4-アミノ-7-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド
68	2 (3 アミノ 1 (4 ((4 アミノ 7 クロロ 1H イミダゾ[4,5 c]ピリジン-1-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド
69	9-((5-(3-アミノ-3-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン 6 アミン
70	(S)-2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド
71	(S) 9 ((5 (3 アミノ 3 (2,2 ジフルオロエチル)ピペリジン 1 イル) 2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
72	2-(3-アミノ-1-(4-((4-アミノ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル) 6 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 3 イル)ピペリジン 3 イル) N メチルアセトアミド
73	(S)-2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸メチル
74	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(ピラジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-

実施例番号	化学名
	アミン
75	N (4 (5 (3 アミノ 3 (2,2 ジフルオロエチル)ピペリジン 1 イル) 4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル)ピリジン 2 イル)ベンジル) 2 クロロアセトアミド
76	N-(4-(5-(3-アミノ-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)-4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アクリルアミド
77	2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)アセトニトリル
78	(R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド
79	(R) 3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (3 フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-カルボン酸メチル
80	(R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド
81	(R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-カルボン酸イソプロピル
82	(R) 3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 3 イル) N (テトラヒドロ 2H ピラン 4 イル)ピペリジン-3-カルボキサミド
83	(R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル
84	(R)-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン
85	3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン 3 イル) N (テトラヒドロフラン 3 イル)ピペリジン-3-カルボキサミド
86	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン
87	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(2-メチルピペリジン-1-イル)メタノン

実施例番号	化学名
88	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(2-メチルピロリジン-1-イル)メタノン
90	(R) 1 ((R) 3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)エタン-1-オール
91	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((S)-フルオロ(ピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
92	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)エタン-1-オール
93	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((S)-1-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
94	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((R)-1-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
95	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((S)-1-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
96	(E)-1-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)エタン-1-オン O-メチルオキシム
97	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((R)-1-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
98	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルpプロパン-1-オール
99	9-((5-(3-アミノ-3-((R)-1-エトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
100	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(シクロペンチル)メタノン
101	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルブタン-1-オン

実施例番号	化学名
	チルブタン-1-オン
102	(R) 1 ((R) 3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 3 イル)ピペリジン 3 イル) 2 メチルブタン-1-オン
103	1-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-シクロプロピルプロパン 1 オン
104	(R)-1-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
105	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(シクロプチル)メタノン
106	(3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(3-メトキシシクロペンチル)メタノン
107	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(1-メチルシクロプロピル)メタノン
108	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン
109	(R) 1 (3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン
110	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール 3 イル)メタノン
111	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(テトラヒドロフラン-3-イル)メタノン
112	(3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(3-メチルオキセタン-3-イル)メタノン
113	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 3 イル)ピペリジン 3 イル) 2,2 ジフルオロエタン 1 オール；または
114	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
115	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-

実施例番号	化学名
	(4-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
116	(S) 1 ((R) 3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
117	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4,5 ジフルオロ 2 メチルフェニル)ピリジン 3 イル)ピペリジン 3 イル) 2,2 ジフルオロエタン 1 オール
118	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-メトキシピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
119	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
120	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4 (ジフルオロメチル) 2,5 ジフルオロフェニル)ピリジン 3 イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
121	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
122	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
123	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(6-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
124	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4 クロロ 3 フルオロフェニル)ピリジン 3 イル)ピペリジン 3 イル) 2,2 ジフルオロエタン 1 オール
125	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
126	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,4-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
127	(S) 1 ((R) 3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (3 フルオロ 4 メトキシフェニル)ピリジン 3 イル)ピペリジン 3 イル) 2,2 ジフルオロエタン 1 オール
128	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール

実施例番号	化学名
129	(R) 1 ((R) 3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (4-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
130	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-シクロヘキシルピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
131	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
132	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン 3 イル) 2,2 ジフルオロエタン 1 オール
133	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
134	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4 (ジフルオロメチル) 2,5 ジフルオロフェニル)ピリジン 3 イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
135	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
136	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(1,6-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
137	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4 (ジフルオロメチル) 2 フルオロフェニル)ピリジン 3 イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
138	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
139	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
140	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
141	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン 3 イル) 2,2 ジフルオロエタン 1 オール
142	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-3

実施例番号	化学名
	-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
143	(S) 1 ((R) 3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (6 フルオロ 1 メチル 1H インダゾール 5 イル)ピリジン 3 イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
144	4-(5-((R)-3-アミノ-3-((S)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)ピリジン-2 イル) 2,5 ジフルオロフェノール
145	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-シクロヘキシルピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
146	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
147	(R) 1 ((R) 3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン 1 オール
148	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
149	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
150	(R) 1 ((R) 3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (4-(ジフルオロメトキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
151	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン 1 オール
152	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
153	(S) 1 ((R) 3 アミノ 1 (4 ((6 アミノ 9H プリン 9 イル)メチル) 6 (4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
154	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3 (ジフルオロメチル) 2,5 ジフルオロフェニル)ピリジン 3 イル)ピペリジン 3 イル) 2,2 ジフルオロエタン 1 オール
155	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-5'-フルオロ-2,2'-ビピリジン]-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール

実施例番号	化学名
156	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール；または
157	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
158	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール；または
159	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
160	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール；または
161	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
162	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール；または
163	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
164	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール；または
165	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
166	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール；または
167	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール

実施例番号	化学名
168	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール；または
169	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
170	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール；または
171	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
172	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
173	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール；または
174	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
175	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6'-クロロ-5'-フルオロ-[2,2'-ビピリジン]-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール；または
176	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6'-クロロ-5'-フルオロ-[2,2'-ビピリジン]-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール
177	9-((5-(3-アミノ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
178	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
179	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(1,3-ジヒドロisoベンゾフラン-5-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
180	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-5'-クロロ-6'-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン

実施例番号	化学名
181	(R) 9 ((5 (3 アミノ 3 (6 クロロピリジン 2 イル)ピペリジン 1 イル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
182	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-シクロプロピルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
183	9-((5-((R)-3-アミノ-3-(6-((S)-1-フルオロエチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
184	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
185	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル) 2 (2,3 ジヒドロベンゾフラン 5 イル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H-プリン-6-アミン
186	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
187	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
188	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン 1 イル) 2 (3 フルオロ 4 メトキシフェニル)ピリジン 4 イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
189	9-((5-(3-アミノ-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル) 2 (4 フルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 アミン
190	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
191	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6'-クロロ-5'-フルオロ-[2,2'-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
192	(R) 9 ((5 (3 アミノ 3 (6 クロロ 3 フルオロピリジン 2 イル)ピペリジン 1 イル) 2 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 アミン
193	9-((5-(3-アミノ-3-(5-フルオロ-6-(フルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
194	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6'-クロロ-5'-メトキシ-[2,2'-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-

実施例番号	化学名
	プリン-6-アミン
195	6-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)ピコリンアミド
196	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-5'-フルオロ-[2,2'-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
197	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
198	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
199	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
200	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
201	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
202	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
203	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
204	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピルピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
205	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
206	(R)-2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-6-フルオロピリジン-4-オール
207	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
208	6-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)ピコリノニトリル

実施例番号	化学名
209	(R) 9 ((5 (3 アミノ 3 (5 (ジフルオロメトキシ)ピリジン 2 イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
210	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
211	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
212	9-((5-((R)-3-アミノ-3-(6-((R)-1-フルオロエチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
213	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル) 2 (3 フルオロ 4 メトキシフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H-プリン-6-アミン
214	6-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-フルオロピリジン-3-オール
215	1-(6-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-フルオロピリジン-3-イル)エタン-1-オール
216	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン 1 イル) 2 (4 メトキシフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H-プリン-6-アミン
217	(R)-6-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 3 イル)ピペリジン 3 イル)ピリジン 2-オール
218	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-(ジフルオロメチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
219	(R)-2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-6-クロロピリジン-4-オール
220	9 ((5 (3 アミノ 3 (6 クロロピリジン 2 イル)ピペリジン 1 イル) 2 (1 メチル 1H ベンゾ[d]イミダゾ 6 イル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 アミン
221	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
222	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-

実施例番号	化学名
	プリン-6-アミン
223	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
224	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6'-フルオロ-5'-メトキシ-[2,2'-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
225	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
226	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-(フルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
227	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
228	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
229	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6'-メチル-2,3'-ビピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
230	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
231	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-5'-フルオロ-6'-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
232	(R)-2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-6-メチルピリジン-1-オキシド
233	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
234	1-(6-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-クロロピリジン-3-イル)エタン-1-オール
235	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
236	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル

実施例番号	化学名
	)-9H-プリン-6-アミン
237	(R) 9 ((5 (3 アミノ 3 (6 クロロピリジン 2 イル)ピペリジン 1 イル) 2 (2,6 ジフルオロ 4 メトキシフェニル)ピリジン 4 イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
238	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン 6 アミン
239	(R)-2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-6-フルオロピリジン-3-オール
240	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-5',6'-ジフルオロ-[2,3'-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
241	(R) 9 ((5 (3 アミノ 3 (5 フルオロ 6 メチルピリジン 2 イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H プリン 6 アミン
242	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,3-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
243	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-4'-フルオロ-5'-メトキシ-[2,2'-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
244	5 (3 アミノ 3 (6 クロロピリジン 2 イル)ピペリジン 1 イル) 4 ((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-5'-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-6'-オール
245	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
246	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(2-クロロピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
247	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(2-メチルピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル) 2 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン-6-アミン
248	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(3-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン 6 アミン
249	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
250	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-エチルピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル) 2 (4 フルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6

実施例番号	化学名
	アミン
251	(R) 9 ((5 (3 アミノ 3 (2 エチルピリミジン 4 イル)ピペリジン 1 イル) 2 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン-6-アミン
252	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(6-エチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピルピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン 4 アミン
253	9-((5-(3-アミノ-3-(ピリダジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
254	9 ((5 (3 アミノ 3 (6 クロロピラジン 2 イル)ピペリジン 1 イル) 2 -(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
255	9-((5-(3-アミノ-3-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 アミン
256	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(6-エチルピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ 4,5-c]ピリジン-4-アミン
257	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
258	(R) 9 ((5 (3 アミノ 3 (6 メチルピラジン 2 イル)ピペリジン 1 イル) 2 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 アミン
259	9-((5-(3-アミノ-3-(ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
260	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ 4,5-c]ピリジン-4-アミン
261	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル) 2 (4 フルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 1H イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
262	1-((5-(3-アミノ-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
263	1-((5-(3-アミノ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピルピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
264	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピルピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン

実施例番号	化学名
265	1-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
266	1-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
267	1-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロブチルピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
268	1-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロブチルピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
269	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
270	1-((5-(3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
271	9-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
272	(S)-3-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン
273	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
274	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(1-isoプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
275	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
276	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピルピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
277	1-((5-(3-アミノ-3-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
278	9-((5-(3-アミノ-3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン

実施例番号	化学名
279	(R) 1 ((5 (3 アミノ 3 (1 (ジフルオロメチル) 1H ピラゾール 3 イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
280	1-((5-(3-アミノ-3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン
281	9-((5-(3-アミノ-3-(2-クロロトリアゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
282	9-((5-(3-アミノ-3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
283	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピペリジン 1 イル) 2 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
284	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
285	(R)-2-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-フルオロエタン-1-オール
286	(R)-2-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,4,5 トリフルオロフェニル)ピリジン 3 イル)ピペリジン 3 イル) 2-フルオロエタン-1-オール
287	9-((5-(3-アミノ-3-(1,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 アミン
288	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((2R,6S)-6-メチル-1,4-ジオキサン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
289	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((R)-1,4-ジオキサン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
290	9 ((5 ((R) 3 アミノ 3 ((R) 1,4 ジオキサン 2 イル)ピペリジン 1 イル) 2 (2,4,5 トリフルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 アミン
291	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((R)-1,4-ジオキサン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(2-(ジフルオロメチル)-4,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
292	(R)-7-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-3-オキサ-1,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-

実施例番号	化学名
	2-オン
293	(S) 9 ((5 (3 アミノ 3 (1,1 ジフルオロプロプ 1 ニン 2 イル)ピペリジン 1 イル) 2 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
294	9-((5-(3-アミノ-3-(2,2-ジフルオロエニル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
295	9-((5-(3-アミノ-3-(1-フルオロエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
296	(R)-9-((5-(3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
297	9 ((5 (3 アミノ 3 ((メチルチオ)メチル)ピペリジン 1 イル) 2 (3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
298	9-((5-(3-アミノ-3-((メチルスルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
299	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール
300	9 ((5 (3 アミノ 3 (1,2,2 トリフルオロエチル)ピペリジン 1 イル) 2 (3,4 ジフルオロフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H プリン 6 アミン
301	3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-オール
302	(3R,4R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール
303	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-1-イル) 2 (3 フルオロ 4 メトキシフェニル)ピリジン 4 イル)メチル) 9H-プリン-6-アミン
304	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-エチニルピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
305	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
306	9-((5-((3R,5R)-3-アミノ-5-(フルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン

実施例番号	化学名
307	9-((5-((3S,5S)-3-アミノ-3-(2,2-ジフルオロエチル)-5-メチルピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
308	9-((5-(3-アミノ-5-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
309	9-((5-((3R,5S)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
310	9-((5-((2S,5R)-5-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
311	9-((5-((2S,3R)-3-アミノ-2-((ジフルオロメトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
312	((2S,3R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-イル)メタノール
313	9-((5-((2S,3R)-3-アミノ-2-((2,2-ジフルオロエトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
314	2-((2R,3R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-イル)エタン-1-オール
315	(2S,3R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-N-メチルピペリジン-2-カルボキサミド
316	(R)-1-((2S,3R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール
317	(2S,3R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-2-カルボキサミド
318	(2S,3R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド
319	(2S,3R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド
320	2-((2R,3R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-イル)アセトアミド
321	9-((2-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-オキサ-1,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-8-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン

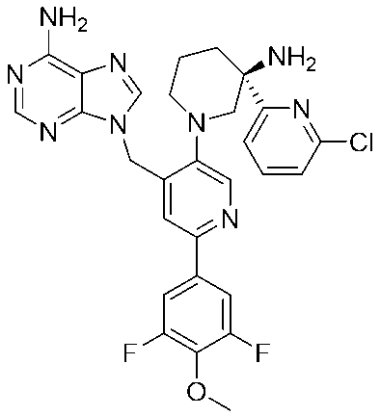
実施例番号	化学名
322	(S)-3-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-N,N-ジメチルプロパンアミド
323	9-((5-((2R,3R)-3-アミノ-2-フェニルピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン
324	3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン
325	(R)-5-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン

の化合物またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項１に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項２４】

化合物が、以下の式：

【化５】

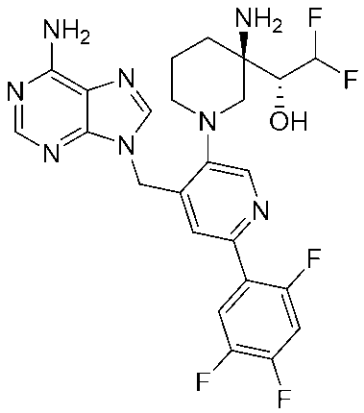


で示される化合物もしくは薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項２５】

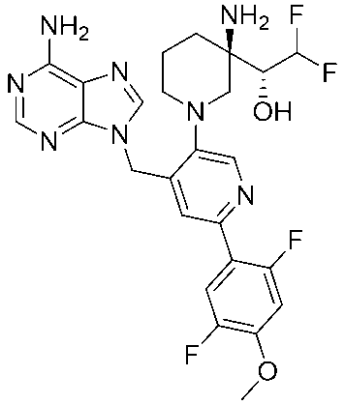
化合物が、以下の式：

【化６】

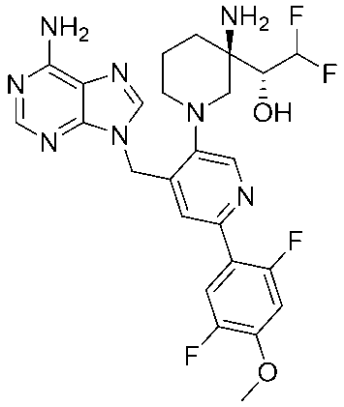


で示される化合物もしくは薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

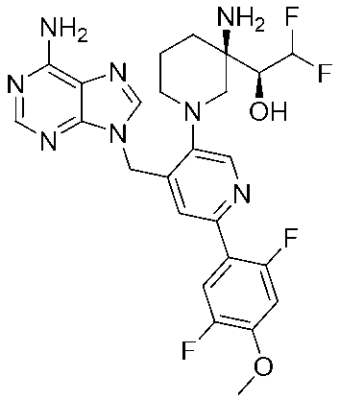
【請求項２６】
化合物が、以下の式：
【化７】



で示される化合物もしくは薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。
【請求項２７】
化合物が、以下の式：
【化８】

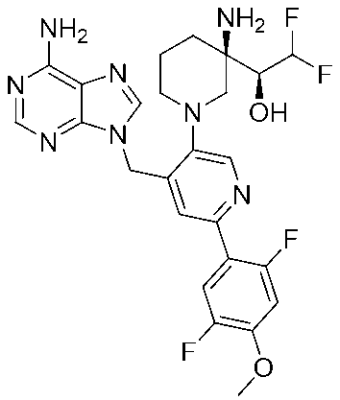


で示される化合物である、請求項１に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。
【請求項２８】
化合物が、以下の式：
【化９】



で示される化合物もしくは薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項２９】
化合物が、以下の式：
【化１０】



で示される化合物である、請求項１に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。
【請求項３０】
請求項１～２６のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは請求項２７に記載の化合物と、１つ以上の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項３１】
請求項２８に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、１つ以上の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項３２】
請求項２９に記載の化合物と、１つ以上の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項３３】
固形腫瘍、白血病、骨髄腫、リンパ腫、及び高血圧から選択される、核ＳＥＴドメイン含有タンパク質２（ＮＳＤ２）によって媒介される疾患または状態を治療するための、請求項３０～３２のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
前記ＮＳＤ２によって媒介される疾患または状態が、乳癌、子宮頸癌、皮膚癌、卵巣癌、胃癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、肝細胞癌、頭頸部癌、末梢神経鞘腫瘍、骨肉腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、白血病、非ホジキンリンパ腫、または肺動脈高血圧症である、請求項３３に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
前記疾患または状態が、骨髄腫である、請求項３３に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
前記疾患または状態が、多発性骨髄腫である、請求項３３に記載の医薬組成物。
【請求項３７】
急性リンパ芽球性白血病、皮膚扁平上皮癌、またはマントル細胞リンパ腫から選択されるＮＳＤ２によって媒介される疾患または状態を治療するための、請求項３０～３２のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１９年８月１４日に出願されたＰＣＴ／ＣＮ２０１９／１００５４２の権益を主張し、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】

本発明は、核ＳＥＴドメイン含有タンパク質２（ＮＳＤ２）を阻害するための化合物、組成物、及び方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

ウォルフ・ヒルシュホーン症候群候補１（ＷＨＳＣ１）または多発性骨髄腫ＳＥＴドメイン（ＭＭＳＥＴ）としても既知である、核受容体結合ＳＥＴドメインタンパク質２（ＮＳＤ２）は、エピジェネティック修飾因子であり、がん形成における駆動の役割を有すると考えられる。ＮＳＤ２過剰発現及びその触媒活性を増加させる点変異の両方が、いくつかのヒトがんと関連している。（Ｃｏｕｓｓｅｎｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２９３，１３７５０－１３６５４（２０１８）。

【０００４】

ＮＳＤ２は、多発性骨髄腫（ＭＭ）症例の約１５％において、ｔ（４；１４）（ｐ１６．３；ｑ３２．３）転座によって調節不全になる。Ｔ（４；１４）＋ＭＭ細胞株におけるＮＳＤ２の発現の増加は、Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２レベルの増加及びＨ３Ｋ２７ｍｅ３レベルの反比例の低下と関連する。このような相関は、ＮＳＤ２ヒストンメチルトランスフェラーゼ（ＨＭＴ）活性とＭＭ癌遺伝子との間の因果関係を示唆している。

【０００５】

ＮＳＤ２タンパク質の高発現は、膀胱癌、脳癌、胃腸癌、肺癌、肝臓癌、卵巣癌、皮膚癌、子宮癌、乳癌、前立腺癌、及び膠芽腫を含む、異なるヒトがん種で示されている。（上記のＣｏｕｓｓｅｎｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｚｐｏｎｄａ　ｅｔ　ａｌ．Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，３２：２８８２－２８９０（２０１３））。特に、ＮＳＤ２は、小児癌ゲノムにおいて最も頻繁に変異する遺伝子の１つである。ＮＳＤ２ＳＥＴドメインバリアントＥ１０９９Ｋは、ｔ（４；１４）転座を欠くＨ３Ｋ３６ｍｅ２の増加を伴って、急性リンパ芽球性白血病腫瘍及び細胞株の両方において同定された。２１の異なるがんを表す＞１０００個の小児癌ゲノムの配列結果により、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）を含むｔ（１２；２１）ＥＴＶ６－ＲＵＮＸ１の１４％でＥ１０９９Ｋバリアントが明らかになった。ＮＳＤ２はまた、Ｅ１０９９Ｋ及びＴ１１５０Ａバリアントの両方が観察される、マントル細胞リンパ腫腫瘍で見出される最も頻繁に変異する遺伝子のうちの１つである。Ｅ１０９９Ｋバリアントはまた、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、肺癌、及び胃癌で報告されている。（上記のＣｏｕｓｓｅｎｓ　ｅｔ　ａｌ．）。一般に、ＮＳＤ２のアップレギュレーションは、アグレッシブ腫瘍挙動（ａｇｇｒｅｓｓｉｖｅ　ｔｕｍｏｒ　ｂｅｈａｖｉｏｒ）及び予後不良と関連している。（上記のＥｚｐｏｎｄａ　ｅｔ　ａｌ．）。

【０００６】

ＮＳＤ２は、がん治療の有望な標的であり、ＮＳＤ２の選択的阻害剤に対するニーズが依然として存在する。

【発明の概要】

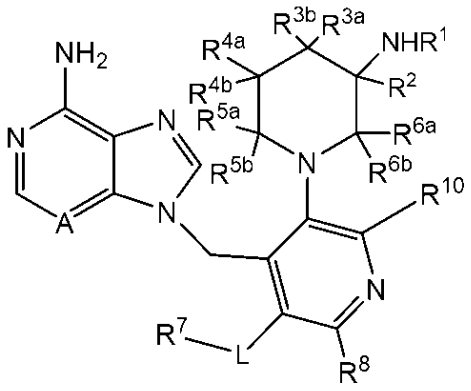
【０００７】

本発明は、ＮＳＤ２を阻害する新規な化合物、ならびにＮＳＤ２によって媒介される疾患または状態を治療または予防するための組成物及び方法を提供する。

【０００８】

一態様では、本発明は、式（Ｉ）の化合物、

【化１】



（Ｉ）

またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Ａは、ＮまたはＣＲ^{9}であり、Ｒ^{9}は、水素またはハロであり、

Ｌは、結合または$Ｃ_{1-4}$アルキレンであり、

Ｒ^{1}は、Ｈであるか、または

Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、ＮＨと一緒に、環員としてＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～２個のヘテロ原子を含む５～８員ヘテロシクリルを形成し、前記５～８員ヘテロシクリルは、非置換であるか、またはオキソ置換基によって置換され、

Ｒ^{2}は、

（ｉ）水素、－$Ｃ_{1-6}$アルキル、－ハロ$Ｃ_{1-6}$アルキル、－ヒドロキシ$Ｃ_{1-6}$アルキレン、－ヒドロキシハロ$Ｃ_{1-6}$アルキレン、－$Ｃ_{1-6}$アルコキシ$Ｃ_{1-6}$アルキレン、－ハロ$Ｃ_{1-6}$アルコキシ$Ｃ_{1-6}$アルキレン、または－$Ｃ_{3-8}$シクロアルコキシ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）、

（ｉｉ）シアノ、－シアノ$Ｃ_{1-6}$アルキレン、－$Ｃ_{1-6}$アルキルチオ$Ｃ_{1-6}$アルキル、－$Ｃ_{2-6}$アルケニル、－ハロ$Ｃ_{2-6}$アルケニル、－$Ｃ_{2-6}$アルキニル、－$Ｃ_{1-4}$アルキルＳＯ$Ｃ_{1-4}$アルキル、－$Ｃ_{1-4}$アルキル$ＳＯ_{2}Ｃ_{1-4}$アルキル、－$ＳＯ_{2}$Ｒ^{8}、または－Ｃ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）＝Ｎ－Ｏ（$Ｃ_{1-4}$アルキル）、

（ｉｉｉ）－$Ｃ_{1-4}$アルキルカルボニル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{p}$－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{10}、または－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{q}$Ｒ^{11}－（式中、Ｒ^{11}は、$Ｃ_{3-7}$シクロアルキル、５～６員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、それらの各々が、独立して、非置換であるか、または$Ｃ_{1-6}$アルキルもしくは$Ｃ_{1-6}$アルコキシで置換されている）、

（ｉｖ）－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{r}$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{12}Ｒ^{13}（式中、Ｒ^{12}は、水素もしくは$Ｃ_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{13}は、水素、－$Ｃ_{1-6}$アルキルもしくは５～６員複素環であるか、またはＲ^{12}及びＲ^{13}が一緒になって、５～６員複素環を形成し、前記５～６員複素環が、非置換であるか、またはアルキルで置換されている、

（ｖ）５～６員ヘテロシクリル$Ｃ_{0-6}$アルキルまたは５～６員ヘテロシクリル（ハロ$Ｃ_{1-4}$アルキル）（式中、各前記ヘテロシクリル基が、非置換であるか、またはオキソによって置換されている）、

（ｖｉ）５～９員ヘテロアリール$Ｃ_{0-6}$アルキルまたは５～９員ヘテロアリール（ハロ$Ｃ_{1-4}$アルキル）（式中、各前記ヘテロアリール基が、非置換であるか、または－$Ｃ_{1-4}$アルキル、－ハロ$Ｃ_{1-4}$アルキル、－ヒドロキシ$Ｃ_{1-4}$アルキレン、－$Ｃ_{1-4}$アルコキシ、－ハロ$Ｃ_{1-4}$アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、オキシド、－アミノカルボニル$Ｃ_{0-6}$アルキル、－$Ｃ_{1-4}$アルキルアミノカルボニル$Ｃ_{0-6}$アルキル、－ジ$Ｃ_{1-4}$アルキルアミノカルボニル$Ｃ_{0-6}$アルキル、もしくは－$Ｃ_{3-7}$シクロアルキルによって置換されている）、からなる群から選択され、

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}は、独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、－C_{1-6}アルキル、－ハロC_{1-6}アルキル、－ヒドロキシC_{1-6}アルキレン、－C_{1-6}アルコキシ、－C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、－ハロC_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、－ヒドロキシハロC_{1-6}アルキレン、アリール、－C（＝O）－OR^{14}、もしくは－（CR^aR^b）$_s$－C（＝O）－$NR^{15}R^{16}$であるか、または

R^{3a}及びR^{3b}、R^{4a}及びR^{4b}、R^{5a}及びR^{5b}、もしくはR^{6a}及びR^{6b}が、オキソ置換基を形成し、

R^7は、H、－C_{1-4}アルコキシ、ハロ、C_{1-4}アルキル、または非置換であるか、もしくはハロによって置換されている３～８員ヘテロシクリルであり、

R^8は、C_{3-8}シクロアルキル（C_{0-6}アルキル）；N、O、及びSから選択される１～３個のヘテロ原子を含む４～６員ヘテロシクリルC_{0-6}アルキル；アリールまたはN、O、及びSから選択される１～３個のヘテロ原子を含む５～９員ヘテロアリールC_{0-6}アルキルであり、R^8は、非置換であるか、または１～３つのR^{17}によって置換され、

R^{17}は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、－C_{1-6}アルキル、－ハロC_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、－ハロC_{1-6}アルコキシ、－NR^aC（＝O）CR^c＝C（R^c）$_2$、または－（CR^aR^b）$_t$－NR^a－C（＝O）－R^{18}であり、

R^a、R^b、R^c、R^{10}、R^{14}、R^{15}、及びR^{16}は、独立して、水素または－C_{1-4}アルキルであり、

R^{18}は、－C_{1-4}アルキル、または－C_{1-4}ハロアルキルであり、

ｐ、ｑ、ｒ、ｓ、及びｔは、独立して、０～４である。

【０００９】

別の態様では、本発明は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物もしくはその部分式またはその薬学的に許容される塩と、１つ以上の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。

【００１０】

さらに別の態様では、本発明は、治療有効量の式（Ｉ）またはその部分式の化合物またはその薬学的に許容される塩と、１つ以上の治療活性剤（複数可）とを含む、組み合わせ、特に薬学的組み合わせを提供する。

【００１１】

本発明の化合物は、単独でまたは１つ以上の治療活性剤（複数可）と組み合わせて、ＮＳＤ２によって媒介される疾患または状態を治療または予防するために使用することができ、より具体的には、疾患または状態は、ＮＳＤ２の過剰発現または望ましくないアップレギュレーションを特徴とする。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

本発明は、ＮＳＤ２によって媒介される疾患または状態を治療または予防するための組成物及び方法を提供する。

【００１３】

定義

本明細書を解釈する目的のために、以下の定義が適用され、適切な場合、単数形で使用される用語は複数形も含み、その逆もまた同様である。

【００１４】

本明細書で使用する場合、「－C_{1-6}アルキル」という用語は、炭素及び水素原子のみからなり、不飽和を含まず、１～６個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に結合される、直鎖状または分岐状炭化水素鎖基を指す。「C_{1-4}アルキル」という用語は、それに応じて解釈される。C_{1-6}アルキルの例には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（イソプロピル）、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、及び１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）が含まれるが、これらに限定されない。

【００１５】

本明細書で使用する場合、「－Ｃ$_{2-6}$アルケニル」という用語は、炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも１つの二重結合を含み、２～６個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に結合される、直鎖状または分岐状炭化水素鎖ラジカル基を指す。「Ｃ$_{2-4}$アルケニル」という用語は、それに応じて解釈される。Ｃ$_{2-6}$アルケニルの例には、エテニル、プロプ－１－エニル、ブト－１－エニル、ペント－１－エニル、ペント－４－エニル、及びペンタ－１，４－ジエニルが含まれるが、これらに限定されない。

【００１６】

本明細書で使用する場合、「－Ｃ$_{2-6}$アルキニル」という用語は、炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも１つの三重結合を含み、２～６個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に結合される、直鎖状または分岐状炭化水素鎖ラジカル基を指す。「Ｃ$_{2-4}$アルキニル」という用語は、それに応じて解釈される。Ｃ$_{2-6}$アルキニルの例には、エチニル、プロプ－１－イニル、ブト－１－イニル、ペント－１－イニル、ペント－４－イニル、及びペンタ－１，４－ジイニルが含まれるが、これらに限定されない。

【００１７】

本明細書で使用する場合、「－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ」という用語は、式－ＯＲ$_a$の基を指し、式中、Ｒ$_a$は、一般的に、上記で定義されるＣ$_{1-6}$アルキル基である。Ｃ$_{1-6}$アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、及びヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。

【００１８】

本明細書で使用する場合、「－Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキレン」という用語は、式－Ｒ$_a$－Ｏ－Ｒ$_a$の基を指し、式中、各Ｒ$_a$は、独立して、上記で定義されるＣ$_{1-6}$アルキル基である。酸素原子は、いずれかのアルキル基における任意の炭素原子に結合し得る。Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキルの例には、メトキシ－メチル、メトキシ－エチル、エトキシ－エチル、１－エトキシ－プロピル、及び２－メトキシ－ブチルが含まれるが、これらに限定されない。

【００１９】

本明細書で使用する場合、「－Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル」という用語は、式－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ$_a$の基を指し、式中、Ｒ$_a$は、上記で定義されるＣ$_{1-4}$アルキル基である。

【００２０】

本明細書で使用する場合、「－Ｃ$_{1-4}$アルキルチオＣ$_{1-4}$アルキル」という用語は、式

－Ｒ$_a$－Ｓ－Ｒ$_a$の基を指し、式中、各Ｒ$_a$は、独立して、上記で定義されるＣ$_{1-4}$アルキル基である。

【００２１】

本明細書で使用する場合、「－ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキレン」という用語は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基の水素原子の１つはＯＨによって置き換えられている、上記で定義されるＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキルの例には、エタン－１－オールイル、２－メチルプロパン－１－オールイル、ヒドロキシ－メチル、２－ヒドロキシ－エチル、２－ヒドロキシ－プロピル、３－ヒドロキシ－プロピル、及び５－ヒドロキシ－ペンチルが含まれるが、これらに限定されない。

【００２２】

本明細書で使用する場合、「－アミノカルボニルＣ$_{0-6}$アルキル」という用語は、式

－Ｒ$_a$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ$_2$の基を指し、式中、Ｒ$_a$は、単結合または上記で定義されるＣ$_{1-6}$アルキル基である。

【００２３】

本明細書で使用する場合、「－Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノカルボニルＣ$_{0-6}$アルキル」という用語は、式

－Ｒ$_{a1}$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－Ｒ$_{a2}$の基を指し、式中、Ｒ$_{a1}$は、単結合または上記に定義されるＣ$_{1-6}$アルキル基であり、Ｒ$_{a2}$は、上記に定義されるＣ$_{1-6}$アルキル基である）。

【００２４】
本明細書で使用する場合、「－ジＣ$_{1-4}$アルキルアミノカルボニルＣ$_{0-6}$アルキル」という用語は、式－Ｒ$_{a1}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ$_{a2}$）－Ｒ$_{a2}$の基を指し、式中、Ｒ$_{a1}$は、単結合または上記で定義されるＣ$_{1-6}$アルキル基であり、各Ｒ$_{a2}$は、上記で定義されるＣ$_{1-4}$アルキル基であり、同じまたは異なり得る。
【００２５】
本明細書で使用する場合、「－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{0-6}$アルキル」という用語は、炭素原子及び水素原子のみからなり、３～８個の炭素原子を有し、単結合（すなわちＣ$_{3-8}$シクロアルキル）によってまたは上記で定義されるＣ$_{1-6}$アルキル基によって分子の残りの部分に結合される、安定な単環式飽和炭化水素基を指す。「Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル」及び「Ｃ$_{3-7}$シクロアルキルＣ$_{0-4}$アルキル」という用語は、それに応じて解釈される。Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{0-6}$アルキルの例には、シクロプロピル、シクロプロピル－メチル、シクロブチル、シクロブチル－エチル、シクロペンチル、シクロペンチル－プロピル、シクロヘキシル、シクロヘプタプチル、及びシクロオクチルが含まれるが、これらに限定されない。
【００２６】
本明細書で使用する場合、「－Ｃ$_{3-8}$シクロアルコキシＣ$_{1-6}$アルキル」という用語は、式－Ｒ$_{a}$－Ｏ－Ｒ$_{b}$の基を指し、式中、Ｒ$_{a}$は、独立して、上記で定義されるＣ$_{1-6}$アルキル基であり、Ｒ$_{b}$は、上記で定義されるＣ$_{3-8}$シクロアルキルである。Ｃ$_{3-8}$シクロアルコキシＣ$_{1-6}$アルキルの例には、シクロプロポキシメチル及びシクロブトキシメチルが含まれるが、これらに限定されない。
【００２７】
「ハロ」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードを指す。
【００２８】
本明細書で使用する場合、「－ハロＣ$_{1-6}$アルキル」という用語は、上記で定義される１つ以上のハロ基によって置換された、上記で定義されるＣ$_{1-6}$アルキル基を指す。ハロＣ$_{1-6}$アルキルの例には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，３－ジブロモプロパン－２－イル、３－ブロモ－２－フルオロプロピル、及び１，４，４－トリフルオロブタン－２－イルが含まれるが、これらに限定されない。「ハロＣ$_{1-4}$アルキル」という用語は、それに応じて解釈される。
【００２９】
本明細書で使用する場合、「－ハロＣ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-4}$アルキレン」という用語は、式－Ｒ$_{a1}$－Ｏ－Ｒ$_{a2}$の基を指し、式中、Ｒ$_{a1}$は、上記で定義されるＣ$_{1-6}$アルキル基であり、Ｒ$_{a2}$は、上記で定義されるハロＣ$_{1-6}$アルキルである。ハロＣ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-4}$アルキルの例には、（ジフルオロメトキシル）メチル、（２，２，２－トリフルオロエトキシ）メチル、及び（２，２－ジフルオロエトキシ）メチルが含まれるが、これらに限定されない。
【００３０】
本明細書で使用する場合、「－ヒドロキシルハロＣ$_{1-6}$アルキレン」という用語は、１つ以上のヒドロキシル基によって置換された、上記で定義されるハロＣ$_{1-6}$アルキル基を指す。ヒドロキシルハロＣ$_{1-6}$アルキルの例には、２，２－ジフルオロエタン－１－オールイル、２－フルオロエタン－１－オールイル、及び２，２，２－トリフルオロエタン－１－オールイルが含まれるが、これらに限定されない。
【００３１】
本明細書で使用する場合、「－シアノＣ$_{1-6}$アルキレン」という用語は、式－Ｒ$_{a}$－ＣＮの基を指し、式中、Ｒ$_{a}$は、上記で定義されるＣ$_{1-4}$アルキル基である。
【００３２】
本明細書で使用する場合、「－ハロＣ$_{2-6}$アルケニル」という用語は、上記で定義される１つ以上のハロ基によって置換された、上記で定義されるＣ$_{2-6}$アルケニル基を指す。

【００３３】
本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語は、窒素、酸素、及び硫黄から個別に選択される１、２、または３個のヘテロ原子を含む、安定な４～７員の非芳香族単環式基を指す。ヘテロシクリル基は、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合し得る。「５～６員ヘテロシクリル」という用語は、それに応じて解釈される。ヘテロシクリルの例には、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリニル、ピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、もしくはモルホリニルまたはペルヒドロアゼピニルが含まれるが、これらに限定されない。
【００３４】
本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリルC_{0-6}アルキル」という用語は、単結合によってまたは上記で定義されるC_{1-6}アルキル基によって分子の残りの部分に結合される、上記で定義される複素環を指す。
【００３５】
本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、窒素、酸素、及び硫黄から個別に選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子を含む、５～９員の芳香族単環式または縮合環式基を指す。ヘテロアリール基は、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合し得る。「５～６員ヘテロアリール」という用語は、それに応じて解釈される。５～６員の単環式ヘテロアリールの例には、フリル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、またはピリジルが含まれるが、これらに限定されない。縮合ヘテロアリールの例には、９員ヘテロアリール、例えば、ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、１，３－ジヒドロイソベンゾフラニル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、１Ｈ－インダゾリル、及び１Ｈ－ベンゾ［ｄ］－イミダゾリルが含まれるが、これらに限定されない。
【００３６】
本明細書で使用する場合、「ヘテロアリールC_{0-6}アルキル」という用語は、単結合によってまたは上記で定義されるC_{1-6}アルキル基によって分子の残りの部分に結合される、上記で定義されるヘテロアリール環を指す。
【００３７】
本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール（ハロC_{1-4}アルキル）」という用語は、上記で定義されるハロC_{1-4}アルキルによって分子の残りの部分に結合される、上記で定義されるヘテロアリール環を指す。ヘテロアリール（ハロC_{1-4}アルキル）の例示的な例は、フルオロ（ピリジン－２－イル）メチルである。
【００３８】
本明細書で使用される「IC_{50}」は、５０％阻害を生じさせる阻害剤または調節剤のモル濃度を指す。
【００３９】
本明細書で使用される「保護された誘導体」とは、反応性部位が保護基で妨げられている阻害剤の誘導体を指す。保護された誘導体は、阻害剤の調製に有用であるか、またはそれ自体が阻害剤として活性であり得る。保護基の例には、アセチル、テトラヒドロピラン、メトキシメチルエーテル、β－メトキシエトキシメチルエーテル、ρ－メトキシベンジル、メチルチオメチルエーテル、ピバロイル、シリルエーテル、カルボベンジルオキシ、ベンジル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ρ－メトキシフェニル、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル、アセタール、ケタール、アシラール、ジチアン、メチルエステル、ベンジルエステル、ｔｅｒｔ－ブチルエステル、及びシリルエステルが含まれるが、これらに限定されない。好適な保護基の包括的な列挙は、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．１９９９に見出すことができる。

【００４０】
「核ＳＥＴドメイン含有タンパク質２（ＮＳＤ２）によって媒介される疾患または状態」という用語は、ＮＳＤ２によって直接的または間接的に調節される疾患または状態を指す。
【００４１】
本明細書で使用する場合、「対象」という用語は、哺乳動物、霊長類（例えば、ヒト、雄または雌）、イヌ、ウサギ、モルモット、ブタ、ラット、及びマウスを指す。特定の実施形態では、対象は霊長類である。さらに他の実施形態では、対象はヒトである。
【００４２】
本明細書で使用する場合、「阻害する（ｉｎｈｉｂｉｔ）」、「阻害（ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ）」、または「阻害する（ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ」という用語は、所与の状態、症状、もしくは障害、もしくは疾患の減少もしくは抑制、または生物学的活性もしくはプロセスのベースライン活性の有意な減少を指す。
【００４３】
本明細書で使用する場合、「治療する（ｔｒｅａｔ）」、「治療する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」、または「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」という用語は、患者に認識でき得ないものを含む、疾患もしくは障害を軽減もしくは改善する（すなわち、疾患の発症もしくはその臨床症状のうちの少なくとも１つを遅延もしくは抑止する）、または疾患もしくは障害と関連する少なくとも１つの物理的パラメータもしくはバイオマーカーを軽減もしくは改善することを意味する。
【００４４】
本明細書で使用する場合、任意の疾患または障害の「予防する（ｐｒｅｖｅｎｔ）」、「予防する（ｐｒｅｖｅｎｔｉｎｇ）」、または「予防（ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ）」という用語は、疾患もしくは障害の予防的治療、または疾患もしくは障害の発症もしくは進行を遅延させることを意味する。
【００４５】
本明細書で使用する場合、対象は、そのような対象が生物学的、医学的、または生活の質において治療から利益を受けるであろう場合、治療を「必要とする」対象である。
【００４６】
本明細書で使用する場合、本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、酵素もしくはタンパク質活性の低減もしくは阻害、症状の改善、状態の軽減、疾患の進行の遅滞もしくは遅延、または疾患の予防などの、対象の生物学的または医学的応答を誘発する本発明の化合物の量を指す。
【００４７】
本明細書で使用する場合、「抗がん剤」または抗新生物剤（ａｎｔｉｎｅｏｐｌａｓｔｉｃ　ａｇｅｎｔ）という用語は、がん細胞の成長を治療または制御するのに有用な治療剤を指す。
【００４８】
本明細書で使用する場合、「抗炎症剤」という用語は、身体の炎症（発赤、腫れ、及び／または疼痛）を軽減する治療剤を指す。抗炎症剤は、炎症を引き起こす体内の特定の物質を妨げる。
【００４９】
本明細書で使用する場合、「医薬組成物」という用語は、経口または非経口投与に好適な形態である、少なくとも１つの薬学的に許容される担体を伴う本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を指す。
【００５０】
本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、医薬組成物の調製または使用に有用な物質を指し、例えば、当業者に既知である（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ　Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，２２ｎｄ　Ｅｄ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐｒｅｓｓ，２０１３，ｐｐ．１０４９－

１０７０を参照されたい）、好適な希釈剤、溶媒、分散媒、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤、等張剤、緩衝剤、乳化剤、吸収遅延剤、塩、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、湿潤剤、甘味剤、香味剤、染料、及びこれらの組み合わせを含む。

【００５１】

本明細書で使用する場合、本発明の文脈で（特に特許請求の範囲の文脈で）使用される「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」という用語、及び類似する用語は、本明細書で別段で示されない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数形及び複数形の両方を包含すると解釈されるべきである。

【００５２】

好ましい実施形態の説明

本発明は、ＮＳＤ２を阻害する新規な化合物、ならびにＮＳＤ２によって媒介される状態を治療または予防するための組成物及び方法を提供する。

【００５３】

本発明の様々な列挙する実施形態を本明細書に記載する。各実施形態では特定された特徴は、本発明のさらなる実施形態を提供するために他の指定された特徴と組み合わせ得る。

【００５４】

実施形態１．上記の式（Ｉ）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００５５】

実施形態２．Ａが、Ｎである、実施形態１に記載の式（Ｉ）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００５６】

実施形態３．

R^{3a}が、水素もしくはハロであり、R^{3b}が、水素、ハロ、－ヒドロキシル、－C_{1-6}アルコキシ、もしくはシアノであるか、または

R^{4a}が、水素もしくはハロであり、R^{4b}が、水素、ハロ、－C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、－C_{1-6}アルキル、もしくは

－ハロC_{1-6}アルキルであるか、または

R^{5a}が、水素であり、R^{5b}が、水素もしくは－C_{1-6}アルキルであるか、または

R^{5a}及びR^{5b}が一緒に、オキソ置換基を形成する、実施形態１または２に記載の式（Ｉ）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００５７】

実施形態４．

R^{6a}が、水素またはハロであり、

R^{6b}が、水素、－ハロC_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、－ヒドロキシC_{1-6}アルキレン、－ヒドロキシハロC_{1-6}アルキレン、カルボキシル、フェニル、もしくは－$(CR^aR^b)_t$－Ｃ（Ｏ）－$NR^{15}R^{16}$であり、

R^a、R^b、R^{15}、及びR^{16}が、独立して、水素もしくは－C_{1-4}アルキルであり、

ｔが、０～１であるか、または

R^{6a}及びR^{6b}が一緒に、オキソ置換基を形成する、実施形態１～３のいずれか１つに記載の式（Ｉ）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００５８】

実施形態５．R^7が、Ｈ、－C_{1-4}アルコキシ、またはハロである、実施形態１～４のいずれか１つに記載の式（Ｉ）の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００５９】

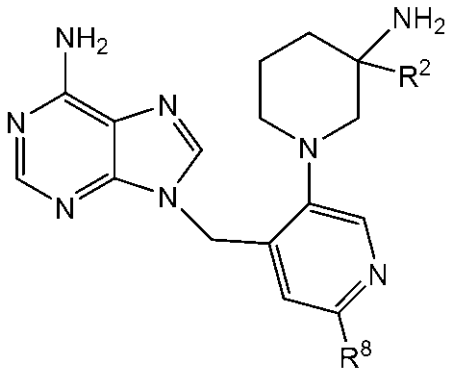
実施形態６．R^1、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、及びR^7が、水素である、実施形態１～５のいずれか１つに記載の式（Ｉ）の化合物、ま

たはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００６０】

実施形態７．前記化合物が、式（ＩＩ）の化合物である、実施形態１に記載の式（Ｉ）の化合物、

【化２】



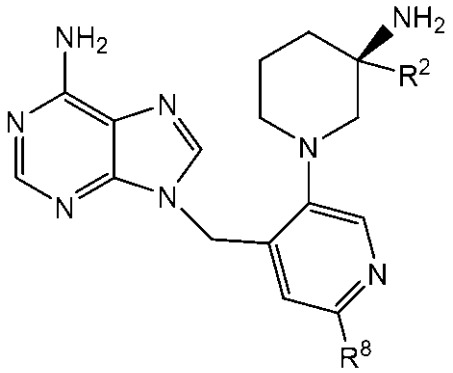
（ＩＩ）

またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００６１】

実施形態８．前記化合物が、式（ＩＩＡ）の化合物、実施形態７に記載の式（ＩＩ）の化合物、

【化３】



（ＩＩＡ）

またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００６２】

実施形態９．R^2が、水素、－C_{1-6}アルキル、－ハロC_{1-6}アルキル、－ヒドロキシC_{1-6}アルキレン、－ヒドロキシハロC_{1-6}アルキレン、－C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、－ハロC_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、または－C_{3-8}シクロアルコキシ（C_{1-6}アルキル）である、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００６３】

実施形態１０．R^2が、－C_{1-4}アルキルカルボニル、

－（CR^aR^b）$_p$－Ｃ（Ｏ）－OR^{10}（式中、R^{10}は、水素または－C_{1-4}アルキルである）、

－Ｃ（Ｏ）－（CR^aR^b）$_q$－R^{11}（式中、R^{11}が、C_{3-6}シクロアルキル、５～６員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、それらの各々が、独立して、非置換であるか、または－C_{1-6}アルキルもしくは－C_{1-6}アルコキシで置換されている）、または－（CR^aR^b）$_r$－Ｃ（Ｏ）－$NR^{12}R^{13}$（式中、

R^{12}が、水素もしくは－C_{1-6}アルキルであり、

R^{13}が、水素、－C_{1-6}アルキル、もしくは５～６員複素環であるか、または
R^{12}及びR^{13}が一緒に５～６員複素環を形成し、前記５～６員複素環が、非置換であるか、もしくは－C_{1-4}アルキルで置換されている）であり、
R^{a}、R^{b}、及びR^{11}が、独立して、水素または－C_{1-4}アルキルであり、
ｐ、ｑ及びｒが、独立して、０～２である、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００６４】

実施形態１１．R^{2}が、
ピリジン－２－イル、（ピリジン－２－イル）メチル、または（ピリジン－２－イル）エチル（式中、前記ピリジン－２－イルは、独立して、非置換であるか、または１～２つの－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、ヒドロキシル、
－ヒドロキシC_{1-4}アルキレン、シアノ、－C_{1-4}アルコキシ、－C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキレン、－ハロC_{1-4}アルコキシ、ハロもしくは－C_{3-7}シクロアルキルで置換されている）、
チアゾール－４－イル、チアゾール－２－イルメチル、オキサゾール－２－イル、オキサゾール－２－イルメチル、ピリダジン－３－イル、ピリダジン－３－イルメチル、ピラジン－２－イル、ピラジン－２－イルメチル、ピリミジン－４－イル、ピリミジン－４－イルメチル（それらの各々が、独立して、非置換であるか、または－C_{1-4}アルキルもしくはハロで置換されている）、
１Ｈ－ピラゾール－３－イル、（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル、（１，２，３－トリアゾール－４－イル）、イソオキサゾール－３－イル（それらの各々が、独立して、非置換であるか、または－C_{1-4}アルキル、ハロもしくは－C_{3-7}シクロアルキルで置換されている）、
１，４－ジオキサン－２－イル、
ピリジン－２（１Ｈ）－オニル、及び
ピリジン－１－オキシド－２－イルから選択される、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００６５】

実施形態１２．R^{8}が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、またはアゼチジニルである、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００６６】

実施形態１３．R^{8}が、２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル、１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル、またはピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イルである、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００６７】

実施形態１４．R^{8}が、非置換であるか、もしくは１～２つのハロ、－C_{1-6}アルキル、もしくは－C_{1-6}アルコキシで置換された、ピリジル；非置換であるか、もしくは１～２つのハロもしくは－C_{1-6}アルキルで置換された、１Ｈ－インダゾール－５－イル；または非置換であるか、もしくは－C_{1-6}アルキルで置換された、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］－イミダゾール－６－イルである、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００６８】

実施形態１５．R^{8}が、１～３つのR^{17}で置換されたフェニルであり、
R^{17}が、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、－C_{1-6}アルキル、－ハロC_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、－ハロC_{1-6}アルコキシ、

－ＮＲ^{d}Ｃ（Ｏ）ＣＲ^{d}＝Ｃ（Ｒ^{d}）$_{2}$、または－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{t}$－ＮＲ^{d}－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{18}であり、
Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、及びＲ^{d}が、独立して、水素または－Ｃ$_{1-4}$アルキルであり、
Ｒ^{18}が、－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルであり、
ｔが、０～１である、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

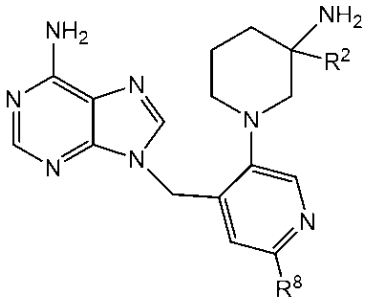
【００６９】

実施形態１６．Ｒ^{8}が、１～３つのＲ^{17}で置換されたフェニルであり、Ｒ^{17}が、ハロ、ヒドロキシ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ハロＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、または
－ハロＣ$_{1-6}$アルコキシである、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００７０】

実施形態１７．式（ＩＩ）の化合物、

【化４】



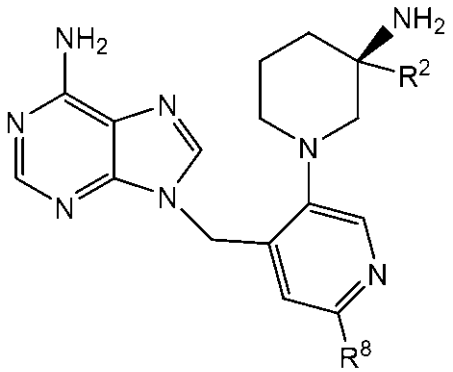
（ＩＩ）

またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩
（式中、
Ｒ^{2}は、水素、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ハロＣ$_{1-6}$アルキル、－ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキレン、－ヒドロキシハロＣ$_{1-6}$アルキレン、
－Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキレン、－ハロＣ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキレン、または－Ｃ$_{3-8}$シクロアルコキシ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）であり、
Ｒ^{8}は、１～３つのＲ^{17}で置換されたフェニルであり、
Ｒ^{17}は、ハロ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ハロＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、または－ハロＣ$_{1-6}$アルコキシである）。

【００７１】

実施形態１８．前記化合物が、式（ＩＩＡ）の化合物、実施形態１７に記載の式（ＩＩ）の化合物、

【化５】



（ＩＩＡ）

またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

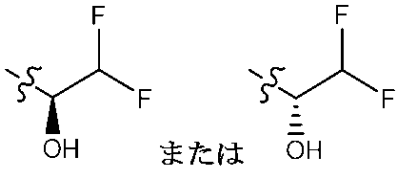
【００７２】

実施形態１９．R^2が、水素、２，２－ジフルオロエチル、２－メチルプロパン－１－オールイル、エタン－１－オールイル、２，２－ジフルオロエタン－１－オールイル、２－フルオロエタン－１－オールイル、２，２，２－トリフルオロエタン－１－オールイル、ジフルオロメトキシル、または２，２，２－トリフルオロエトキシルである、実施形態１～１８のいずれか１つに記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００７３】

実施形態２０．R^2が、

【化６】



である、実施形態１～１８のいずれか１つに記載の化合物またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００７４】

実施形態２１．前記化合物が、表２の化合物である、実施形態１～２０のいずれか１つに記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００７５】

実施形態２２．前記化合物が、

１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，４，５－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、

１－（３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール；

１－（３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、

１－（３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール；

１－（３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、

１－（３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、

１－（３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－クロロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、

１－（３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４，５－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール；

１－（３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，３，４－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、
１－（３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、及び
１－（３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６’－クロロ－５’－フルオロ－［２，２’－ビピリジン］－５－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、からなる群から選択される、実施形態２１に記載の化合物、
またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、もしくは薬学的に許容される塩。

【００７６】

実施形態２３．前記化合物が、（Ｒ）構成、（Ｓ）構成、またはそれらの混合物である、実施形態２２に記載の化合物。

【００７７】

実施形態２４．前記化合物が、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，４，５－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１に記載の化合物。あるいは、前記化合物は、（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，４，５－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である。

【００７８】

実施形態２５．前記化合物が、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１に記載の化合物。あるいは、前記化合物は、（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である。

【００７９】

実施形態２６．前記化合物が、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１に記載の化合物。あるいは、前記化合物は、（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である。

【００８０】

実施形態２７．前記化合物が、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１に記載の化合物。あるいは、前記化合物は、（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である。

【００８１】
実施形態２８．前記化合物が、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１に記載の化合物。あるいは、前記化合物は、（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である。
【００８２】
実施形態２９．前記化合物が、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１に記載の化合物。あるいは、前記化合物は、（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である。
【００８３】
実施形態３０．前記化合物が、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－クロロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１に記載の化合物。あるいは、前記化合物は、（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－クロロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である。
【００８４】
実施形態３１．前記化合物が、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４，５－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１に記載の化合物。あるいは、前記化合物は、（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４，５－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である。
【００８５】
実施形態３２．前記化合物が、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，３，４－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１に記載の化合物。あるいは、前記化合物は、（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，３，４－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である。
【００８６】
実施形態３３．前記化合物が、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１に記載の化合物。あるいは

、前記化合物は、（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オールまたはその薬学的に許容される塩である。

【００８７】

実施形態３４．前記化合物は、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６’－クロロ－５’－フルオロ－［２，２’－ビピリジン］－５－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１に記載の化合物。あるいは、前記化合物は、（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６’－クロロ－５’－フルオロ－［２，２’－ビピリジン］－５－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール、またはその薬学的に許容される塩である。

【００８８】

実施形態３５．実施形態１～３４のいずれか１つに記載の化合物と、１つ以上の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【００８９】

実施形態３６．実施形態１～３４のいずれか１つに記載の化合物と、１つ以上の追加の治療活性剤とを含む、組み合わせ。

【００９０】

実施形態３７．前記１つ以上の追加の治療活性薬剤が、抗がん剤、鎮痛剤、抗炎症剤、またはこれらの組み合わせである、実施形態３６に記載の組み合わせ。

【００９１】

実施形態３８．核ＳＥＴドメイン含有タンパク質２（ＮＳＤ）２によって媒介される疾患または状態の治療に使用するための、任意選択で第２の治療剤との組み合わせた、実施形態１～３４のいずれか１つに記載の化合物。

【００９２】

実施形態３９．前記第２の治療剤が、抗がん剤、鎮痛剤、抗炎症剤、またはこれらの組み合わせである、実施形態３８に記載の化合物。

【００９３】

実施形態４０．ＮＳＤ２によって媒介される疾患または状態のための医薬の製造における、任意選択で第２の治療剤と組み合わせた、実施形態１～３４のいずれか１つに記載の化合物の使用。

【００９４】

実施形態４１．核ＳＥＴドメイン含有タンパク質２（ＮＳＤ２）によって媒介される疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態１～３４のいずれか１つに記載の化合物を、任意選択で第２の治療剤と組み合わせて投与することを含み、それによって、ＮＳＤ２によって媒介される前記疾患または状態を治療する、前記方法。

【００９５】

実施形態４２．核ＳＥＴドメイン含有タンパク質２（ＮＳＤ２）の阻害から利益を受けるか、またはそれによって治療可能である疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態１～３４のいずれか１つに記載の化合物を、任意選択で第２の治療剤と組み合わせて投与することを含み、それによって、ＮＳＤ２による阻害から利益を受けるか、またはそれによって治療可能である疾患または状態を治療する、前記方法。

【００９６】

実施形態４３．前記ＮＳＤ２によって媒介される疾患もしくは状態、またはＮＳＤ２の阻害から利益を受けるかまたはそれによって治療可能な疾患もしくは状態が、乳癌、子宮頸癌、皮膚癌（特に扁平上皮癌）、卵巣癌、胃癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、肝細胞癌、

頭頸部癌、末梢神経鞘腫瘍、骨肉腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、白血病（特に、急性リンパ芽球性白血病）、非ホジキンリンパ腫（特に、マントル細胞リンパ腫）、または肺動脈高血圧症である、実施形態４１または４２に記載の方法。

【００９７】

実施形態４４．前記ＮＳＤ２によって媒介される前記疾患もしくは状態、またはＮＳＤ２の阻害から利益を受けるかもしくはそれによって治療可能である前記疾患もしくは状態が、肺癌である、実施形態４１もしくは４２に記載の方法。

【００９８】

実施形態４５．前記肺癌が、小細胞または非小細胞肺癌である、実施形態４４に記載の方法。

【００９９】

実施形態４６．ＮＳＤ２によって媒介される前記疾患もしくは状態、またはＮＳＤ２の阻害から利益を受けるかもしくはそれによって治療可能である前記疾患もしくは状態が白血病である、実施形態４１もしくは４２に記載の方法。

【０１００】

実施形態４７．前記白血病が、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、または慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）である、実施形態４６に記載の方法。

【０１０１】

実施形態４８．ＮＳＤ２によって媒介される前記疾患もしくは状態、またはＮＳＤ２の阻害から利益を受けるかもしくはそれによって治療可能である前記疾患もしくは状態が、皮膚癌である、実施形態４１もしくは４２に記載の方法。

【０１０２】

実施形態４９．前記皮膚癌が、黒色腫、基底細胞癌、または扁平上皮癌である、実施形態４８に記載の方法。

【０１０３】

実施形態５０．ＮＳＤ２によって媒介される前記疾患もしくは状態、またはＮＳＤ２の阻害から利益を受けるかもしくはそれによって治療可能である前記疾患もしくは状態が、リンパ腫である、実施形態４１もしくは４２に記載の方法。

【０１０４】

実施形態５１．前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫である、実施形態５０に記載の方法。

【０１０５】

実施形態５２．前記リンパ腫が、マントル細胞リンパ腫またはびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である、実施形態５０に記載の方法。

【０１０６】

実施形態５３．ＮＳＤ２によって媒介される前記疾患もしくは状態、またはＮＳＤ２の阻害から利益を受けるかもしくはそれによって治療可能である前記疾患もしくは状態が、骨髄腫である、実施形態４１もしくは４２に記載の方法。

【０１０７】

実施形態５４．前記化合物が、経口投与される、実施形態４１～５３のいずれか１つに記載の方法。

【０１０８】

別段で示さない限り、「本発明の化合物（ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ）」または「本発明の化合物（ｃｏｍｐｏｕｎｄ）」という用語は、式（Ｉ）、その部分式、及び例示される化合物、ならびにその塩、ならびにすべての立体異性体（ジアステレオ異性体及びエナンチオマーを含む）、回転異性体、互変異性体、及び同位体標識化合物（重水素置換を含む）、ならびに固有に形成された部分を指す。

【０１０９】

出発物質及び手順の選択に応じて、化合物は、不斉炭素原子の数に応じて、可能な立体

異性体のうちの１つの形態でまたはそれらの混合物として存在し得、例えば、純粋な光学異性体として、またはラセミ体及びジアステレオ異性体混合物などの立体異性体混合物として存在し得る。本発明は、ラセミ体混合物、ジアステリオマー混合物、及び光学的に純粋な形態を含むすべてのそのような可能な立体異性体を含むことが意図されている。光学的に活性な（Ｒ）及び（Ｓ）立体異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製され得、または従来の技術を使用して分割され得る。可能な場合、不飽和二重結合を有する原子での置換基は、シス－（Ｚ）またはトランス－（Ｅ）形態で存在し得る。化合物が二置換シクロアルキルを含む場合、シクロアルキル置換基は、シス配置またはトランス配置を有し得る。

【０１１０】

本発明の化合物（複数可）の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミ体またはエナンチオマー的に濃縮された、例えば、（Ｒ）、（Ｓ）、または（Ｒ、Ｓ）構成で存在することができる。特定の実施形態では、各不斉原子は、（Ｒ）または（Ｓ）構成において、少なくとも５０％のエナンチオマー過剰、少なくとも６０％のエナンチオマー過剰、少なくとも７０％のエナンチオマー過剰、少なくとも８０％のエナンチオマー過剰、少なくとも９０％のエナンチオマー過剰、少なくとも９５％のエナンチオマー過剰、または少なくとも９９％のエナンチオマー過剰を有する。

【０１１１】

したがって、本明細書で使用する場合、本発明の化合物は、例えば、実質的に純粋な幾何（シスまたはトランス）立体異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ体、またはこれらの混合物として、可能な立体異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体、またはこれらの混合物のうちの１つの形態であり得る。

【０１１２】

得られる立体異性体の任意の混合物は、成分の物理的化学的な差異に基づいて、例えばクロマトグラフィー及び／または分別結晶によって、純粋または実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離することができる。

【０１１３】

本発明の化合物またはその中間体の任意の得られるラセミ体は、既知の方法によって、例えば、光学的活性酸または塩基を用いて得られるそのジアステレオマー塩の分離及び光学的活性酸性または塩基性化合物の遊離によって、光学対掌体に分割することができる。したがって、特に、塩基性部分は、例えば、光学的活性酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ－Ｏ、Ｏ’－ｐ－トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、またはカンファー－１０－スルホン酸を用いて形成される塩の分別結晶化によって、本発明の化合物をその光学対掌体に分割するために用いられ得る。本発明のラセミ化合物またはラセミ中間体はまた、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラル吸着剤を使用する高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）によって分割され得る。

【０１１４】

本明細書で与えられる任意の式はまた、化合物の非標識形態及び同位体標識形態を表すことが意図されている。同位体標識化合物は、１つ以上の原子が選択された原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられていることを除いて、本明細書で与えられる式によって示される構造を有する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体には、例えば、水素の同位体が含まれる。

【０１１５】

さらに、特定の同位体、特に重水素（すなわち、^{2}ＨまたはＤ）の組み込みにより、より大きな代謝安定性に起因する特定の治療利益、例えば、インビボでの半減期の増加もしくは投与必要量の減少、または治療指数もしくは忍容性の改善がもたらされ得る。この文脈における重水素は、式（Ｉ）またはその部分式の化合物の置換基とみなすことが理解される。重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本明細書で使用される「同位体濃縮係数」という用語は、特定の同位体の同位体存在量と天然存在量との間の比率を意味する。本発明の化合物中の置換基が重水素であるとして示されている場合、そのよ

うな化合物は、各指定された重水素原子について、少なくとも３５００（各指定された重水素原子における５２．５％の重水素組み込み）、少なくとも４０００（６０％の重水素組み込み）、少なくとも４５００（６７．５％の重水素組み込み）、少なくとも５０００（７５％の重水素組み込み）、少なくとも５５００（８２．５％の重水素組み込み）、少なくとも６０００（９０％の重水素組み込み）、少なくとも６３３３．３（９５％の重水素組み込み）、少なくとも６４６６．７（９７％の重水素組み込み）、少なくとも６６００（９９％の重水素組み込み）、または少なくとも６６３３．３（９９．５％の重水素組み込み）の同位体濃縮係数を有する。「同位体濃縮係数」という用語は、重水素について記載されたのと同じ様式で任意の同位体に適用することができることを理解されたい。

【０１１６】

本発明の化合物に組み込むことができる同位体の他の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｆ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉが含まれる。したがって、本発明は、例えば、^{3}Ｈ及び^{14}Ｃなどの放射性同位体、または^{2}Ｈ及び^{13}Ｃなどの非放射性同位体が存在するものを含む、上記の同位体のうちのいずれか１つ以上を組み込んだ化合物を含むことを理解すべきである。そのような同位体標識された化合物は、代謝研究（^{14}Ｃを用いる）、反応動態研究（例えば、^{2}Ｈもしくは^{3}Ｈを用いる）、薬物もしくは基質組織分布アッセイを含む陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）もしくは単一フォトン放射断層撮影（ＳＰＥＣＴ）などの検出もしくは画像化技術、または患者の放射線治療に有用である。特に、^{18}Ｆまたは標識化合物は、ＰＥＴまたはＳＰＥＣＴ研究に特に望ましいものであり得る。式（Ｉ）またはその部分式の同位体標識化合物は、一般に、当業者に既知の従来の技術によって、または前に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、付随する実施例に記載のプロセスと同様のプロセスによって調製することができる。

【０１１７】

本発明の化合物は、遊離形態でまたはその塩として得られる。本明細書で使用する場合、「塩（ｓａｌｔ）」または「塩（ｓａｌｔｓ）」という用語は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」には、特に、「薬学的に許容される塩」が含まれる。「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、典型的には生物学的にまたは別様に望ましくないものではない塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノ及び／もしくはカルボキシル基またはそれに類似する基の存在により、酸塩及び／または塩基塩を形成することができる。

【０１１８】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸を用いて形成することができる。塩を誘導することができる無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。塩を誘導することができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが含まれる。

【０１１９】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機及び有機塩基を用いて形成することができる。塩が誘導され得る無機塩基には、例えば、周期表の列Ｉ～ＸＩＩのアンモニウム塩及び金属が含まれる。特定の実施形態では、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、及び銅から誘導され、特に好適な塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩が含まれる。塩を誘導することができる有機塩基には、例えば、一級、二級、及び三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが含まれる。特定の有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリン酸塩、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン、及びトロメタミンが含まれる。

【０１２０】

別の態様では、本発明は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロロテオフィリン酸塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムケート（ｍｕｃａｔｅ）、ナフト酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカノ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／二水素リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフェナテート（ｔｒｉｆｅｎａｔａｔｅ）、トリフルオロ酢酸塩、またはキシナホ酸塩の形態の本発明の化合物を提供する。

【０１２１】

本発明の化合物を作製するためのプロセス

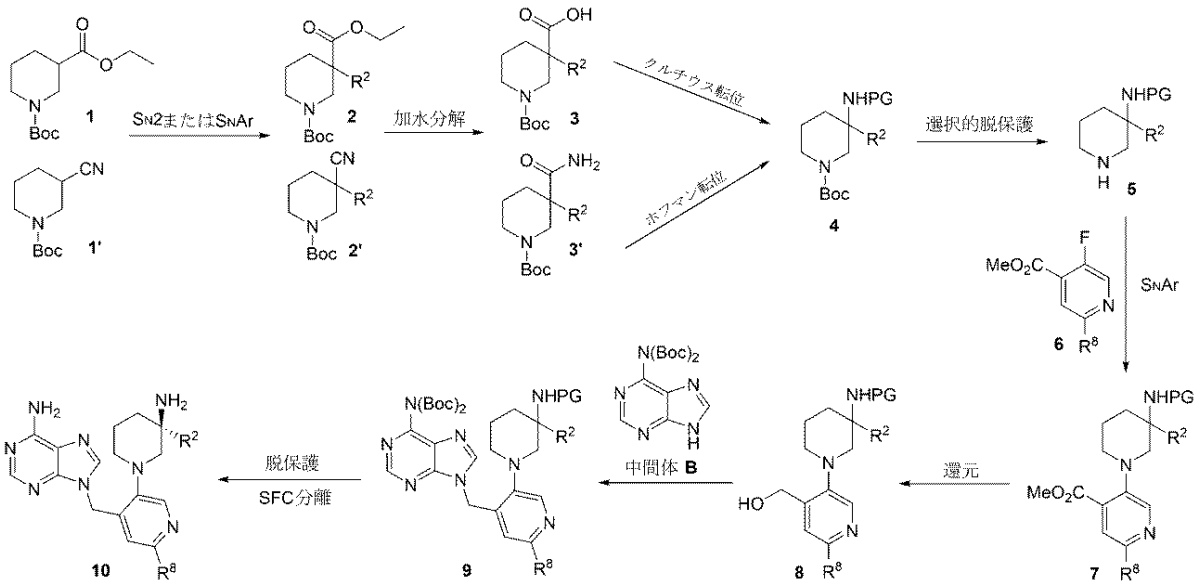
本明細書に記載のすべての方法は、別段で示さない限り、または別段で文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で実行され得る。

【０１２２】

式（Ｉ）の化合物は、一般に、スキーム１に例示される調製することができ、R^1、R^2、R^3、…は、上記で定義される通りである。スキーム１に示されるように、Ｂｏｃ保護３－ＣＮまたは３－CO_2ＥｔピペリジンはＮａＨＭＤＳ）及びR_2を含む求電子剤の存在下でS_N2またはS_NAr反応を受けて、四級中心を有する化合物２または２’を生成し、これを塩基性条件（例えば、ＬｉＯＨ）または酸化的加水分解条件（例えば、Ｈ２Ｏ２、ＮａＯＨ）のいずれかにおいて対応するカルボン酸３または一級アミド３’にさらに加水分解した。酸３またはアミド３’はさらにクルチウス転位またはホフマン転位を受けて、保護された四級アミン４を生成する。選択的なＢｏｃ脱保護後、ピペリジン５は、有機塩基（例えば、ＤＩＰＥＡ）の存在下で加熱下でフッ素化ピリジン６と反応して、カップリング生成物７を得る。エステル７を穏やかな還元剤（例えば、ＮａＢＨ４、ＬｉＣｌ）によってさらに還元してベンジルアルコール８とし、これはＢｏｃ保護アデニン中間体Ｂとの光延反応を受けて、化合物９を生成する。酸性または水素化条件下で脱保護した後、キラル標的分子１０を得て、続いてＳＦＣ分離を行う。

【０１２３】

【化７】



スキーム１

本発明は、方法の任意の変形、例えば、その任意の段階で入手可能な中間生成物を出発物質として使用し、かつ、残りの工程を行うこと、出発物質を反応条件下でインサイチュで形成すること、または反応成分をそれらの塩もしくは光学的に純粋な材料の形態で使用することをさらに含む。本発明の化合物及び中間体は、当業者に一般に既知の方法に従って互いに変換され得る。

【０１２４】

薬理学及び実用性

一態様では、本発明は、治療に有用な、特に、ＮＳＤ２によって媒介される疾患または状態を治療または予防するために有用な、式（Ｉ）もしくはその部分式の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１２５】

別の態様では、本発明は、ＮＳＤ２の阻害から利益を受けるか、またはＮＳＤ２の阻害によって治療可能である疾患または状態を治療するための、ならびにＮＳＤ２の阻害によって治療可能である疾患または状態を治療するための医薬の製造のための、式（Ｉ）もしくはその部分式の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

【０１２６】

ＮＤＳ２によって媒介されるか、またはＮＳＤ２の阻害から利益を受けるか、もしくはＮＳＤ２の阻害によって治療可能である疾患または状態の例には、乳癌、子宮頸癌、皮膚癌（特に、皮膚扁平上皮癌）、卵巣癌、胃癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、肝細胞癌、頭頸部癌、末梢神経鞘腫瘍、骨肉腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、白血病（特に、急性リンパ芽球性白血病）、非ホジキンリンパ腫（特に、マントル細胞リンパ腫）、及び肺動脈高血圧症が含まれるが、これらに限定されない。

【０１２７】

医薬組成物、投与量、及び投与

別の態様では、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。

【０１２８】

さらなる実施形態では、組成物は、本明細書に記載されるものなどの、少なくとも２つの薬学的に許容される担体を含む。医薬組成物は、経口投与、非経口投与（例えば、注射、注入、経皮、または局所投与）、及び直腸投与などの特定の投与経路のために製剤化することができる。局所投与はまた、吸入または鼻腔内塗布に関連し得る。本発明の医薬組

成物は、固体形態（カプセル剤、錠剤、丸剤、粒剤、散剤、または座剤を含むが、これらに限定されない）、または液体形態（溶液、懸濁液、または乳剤を含むが、これらに限定されない）で作製することができる。錠剤は、当該技術分野で既知の方法に従って、フィルムコーティングまたは腸溶性コーティングのいずれかであり得る。典型的には、医薬組成物は、以下のうちの１つ以上と共に活性成分を含む、錠剤またはゼラチンカプセル剤である：

ａ）希釈剤、例えば、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、及び／またはグリシン、

ｂ）滑沢剤、例えば、シリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩、及び／またはポリエチレングリコール、錠剤の場合についても同様

ｃ）所望の場合には、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、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び／またはポリビニルピロリドン、

ｄ）崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または発泡性混合物、及び

ｅ）吸収剤、着色剤、香味剤、及び甘味剤。

【０１２９】

別の態様では、本発明の化合物は、他の治療剤、例えば、他の抗がん剤、抗アレルギー剤、制吐剤（ａｎｔｉ－ｎａｕｓｅａ　ａｇｅｎｔ）（または制吐剤（ａｎｔｉ－ｅｍｅｔｉｃｓ））、鎮痛剤、細胞保護剤、及びこれらの組み合わせと組み合わされ得る。

【０１３０】

一実施形態では、他の治療剤は、抗がん剤または化学療法剤である。本発明の組み合わせ治療での使用が考慮される抗がん剤の例には、エルロチニブ、ボルテゾミブ、フルベストラント、スニチブ（ｓｕｎｉｔｉｂ）、イマチニブメシレート、レトロゾール、フィナスネート、プラチン、例えば、オキサリプラチン、カルボプラチン、及びシスプラチン、フィナスネート、フルオロウラシル、ラパマイシン、ロイコボリン、ラパチニブ、ロナファミブ、ソラフェニブ、ゲフィチニブ、カプムトテシン、トポテカン、ブリオスタチン、アデゼレシン、アントラサイクリン、カルゼレシン、ビゼレシン、ドラスタチン、オーリスタチン、デュオカルマイシン、エレウテロビン、タキソール、例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル、シクロファスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾンまたはプレドニゾロン、他のアルキル化剤、例えば、メクロレタミン、クロラムブシル、及びイホスファミド、代謝拮抗剤、例えば、アザチオプリンまたはメルカプトプリン、他の微小管阻害剤（ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシンなどのビンカアルカロイド、及びタキサン）、ポドフィロトキシン（エトポシド、テニポシド、リン酸エトポシド、及びエピポドフィロトキシン）、トポイソメラーゼ阻害剤、他の細胞毒素、例えば、アクチノマイシン、ダウノルビシン、バルビシン、イダルビシン、エドレコロマブ、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、及び他の抗がん抗体（セツキシマブ、ベバシズマブ、イブリツモマブ、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アラシズマブ、アレムツズマブ、アナツモマブ、アポリズマブ、バビツキシマブ、ベリムマブ、ビバツズマブメルタンシン、ブリナツモマブ、ブレンツキシマブベドチン、カンツズマブメルタンシン、カツマゾマブ、セツキシマブ、シタツズマブボガトックス、シクスツムマブ、クリバツズマブテトラキセタン、コナツムマブ、ダセツズマブ、ダクリズマブ、デツモマブ、エクロメキシマブ、エドレコロマブ、エロツズマブ、エプラツズマブ、エルツマキソマブ、エタラシズマブ、ファルレツズマブ、フィギツムマブ、フレソリムマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブベドチン、ゲムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、イノツズマブオゾガマイシン、インテツムマブ、イピリムマブ、イラツムマブ、ラベツズマブ、レキサツズマブ、リンツズマブ、ルカツズマブ、ルミリシマブ、マパツムマブ、マツムマブ、ミラツズマブ、ミツモマブ、ナコロマブ、タフェナトックス、ナプツモマブエスタフェナトックス、ネシツムマブ、ニモツズマブ、オファツムマブ、オララツマブ、オポルツズマブモナトックス、オレゴボマブ、パニツムマブ、ペ

ムツモマブ、ペルツズマブ、ピンツモマブ、プリツムマブ、ラムシルマブ、リロツムマブ、ロバツムマブ、リツキシマブ、シブロツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タプリツモマブパプトックス、テナツモマブ、チシリムマブ、チガツズマブ、トシツモマブまたは^{131}Ｉ－トシツモマブ、トラスツズマブ、トレメリムマブ、ツオコツズマブセルモロイキン、ベルツズマブ、ビシリズマブ、ボロシクスマブ、ボツムマブ、ザルツムマブ、ザノリムマブ、ＩＧＮ－１０１、ＭＤＸ－０１０、ＡＢＸ－ＥＧＲ、ＥＭＤ７２０００、ｉｏｒ－ｔ１、ＭＤＸ－２２０、ＭＲＡ、Ｈ－１１ｓｃＦｖ、ｈｕＪ５９１、ＴｒｉＧｅｍ、ＴｒｉＡｂ、Ｒ３、ＭＴ－２０１、Ｇ－２５０、ＡＣＡ－１２５、Ｏｎｙｖａｘ－１０５、ＣＤ：－９６０，Ｃｅａ－Ｖａｃ、ＢｒｅｖａＲｅｘＡＲ５４、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＧｌｉｏＭａｂ－Ｈ、ＩＮＧ－１、抗ＬＣＧＭＡｂｓ、ＭＴ－１０３、ＫＳＢ－３０３、Ｔｈｅｒｅｘ、ＫＷ２８７１、抗ＨＭＩ．２４、抗ＰＴＨｒＰ、２Ｃ４抗体、ＳＧＮ－３０、ＴＲＡＩＬ－ＲＩＭＡｂ、前立腺癌抗体、Ｈ２２ｘＫｉ－ｒ、ＡＢＸ－Ｍａｉ、イムテラン、モノファーム－Ｃ）、ならびに上記の薬剤のいずれかを含む抗体薬物コンジュゲート（特に、オーリスタチンＭＭＡＥ及びＭＭＡＦ、ＤＭ－１などのメイタンシノイド、カリケアマイシン、または様々な細胞毒素）が含まれるが、これらに限定されない。

【０１３１】

別の実施形態では、本発明の化合物は、アナストロゾール（ＡＲＩＭＩＤＥＸ（登録商標））、ビカルタミド（ＣＡＳＯＤＥＸ（登録商標））、硫酸ブレオマイシン（ＢＬＥＮＯＸＡＮＥ（登録商標））、ブスルファン（ＭＹＬＥＲＡＮ（登録商標））、ブスルファン注射剤（ＢＵＳＵＬＦＥＸ（登録商標）、カペシタビン（ＸＥＬＯＤＡ（登録商標））、Ｎ４－ペントキシカルボニル－５－デオキシ－５－フルオロシチジン、カルボプラチン（ＰＡＲＡＰＬＡＴＩＮ（登録商標））、カルムスチン（ＢｉＣＮＵ（登録商標））、クロラムブシル（ＬＥＵＫＥＲＡＮ（登録商標））、シスプラチン（ＰＬＡＴＩＮＯＬ）、クラドリビン（ＬＥＵＳＴＡＴＩＮ（登録商標））、シクロホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標）またはＮＥＯＳＡＲ（登録商標））、シタラビン、シトシンアラビノシド（ＣＹＴＯＳＡＲ－Ｕ（登録商標））、シタラビンリポソーム注射（ＤＥＰＯＣＹＴ（登録商標））、ダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ、ＣＯＳＭＥＧＡＮ（登録商標））、ダウノルビシン塩酸塩（ＣＥＲＵＢＩＤＩＮＥ（登録商標））、クエン酸ダウノルビシンリポソーム注射剤（ＤＡＵＮＯＸＯＭＥ（登録商標））、デキサメタゾン、ドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標））、ドキソルビシン塩酸塩（ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（登録商標））、ＲＵＢＥＸ（登録商標））、エトポシド（ＶＥＰＥＳＩＤ（登録商標））、リン酸フルダラビン（ＦＬＵＤＡＲＡ（登録商標））、５－フルオロウラシル（ＡＤＲＵＣＩＬ（登録商標）、ＥＦＵＤＥＸ（登録商標））、フルタミド（ＥＵＬＥＸＩＮ（登録商標））、テザシチビン、ゲムシタビン（ジフルオロオキシシチジン）、ヒドロキシ尿素（ＨＹＤＲＥＡ（登録商標））、イダルビシン（ＩＤＡＭＹＣＩＮ（登録商標））、イホスファミド（ＩＦＥＸ（登録商標））、イリノテカン（ＣＡＭＰＴＯＳＡＲ（登録商標））、Ｌ－アスパラギナーゼ（ＥＬＳＰＡＲ（登録商標））、ロイコボリンカルシウム、メルファラン（ＡＬＫＥＲＡＮ（登録商標））、６－メルカプトプリン（ＰＵＲＩＮＥＴＨＯＬ（登録商標））、メトトレキサート（ＦＯＬＥＸ（登録商標））、ミトキサントロン（ＮＯＶＡＮＴＲＯＮＥ（登録商標））、ゲムツズマブオゾガマイシン（ＭＹＬＯＴＡＲＧ（登録商標））、パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標））、ｎａｂ－パクリタキセル（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標））、フェニックス（Ｙｔｔｒｉｕｍ９０／ＭＸ－ＤＴＰＡ）、ペントスタチン、カルムスチンインプラントを有するポリフェプロサン２０（ＧＬＩＡＤＥＬ（登録商標））、クエン酸タモキシフェン（ＮＯＬＶＡＤＥＸ（登録商標））、テニポシド（ＶＵＭＯＮ（登録商標））、６－チオグアニン、チオテパ、チラパザミン（ＴＩＲＡＺＯＮＥ（登録商標））、注射用トポテカン塩酸塩（ＨＹＣＡＭＰＴＩＮ（登録商標））、ビンブラスチン（ＶＥＬＢＡＮ（登録商標））、ビンクリスチン（ＯＮＣＯＶＩＮ（登録商標））、及びビノレルビン（ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標））から選択される別の治療剤と組み合わせる。

【０１３２】
別の実施形態では、本発明の化合物は、ＢＲＡＦ、ＭＥＫ、ＣＤＫ４／６、ＳＨＰ－２、ＨＤＡＣ、ＥＧＦＲ、ＭＥＴ、ｍＴＯＲ、ＰＩ３Ｋ、もしくはＡＫＴ、またはこれらの組み合わせを阻害することができる別の治療剤と組み合わせられる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、ベムラフィニブ、デブラフィニブ、ＬＧＸ８１８、トラメチニブ、ＭＥＫ１６２、ＬＥＥ０１１、ＰＤ－０３３２９９１、パノビノスタット、ベリノスタット、ロミデプシン、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、パニツムマブ、バンデタニブ、ＩＮＣ２８０、エベロリムス、シモリムス、ＢＭＫ１２０、ＢＹＬ７１９もしくはＣＬＲ４５７、またはこれらの組み合わせから選択される別の治療剤と組み合わせられる。

【０１３３】
別の実施形態では、本発明の化合物と共に使用するための治療剤は、治療されている疾患または状態に基づいて選択される。例えば、黒色腫の治療において、他の治療剤は、アルデスロイキン（例えば、ＰＲＯＬＥＵＫＩＮ（登録商標））、ダブラフェニブ（例えば、ＴＡＦＩＮＬＡＲ（登録商標））、ダカルバジン、組換えインターフェロンアルファ－２ｂ（例えば、ＩＮＴＲＯＮ（登録商標）Ａ）、イピリムマブ、トラメチニブ（例えば、ＭＥＫＩＮＩＳＴ（登録商標））、ペグインターフェロンアルファ－２ｂ（例えば、ＰＥＧＩＮＴＲＯＮ（登録商標）、ＳＹＬＡＴＲＯＮ（商標））、ベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標））、及びイピリムマブ（例えば、ＹＥＲＶＯＹ（登録商標））から選択され得る。

【０１３４】
卵巣癌の治療のために、他の治療剤は、ドキソルビシン塩酸塩（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ（登録商標））、カルボプラチン（ＰＡＲＡＰＬＡＴＩＮ（登録商標））、シクロホスファミドＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標）、ＮＥＯＳＡＲ（登録商標））、シスプラチン（ＰＬＡＴＩＮＯＬ（登録商標）、ＰＬＡＴＩＮＯＬ－ＡＱ（登録商標））、ドキソルビシン塩酸塩リポソーム（ＤＯＸＩＬ（登録商標）、ＤＯＸ－ＳＬ（登録商標）、ＥＶＡＣＥＴ（登録商標）、ＬＩＰＯＤＯＸ（登録商標））、ゲムシタビン塩酸塩（ＧＥＭＺＡＲ（登録商標））、トポテカン塩酸塩（ＨＹＣＡＭＴＩＮ（登録商標））、及びパクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標）から選択され得る。

【０１３５】
甲状腺癌の治療のために、他の治療剤は、ドキソルビシン塩酸塩（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ（登録商標））、カボザンチニブ－Ｓ－リンゴ酸塩（ＣＯＭＥＴＲＩＱ（登録商標））、及びバンデタニブ（ＣＡＰＲＥＬＳＡ（登録商標））から選択され得る。

【０１３６】
結腸癌の治療のために、他の治療剤は、フルオロウラシル（例えば、ＡＤＲＵＣＩＬ（登録商標）、ＥＦＵＤＥＸ（登録商標）、ＦＬＵＯＲＯＰＬＥＸ（登録商標））、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標））、イリノテカン塩酸塩（ＣＡＭＰＴＯＳＴＡＲ（登録商標））、カペシタビン（ＸＥＬＯＤＡ（登録商標））、セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標））、オキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（登録商標））、ロイコボリンカルシウム（ＷＥＬＬＣＯＶＯＲＩＮ（登録商標））、レゴラフェニブ（ＳＴＩＶＡＲＧＡ（登録商標））、パニツムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標））、及びＺＩＶ－アフリベルセプト（ＺＡＬＴＲＡＰ（登録商標））から選択され得る。

【０１３７】
肺癌の治療のために、他の治療剤は、メトトレキサート、メトトレキサートＬＰＦ（例えば、ＦＯＬＥＸ（登録商標）、ＦＯＬＥＸＰＦＳ（登録商標）、Ａｂｉｔｒｅｘａｔｅ（登録商標）、ＭＥＸＡＴＥ（登録商標）、ＭＥＸＡＴＥ－ＡＱ（登録商標）、パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標））、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標））、アファチニブ二マレイン酸塩（ＧＩＬＯＴＲＩＦ（登録商標））、ペメトレキセド二ナトリウム（ＡＬＩＭＴＡ（登録商標））、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標））、カルボプラチン（ＰＡＲＡＰＬＡＴＩＮ（登録商標））

、シスプラチン（ＰＬＡＴＩＮＯＬ、ＰＬＡＴＩＮＯＬ－ＡＱ（登録商標））、クリゾチニブ（ＸＡＬＫＯＲＩ（登録商標）、エロチニブ塩酸塩（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標）、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標）、及びゲムシタビン塩酸塩（ＧＥＭＺＡＲ（登録商標））から選択され得る。

【０１３８】

膵癌の治療のために、他の治療剤は、フルオロウラシル（ＡＤＲＵＣＩＬ（登録商標））、ＥＦＵＤＥＸ（登録商標）、ＦＬＵＯＲＯＰＬＥＸ（登録商標））、エルロチニブ塩酸塩（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標））、ゲムシタビン塩酸塩（ＧＥＭＺＡＲ（登録商標））、及びマイトマイシンまたはマイトマイシンＣ（ＭＩＴＯＺＹＴＲＥＸＴＭ、ＭＵＴＡＭＹＣＩＮ（登録商標））から選択され得る。

【０１３９】

子宮頸癌の治療のために、他の治療剤は、ブレオマイシン（ＢＬＥＮＯＸＡＮＥ（登録商標））、シスプラチン（ＰＬＡＴＩＮＯＬ（登録商標）、ＰＬＡＴＩＮＯＬ－ＡＱ（登録商標））及びトポテカン塩酸塩（ＨＹＣＡＭＴＩＮ（登録商標））から選択され得る。

【０１４０】

頭頸部癌の治療のために、他の治療剤は、メトトレキサート、メトトレキサートＬＰＦ（例えば、ＦＯＬＥＸ（登録商標）、ＦＯＬＥＸ　ＰＦＳ（登録商標）、Ａｂｉｔｒｅｘａｔｅ（登録商標）、ＭＥＸＡＴＥ（登録商標）、ＭＥＸＡＴＥ－ＡＱ（登録商標））、フルオロウラシル（ＡＤＲＵＣＩＬ（登録商標）、ＥＦＵＤＥＸ（登録商標）、ＦＬＵＯＲＯＰＬＥＸ（登録商標））、ブレオマイシン（ＢＬＥＮＯＸＡＮＥ（登録商標））、セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標））、シスプラチン（ＰＬＡＴＩＮＯＬ（登録商標）、ＰＬＡＴＩＮＯＬ－ＡＱ（登録商標）、及びドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標））から選択され得る。

【０１４１】

慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）を含む白血病の治療のために、他の治療剤は、ボスチニブ（ＢＯＳＵＬＩＦ（登録商標））、シクロホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標）、ＮＥＯＳＡＲ（登録商標））、シタラビン（ＣＹＴＯＳＡＲ－Ｕ（登録商標）、ＴＡＲＡＢＩＮＥ　ＰＦＳ（登録商標））、ダサチニブ（ＳＰＲＹＣＥＬ（登録商標））、メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標））、ポナチニブ（ＩＣＬＵＳＩＧ（登録商標））、ニロチニブ（ＴＡＳＩＧＮＡ（登録商標））、及びオマセタキシンメペスクシナート（ＳＹＮＲＩＢＯ（登録商標））から選択することができる。

【０１４２】

別の態様では、本発明は、少なくとも１つの本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）もしくはその部分式の化合物）またはその薬学的に許容される塩を、単独でまたは他の抗がん剤と共に、ヒトまたは動物対象への投与に好適な薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物を提供する。

【０１４３】

組み合わせ治療では、組成物は、組み合わせ治療剤として一緒に、または別々の組成物として製剤化される。本発明の化合物及び他の治療剤は、同じまたは異なる製造業者により製造及び／または製剤化され得る。コード番号、一般名、または商品名によって同定される治療剤の構造は、標準的な概論「Ｔｈｅ　Ｍｅｒｃｋ　Ｉｎｄｅｘ」の実際版、またはデータベース、例えば、Ｐａｔｅｎｔｓ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ（例えば、ＩＭＳ　Ｗｏｒｌｄ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ）から取得され得る。本発明の化合物と組み合わせて使用することができる他の治療剤は、当該技術分野、例えば上記の文書に記載されているように調製及び投与され得る。

【０１４４】

任意選択で、医薬組成物は、上記の薬学的に許容される担体を含み得る。本発明の医薬組成物または組み合わせは、約５０～７０ｋｇの対象では約０．５～１０００ｍｇの活性成分（複数可）、または約１～５００ｍｇもしくは約１～２５０ｍｇもしくは約１～１５０ｍｇもしくは約０．５～１００ｍｇ、または約１～５０ｍｇの活性成分の単位投与量で

あり得る。化合物、医薬組成物、またはこれらの組み合わせの治療有効投与量は、治療される対象の種、体重、年齢及び個々の状態、治療される障害もしくは疾患またはそれらの重症度に依存する。通常の技術を有する医師、臨床医、または獣医は、障害または疾患の進行を予防、治療、または阻害するのに必要な活性成分の各々の有効量を容易に決定することができる。上記の投与特性は、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル、または単離された器官、組織、及びそれらの調製物を有利に使用して、インビトロ及びインビボ試験で実証可能である。本発明の化合物は、インビトロで、溶液、例えば、水溶液の形態で適用することができ、インビボで、経腸的に、非経口的に、有利には静脈内に、例えば、懸濁液としてまたは水溶液中で適用することができる。

【０１４５】

別の態様では、本発明は、がんなどの細胞増殖性疾患に罹患しているヒトまたは動物対象を治療する方法であって、対象に、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を単独でまたは他の抗がん剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。組み合わせ治療において、本発明の化合物及び他の抗がん剤（複数可）は、同時に（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓｌｙ）、同時に（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔｌｙ）、または特定の時間に制限されずに逐次的に投与され得、そのような投与は、患者の身体での２つの化合物の治療有効レベルを提供する。さらに、本発明の化合物及び他の治療剤は、（ｉ）組み合わせ製品を医師に公表する前に（例えば、本発明の化合物及び他の治療剤を含むキットの場合）、（ｉｉ）医師自身によって（または医師の指導の下で）投与直前に、（ｉｉｉ）患者自身において、例えば、本発明の化合物及び他の治療剤の逐次的な投与中に、組み合わせ治療に組み込まれ得る。

【０１４６】

一実施形態では、本発明の化合物及び他の抗がん剤（複数可）は、一般に、注入または経口によって任意の順序で逐次的に投与される。投与レジメンは、疾患の病期、患者の身体の調子、個々の薬物の安全性プロファイル、及び個々の薬物の認容性、ならびに組み合わせを投与する担当医及び医師（複数可）に周知の他の基準に応じて変動し得る。本発明の化合物及び他の抗がん剤（複数可）は、治療のために使用される特定のサイクルに応じて、互いに数分、数時間、数日、またはさらには数週間の間隔で投与され得る。さらに、サイクルは、治療サイクル中に１つの薬物を他の薬物よりも頻繁に、及び薬物の投与ごとに異なる用量で投与することを含み得る。

【０１４７】

さらに別の態様では、本発明の化合物は、他の抗がん剤、抗アレルギー剤、制吐剤（ａｎｔｉ－ｎａｕｓｅａ　ａｇｅｎｔ）（または制吐剤（ａｎｔｉ－ｅｍｅｔｉｃｓ））、鎮痛剤、細胞保護剤、及びこれらの組み合わせと組み合わされ得る。

【０１４８】

いくつかの場合では、患者は、投与中または投与後に、本発明の化合物及び／または他の抗がん剤（複数可）に対するアレルギー反応を経験し得る。したがって、アレルギー反応のリスクを最小限に抑えるために、抗アレルギー剤が投与され得る。好適な抗アレルギー剤には、コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン（例えば、ＤＥＣＡＤＲＯＮ（登録商標））、ベクロメタゾン（例えば、ＢＥＣＬＯＶＥＮＴ（登録商標））、ヒドロコルチゾン（コルチゾン、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、例えば、ＡＬＡ－ＣＯＲＴ（登録商標）、リン酸ヒドロコルチゾン、Ｓｏｌｕ－ＣＯＲＴＥＦ（登録商標）、ＨＹＤＲＯＣＯＲＴ　Ａｃｅｔａｔｅ（登録商標）、及びＬＡＮＡＣＯＲＴ（登録商標）としても既知である）、プレドニゾロン（例えば、ＤＥＬＴＡ－Ｃｏｒｔｅｌ（登録商標）、ＯＲＡＰＲＥＤ（登録商標）、ＰＥＤＩＡＰＲＥＤ（登録商標）、及びＰＲＥＬＯＮＥ（登録商標））、プレドニゾン（例えば、ＤＥＬＴＡＳＯＮＥ、ＬＩＱＵＩＤ　ＲＥＤ（登録商標）、ＭＥＴＩＣＯＲＴＥＮ（登録商標）、及びＯＲＡＳＯＮＥ（登録商標）、メチルプレドニゾロン（６－メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、例えば、ＤＵＲＡＬＯＮＥ（登録商標）、ＭＥＤＲＡＬＯＮＥ（登録商標）、ＭＥＤＲＯＬ（登録商標

）、Ｍ－ＰＲＥＤＮＩＳＯＬ（登録商標、及びＳＯＬＵ－ＭＥＤＲＯＬ（登録商標））、抗ヒスタミン剤（例えば、ＢＥＮＡＤＲＹＬ（登録商標）、ヒドロキシジン、及びシプロヘプタジン、気管支拡張剤、例えば、βアドレナリン受容体アゴニスト、アルブテロール（例えば、ＰＲＯＶＥＮＴＩＬ（登録商標）、テルブタリン（ＢＲＥＴＨＩＮＥ（登録商標））が含まれる。

【０１４９】

他の場合では、患者は、本発明の化合物及び／または他の抗がん剤（複数可）の投与中及び投与後に吐き気を経験し得る。したがって、吐き気（上胃）及び嘔吐の予防において制吐剤が投与され得る。好適な制吐剤には、アプレピタント（ＥＭＥＮＤ（登録商標））、オンダンセトロン（ＺＯＦＲＡＮ（登録商標））、グラニセトロンＨＣｌ（ＫＹＴＲＩＬ（登録商標））、ロラゼパム（ＡＴＩＶＡＮ（登録商標）、デキサメタゾン（ＤＥＣＡＤＲＯＮ（登録商標））、プロクロルペラジン（ＣＯＭＰＡＺＩＮＥ（登録商標））、カソピタント（ＲＥＺＯＮＩＣ（登録商標）及びＺｕｎｒｉｓａ（登録商標））、及びこれらの組み合わせが含まれる。

【０１５０】

さらに他の場合では、治療期間中に経験した疼痛を緩和するための医薬が、患者をより快適にするために処方される。ＴＹＬＥＮＯＬ（登録商標）などの医師の処方箋なしで購入可能である一般的な鎮痛剤がしばしば使用される。ヒドロコドン／パラセタモールまたはヒドロコドン／アセトアミノフェン（例えば、ＶＩＣＯＤＩＮ（登録商標））、モルヒネ（例えば、ＡＳＴＲＡＭＯＲＰＨ（登録商標）またはＡＶＩＮＺＡ（登録商標））、オキシコドン（例えば、ＯＸＹＣＯＮＴＩＮ（登録商標）またはＰＥＲＣＯＣＥＴ（登録商標））、オキシモルホン塩酸塩（ＯＰＡＮＡ（登録商標））、及びフェンタニル（例えば、ＤＵＲＡＧＥＳＩＣ（登録商標））などのオピオイド鎮痛薬も、中等度または重度の疼痛に有用である。

【０１５１】

さらに、細胞保護剤（神経保護剤、フリーラジカルスカベンジャー、心臓保護剤、アントラサイクリン血管外漏出中和剤、栄養素等）は、正常細胞を治療毒性から保護し、臓器毒性を制限するための補助療法として使用され得る。好適な細胞保護剤には、アミフォスチン（ＥＴＨＹＯＬ（登録商標））、グルタミン、ジメスナ（ＴＡＶＯＣＥＰＴ（登録商標））、メスナ（ＭＥＳＮＥＸ（登録商標））、デクスラゾキサン（ＺＩＮＥＣＡＲＤ（登録商標）またはＴＯＴＥＣＴ（登録商標））、キサリプロデン（ＸＡＰＲＩＬＡ（登録商標））、及びロイコボリン（カルシウムロイコボリン、シトロボラム因子、及び葉酸としても既知である）が含まれる。

【０１５２】

さらに別の態様では、本発明の化合物は、既知の治療プロセス、例えば、ホルモンの投与と共に、または放射線治療で使用され得る。特定の例では、本発明の化合物は、特に放射線治療に対して不十分な感受性を示す腫瘍の治療のために、放射線増感剤として使用され得る。

【０１５３】

さらに別の態様では、本発明は、１つ以上の本発明の化合物と、上記の別の治療剤と、を含むキットを提供する。代表的なキットは、（ａ）式（Ｉ）もしくはその部分式の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び（ｂ）例えば上記で示した、少なくとも１つの他の治療剤を含み、このようなキットは、添付文書または投与の指示書を含む他の標識をさらに含み得る。本発明のキットは、例えば経口及び非経口剤形のための異なる剤形を投与するため、２つ以上の別々の医薬組成物を異なる投与間隔で投与するため、または別々の組成物を互いに滴定するために使用され得、少なくとも１つの医薬組成物は、式（Ｉ）またはその部分式の化合物を含む。

【０１５４】

温度を摂氏で示す。最終生成物、中間体、及び出発物質の構造を標準的な分析方法、例えば、微量分析及び分光特性、例えば、ＭＳ、ＩＲ、ＮＭＲによって確認する。使用され

る略語は、当該技術分野における従来のものである。

【０１５５】

本発明の化合物を合成するために利用されるすべての出発物質、ビルディングブロック、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒、及び触媒は、市販であるか、または当業者に既知の有機合成方法（（Ｈｏｕｂｅｎ－Ｗｅｙｌ　４ｔｈ　Ｅｄ．１９５２，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔｈｉｅｍｅ，Ｖｏｌｕｍｅ　２１）のいずれかによって製造することができる。別段で示さない限り、出発物質は、一般に、商業的供給源から入手可能である。

【０１５６】

本明細書の実施例は、単に本発明を例示するものであり、特許請求される本発明の範囲を限定するものではない。さらに、本発明の化合物は、以下の実施例に示されるように、当業者に既知の有機合成方法によって製造することができる。所望の場合、従来の保護基は、標準的な慣行に従って反応性官能基を保護するために使用され、例えば、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ　ａｎｄ　Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ　ｉｎ“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　ａｎｄ　Ｓｏｎｓ，１９９１を参照されたい。

【０１５７】

略語

本明細書で使用される略語は、以下のように定義される。１回については「１×」、２回については「２×」、３回については「３×」、摂氏度については「℃」、水性については「ａｑ」、フラッシュカラムクロマトグラフィーについては「ＦＣＣ」、当量（ｅｑｕｉｖａｌｅｎｔ）または当量（ｅｑｕｉｖａｌｅｎｔｓ）については「ｅｑ」、グラム（ｇｒａｍ）またはグラム（ｇｒａｍｓ）については「ｇ」、ミリグラム（ｍｉｌｌｉｇｒａｍ）またはミリグラム（ｍｉｌｌｉｇｒａｍｓ）については「ｍｇ」、リットル（ｌｉｔｅｒ）またはリットル（ｌｉｔｅｒｓ）については「Ｌ」、ミリリットル（ｍｉｌｌｉｌｉｔｅｒ）またはミリリットル（ｍｉｌｌｉｌｉｔｅｒｓ）については「ｍＬ」、マイクロリットル（ｍｉｃｒｏｌｉｔｅｒ）またはマイクロリットル（ｍｉｃｒｏｌｉｔｅｒｓ）「μＬ」、正常については「Ｎ」、モルについては「Ｍ」、ナノモルについては「ｎＭ」、モル（ｍｏｌｅ）またはモル（ｍｏｌｅｓ）については「モル」、ミリモル（ｍｉｌｌｉｍｏｌｅ）またはミリモル（ｍｉｌｌｉｍｏｌｅｓ）については「ｍｍｏｌ」、分（ｍｉｎｕｔｅ）または分（ｍｉｎｕｔｅｓ）については「ｍｉｎ」、時間（ｈｏｕｒ）または時間（ｈｏｕｒｓ）については「ｈ」または「ｈｒｓ」、室温については「ＲＴ」、一晩については「ＯＮ」、大気については「ａｔｍ」、毎平方インチあたりポンドについては「ｐｓｉ」、濃縮物については「ｃｏｎｃ．」、飽和については「ｓａｔ」または「ｓａｔ’ｄ」、分子量については「ＭＷ」、マイクロ波については「ｍｗ」または「μｗａｖｅ」、融点については「ｍｐ」、重量については「Ｗｔ」、質量分析については「ＭＳ」または「Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃ」、エレクトロスプレーイオン化質量分析については「ＥＳＩ」、高分解能については「ＨＲ」、高分解能質量分析については「ＨＲＭＳ」、液体クロマトグラフィー質量分析については「ＬＣＭＳ」または「ＬＣ－ＭＳ」、高圧液体クロマトグラフィーについては「ＨＰＬＣ」、逆相ＨＰＬＣについては「ＲＰ　ＨＰＬＣ」、薄層クロマトグラフィーについては「ＴＬＣ」または「ｔｌｃ」、核磁気共鳴分光法については「ＮＭＲ」、核オーバーハウザー効果分光法については「ｎＯｅ」、プロトンについては「^{1}Ｈ」、デルタについては「δ」、シングレットについては「ｓ」、ダブレットについては「ｄ」、トリプレットについては「ｔ」、カルテットについては「ｑ」、マルチプレットについては「ｍ」、ブロードについては「ｂ　ｒ」、ヘルツについては「Ｈｚ」、エナンチオマー過剰については「ｅｅ」、ならびに「α」、「β」、「Ｒ」、「ｒ」、「Ｓ」、「ｓ」、「Ｅ」、及び「Ｚ」は当業者に周知の立体化学表示である。

【０１５８】

以下の本明細書で使用される略語は、対応する意味を有する。

【表１－１】

Δ	加熱
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル
AcOH	酢酸
Bn	ベンジル
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
Boc_2O	二炭酸ジ-tert-ブチル
$B(OMe)_3$	ホウ酸トリメチル
BSA	ウシ血清アルブミン
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
CbzCl	クロロギ酸ベンジル
$CDCl_3$	クロロホルム d
CD_3OD	メタノール-d_4
dd	ダブレットのダブレット
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄
DCM	ジクロロメタン
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地
DMF	ジメチルホルムアミド
DMP	Dess-Martin ペルヨージナン
DMSO	ジメチルスルホキシド
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド
EA	エチルアルコール
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
FBS	ウシ胎児血清
HATU	ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム
KHMDS	カリウムビス(トリメチルシリル)アミド
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
MeOH	メタノール
$MgSO_4$	硫酸マグネシウム
MHz	メガヘルツ
min	分
m/z	質量電荷比

【表１－２】

$NaHCO_3$	重炭酸ナトリウム
Na_2SO_4	硫酸ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NH_4Cl	塩化アンモニウム
PBu_3	トリブチルホスフィン
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1’-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
PE	石油エーテル
$PhI(OAc)_2$	(ジアセトキシヨード)ベンゼン
ppm	百万分率
rac	ラセミ
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
TBAF	フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMSI	ヨウ化トリメチルシリル
UV	紫外線

【０１５９】
Ａｇｉｌｅｎｔ１２６０ ＨＰＬＣシステム（Ｓａｎｔａ Ｃｌａｒａ， ＣＡ）を使用して、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を行った。分析カラムは、逆相Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｋｉｎｅｔｅｘ Ｃ１８－２．６μｍ，４．６×５０ｍｍとした。勾配溶出（流量２．０ｍＬ／分）を使用し、５％メタノール／９５％水から開始して、１０分間にわたって９５％メタノール／５％水に進行させた。すべての溶媒は、０．１％ギ酸（ＦＡ）を含んだ。２１４、２５４、及び３００ｎｍでの紫外線（ＵＶ）吸収によって化合物を検出した。ＨＰＬＣ溶媒は、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ（Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）から購入した。
【０１６０】
質量分析をＡｇｉｌｅｎｔシステム（Ａｇｉｌｅｎｔ１２６０ ＨＰＬＣ及びＡｇｉｌｅｎｔ６１３０質量分析器検出器；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｋｉｎｅｔｅｘ ２．６ｕｍ Ｃ１８、カラムサイズ４．６×５０ｍｍ、カラム温度４０℃、勾配：２分間にわたって０．１％ＦＡを含む水中の５～９５％メタノール；流量２．０ｍＬ／分（または２．０分間にわたって５～５０％の極性勾配、または２．０分間にわたって５０～９５％の非極性勾配）；質量分析計の分子量走査範囲１００～１０００または１００～１５００；キャピラリー電圧４０００Ｖ）で行った。別段で示さない限り、すべての質量をプロトン化親イオンの質量として報告する。
【０１６１】
Ｂｒｕｋｅｒ ４００ＭＨｚ ＮＭＲを使用して核磁気共鳴（ＮＭＲ）分析を行った。スペクトル参照は、ＴＭＳまたは既知の溶媒化学シフトのいずれかであった。
【０１６２】
実施例の精製に使用されるキラル分取ＨＰＬＣ方法
ＳＦＣキラルスクリーニングは、Ｔｈａｒ Ｉｎｓｔｕｒｍｅｎｔｓ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒシステムで行った。Ｔｈａｒ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒシステムは、以下から構成される：
●ＡＬＩＡＳ自動サンプラー
●Ｔｈａｒ液体送達モジュール（０～１０ｍＬ／分）

●Ｔｈａｒ　ＳＦＣ　１０ポジションカラムオーブン
●Ｗａｔｅｒｓ　２９９８　ＰＤＡ
●Ｔｈａｒ自動背圧レギュレーター

【０１６３】

すべてのＴｈａｒ構成要素は、ＳｕｐｅｒＰｕｒｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　シリーズ系列の一部である。システムは、３．０ｍＬ／分で流し、３８℃で維持した。システムの背圧を１００ｂａｒに設定した。１０個の５μＭカラムの電池により、各試料をスクリーニングした：

●５μｍ　４．６×１５０ｍｍ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤ
●５μｍ　４．６×１５０ｍｍ　ＣｈｉｒａｌＣｅｌ　ＯＤ
●５μｍ　４．６×１５０ｍｍ　ＣｈｉｒａｌＣｅｌ　ＯＪ
●５μｍ　４．６×１５０ｍｍ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＳ
●５μｍ　４．６×２５０ｍｍ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＹ
●５μｍ　４．６×２５０ｍｍ　ＣｈｉｒａｌＣｅｌ　ＯＺ
●５μｍ　４．６×１５０ｍｍ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＩＣ
●５μｍ　４．６×１５０ｍｍ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＩＧ
●５μｍ　４．６×２５０ｍｍ　Ｒｅｇｉｓ　Ｗｈｅｌｋ－Ｏ１
●５μｍ　４．６×２５０ｍｍ　ＣｈｒｏｍｅｇａＣｈｉｒａｌ　ＣＣ４

【０１６４】

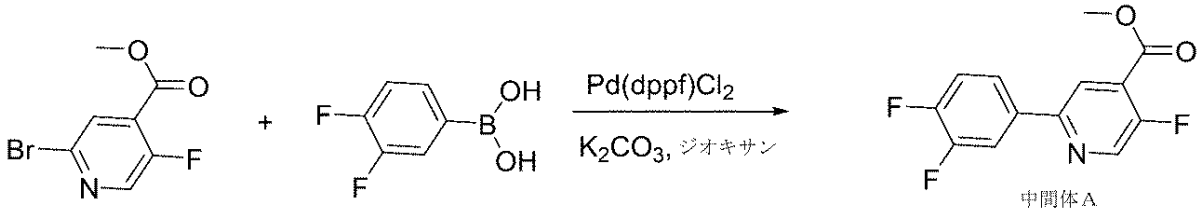
システムは、９分間で５％共溶媒から５０％共溶媒への勾配、続いて５０％共溶媒で１０分間保持、５％共溶媒へのスイッチバック及び初期条件で０．５分間の維持を行った。各勾配の間に、スクリーニングされる次のカラムに５％共溶媒を流す４分間の平衡化方法があった。スクリーニングした典型的な溶媒は、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨ、ＩＰＡ、ＭｅＯＨ＋０．５％　NH_3、ＥｔＯＨ＋０．５％　NH_3、ＩＰＡ＋０．１％NH_3であった。勾配方法のうちの１つを使用して分離が検出されたら、イソクラティック法を開発することができ、必要に応じて、Ｔｈａｒ　Ｐｒｅｐ８０システムでの分離のためにスケールアップすることができる。

【０１６５】

中間体

中間体Ａ：メチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロイソニコチネート

【化８】



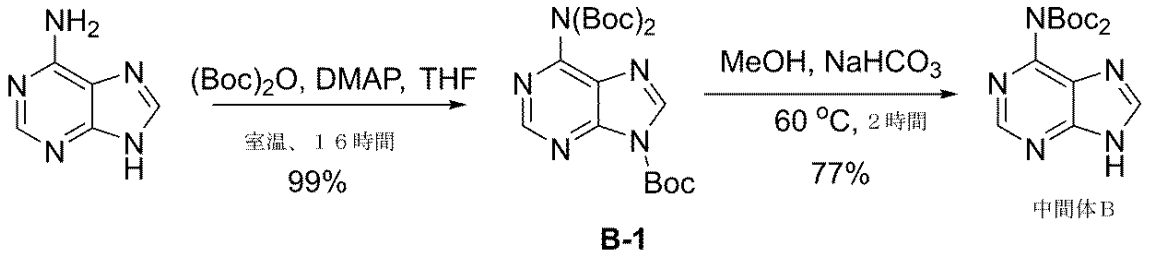
１，４－ジオキサン（Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2　１　Ｌ）中のメチル２－ブロモ－５－フルオロイソニコチネート（１１０ｇ、４７０．０４ｍｍｏｌ、１．０当量）、（３，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸（１１１．３４ｇ、７０５．０６ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８．６０ｇ、１１．７５ｍｍｏｌ、０．０２５当量）、及び炭酸カリウム（１２９．９２ｇ、９４０．０８ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物をN_2下で１００℃まで１６時間加熱した。混合物をH_2O（５００ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１．３Ｌ）で希釈し、１５分間撹拌した。有機層を、分離し、食塩水（５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、残渣をｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＰＥ中５％～５０％のＥｔＯＡｃ）及び粉砕（ＰＥ：ＥＡ＝５０／１、１００ｍＬ）によって精製し、メチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロイソニコチネート（中間体Ａ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$　４００ＭＨｚ）：δ　８．５６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，

１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｔｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１１（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ）。

【０１６６】

中間体Ｂ

【化９】



B-1

ＴＨＦ（５００ｍＬ）中の化合物９Ｈ－プリン－６－アミン（１５ｇ、１１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔブチルジカーボネート（$Ｂｏｃ_2Ｏ$）（９６．９１ｇ、４４４ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１．３６ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。ＴＨＦを真空中で除去した。残渣をＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）及びＨＣｌ溶液（$Ｈ_2Ｏ$中１．０Ｍ）（２００ｍＬ）の間で分配した。有機層を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－カルボキシレート（中間体Ｂ－１）を得た。

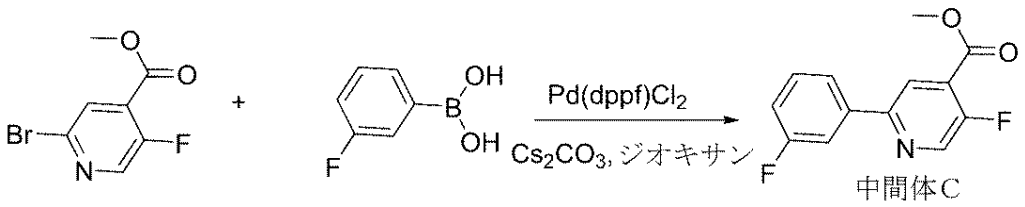
【０１６７】

ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－カルボキシレート（中間体Ｂ－１）（４８ｇ、１１０ｍｍｏｌ）の溶液に、飽和$ＮａＨＣＯ_3$溶液（２５０ｍＬ）を添加した。反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。ＭｅＯＨを真空中で除去した。残渣をＭｅＯＨ：ＤＣＭ（１：１０）の溶液（３００ｍＬ×７回）で抽出した。合わせた有機層を$Ｈ_2Ｏ$（１５０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ：ＰＥ（１：１０）の溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、濾過した。フィルターケーキを真空中で乾燥させて、中間体Ｂを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ８．７０（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），１．３６（ｓ，１８Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３６．２．

【０１６８】

中間体Ｃ：メチル５－フルオロ－２－（３－フルオロフェニル）イソニコチネート

【化１０】

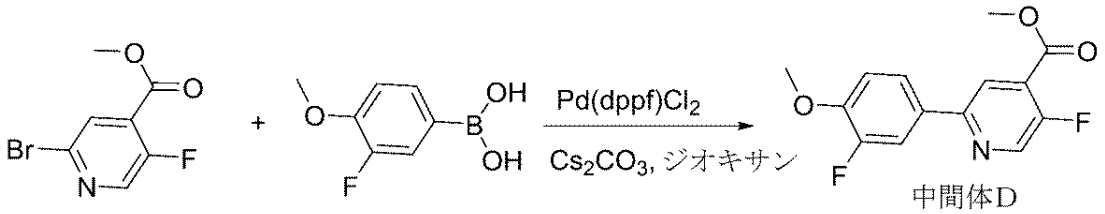


メチル５－フルオロ－２－（３－フルオロフェニル）イソニコチネート（中間体Ｃ）を、中間体Ａの手順と同様の手順を使用して調製した。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ ８．６６（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ）。

【０１６９】

中間体Ｄ：メチル５－フルオロ－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）イソニコチネート

【化１１】

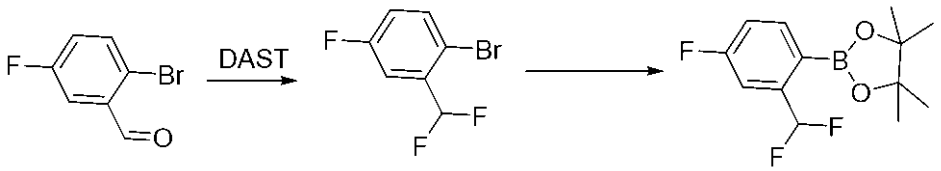


ジオキサン（１０ｍＬ）中のメチル２－ブロモ－５－フルオロイソニコチネート（１．０ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）、（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ボロン酸（１．０８９ｇ、６．４１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２．７８ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）、及び$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2付加物（０．３４９ｇ、０．４２７ｍｍｏｌ）の懸濁液を、Ａｒ下で１００℃で２時間撹拌した。次いで、混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉｎＦｌａｓｈ（ＰＥ／ＥＡ、ＥＡ：２０～４０％、５０分間）によって精製し、メチル５－フルオロ－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）イソニコチネート（中間体Ｄ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．７９（ｔ，１Ｈ），８．２４（ｔ，１Ｈ），７．９５－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｔ，３Ｈ），３．９２（ｄ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７９．９．

【０１７０】

中間体Ｆ－２：２－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン

【化１２】



ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－フルオロベンズアルデヒド（８ｇ、３９．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＡＳＴ（１０．４１ｍＬ、７９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで、混合物をN_2下で室温で１８時間撹拌した。反応混合物を水で洗浄し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉｎＦｌａｓｈ（溶出勾配：ｎ－ヘキサン中０％～１０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、１－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロベンゼン（中間体Ｆ－１）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２５．０，２２７．０．

【０１７１】

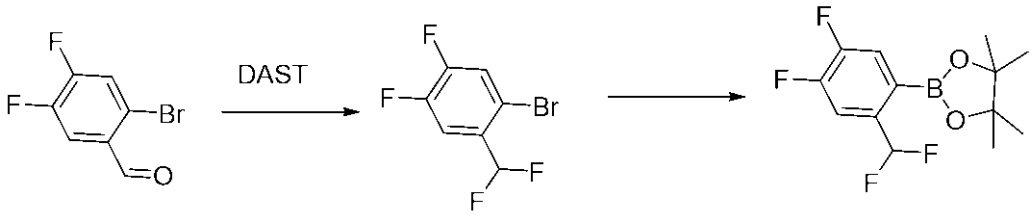
ジオキサン（３０ｍＬ）中の１－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロベンゼン（中間体Ｆ－１）（２．２ｇ、９．７８ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン（２．９８ｇ、１１．７３ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（１．９１９ｇ、１９．５６ｍｍｏｌ）、ならびに$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（０．７９８ｇ、０．９７８ｍｍｏｌ）付加物の懸濁液をN_2雰囲気下で１１０℃で３時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉｎＦｌａｓｈ（溶出勾配：ＰＥ中０％～１０％のＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、

２－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｆ－２）を無色のシロップとして得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２７２．３．

【０１７２】

中間体Ｌ－２：２－（２－（ジフルオロメチル）－４，５－ジフルオロフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン

【化１３】



L-1　　L-2

１－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）－４，５－ジフルオロベンゼン（中間体Ｌ－１）及び２－（２－（ジフルオロメチル）－４，４，５，５－ジフルオロフェニル）－４，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（中間体Ｌ－２）を、それぞれ、中間体Ｆ－１及びＦ－２の調製と同様の手順に従い調製した。

【０１７３】

中間体Ｌ－１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ ７．５４－７．４５（ｍ，２Ｈ），６．９７－６．７０（ｔ，Ｊ１＝５４．８Ｈｚ，Ｊ２＝１０９．６Ｈｚ，１Ｈ）。

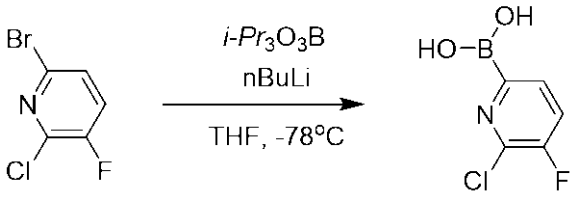
【０１７４】

中間体Ｌ－２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ ７．７５－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．１４（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｓ，１２Ｈ）。

【０１７５】

中間体Ｏ－１：６－ブロモ－２－クロロ－３－フルオロピリジン

【化１４】



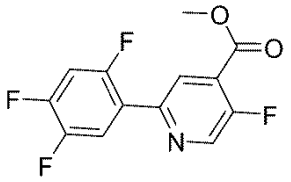
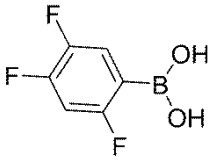
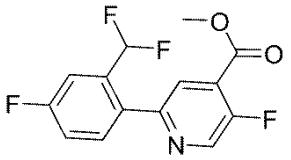
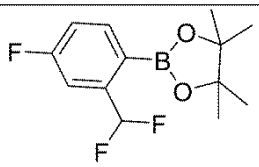
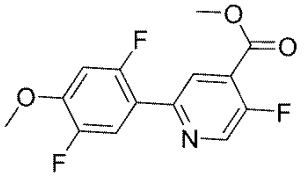
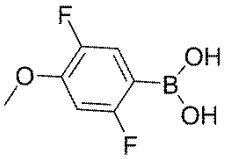
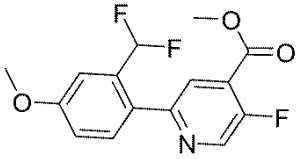
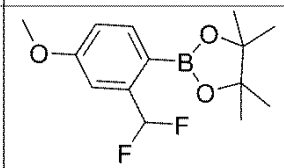
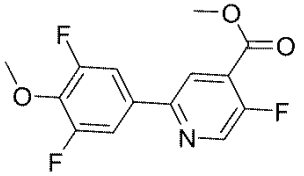
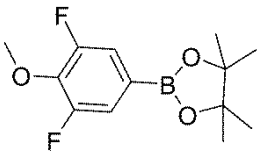
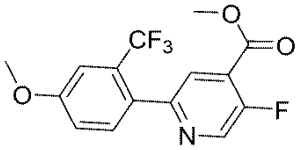
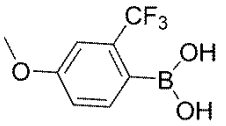
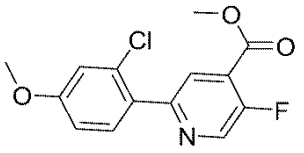
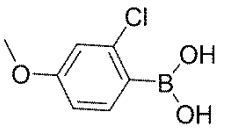
O-1

無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の６－ブロモ－２－クロロ－３－フルオロピリジン（３．０ｇ、０．０１４ｍｏｌ、１．０当量）及びｉ－Ｐｒ$_{3}$Ｏ$_{3}$Ｂ（４．０ｇ、０．０２１ｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（９ｍＬ、０．０２１ｍｏｌ、２．５Ｍ ｓｏｌ、１．５当量）を－７８℃で滴下した。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌し、さらに１時間２０℃まで温めた。反応を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（５０ｍＬ）でクエンチし、濃縮ＨＣｌでｐＨ＝４に酸性化し、２０℃で１時間撹拌した。酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮して、６－ブロモ－２－クロロ－３－フルオロピリジン（中間体Ｏ－１）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１７６．０．

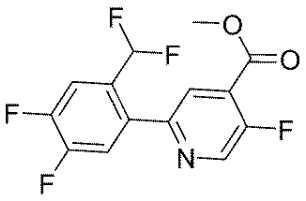
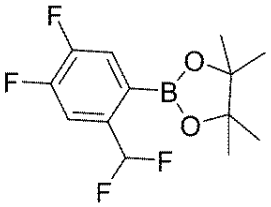
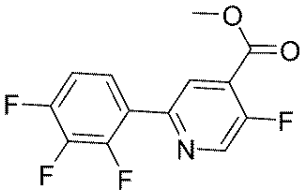
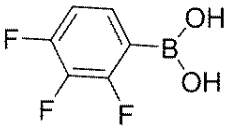
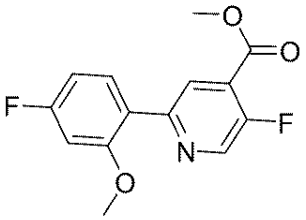
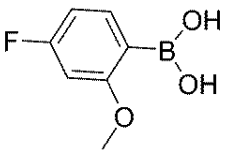
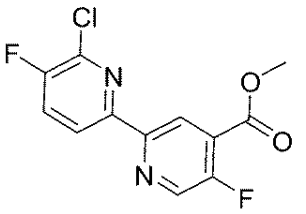
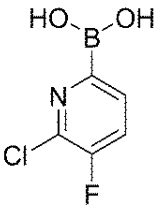
【０１７６】

メチル２－ブロモ－５－フルオロイソニコチネートと対応するボロン酸またはエステルとの反応から、中間体Ａの調製と同様の手順に従い、中間体Ｅ－Ｏを調製した。

【表２－１】

中間体		ボロン酸/エステル	LC-MS 及び/または ^{1}H NMR
E			^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.70(s, 1H), 8.31-8.29(d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.79-7.90(m, 1H), 7.11-7.02(m, 1H), 4.03(s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 286.1.
F		 (F-2)	LC-MS: $[M+H]^+$ = 300.1
G			LC-MS: $[M+H]^+$ = 298.1.1
H			LC-MS: $[M+H]^+$ = 312.1
I			LC-MS: $[M+H]^+$ = 298.1
J			LC-MS: $[M+H]^+$ =330.1
K			LC-MS: $[M+H]^+$ =296.1

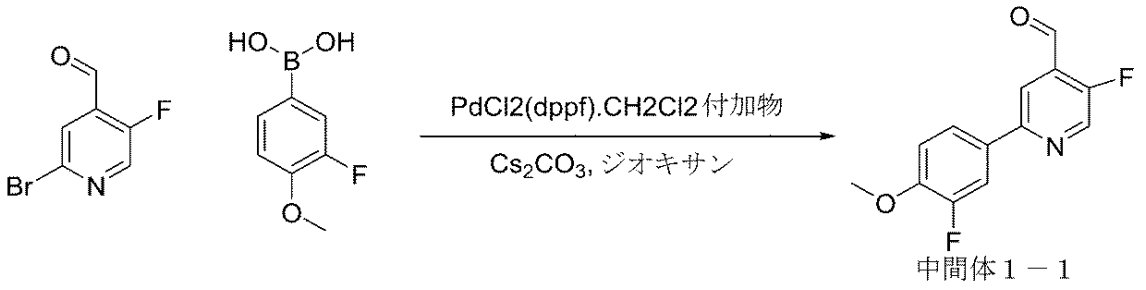
【表２－２】

中間体		ボロン酸/エステル	LC-MS 及び/または ^{1}H NMR
L		 (L-2)	^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz):δ 8.69-8.68(d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.97-7.95(d, J= 6.4 Hz, 1H), 7.68-7.63(m, 1H), 7.47-7.37(m, 1H), 7.21-7.97(m, 1H), 4.02(s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =318.2.
M			LC-MS: $[M+H]^+$ =286.2.
N			^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.84(d, J=2.1 Hz, 1H), 8.24(d, J=5.9 Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.7, 7.1 Hz, 1H), 7.12(dd, J=11.5, 2.5 Hz, 1H), 6.93(td, J=8.4, 2.5 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.89(s, 3H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ =280.0.
O		 (O-1)	^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ=8.79(d, J=5.9 Hz, 1H), 8.61(d, J=1.8 Hz, 1H), 8.34(dd, J=3.5, 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.57(m, 1H), 4.03(s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =285.1

【０１７７】

中間体１－１：５－フルオロ－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）イソニコチンアルデヒド

【化１５】



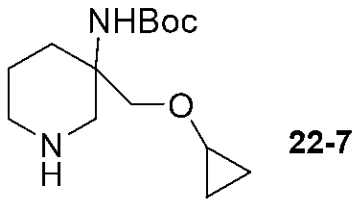
中間体１－１

ジオキサン（５０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－フルオロイソニコチンアルデヒド（８ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）、（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ボロン酸（４．６７ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2付加物（１．１２１ｇ、１．３７３ｍｍｏｌ）、及び炭酸セシウム（１３．４２ｇ、４１．２ｍｍｏｌ）の懸濁液を窒素雰囲気下で１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、黒色残渣を得た。残渣をＤＣＭ（６０ｍＬ）中に再溶解し、水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグニシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン及びＤＣＭ中のＥｔＯＡｃ、ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ／ヘキサン＝８／２０／１００）によって精製して、５－フルオロ－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）イソニコチンアルデヒド（中間体１－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．５１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．３，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔｄ，Ｊ＝８．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２４９．９．

【０１７８】

中間体２２－７：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート

【化１６】



22-7

ＴＨＦ（１．４Ｌ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（７０．０ｇ、２７２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（４３５ｍＬ、４３５ｍｍｏｌ、１．６当量、ＴＨＦ中１Ｍ）をN_2雰囲気下で－７０℃で滴下した。－７８℃で１時間撹拌した後、（（クロロメトキシ）メチル）ベンゼン（５６．０ｇ、３５４ｍｍｏｌ、１．３当量）を－７８℃で添加した。得られた混合物を１５～２０℃まで温め、１６時間撹拌した。反応を水（８００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（８００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中１０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル３－（（ベンジルオキシ）メチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２２－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ７．２０－７．４０（５Ｈ，ｍ），４．５０（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ），４．１０－４．２０（２Ｈ，ｍ），３．６５－３．８５（２Ｈ，ｍ），３．４

５－３．６０（２Ｈ，ｍ），３．３０－３．４５（２Ｈ，ｍ），１．９０－２．１０（１Ｈ，ｍ），１．６５－１．７５（１Ｈ，ｍ），１．５０－１．６０（２Ｈ，ｍ），１．４５（９Ｈ，ｓ），１．２０－１．３０（３Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$＝２７８．１．

【０１７９】

ジオキサン／２Ｎ　ＨＣｌ（１Ｌ、ｖ／ｖ＝１／１）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル３－（（ベンジルオキシ）メチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２２－１）（５０．０ｇ、１３２ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＰｄ／Ｃ（５．００ｇ、１０％ウェット）の混合物を$Ｈ_{2}$バルーン下で２０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣のｐＨを$ＮａＨＣＯ_{3}$水溶液で８～９に調整した。次いで、ＴＨＦ（５００ｍＬ）及びＣｂｚＣｌ（４５．０ｇ、２６５ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。得られた混合物を５～１０℃で２４時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１－ベンジル３－エチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２２－２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　７．３０－７．４０（５Ｈ，ｍ），５．０５－５．２０（２Ｈ，ｓ），４．０５－４．２０（２Ｈ，ｍ），２．６０－４．０５（７Ｈ，ｍ），１．５５－１．９５（４Ｈ，ｍ），１．１５－１．３０（３Ｈ，ｍ）。

【０１８０】

ＤＣＭ（３００ｍＬ）中の１－ベンジル３－エチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２２－２）（３１．０ｇ、９６．５ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＰｙ（１５．３ｇ、１９３ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、$Ｔｆ_{2}Ｏ$（５７．０ｇ、１９３ｍｍｏｌ、２．０当量）を$Ｎ_{2}$下で－７０℃で滴下した。次いで、混合物を１０～１５℃まで温め、１時間撹拌した。反応を水（５００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（５００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を水（５００ｍＬ×３）で洗浄し、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中１０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１－ベンジル３－エチル３－（（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）メチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２２－３）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　７．３０－７．４５（５Ｈ，ｍ），５．０５－５．２５（２Ｈ，ｓ），４．４５－４．７５（２Ｈ，ｍ），４．０５－４．２５（２Ｈ，ｍ），３．６０－３．８５（２Ｈ，ｍ），３．２０－３．４０（３Ｈ，ｍ），１．９５－２．１０（１Ｈ，ｍ），１．７５－１．９０（１Ｈ，ｍ），１．６０－１．７５（２Ｈ，ｍ），１．１５－１．３０（３Ｈ，ｍ）。

【０１８１】

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物シクロプロパノール（３．２０ｇ、５５．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、２．７０ｇ、６６．１ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。１０～１５℃で３０分間撹拌した後、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の１－ベンジル３－エチル３－（（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）メチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２２－３）（２７．０ｇ、６０．６ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液を０℃で添加した。得られた混合物を１０～１５℃で３時間撹拌した。反応を水（５００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を水（５００ｍＬ×３）で洗浄し、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中２０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、１－ベンジル３－エチル３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２２－４）とした。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　７．２５－７．４５（５Ｈ，ｍ），５．０５－５．２５（２Ｈ，ｓ），４．０５－４．２０（２Ｈ，ｍ），３．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ），３．３０－３．６０（５Ｈ，ｍ），３．１０－３．２５（１Ｈ，ｍ），１．９０－２．０５（１Ｈ，ｍ），１．５０－１．７０（３Ｈ，ｍ），１．９５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），０．３０－０

．５５（４Ｈ，ｍ）。

【０１８２】

ＭｅＯＨ／ＴＨＦ／$Ｈ_2Ｏ$（１２０ｍＬ、ｖ／ｖ／ｖ＝１／１／１）中の１－ベンジル３－エチル３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２２－４）（１０．０ｇ、２７．６ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＬｉＯＨ．$Ｈ_2Ｏ$（１１．６ｇ、２７６ｍｍｏｌ、１０．０当量）の混合物を２０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮して、ＴＨＦ及びＭｅＯＨを除去した。残渣を水（３００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。水層のｐＨを１Ｎ　ＨＣｌにより５に調整し、次いで、水層をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－３－カルボン酸（２２－５）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　ｐｐｍ　７．２５－７．４５（５Ｈ，ｍ），５．１４（２Ｈ，ｓ），３．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ），３．１５－３．６５（６Ｈ，ｍ），１．９０－２．００（１Ｈ，ｍ），１．５０－１．８０（３Ｈ，ｍ），０．３０－０．６０（４Ｈ，ｍ）。

【０１８３】

トルエン（１００ｍＬ）中の１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－３－カルボン酸（２２－５）（６．００ｇ、１８ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＤＰＰＡ（５．５０ｇ、１９．８ｍｍｏｌ、１．１当量）、及び$Ｅｔ_3Ｎ$（３．６０ｇ、３６ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液を、$Ｎ_2$下で８０℃で２時間撹拌した。次いで、反応物を真空中で濃縮した。残渣をＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解した。次いで、ＫＯＨ（３．０３ｇ、５４ｍｍｏｌ、３．０当量）及び水（１０ｍＬ）を添加した。反応混合物を１５～２０℃で４時間撹拌した。次いで、$Ｂｏｃ_2Ｏ$（５．９０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１．５当量）及び$Ｋ_2ＣＯ_3$（１０．０ｇ、７２ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加した。反応混合物を１５～２０℃で１６時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中１５％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２２－６）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　ｐｐｍ　７．２５－７．４５（５Ｈ，ｍ），５．０５－５．２５（２Ｈ，ｍ），４．４０－４．８０（１Ｈ，ｂｒｓ），３．５０－４．０５（４Ｈ，ｍ），３．００－３．３５（３Ｈ，ｍ），２．１５－２．５５（１Ｈ，ｍ），１．６０－１．７５（１Ｈ，ｍ），１．３５－１．５５（１１Ｈ，ｍ），０．３０－０．６０（４Ｈ，ｍ）。

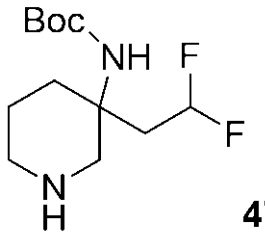
【０１８４】

ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中のベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２２－６）（４．９０ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（５００ｍｇ、１０％ウエット）の混合物を$Ｈ_2$バルーン下で１５～２０℃で１時間撹拌した。次いで、Ｐｄ／Ｃを濾別し、濾液を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体２２－７）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　ｐｐｍ　４．８２（１Ｈ，ｂｒｓ），３．８０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ），３．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），３．２０－３．３０（１Ｈ，ｍ），３．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），２．８５－２．９５（１Ｈ，ｍ），２．５５－２．６５（２Ｈ，ｍ），２．０５－２．２０（１Ｈ，ｂｒｓ），１．３０－１．７０（１３Ｈ，ｍ），０．３５－０．６０（４Ｈ，ｍ）。

【０１８５】

中間体４７－６：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート

【化１７】



47-6

ＴＨＦ（７０ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（５ｇ、１８．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（１９．８３ｍＬ、１９．８３ｍｍｏｌ）中の１Ｍ　ＬＨＭＤＳを－７８℃で３０分間滴下した。混合物を－７８℃でさらに３０分間撹拌した。次いで、１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタン（６．９２ｇ、３６．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を－７８℃で２時間撹拌した。次いで、温度をゆっくりと室温まで上昇させ、混合物を室温で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加することにより、反応をクエンチした。殆どのＴＨＦを減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグニシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ヘキサン中５％～２０％ＥｔＯＡｃ、４０分間）によって精製し、１－ベンジル３－メチル３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（４７－１）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４１．９．

【０１８６】

メタノール（５０ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（４７－１）（６ｇ、１７．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、水（３０ｍＬ）中の水酸化リチウム（４．２１ｇ、１７６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、溶媒を除去した。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、混合物を酢酸エチル（５ｍＬ）で洗浄し、水層をＨＣｌによりＰＨ＝３に酸性化した。次いで、混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグニシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－３－カルボン酸（４７－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２８．１．

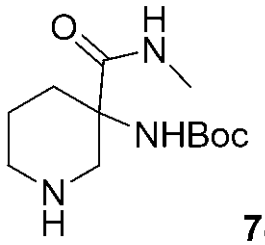
【０１８７】

トルエン（７０ｍＬ）中の１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－３－カルボン酸（４７－２）（５ｇ、１５．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ（４．２６ｍＬ、３０．６ｍｍｏｌ）及びＤＰＰＡ（３．７０ｍＬ、１６．８０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素保護下で１００℃で２時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）、食塩水（６０ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水硫酸マグニシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ベンジル３－（２，２－ジフルオロエチル）－３－イソシアナトピペリジン－１－カルボキシレート（４７－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２５．１．

【０１８８】

１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）中のベンジル３－（２，２－ジフルオロエチル）－３－イソシアナートピペリジン－１－カルボキシレート（４７－３）（５．７ｇ、１２．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、６Ｍ　ＨＣｌ（２５ｍＬ、１５０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を４５℃で３０時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、２０ｍＬの水で希釈した。次いで、酢酸エチル（５ｍＬ）で洗浄した。水相を水酸化ナトリウムで塩基性化して、ｐＨ値を９に調整した。次いで、混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸マグニシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ベンジル３－アミノ－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４７－４）を得た

。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２９９．２．
【０１８９】
ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のベンジル３－アミノ－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体４７－４）（４ｇ、１３．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｂｏｃ無水物（４．６７ｍＬ、２０．１１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（７．０３ｍＬ、４０．２ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で室温で添加した。混合物を４０℃で２０時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグニシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ヘキサン中５％～２０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、ベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４７－５）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９９．０．
【０１９０】
メタノール（５０ｍＬ）中のベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４７－５）（４ｇ、１０．０４ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素上の１０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$、ウェット（１．４１０ｇ、０．５０２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を水素バルーン下で室温で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体４７－６）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２６５．０．
【０１９１】
中間体７８－５：メチルｔｅｒｔ－ブチル３－（メチルカルバモイル）ピペリジン－３－イルカルバメート
【化１８】



78-5

H_2O（８ｍＬ）中の$(NH_4)_2CO_3$（２．１３ｇ、２２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥｔＯＨ（８ｍＬ）中の１－ベンジルピペリジン－３－オン（５００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）の別の溶液を添加した。次いで、トリメチルシリルシアニド（ＴＭＳＣＮ）（０．７４ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。反応混合物を７０℃で１６時間撹拌した。ＥｔＯＨを真空中で除去した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をH_2O（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＡｃ：ＰＥ（１：５）から再結晶化し、７－ベンジル－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（７８－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ７．４６－７．１７（ｍ，５Ｈ），３．５４（ｄｄ，Ｊ＝２９．８，１３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０８（ｔ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．５９（ｍ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＵＶ ２１４）：（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２６０．１
【０１９２】
１０Ｍの２．０Ｍ ＫＯＨ水溶液中の７－ベンジル－１，３，７－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（７８－１）（１ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃で１６時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。濃ＨＣｌ溶液（H_2O中１２．０

Ｍ）を混合物に添加し、ｐＨ＝４～５を調整した。H_2Oを真空中で除去した。残渣をＭｅＯＨ：ＤＣＭ（１０％、３０ｍＬ）の溶液で洗浄し、濾過した。濾液をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗３－アミノ－１－ベンジルピペリジン－３－カルボン酸（７８－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３５．３．

【０１９３】

３－アミノ－１－ベンジルピペリジン－３－カルボン酸（７８－２）（５．７ｇ、２４．３３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１３．４５ｇ、９７．３１ｍｍｏｌ）、Boc_2O（８．２ｍＬ、３６．４９ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１００ｍＬ）、及びH_2O（１００ｍＬ）の混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、残渣を得た。残渣をｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（シリカゲル、$KMnO_4$、NH_3・H_2O：ＭｅＯＨ：ＤＣＭ、２０：１００：１０００）によって精製し、１－ベンジル－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－３－カルボン酸（７８－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３３５．３．

【０１９４】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の１－ベンジル－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ピペリジン－３－カルボン酸（７８－３）（６７０ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．５ｇ、４．００ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（７７８ｍｇ、６．００ｍｍｏｌ）の溶液に、CH_3NH_2（ＭｅＯＨ中３５％、２ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中１０％～５０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル１－ベンジル－３－（メチルカルバモイル）ピペリジン－３－イルカルバメート（７８－４）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４８．３．

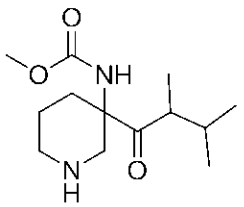
【０１９５】

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－ベンジル－３－（メチルカルバモイル）ピペリジン－３－イルカルバメート（７８－４）（２９０ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（８７ｍｇ）を添加した。得られた混合物をH_2雰囲気下で室温で４時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗メチルｔｅｒｔ－ブチル３－（メチルカルバモイル）ピペリジン－３－イルカルバメート（中間体７８－５）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．８７（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），３．６２－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．８７（ｍ，３Ｈ），２．６１－２．６０（ｍ，３Ｈ），１．８３－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．５３－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．２７－１．２５（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＵＶ２１４）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５８．４．

【０１９６】

中間体８９－６：メチル（３－（２，３－ジメチルブタノイル）ピペリジン－３－イル）カルバメート

【化１９】



89-6

乾燥ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－シアノピペリジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、４７．６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、１Ｍ ＬｉＨＭＤＳ（７

１．４ｍＬ、７１．４ｍｍｏｌ、１．５当量）を窒素下で－７８℃で滴下した。混合物を－７８℃で４０分間撹拌した。次いで、３－メチルブタナール（６．１ｇ、７１．４ｍｍｏｌ、１．５当量）を－７８℃で一度に添加した。次いで、混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１００ｍＬ×２）で抽出し、食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝９２／８～９０／１０～７０／３０）により精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（１－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８９－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ４．５７（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，０．５Ｈ），４．２４－３．９３（ｍ，１．５Ｈ），３．５６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１０．８Ｈｚ，０．５Ｈ），３．５２－３．４２（ｍ，０．５Ｈ），３．０９－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，０．５Ｈ），２．０１－１．８２（ｍ，１．５Ｈ），１．７８－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．４１－１．２９（ｍ，１Ｈ），０．９９（ｄｄ，Ｊ＝１．６，６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９５－０．８９（ｍ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝２９７．２

【０１９７】

CH_2Cl_2（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（１－ヒドロキシ－３－メチルブチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８９－１）（５．５ｇ、１８．５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＭＰ（１１．８ｇ、２７．８ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、CH_2Cl_2（１００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、ｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＰＥ／ＥＡ＝８０／２０）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（３－メチルブタノイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８９－２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ４．５９－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．２２－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．２９－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．０３－０．８９（ｍ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝２９５．１．

【０１９８】

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（３－メチルブタノイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８９－２）（３．３ｇ、１１．２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１２．３ｍＬ、１２．３ｍｍｏｌ、１．１当量、ＴＨＦ中１Ｍ）を、N_2下で－７８℃で滴下した。混合物を－７８℃で２０分間撹拌した。次いで、ＭｅＩ（１．８ｇ、１２．３ｍｍｏｌ、１．１当量）を混合物に添加した。混合物を室温でさらに４時間撹拌した。反応物をH_2O（４０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を合わせ、食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、ｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ヘキサン中５％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（２，３－ジメチルブタノイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８９－３）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ４．５０－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．２３－２．６４（ｍ，３Ｈ），２．２７－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．１６－１．０６（ｍ，３Ｈ），１．０１－０．８８（ｍ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝３１０．２．

【０１９９】

ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（２，３－ジメチルブタノイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８９－３）（３．３ｇ、１１ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＮａＯＨ（２１ｍＬ、２１ｍｍｏｌ、１Ｍ／Ｌ）及びH_2O_2（１７ｍＬ、３０％水溶液）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を飽和Na_2SO_3水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、

濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中１５％～３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－カルバモイル－３－（２，３－ジメチルブタノイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８９－４）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ７．１５（ｂｒｓ，１Ｈ），５．３５（ｂｒｓ，１Ｈ），４．７８－２．２８（ｍ，５Ｈ），１．９４－１．５７（ｍ，５Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．００（ｄｄ，Ｊ＝７．２，２０．０Ｈｚ，３Ｈ），０．９０－０．８０（ｍ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２７．０．

【０２００】

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－カルバモイル－３－（２，３－ジメチルブタノイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８９－４）（１．３７ｇ、４．２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液にＰｈＩ（ＯＡｃ）$_{2}$（１．６ｇ、５．０４ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＫＯＨ（５８９ｍｇ、１０．５ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。反応混合物を０℃で１５時間撹拌した。混合物を室温でさらに２時間撹拌した。混合物をＨ$_{2}$Ｏ（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中２０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２，３－ジメチルブタノイル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（８９－５）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：δ ４．７４－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．１４－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．４８（ｍ，３Ｈ），３．２９－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．６４（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．５０（ｍ，５Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．０１－０．８５（ｍ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５７．１．

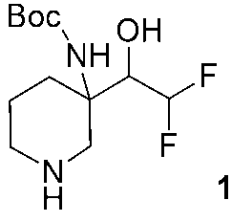
【０２０１】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２，３－ジメチルブタノイル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（８９－５）（５００ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を室温で添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、Ｈ$_{2}$Ｏ（１５ｍＬ）で希釈し、ＮＨ３・Ｈ$_{2}$ＯでｐＨ＝１１に塩基性化し、ＣＨＣｌ$_{3}$／ｉ－ＰｒＯＨ（３：１、２０ ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル（３－（２，３－ジメチルブタノイル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体８９－６）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ｐｐｍ ３．６３（ｓ，３Ｈ），３．２７－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．００－０．９５（ｍ，３Ｈ），０．９１－０．７４（ｍ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５７．１．

【０２０２】

中間体１１３－５：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート

【化２０】



113-5

ＴＨＦ（８０ｍＬ）及びメタノール（８０ｍＬ）中の１－ベンジル３－エチル３－（（

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（５．０ｇ、１２．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化リチウム（１０．４３ｇ、２４６ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロホウ酸ナトリウム（９．３１ｇ、２４６ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で室温で添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で１８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（５０ｍＬ）、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中１０％～５０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、ベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１３－１）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６５．２．

【０２０３】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１３－１）（６．２ｇ、１７．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（１４．４３ｇ、３４．０ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で０℃で添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で２時間撹拌した。反応混合物を３０ｍＬの飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で希釈し、ＤＣＭ（４０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（５０ｍＬ）、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中１０％～４０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、ベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレート（１１３－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６２．１．

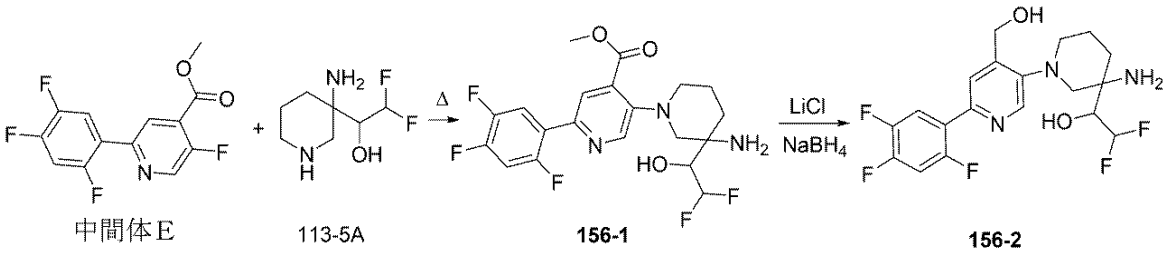
【０２０４】

無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレート（１１３－２）（３ｇ、８．２８ｍｍｏｌ）及び（ジフルオロ（フェニルスルホニル）メチル）トリメチルシラン（４．３８ｇ、１６．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、１５ｍＬの無水ＴＨＦ中のＴＢＡＴ（０．４４７ｇ、０．８２８ｍｍｏｌ）の溶液をN_2雰囲気下で－７８℃で滴下した。添加後、反応混合物をゆっくりと室温まで温め、N_2雰囲気下で室温で１８時間撹拌した。次いで、ＴＢＡＦ（１０．７６ｍＬ、１０．７６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温でさらに３０分間撹拌した。この反応混合物を飽和ＮａＣｌ溶液で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（４０ｍＬ）、食塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ヘキサン中１０％～５０％ＥｔＯＡｃ、４０分間）によって精製し、ベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシ－２－（フェニルスルホニル）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１３－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５５５．２．

【０２０５】

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中のベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシ－２－（フェニルスルホニル）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１３－３）（２．４ｇ、４．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、４０ｍＬのＨＯＡｃ／ＮａＯＡｃ（１：１）緩衝液（４ｍｏｌ／Ｌ）を添加した。マグネシウム切くず（１．５７８ｇ、６４．９ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中０％～４０％のＥｔＯＡｃ、４０分間）によって精製し、ベンジル、３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１３－４）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４１５．２．

【０２０６】
ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１３－４）（１．０ｇ、２．４１３ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（０．０６８ｇ、０．４８３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物をH_2雰囲気下で室温で０．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１１３－５）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２８１．
【０２０７】
中間体１５６－２：１－（３－アミノ－１－（４－（ヒドロキシメチル）－６－（２，４，５－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール
【化２１】



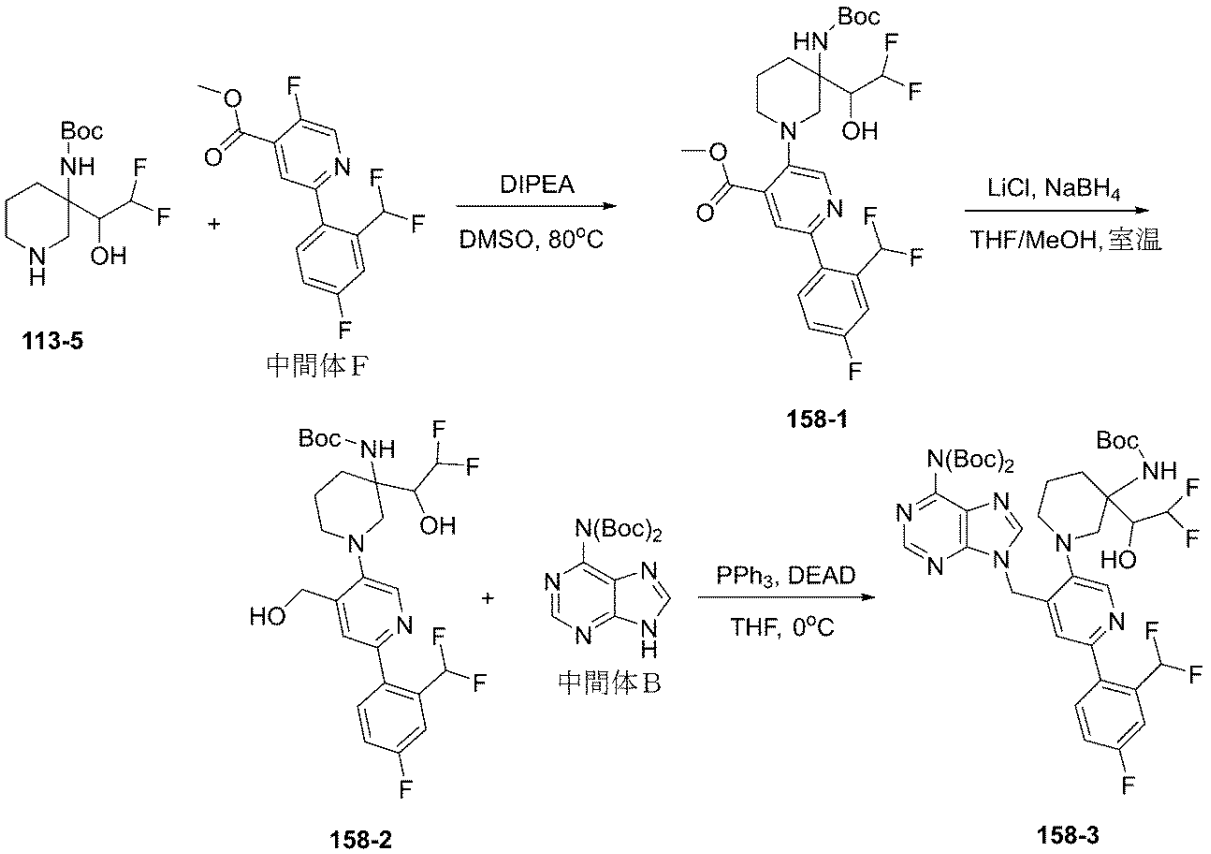
ＤＭＳＯ（４０ｍｌ）中のメチル５－フルオロ－２－（２，４，５－トリフルオロフェニル）イソニコチネート（中間体Ｅ）（２．５ｇ、８．７７ｍｍｏｌ）及び１－（３－アミノピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（中間体１１３－５Ａ）（３．５８ｇ、８．７７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（４０ｍｌ、２２９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃まで３時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ）及びH_2O（５０ｍｌ）で処理した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣を精製し、ｎ－ヘキサン中のＥｔＯＡｃ（０～５０％）で溶出して、メチル５－（３－アミノ－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，４，５－トリフルオロフェニル）イソニコチネート（中間体１５６－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５２（ｓ，１Ｈ），８．０９－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．９２（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．３，９．１，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝１０．２，６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｔｄ，Ｊ＝５５．２，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｔｄ，Ｊ＝１２．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３６－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．２，１０．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０２（ｔｄｄ，Ｊ＝１５．２，９．７，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．６５（ｍ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４６．１．
【０２０８】
ＭｅＯＨ（１００ｍｌ）及びＴＨＦ（１００ｍｌ）中のメチル５－（３－アミノ－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，４，５－トリフルオロフェニル）イソニコチネート（中間体１５６－１）（３．２ｇ、７．１８ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（６．０９ｇ、１４４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＢＨ４（５．４４ｇ、１４４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を室温で４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、ＳＭの大部分が消費されたことが示された。混合物をH_2O（５０ｍｌ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ×４）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮した。濾液を濃縮し、ＤＣＭ（０～１０％）中のＭｅＯＨで溶出して精製し、１－（３－アミノ－１－（４－（ヒドロキシメ

チル）－６－（２，４，５－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（中間体１５６－２）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．４７（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．２，９．１，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔｄ，Ｊ＝１０．２，６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｔｄ，Ｊ＝５５．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－４．６２（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｔｄ，Ｊ＝１２．５，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｄｄ，Ｊ＝２５．６，１０．６Ｈｚ，３Ｈ），２．９７－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．７２（ｍ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１８．２，４１９．１．

【０２０９】

中間体１５８－３：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート

【化２２】



ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１１３－５）（１．８２８ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）及びメチル２－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－５－フルオロイソニコチネート（中間体Ｆ）（１．３４ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１５．６４ｍＬ、９０ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物をN_{2}雰囲気下で８０℃で８時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ×３）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_{2}SO_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、４０分間によって精製し、メチル５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２－（ジフ

ルオロメチル）－４－フルオロフェニル）イソニコチネート（中間体１５８－１）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６０．１．

【０２１０】

ＴＨＦ（３０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のメチル５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）イソニコチネート（中間体１５８－１）（１．５ｇ、３．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_4$（２．４７１ｇ、６５．３ｍｍｏｌ）及びＬｉＣｌ（２．７７ｇ、６５．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をN_2雰囲気下で２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を３０ｍＬの水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（６－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１５８－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３２．

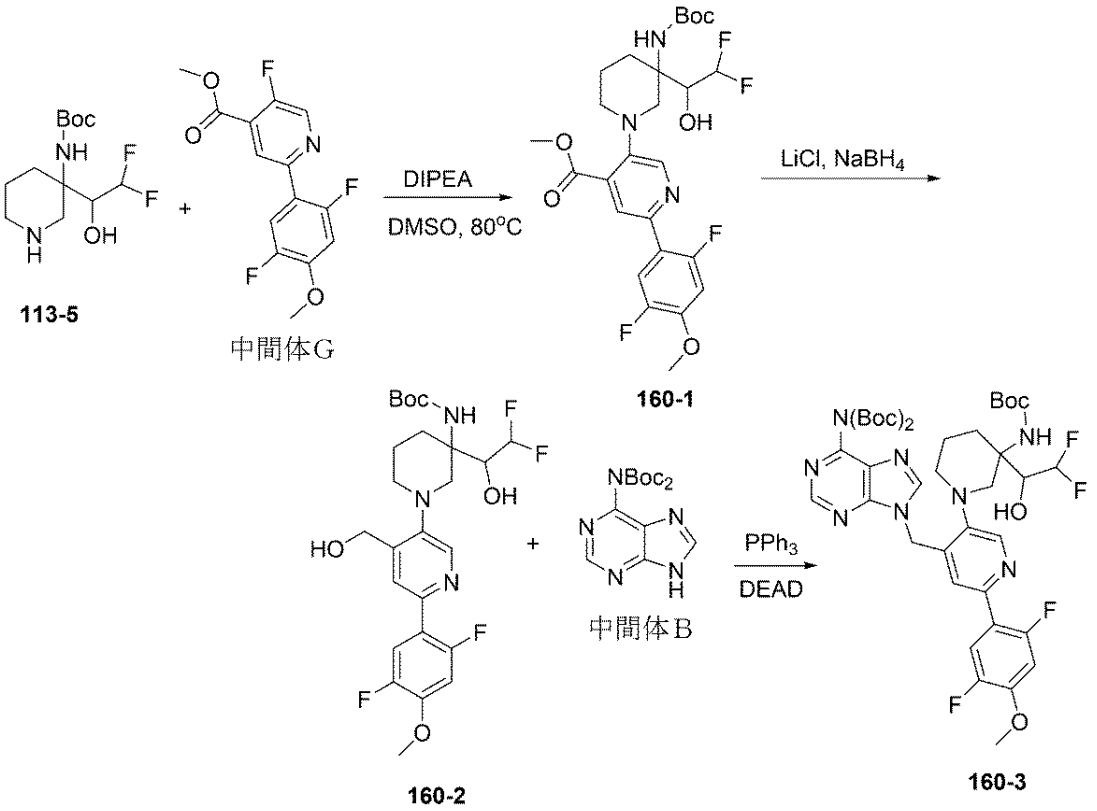
【０２１１】

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（６－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１５８－２）（５００ｍｇ、１．１５９ｍｍｏｌ）、中間体Ｂ（３８９ｍｇ、１．１５９ｍｍｏｌ）、及びPPh_3（９１２ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＥＡＤ（０．５５０ｍＬ、３．４８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を２０ｍｌの水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（中間体１５８－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７４９．

【０２１２】

中間体１６０－３：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート

【化２３】



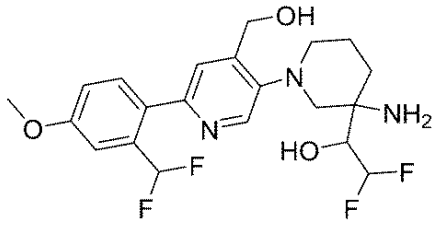
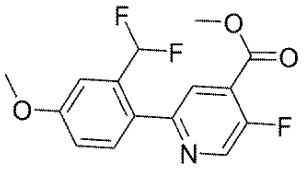
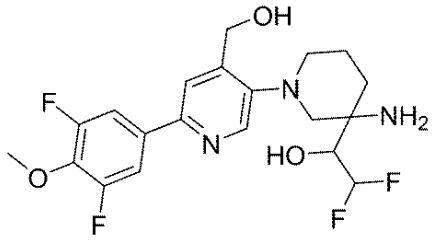
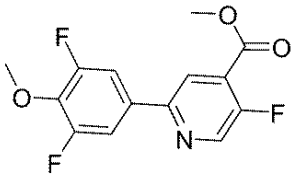
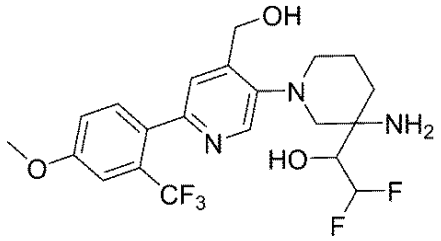
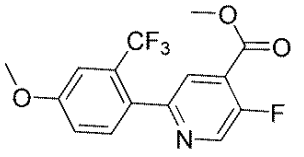
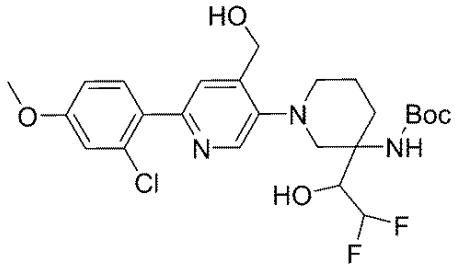
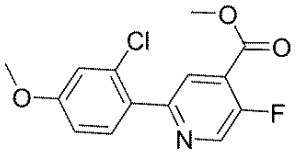
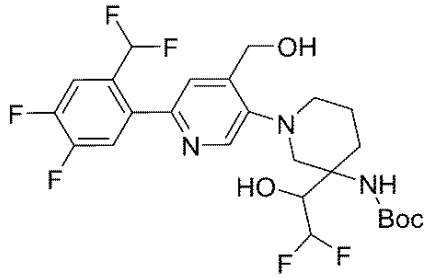
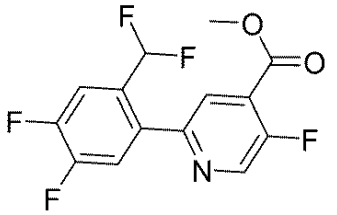
ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のメチル２－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）－５－フルオロイソニコチネート（中間体Ｇ）（２．０ｇ、６．７３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１１３－５）（２．２６３ｇ、８．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２３．５０ｍＬ、１３５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で添加し、反応混合物を１２０℃で６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ヘキサン中１０％～５０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、メチル５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）イソニコチネート（中間体１６０－１）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５５８．１．

【０２１３】

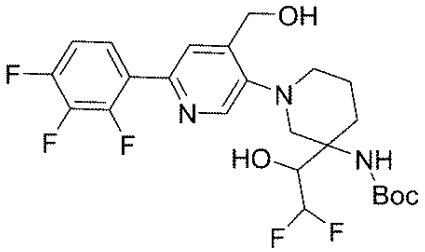
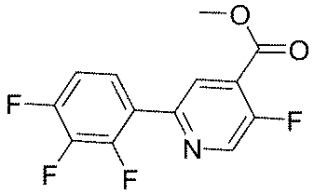
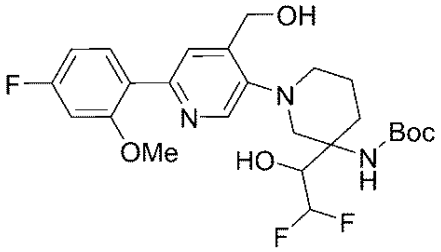
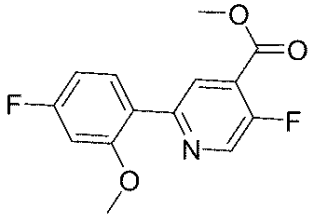
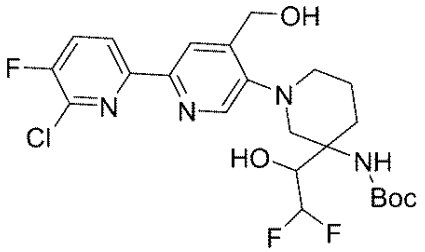
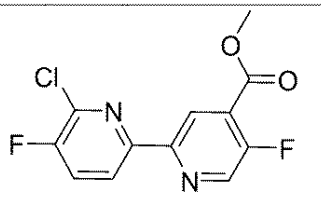
ＴＨＦ（３０ｍＬ）及びメタノール（３０ｍＬ）中のメチル５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２－（ジフルオロメチル）－４－フルオロフェニル）イソニコチネート（中間体１６０－１）（１．９ｇ、３．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＣｌ（０．０６８ｇ、３．４１ｍｍｏｌ）及び$NaBH_4$（０．０６８ｇ、３．４１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物をN_2下で室温で２時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ｎ－ヘキサン中１０％～６０％ＥｔＯＡｃ、４０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（６－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１６０－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３０．２．

【０２１４】
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（６－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１６０－２）（１．２ｇ、２．３ｍｍｏｌ）、中間体Ｂ（０．７６ｇ、２．３ｍｍｏｌ）、及びPPh_3（１．７８３ｇ、６．８０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＥＡＤ（１．１ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で０℃で滴下し、反応混合物をN_2雰囲気下で０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ｎ－ヘキサン中１０％～５０％ＥｔＯＡｃ、５０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（中間体１６０－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝８４７．３．
【０２１５】
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（６－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１６０－２）の調製と同様の手順に従い、対応するフルオロイソニコチネートを１－（３－アミノピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（中間体１１３－５Ａ）（中間体番号１６２－２、１６４－２、及び１６６－２）またはｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１１３－５）と反応させることから、以下の中間体（中間体番号１６８－２、１７０－２、１７２－２）を調製した。

【表３－１】

中間体番号			LC-MS
162-2		 (中間体 H)	[M+H]+ = 444.2, 445.2
164-2		 (中間体 I)	$[M+H]^+$ = 430.1
166-2		 (中間体 J)	$[M+H]^+$ = 462.1
168-2		 (中間体 K)	$[M+H]^+$ =528.2
170-2		 (中間体 L)	$[M+H]^+$ = 550.2

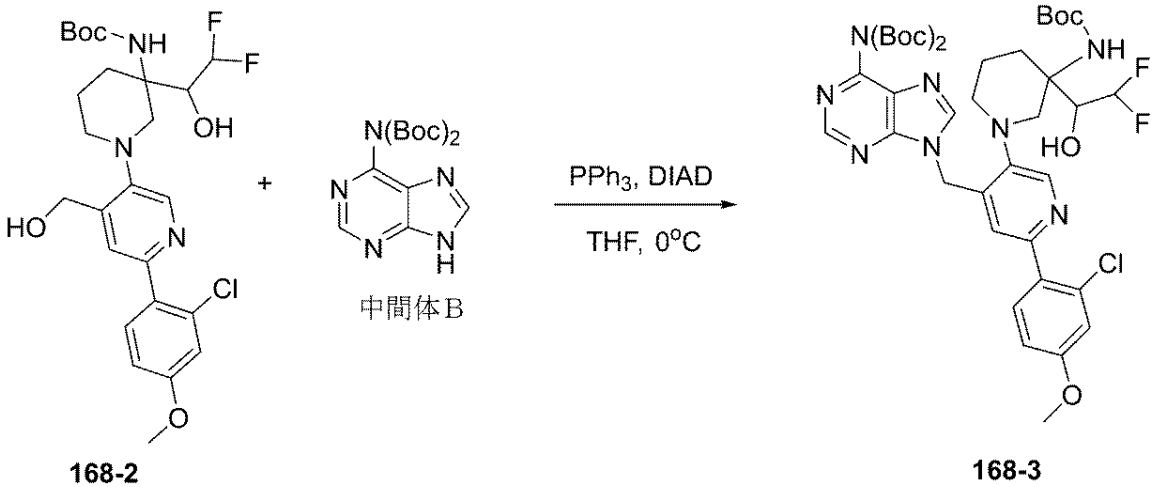
【表３－２】

中間体番号			LC-MS
172-2		 (中間体 M)	$[M+H]^+$ = 518.2
174-2		 (中間体 N)	$[M+H]^+$ = 512.0
175-2		 (中間体 O)	$[M+H]^+$ = 517.1

【０２１６】

中間体１６８－３：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２－クロロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート

【化２４】



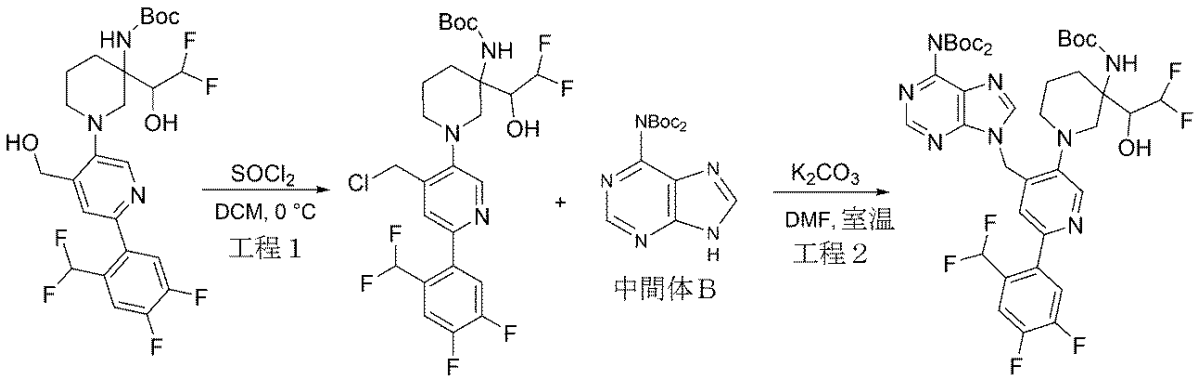
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（６－（２－クロロ－４－メトキシフ

ェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１６８－２）（０．５ｇ、０．９４７ｍｍｏｌ、１．０当量）、中間体Ｂ（０．３１８ｇ、０．９４７ｍｍｏｌ、１．１当量）、及びｎ－ＰＰｈ$_3$（０．７４５ｇ、２．８４ｍｍｏｌ、３当量）の溶液に、ＤＩＡＤ（０．５５２ｍＬ、２．８４ｍｍｏｌ、３当量）をＮ$_2$下で０℃で２０分間にわたって滴下し、添加後、反応混合物をＮ$_2$雰囲気下で１時間室温で撹拌した。反応混合物を２０ｍＬの水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ｎ－ヘキサン中２０％～７０％ＥｔＯＡｃ、５０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２－クロロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（中間体１６８－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８４５．４．

【０２１７】

中間体１７０－４：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２－（ジフルオロメチル）－４，５－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート

【化２５】



工程１．乾燥ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（６－（２－（ジフルオロメチル）－４，５－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１７０－２）（０．２２ｇ、０．４０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、塩化チオニル（０．１４６ｍＬ、２．０２ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。反応混合物を飽和Ｋ$_2$ＣＯ$_3$溶液で希釈し、ＤＣＭで抽出し、水（１０ｍＬ）、食塩水（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（クロロメチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４，５－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１７０－３）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５６８．１．

【０２１８】

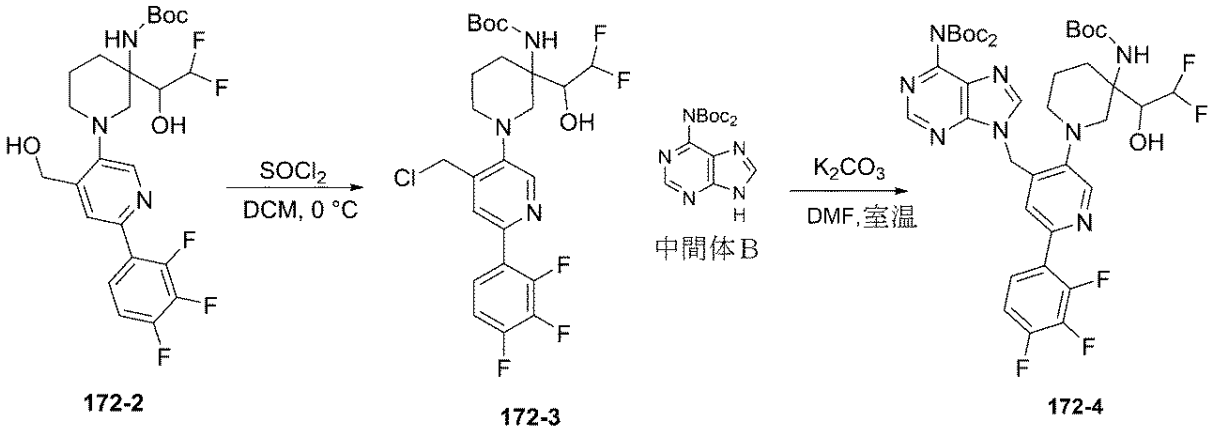
工程２．乾燥ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（クロロメチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４，５－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１７０－３）（０．２４ｇ、０．４２ｍｍｏｌ、１．０当量）、中間体Ｂ（

０．１４ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（０．１７５ｇ、１．２７ｍｍｏｌ、３．０当量）の懸濁液を室温で１６時間撹拌し、水でクエンチした。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１０ｍＬ×３）、食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ヘキサン中１０％～７０％ＥｔＯＡｃ、５０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２－（ジフルオロメチル）－４，５－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（中間体１７０－４）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８６７．３．

【０２１９】

中間体１７２－４：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，３，４－トリフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート

【化２６】

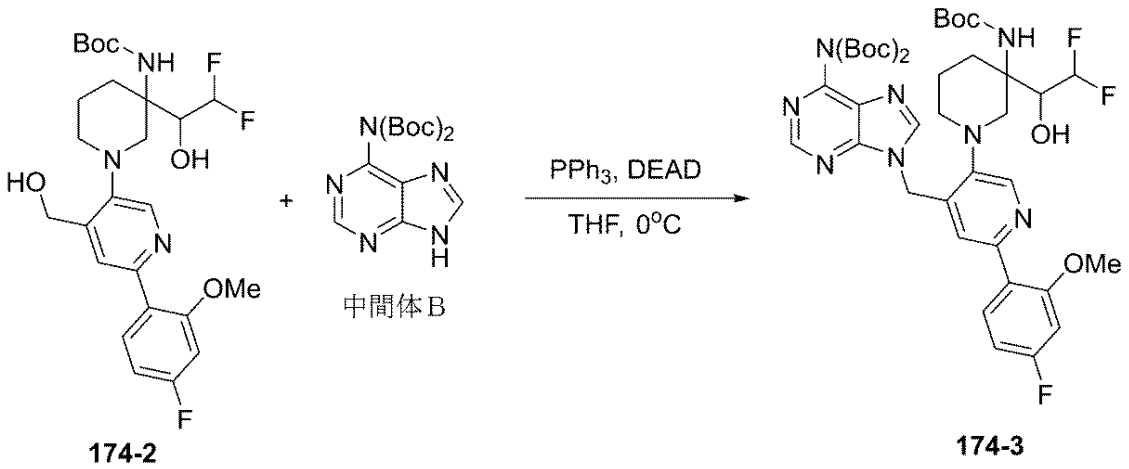


中間体１７０－４に記載の同様の手順に従い、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（４－（ヒドロキシメチル）－６－（２，３，４－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１７２－２）から、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，３，４－トリフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（中間体１７２－４）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８３５．２．

【０２２０】

中間体１７４－３：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート

【化２７】

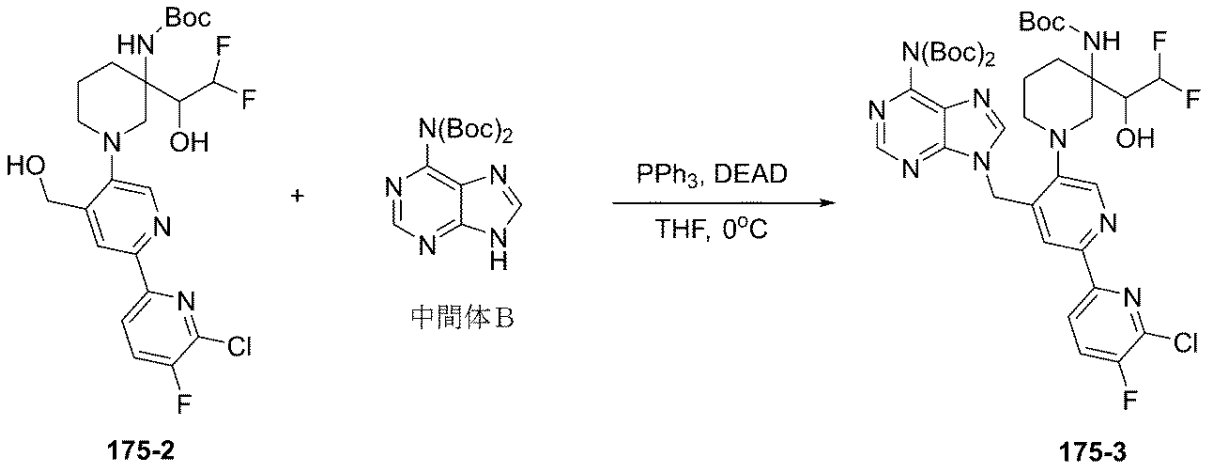


ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（６－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１７４－２）（３１０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、中間体Ｂ（２０３ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、及びＰＰｈ$_3$（４７７ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＥＡＤ（０．２８８ｍＬ、１．８２ｍｍｏｌ）を０℃で滴下し、添加後、反応混合物をＮ$_2$雰囲気下で室温で０．５時間撹拌した。反応混合物を２０ｍＬの水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中１０％～７０％ＥｔＯＡｃ、５０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（中間体１７４－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８２９．２．

【０２２１】

中間体１７５－３：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－６’－クロロ－５’－フルオロ－［２，２－－ビピリジン］－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート

【化２８】



中間体１７４－３と同様の手順に従い、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボ

ニル）（９－（（５－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－６’－クロロ－５’－フルオロ－［２，２’－ビピリジン］－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（中間体１７５－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８３４．１．

【０２２２】

中間体１７７－４：メチル（３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート塩酸塩

【０２２３】

中間体１７７－５：メチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）イソニコチネート

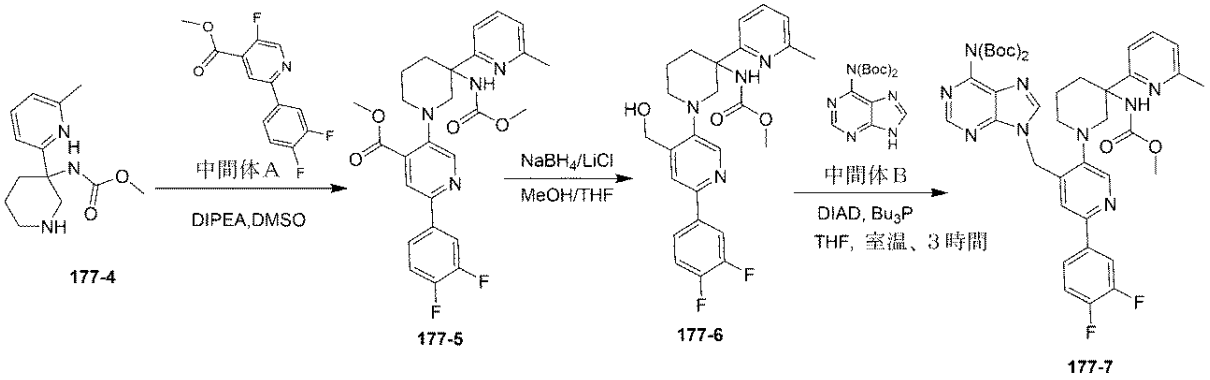
【０２２４】

中間体１７７－６：メチル（１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート

【０２２５】

中間体１７７－７：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート

【化２９】



ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－シアノピペリジン－１－カルボキシレート（３．００ｇ、１４．３ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－フルオロ－６－メチルピリジン（１．６６ｇ、１４．９ｍｍｏｌ、１．０５当量）の溶液に、ＫＨＭＤＳ（１７ｍＬ、１７ｍｍｏｌ、１．２当量、ＴＨＦ中１Ｍ）を$Ｎ_2$雰囲気下で－７０℃で滴下した。得られた混合物を２５℃まで温め、さらに１２時間撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をｃｏｍｂｉ　ｆｌａｓｈ（ＰＥ中２０％　ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１７７－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　ｐｐｍ　７．６４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６１－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０２．０．

【０２２６】

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（６－メチルピリジン－

２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１７７－１）（２．７０ｇ、８．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＮａＯＨ（１０ｍＬ、１Ｍ）及びH_2O_2（５ｍＬ、３０％）を添加した。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌し、飽和Na_2SO_3（１００ｍＬ）でクエンチし、２５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮して、ＭｅＯＨを除去した。混合物をＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲル（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　５／１～１／１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－カルバモイル－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１７７－２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ７．５４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），４．６７－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．２１－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３２０．１．

【０２２７】

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－カルバモイル－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１７７－２）（２．４０ｇ、７．５１ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＫＯＨ（１．０５ｇ、１８．８ｍｍｏｌ、２．５当量）の溶液に、$PhI(OAc)_2$（２．４２ｇ、７．５１ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃で添加した。得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　１０／１～３／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１７７－３）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ７．５５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），３．１４－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５０．３．

【０２２８】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１７７－３）（１．５ｇ、４．３０ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ、４Ｍ）を添加し、得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、メチル（３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート塩酸塩（中間体１７７－４）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ８．４８－８．３９（ｍ，１Ｈ），７．９２－７．７８（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．５０－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９４（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２５０．０．

【０２２９】

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のメチル（３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート塩酸塩（中間体１７７－４）（１．２２ｇ、４．２７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（３．８６ｇ、２９．９ｍｍｏｌ、７．０当量）及びメチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロイソニコチネート（中間体Ａ）（１．１４ｇ、４．２７ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。反応混合物を１２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ

１０／１～３／１）によって精製して、メチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）イソニコチネート（１７７－５）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ８．５２（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｂｒｓ，１Ｈ），４．０９（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．４９－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．１２－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８１（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４９７．３．

【０２３０】

ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（２０ｍＬ、ｖ／ｖ＝１／１）中のメチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）イソニコチネート（１７７－５）（６００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＬｉＣｌ（５１２ｍｇ、１２．１ｍｍｏｌ、１０当量）の混合物に、ＮａＢＨ$_{4}$（９１４ｍｇ、２４．２ｍｍｏｌ、２０当量）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮して、メチル（１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１７７－６）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４６９．１．

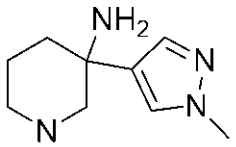
【０２３１】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のメチル（１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１７７－６）（５００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１．０当量）、中間体Ｂ（５３７ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１．５当量）、及びＢｕ$_{3}$Ｐ（３２４ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、ＤＩＡＤ（３２４ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ＰＥ／ＥＡ１０／１～３：１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（１７７－７）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ８．９６（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），５．８４（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．５３－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，１８Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７８６．３．

【０２３２】

中間体２６９－４：３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－３－アミン

【化３０】



269-4

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（１０．０ｇ、６８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＮａＨ（５．４４ｇ、１３６ｍｍｏｌ、１．５当量）を１０℃で添加した。３０分後、ＭｅＩ（１５．０ｇ、１０２ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。混合物を３０～３５℃で２時間撹拌し、水（２００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（２６９－１）を得た^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ）。

【０２３３】

ＴＨＦ（１４０ｍＬ）中の４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（２６９－１）（１０．６ｇ、６６．１ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（２９．４ｍＬ、７２．１ｍｍｏｌ、１．２当量、ＴＨＦ中２．５Ｍ）をN_2下で－７０℃で添加した。３０分後、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のベンジル３－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（１４．０ｇ、６０．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を添加した。反応物を－７０℃で２時間撹拌した。反応物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をｃｏｍｂｉ ｆｌａｓｈ（ＰＥ中７０～９０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、３－ヒドロキシ－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２６９－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝３１６．１．

【０２３４】

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のNaN_3（１．３ｇ、１９ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物に、ＴＦＡ（６．００ｇ、４７．６ｍｍｏｌ、５．０当量）を０℃で添加した。１０分後、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のベンジル３－ヒドロキシ－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体２６９－２）（３．００ｇ、９．５２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を添加した。反応混合物を３０～３５℃で１６時間撹拌した。反応を$NH_3 \cdot H_2O$（３ｍＬ）でクエンチし、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中４０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ベンジル３－アジド－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２６９－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝３４１．１．

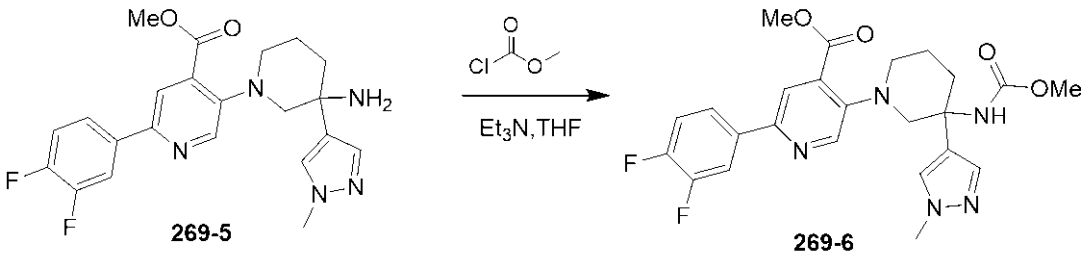
【０２３５】

ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中のベンジル３－アジド－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２６９－３）（１．００ｇ、２．９ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ、１０％ウエット）の混合物をH_2バルーンで３０～３５℃で１６時間撹拌した。Ｐｄ／Ｃを濾過し、濾液を真空中で濃縮して、３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－３－アミン（中間体２６９－４）を得た。

【０２３６】

中間体２６９－６：メチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）イソニコチネート

【化３１】



中間体１７７－５及び対応する中間体の調製と同様の手順に従い、メチル（５－（３－アミノ－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート中間体２６９－５）を調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ８．４６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．２５（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ．３Ｈ），３．１０－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．９０－３．００（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．９０（ｍ，３Ｈ）。

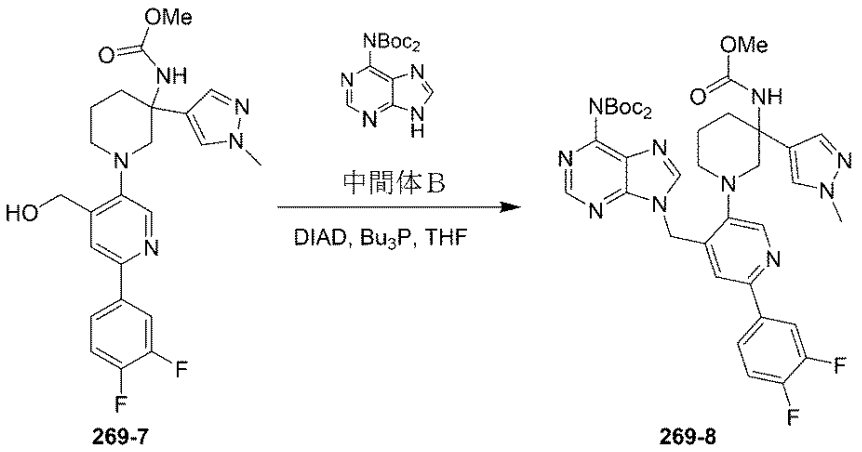
【０２３７】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の中間体２６９－５（５００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＥｔ$_{3}$Ｎ（４００ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、メチルカルボノクロリデート（ｍｅｔｈｙｌ ｃａｒｂｏｎｏｃｈｌｏｒｉｄａｔｅ）（２００ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で添加した。反応物を２５～３０℃で１時間撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をｃｏｍｂｉ ｆｌａｓｈ（ＰＥ中６０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、中間体２６９－６を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ８．５１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．６６（ｂｒｓ，１Ｈ），４．０３（ｓ．３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．８５－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．８５（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８６．３．

【０２３８】

中間体２６９－８：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（１－（（２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）カルバメート

【化３２】



269-7　　269-8

中間体１７７－６及び対応する中間体の調製と同様の手順に従い、メチル（１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体２６９－７）を調製した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４５８．２．

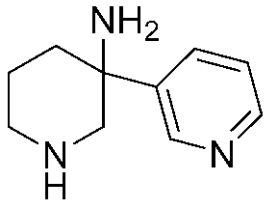
【０２３９】

実施例１７７の中間体１７７－７と同様の手順を使用し、中間体１７７－６を中間体２６９－７に置き換えることによって、中間体２６９－８を調製した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７１７．４．

【０２４０】

中間体２７１－７：３－（ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－アミン

【化３３】



271-7

N_2雰囲気下での－７８℃のＴＨＦ（２５０ｍＬ）中のニコチンアルデヒド（１７．８５ｇ、１６６．７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、３－ブテニルマグシウムブロミド（４００ｍＬ、２００ｍｍｏｌ、０．５Ｍ、１．２当量）の溶液を滴下した。反応混合物を－７８℃で２時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム溶液（３００ｍＬ）でクエンチし、分離した。水層を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＰＥ中３０～５０％ＥＡ）によって精製し、１－（ピリジン－３－イル）ペント－４－エン－１－オール（２７１－１）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$ ４００ＭＨｚ）：δ ８．５５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ ａｎｄ ４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ ａｎｄ ２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ ａｎｄ ８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９０－５．７９（ｍ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ ａｎｄ １７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ ａｎｄ １０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｄｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ ａｎｄ ８．０Ｈｚ），２．３４（ｂｒｓ，１Ｈ），２．２４－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，１Ｈ）。

【０２４１】

CH_2Cl_2（２００ｍＬ）中の１－（ピリジン－３－イル）ペント－４－エン－１－オール（２７１－１）（１０ｇ、６１．２７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（３８．９８ｇ、９１．９ｍｍｏｌ、１．５当量）を１６～２４℃で少しずつ添加し、懸濁液を１６～２４℃で３０分間撹拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（３００ｍＬ）に注ぎ、ゆっくりとさせ、３０分間撹拌した。この混合物を濾過し、水層をCH_2Cl_2（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＰＥ中２０～３０％ＥＡ）によって精製し、１－（ピリジン－３－イル）ペント－４－エン－１－オン（２７１－２）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$ ４００ＭＨｚ）：δ ９．１８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．７８（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ ａｎｄ ４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ ａｎｄ ２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ ａｎｄ ８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９４－５．８４（ｍ，１Ｈ），５．１２－５．０６（ｍ，１Ｈ），５．０５－５．０１（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５５－２．４８（ｍ，２Ｈ）。

【０２４２】

無水ＴＨＦ（１２０ｍＬ）中の１－（ピリジン－３－イル）ペント－４－エン－１－オン（２７１－２）（８．６４ｇ、５３．６ｍｍｏｌ、１当量）及び２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１２．９９ｇ、１０７．２ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物に、チタンエトキシド（３０．５７ｇ、１３４．０ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加し、反応混合物を８０℃で１６時間還流した。混合物を室温まで冷却し、食塩水（３００ｍＬ）に注ぎ、３０分間撹拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、水層を酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＰＥ中２０～３０％ＥＡ）によって精製し、（Ｅ）－２－メチル－Ｎ－（１－（ピリジン－３－イル）ペント－４－エン－１－イリデン）プロパン－２－スルフィンアミド（２７１－３）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$ ４００ＭＨｚ）：δ ９．０５（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ ａｎｄ ４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ ａｎｄ ８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９３－５．８１（ｍ，１Ｈ），５．０９－５．０１（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．２５（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．３５（ｍ，２Ｈ）。

【０２４３】

無水ＴＨＦ（１２０ｍＬ）中の（Ｅ）－２－メチル－Ｎ－（１－（ピリジン－３－イル）ペント－４－エン－１－イリデン）プロパン－２－スルフィンアミド（２７１－３）（９．８５ｇ、３７．３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ビニルマグネシウムブロミド（９０ｍＬ、９０ｍｍｏｌ、２．４当量、Et_2O中１Ｍ）の溶液を滴下し、得られた混合物を－７８℃で２時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム（２００ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を食塩水（１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＰＥ中３０～７０％ＥＡ）によって精製し、２－メチル－Ｎ－（３－（ピリジン－３－イル）ヘプター１，６－ジエン－３－イル）プロパン－２－スルフィンアミド（２７１－４）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$ ４００ＭＨｚ）：δ ８．８９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ ａｎｄ ４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ ａｎｄ ８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．０３（ｄｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ ａｎｄ １７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８７－５．７８（ｍ，１Ｈ），５．３７（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０５－４．９６（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｓ，１Ｈ），２．４３－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，９Ｈ）。

【０２４４】

－７８℃のメタノール（４００ｍＬ）中の２－メチル－Ｎ－（３－（ピリジン－３－イ

ル）ヘプター１，６－ジエン－３－イル）プロパン－２－スルフィンアミド（２７１－４）（６．９０ｇ、２３．６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、溶液が青色になるまでO_3でバブリングした。過剰のO_3をN_2によって除去した。混合物を真空中で濃縮し、約２００ｍＬのメタノールを除去した。ジフェニルメタニルアミン（６．４８ｇ、３５．４ｍｍｏｌ、１．５当量）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３．７２ｇ、５９．０ｍｍｏｌ、２．５当量）、及び酢酸（１．４２ｇ、２３．６ｍｍｏｌ、１．０当量）を上記溶液に添加し、反応混合物を１１～１７℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、残渣をＣｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中３０～１００％ＥＡ）によって精製し、Ｎ－（１－ベンズヒドリル－３－（ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２７１－６）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$ ４００ＭＨｚ）：δ ８．５７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ ａｎｄ ４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ ａｎｄ １．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，３Ｈ），５．５３（ｂｒｓ，１Ｈ），４．３９（ｓ，１Ｈ），３．０６－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４８．２．

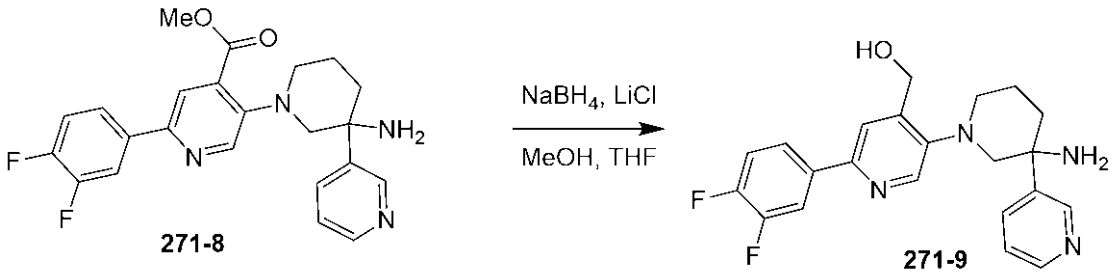
【０２４５】

ＴＦＡ（２４ｍＬ）中のＮ－（１－ベンズヒドリル－３－（ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２７１－６）（２．３４ｇ、５．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Et_3SiH（４．６８ｍＬ）を添加し、反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出して、不純物を除去した。水層を水酸化ナトリウムで中和し、真空中で濃縮して、粗３－（ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－アミン（中間体２１７－７）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１７７．９．

【０２４６】

中間体２７１－９：（５－（３－アミノ－３－（ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メタノール

【化３４】



中間体１７７－５及び対応する中間体の調製と同様の手順に従い、メチル５－（３－アミノ－３－（ピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（中間体２７１－８）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$ ４００ＭＨｚ）：δ ８．９０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ ａｎｄ ４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ ａｎｄ １．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ ａｎｄ ８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．３４－３．２３（ｍ，３Ｈ），２．９７（ｔｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ ａｎｄ ２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｄｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ ａｎｄ ４．４

Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７６（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２５．２，

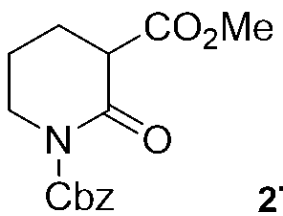
【０２４７】

実施例１７７の中間体１７７－６と同様の手順を使用し、中間体１７７－５を中間体２７１－８に置き換えることによって、中間体２７１－９を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$ ４００ＭＨｚ）：δ ８．８１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ ａｎｄ ４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ ａｎｄ １．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ ａｎｄ ８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，１Ｈ），４．９２（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８７（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９７．３．

【０２４８】

中間体２７２－２：１－ベンジル３－メチル２－オキソピペリジン－１，３－ジカルボキシレート

【化３５】



272-2

乾燥ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のピペリジン－２－オン（１０ｇ、１００ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＮａＨ（６ｇ、６０重量％、１５０ｍｍｏｌ、１．５当量）を少しずつ０℃未満で添加した。得られた混合物を０℃で０．５時間撹拌し、３０℃で１時間撹拌した。次いで、乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のベンジルカルボノクロリデート（２６ｇ、１５１．３１ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液を懸濁液に０℃未満で３０分間添加した。得られた混合物を３０℃で３時間撹拌した。反応を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（５０ｍＬ）によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。濾過及び濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ベンジル２－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（２７２－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．４５－７．３２（ｍ，５Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．５０（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．８０（ｍ，４Ｈ）。

【０２４９】

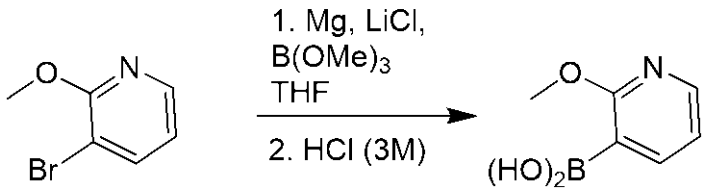
乾燥ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のベンジル２－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（２７２－１）（９．１ｇ、３９．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬＤＡ（３０ｍＬ、２Ｍ、６０ｍｍｏｌ、１．５４当量）をＮ$_{2}$下で－７０℃未満で３０分間添加した。－７０℃で１時間撹拌した後、メチルカルボノクロリデート（６．２３ｇ、６５．９３ｍｍｏｌ、１．６９当量）を混合物に－７０℃未満で３０分間にわたって添加した。得られた混合物を－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（５０ｍＬ）で－７０℃未満でクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。濾過及び濃縮後、残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、１－ベンジル３－メチル２－オキソピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（中間体２７２－２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ７．４５－７．３２（ｍ，２Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ

），３．８０－３．７９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．７６－３．７４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．５４（ｄｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９３（ｍ，１Ｈ）。

【０２５０】

中間体２７２－３：（２－メトキシピリジン－３－イル）ボロン酸

【化３６】



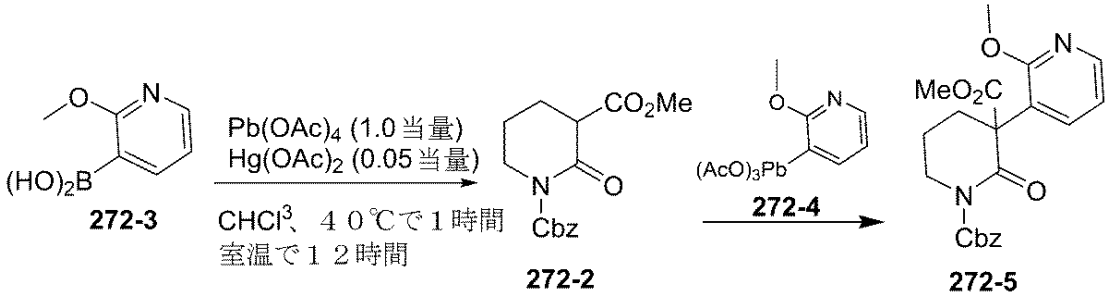
272-3

乾燥ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メトキシピリジン（９ｇ、４７．８７ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｍｇ（２．３３ｇ、９５．７３ｍｍｏｌ、２．０当量）、及びＬｉＣｌ（２．５４ｇ、５９．８３ｍｍｏｌ、１．２５当量）の懸濁液をN_2下で３５℃で２時間撹拌した。次いで、Ｂ（ＯＭｅ）$_3$（１０ｇ、９６．２３ｍｍｏｌ、２．０１当量）を０℃未満で反応混合物に添加した。次いで、得られた混合物を２時間撹拌しながら３５℃まで温めた。反応物をＨＣｌ（０．１Ｍ、２００ｍＬ）によってクエンチし、ｐＨ＝６にした。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過及び濃縮後、残渣をクロロホルム（１０ｍＬ）で洗浄して、（２－メトキシピリジン－３－イル）ボロン酸（中間体２７２－３）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．１９－８．１７（ｄｄ，J_1＝２．０Ｈｚ，J_2＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．８８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－６．９５（ｄｄ，J_1＝４．８Ｈｚ，J_2＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ）。

【０２５１】

中間体２７２－５：１－ベンジル３－メチル３－（２－メトキシピリジン－３－イル）－２－オキソピペリジン－１，３－ジカルボキシレート

【化３７】



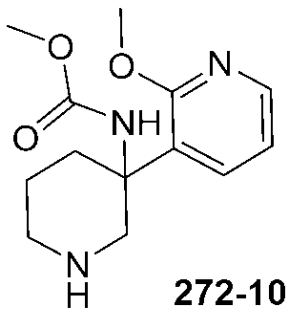
クロロホルム（２０ｍＬ）中の$Pb(OAc)_4$（６．３８ｇ、１４．３９ｍｍｏｌ、１．０当量）及び$Hg(OAc)_2$（１．１７ｇ、３．６７ｍｍｏｌ、０．２６当量）の懸濁液に、（２－メトキシピリジン－３－イル）ボロン酸（２７２－３）（２．２ｇ、１４．３８ｍｍｏｌ）１．０当量）をN_2下で３０℃で添加した。懸濁液をN_2下で、４０℃で１時間撹拌し、３０℃で１６時間撹拌した。（２－メトキシピリジン－３－イル）ププルンバントリイル（ｐｌｕｍｂａｎｅｔｒｉｙｌ）トリアセテート（２７２－４）の反応混合物を次の工程で直接使用した。次いで、クロロホルム（２０ｍＬ）及びピリジン（

３ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル２－オキソピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２７２－２）（３．９ｇ、１３．２３ｍｍｏｌ、０．９３当量）の溶液を懸濁液に添加した。得られた混合物をN_2下で４０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、中間体２７２－４が消費されたことが示された。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液をH_2SO_4（１Ｍ、２０ｍＬ×４）、水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。濾過及び濃縮後、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ）によって精製して、１－ベンジル３－メチル３－（２－メトキシピリジン－３－イル）－２－オキソピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（中間体２７２－５）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ８．１２－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，４Ｈ），６．８８－６．８５（ｍ，１Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．８８－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．７６－３．６９（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．５０（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６８（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９８．９．

【０２５２】

中間体２７２－１０：メチル（３－（２－メトキシピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート

【化３８】



272-10

乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）及び乾燥ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル３－（２－メトキシピリジン－３－イル）－２－オキソピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（中間体２７２－５）（１．７ｇ、４．２７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$NaBH_4$（０．３ｇ、７．９３ｍｍｏｌ、１．８６当量）を０℃未満で添加した。添加後、反応混合物を３０℃で２時間撹拌した。次いで、Ｐｄ／Ｃ（０．４５ｇ、０．４２７ｍｍｏｌ、０．１当量）を混合物に添加し、得られた混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）下で３０℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、３－（２－メトキシピリジン－３－イル）ピペリジン－３－カルボキシレート（２７２－６）を得た。

【０２５３】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のメチル３－（２－メトキシピリジン－３－イル）ピペリジン－３－カルボキシレート（２７２－６）（２．２ｇ、８．７９ｍｍｏｌ、１．０当量）及びBoc_2O（５．７５ｇ、２６．３７ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（２－メトキシピリジン－３－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２７２－７）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ８．０８－８．０７（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．６１（ｄｄ，J_1＝１．６Ｈｚ，J_2＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９０－６．８６（ｄｄ，J_1＝５．２Ｈｚ，J_2＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．８２－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｍ，４Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３５１．０．

【０２５４】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－（２－メトキシピリジン－３－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２７２－７）（０．８５ｇ、２．４３ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＬｉＯＨ（０．２３３ｇ、９．７０ｍｍｏｌ、４．０当量）の溶液を、２時間及び８０℃で４時間撹拌しながら４０℃まで加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をＨＣｌ（２Ｎ）でｐＨ＝３～４に酸性化した。混合物をクロロホルム／ｉ－ＰｒＯＨ（ｖ／ｖ＝３：１、１０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（２－メトキシピリジン－３－イル）ピペリジン－３－カルボン酸（２７２－８）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ ８．０５－８．０４（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．７３（ｄｄ，J_1＝１．６Ｈｚ，J_2＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），４．１４－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．８９（ｍ，４Ｈ），３．６２－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２８（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｓ，９Ｈ）。

【０２５５】

乾燥トルエン（２０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（２－メトキシピリジン－３－イル）ピペリジン－３－カルボン酸（２７２－８）（０．８ｇ、２．３８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＰＰＡ（１．３１ｇ、４．７６ｍｍｏｌ、２．０当量）及びＴＥＡ（０．９６３ｇ、９．５１ｍｍｏｌ、４．０当量）を順にN_2下で２８℃で添加した。反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。次いで、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を８０℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（２－メトキシピリジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２７２－９）に精製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ８．０９８．０７４（ｄｄ，J_1＝２．０Ｈｚ，J_2＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．６４（ｄｄ，J_1＝１．６Ｈｚ，J_2＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－６．８８（ｄｄ，J_1＝４．８Ｈｚ，J_2＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７８－５．４９（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６８（ｄ，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．５３（ｓ，３Ｈ），２．９８－２．８０（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．８３（ｓ，９Ｈ）。

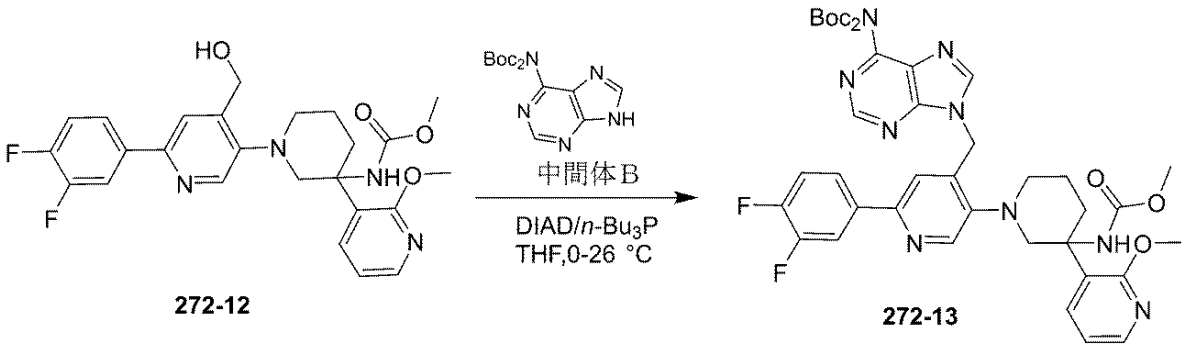
【０２５６】

乾燥ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（２－メトキシピリジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２７２－９）（０．６ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を０℃未満で添加した。添加後、混合物を３時間撹拌しながら３０℃まで温めた。混合物を減圧下で濃縮し、メチル（３－（２－メトキシピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体２７２－１０）とした。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝２６６．２．

【０２５７】

中間体２７２－１３：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（２－メトキシピリジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート

【化３９】



272-12　　272-13

中間体１７７－７及び対応する中間体の調製と同様の手順に従い、中間体２７２－１３を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ８．９３（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．１４－８．１２（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１．６Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．７５（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１．６Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１３（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝５．２Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），５．８９－５．８５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４３－５．３９（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），３．３６－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，１８Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝８０２．５．

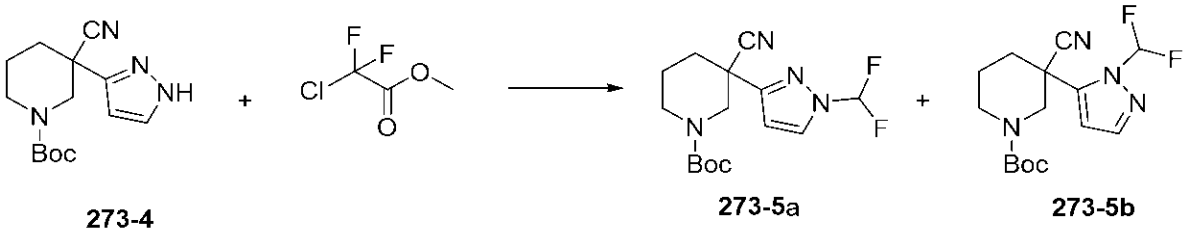
【０２５８】

中間体２７３－５ａ：ｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０２５９】

中間体２７３－５ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化４０】



273-4　　273-5a　　273-5b

Ｎ$_{2}$雰囲気下での－７０℃のＴＨＦ（３００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－シアノピペリジン－１－カルボキシレート（２５ｇ、１１９．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１７８ｍＬ、１７８．５７ｍｍｏｌ、１．５当量）を滴下した。反応混合物を－７０℃で３０分間撹拌し、次いで、ＣＨ$_{3}$ＣＨＯ（７．８５ｇ、１７８．５７ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。反応をＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（２００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ、１０～５０％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２７３－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$ ４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ４．３９－４．０５（ｍ，２

Ｈ），３．７５－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２６０】

ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２７３－１）（９ｇ、３５．４３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＭＰ（２２．５ｇ、５３．１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$水溶液（１５０ｍＬ）及びNa_2SO_3水溶液（１５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を$NaHCO_3$水溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル３－アセチル－３－シアノピペリジン－１－カルボキシレート（２７３－２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$ ４００ＭＨｚ）：δ ４．５０－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．２５－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

【０２６１】

トルエン（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－アセチル－３－シアノピペリジン－１－カルボキシレート（２７３－２）（１２ｇ、４７．６２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＭＦ－ＤＭＡ（２８．３ｇ、２３８．１ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。反応物を１００℃まで加熱し、２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、主生成物が示された。反応物を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－シアノ－３－（３－（ジメチルアミノ）アクリロイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２７３－３）を得た。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０８．０．

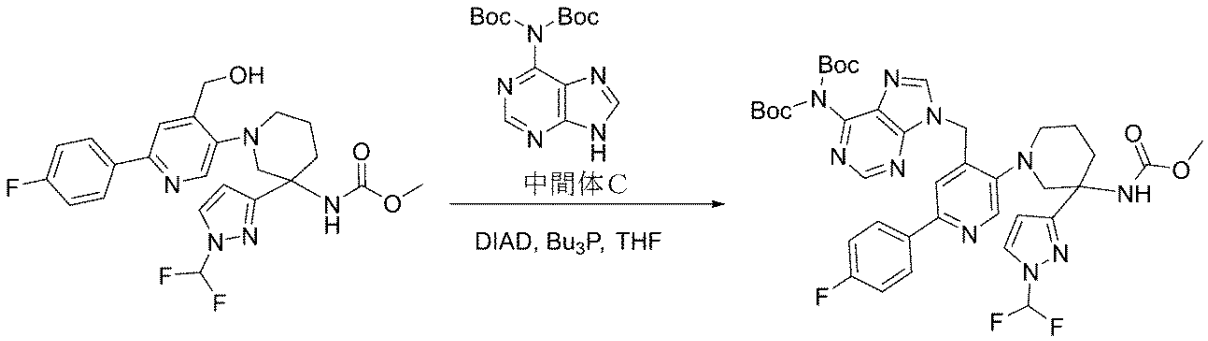
【０２６２】

ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－シアノ－３－（３－（ジメチルアミノ）アクリロイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２７３－３）（５．６ｇ、１８．２２ｍｍｏｌ）の混合物に、ヒドラジン水和物（８．８５ｍＬ、１８２ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、混合物をＡｒ雰囲気下で７０℃で８時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水性条件下でワークアップを行い、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ、ＥＡ：４０％、３０分間）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２７３－４）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ７．６３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

【０２６３】

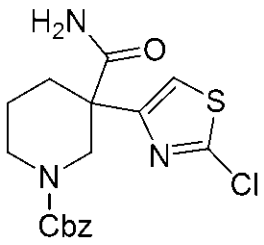
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２７３－４）（５００ｍｇ、１．８０９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２９４８ｍｇ、９．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、メチル２－クロロ－２，２－ジフルオロアセテート（５２３ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を６０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム溶液で希釈し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ、ＥＡ：４０％、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体２７３－５ａ）及びｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－３－（１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体２７３－５ｂ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ－１００］$^+$＝２２７．１．

【０２６４】
中間体２７３－１１：ｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（９－（（５－（３－（１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（４－フルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート
【化４１】



273-10　　273-11

【０２６５】
中間体１７７－７及び対応する中間体の調製と同様の手順に従い、中間体２７３－１１を調製した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７９２．３．
【０２６６】
中間体２８１－７：ベンジル３－カルバモイル－３－（２－クロロチアゾール－４－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【化４２】



281-7

ＴＨＦ（１２０ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２０ｇ、７２．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を－７８℃まで冷却し、ＬｉＨＭＤＳ（１０８．１８ｍＬ、１０８．１８ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液を２０分間にわたって滴下し、次いで、－７８℃で３０分間撹拌し、続いてＣＨ$_3$ＣＨＯ（３．８１ｇ、８６．５４ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。反応混合物を３２℃で１時間撹拌した。混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液（１５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を食塩水（４００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝９：１～５：１）により精製して、１－ベンジル３－メチル３－（１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８１－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$ ４００ＭＨｚ）：δ ７．３６－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），４．０４－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．４６（ｍ，４Ｈ），３．２９－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，

３Ｈ）。

【０２６７】

CH_2Cl_2（３００ｍＬ）中の１－ベンジル３－（１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８１－１）（１７ｇ、５２．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ試薬（２９．２ｇ、６８．８ｍｍｏｌ、１．３当量）を０℃で１０分間にわたって少しずつ添加した。次いで、混合物を３２℃で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（３００ｍＬ）でクエンチし、ｐＨが８になるまで３０分間撹拌し、CH_2Cl_2（３００ｍＬ）で希釈し、３０分間撹拌し続け、濾過し、分離し、有機相を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）によって精製し、１－ベンジル３－メチル３－アセチルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８１－２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$ ４００ＭＨｚ）：δ．７．３４－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．１１（ｓ，２Ｈ），４．２０－３．１６（ｍ，７Ｈ），２．２８－１．８４（ｍ，５Ｈ），１．７６－１．５９（ｍ，２Ｈ）。

【０２６８】

ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル３－アセチルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（中間体２８１－２）（１５．０ｇ、４６．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Br_2（２．６ｍｌ、５１．６７ｍｍｏｌ、１．１当量）を５分間にわたって少しずつ添加した。反応混合物を６０℃で１．５時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、飽和Na_2SO_3溶液（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－ベンジル３－メチル３－（２－ブロモアセチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８１－３）を得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$＝３９９．９．

【０２６９】

ＥｔＯＨ（２００ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル３－（２－ブロモアセチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８１－３）（１６ｇ、３２．１４ｍｍｏｌ、１．０当量）及びチオ尿素（４．８９ｇ、６４．２８ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物に、$NaHCO_3$（５．４０ｇ、６４．２８ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。得られた混合物を撹拌しながら９０℃で１．５時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）中に溶解し、飽和食塩水（３００ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝８：１～１：１）によって精製し、１－ベンジル３－メチル３－（２－アミノチアゾール－４－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８１－４）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$ ４００ＭＨｚ）：δ．７．４１－７．３０（ｍ，５Ｈ），６．４１－６．２３（ｍ，１Ｈ），５．５３－５．４７（ｍ，２Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５９（ｍ，３Ｈ），３．５４－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５５（ｍ，２Ｈ）。

【０２７０】

CH_3CN（５０ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル３－（２－アミノチアゾール－４－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８１－４）（５ｇ２、１３．３２ｍｍｏｌ２、１．０当量）の溶液に、ＣｕＣｌ（３．３０ｇ、３３．２９ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加し、６０℃まで加熱し、続いてｔ－ＢｕＯＮＯ（３．４３ｇ、３３．２９ｍｍｏｌ、２．５当量）を５分間にわたって少しずつ添加した。次いで、得られた混合物を窒素下で８０℃で１時間撹拌した。混合物を３０℃まで冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍｌ×３）で抽出し、有機相を食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。同じスケールの２つのバッチを行い、合わせた。粗生成物をフラッシュカラム（石油エーテル：ＥｔｏＡｃ＝１５：１～５：１）によって精製して、１－ベンジル３－メチル３－（２－クロロチアゾール－４－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８１－５）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ

－ｄ６　４００ＭＨｚ）：δ．７．５７（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，５Ｈ），５．０７（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．４２（ｍ，２Ｈ）。

【０２７１】

ＭｅＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$（８０ｍＬ／１０ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル３－（２－クロロチアゾール－４－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８１－５）（７．０ｇ、１７．７３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＯＨ．$Ｈ_2Ｏ$（７．４ｇ、１７７．２７ｍｍｏｌ、１０．０当量）を添加し、得られた混合物を３０℃で２．０時間撹拌した。混合物を２　Ｎ　ＨＣｌでｐＨ　５～６に酸性化し、水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を食塩水（２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－（２－クロロチアゾール－４－イル）ピペリジン－３－カルボン酸（２８１－６）を得た。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝４０３．０．

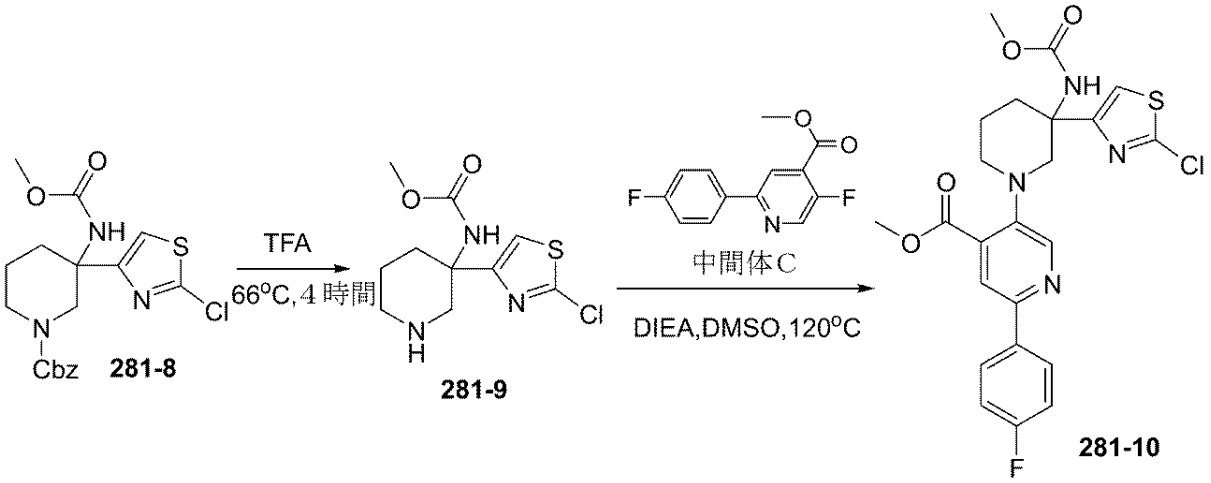
【０２７２】

ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－（２－クロロチアゾール－４－イル）ピペリジン－３－カルボン酸（２８１－６）（５．６ｇ、１４．７０ｍｍｏｌ、１．０当量）及び$ＮＨ_4Ｃｌ$（１．５７ｇ、２９．４１ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（７．６０ｇ、５８．８２ｍｍｏｌ、４．０当量）及びＨＡＴＵ（１１．１８ｇ、２９．４１ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。得られた混合物を３０℃で１時間撹拌し、所望のＭＳをＬＣ－ＭＳによって観察した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を食塩水（２００ｍＬ×５）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝５：１～１：１）によって精製して、ベンジル３－カルバモイル－３－（２－クロロチアゾール－４－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体２８１－７）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－$ｄ_6$　４００ＭＨｚ）：δ．７．４４－７．３１（ｍ，６Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），５．０６（ｓ，２Ｈ），４．０７－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．４０－１．２９（ｍ，１Ｈ）。

【０２７３】

中間体２８１－１０：メチル５－（３－（２－クロロチアゾール－４－イル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（４－フルオロフェニル）イソニコチネート

【化４３】



中間体１７７－３及び対応する中間体の調製と同様の手順に従い、３－（２－クロロチアゾール－４－イル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体２８１－８）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$ ４００ＭＨｚ）：δ．７．３７－７．３０（ｍ，５Ｈ），７．１８－７．０７（ｍ，１Ｈ），５．４４－５．１１（ｍ，３Ｈ），４．２３－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．１４（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４９（ｍ，１Ｈ）。

【０２７４】

ＴＦＡ（１２．０ｍＬ）中ベンジル３－（２－クロロチアゾール－４－イル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体２８１－８）（１．５ｇ、３．６６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を６６℃で４．０時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（４０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル（３－（２－クロロチアゾール－４－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（２８１－９）を得た。

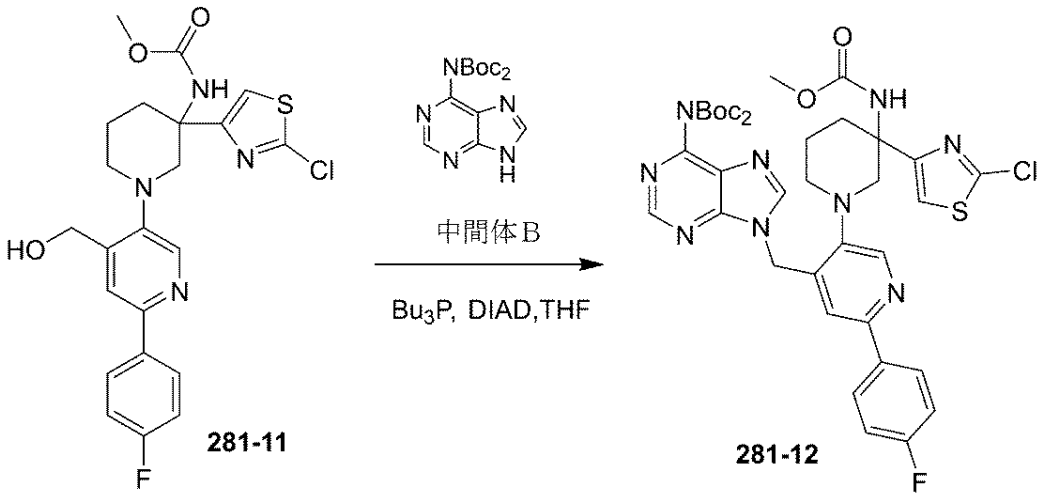
【０２７５】

ＤＭＳＯ（２０ｍＬ）中のメチル（３－（２－クロロチアゾール－４－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（２８１－９）（１．３ｇ、３．６３ｍｍｏｌ、１．０当量）及び中間体Ｃ（９０３．７ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＩＥＰＡ（１．８７ｇ、１４．５１ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加した。反応混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。所望のＭＳをＬＣＭＳによって観察した。混合物を３０℃まで冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を食塩水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１５：１～６：１）によって精製し、メチル５－（３－（２－クロロチアゾール－４－イル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（４－フルオロフェニル）イソニコチネート（中間体２８１－１０）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$ ４００ＭＨｚ）：δ．８．５３（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．９６－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｂｒｓ，１Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，１Ｈ）。

【０２７６】

中間体２８１－１２：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（２－クロロチアゾール－４－イル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（４－フルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート

【化４４】



中間体１７７－６の調製と同様の手順に従い、メチル（３－（２－クロロチアゾール－４－イル）－１－（６－（４－フルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体２８１－１１）を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$ ４００ＭＨｚ）：δ．８．４５（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，３Ｈ），７．１５－７．１０（ｍ，２Ｈ），５．７５（ｂｒｓ，１Ｈ），４．８９－４．７８（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，１Ｈ）。

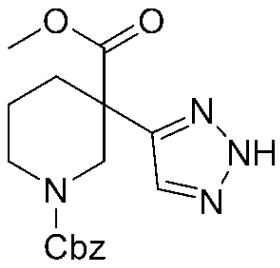
【０２７７】

中間体１７７－７及び対応する中間体の調製と同様の手順に従い、中間体２８１－１２を調製した。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７９４．４

【０２７８】

中間体２８２－４：１－ベンジル３－メチル３－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート

【化４５】



282-4

ＴＨＦ（３５０ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（３０ｇ、１０８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１６３ｍＬ、

１６３ｍｍｏｌ、１．５当量）をＮ$_2$雰囲気下で－６５℃で滴下した。３０分間撹拌した後、パラホルムアルデヒド（９．７２ｇ、３２４ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を１３～２３℃で１時間撹拌した。反応物を水（３００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×３）で抽出し、食塩水（５００ｍＬ×２）で洗浄した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（ＰＥ中２０～４０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１－ベンジル３－メチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８２－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ ７．４０－７．２６（ｍ，５Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．０６－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６０（ｍ，６Ｈ），３．５０－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．８５（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３０８．０．

【０２７９】

乾燥ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８２－１）（１３．４ｇ、４３．６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＭＰ（３６．９７ｇ、８７．２１ｍｍｏｌ、２．０当量）を０℃で少しずつ添加した。得られた混合物を１１～２０℃で２時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３００ｍＬ）中に注ぎ、ＤＣＭ（３００ｍＬ×３）で抽出し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（４００ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝８０／２０）によって精製し、１－ベンジル３－メチル３－ホルミルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８２－２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ９．６９－９．５３（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），４．４２－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．５５（ｍ，５Ｈ），３．３５－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．２８－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．５４（ｍ，２Ｈ）。

【０２８０】

乾燥メタノール（１２０ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル３－ホルミルピペリジン－１，３－カルボキシレート（２８２－２）（６．５ｇ、２１．２９ｍｍｏｌ、１．０当量）及びコンプジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（８．１７ｇ、４２．５８ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（８．８ｇ、６３．８７ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を１５～２２℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝６０／４０）によって精製して、１－ベンジル３－メチル３－エチニルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８２－３）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ７．４１－７．２９（ｍ，５Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．２１－４．０７（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．５４－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．１４－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．９２－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，１Ｈ）。

【０２８１】

ＤＭＦ／ＭｅＯＨ（４０ｍＬ／４ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル$_3$－エチニルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（中間体２８２－３）（４ｇ、１３．２７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＭＳＮ$_3$（２．３ｇ、１９．９１ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を１００～１１０℃で１６時間撹拌し、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１００ｍＬ×４）で抽出し、食塩水（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物を得、これをＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製し、１－ベンジル３－メチル３－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（中間体２８２－４）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４５．０．

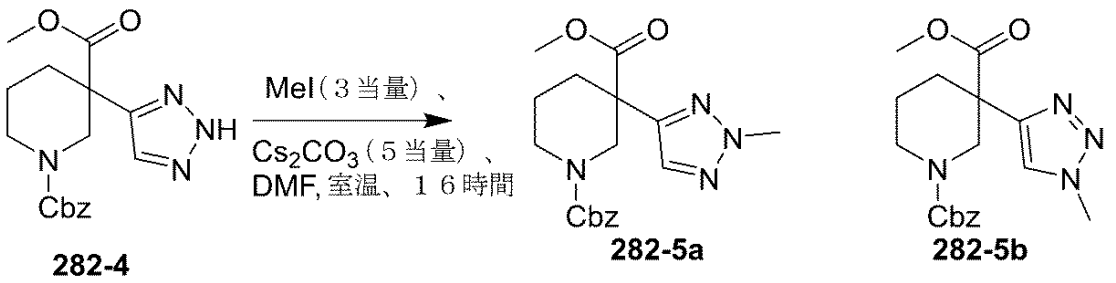
【０２８２】

中間体２８２－５ａ：１－ベンジル３－メチル３－（２－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート

【０２８３】

中間体２８２－５ｂ：１－ベンジル３－メチル３－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート

【化４６】



ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル３－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（中間体２８２－４）（３．３ｇ、９．５８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Cs_2CO_3（１５．６ｇ、４７．９ｍｍｏｌ、５当量）及びＭｅＩ（９．３ｇ、２８．７４ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。反応混合物を１３～１８℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗化合物を得、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、１－ベンジル３－メチル３－（２－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（中間体２８２－５ａ）及び１－ベンジル３－メチル３－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（中間体２８２－５ｂ）を得た。

【０２８４】

中間体２８２－５ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ７．６３－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．２７（ｍ，５Ｈ），５．１５－５．０７（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｓ，３Ｈ），３．９０－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｂｒｓ，４Ｈ），３．４８－３．３２（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｂｒｓ，１Ｈ），２．２６－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５５（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝３５９．３．

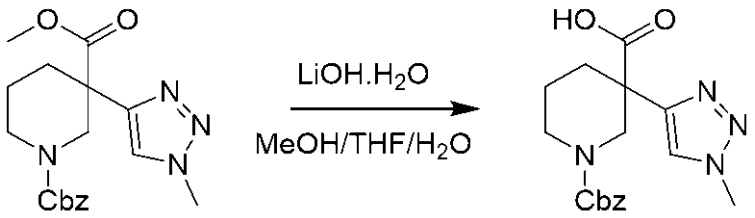
【０２８５】

中間体２８２－５ｂ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ７．８１（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．２７（ｍ，５Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），４．４８－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．９４－３．８２（ｍ，０．６Ｈ），３．７３－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，０．４Ｈ），２．４８－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．４７（ｍ，２Ｈ）。

【０２８６】

中間体２８２－６：１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－３－カルボキシレート

【化４７】



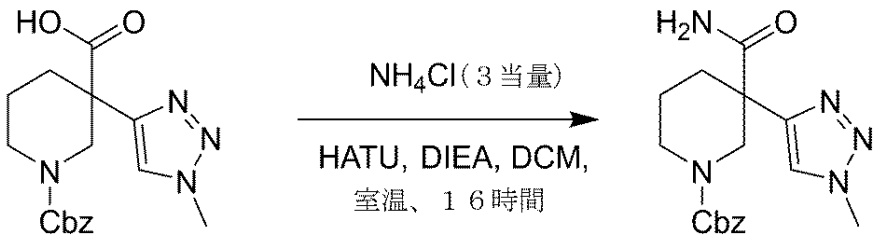
282-5a　　282-6

実施例２８１の中間体２８１－６と同様の手順を使用し、中間体２８１－５を中間体２８２－５ａに置き換えることによって、中間体２８２－６を調製した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４５．４．

【０２８７】

中間体２８２－７：ベンジル３－カルバモイル－３－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化４８】



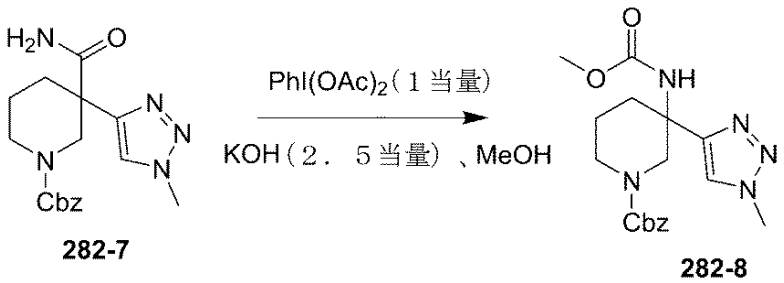
282-6　　282-7

実施例２８１の中間体２８１－７と同様の手順を使用し、中間体２８１－６を中間体２８２－６に置き換えることによって、中間体２８２－７を調製した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４４．１．

【０２８８】

中間体２８２－８：ベンジル３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化４９】



282-7　　282-8

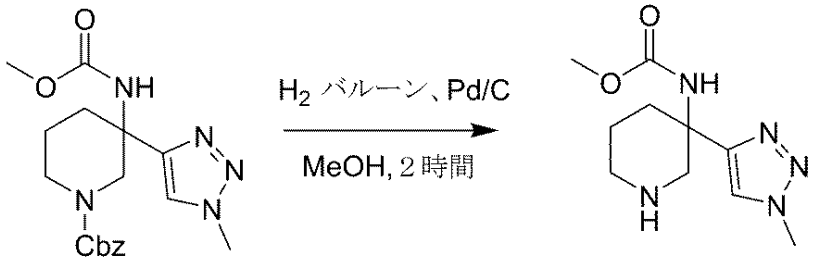
実施例１７７の中間体１７７－３と同様の手順を使用し、中間体１７７－３を中間体２８１－７に置き換えることによって、中間体２８２－８を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ７．６４－７．３０（ｍ，６Ｈ），５．２９－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．０９－３．７１（ｍ，６Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．３０（ｂ

ｒｓ，１Ｈ），２．６９－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．４５（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７４．１．

【０２８９】

中間体２８２－９：メチル（３－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート

【化５０】



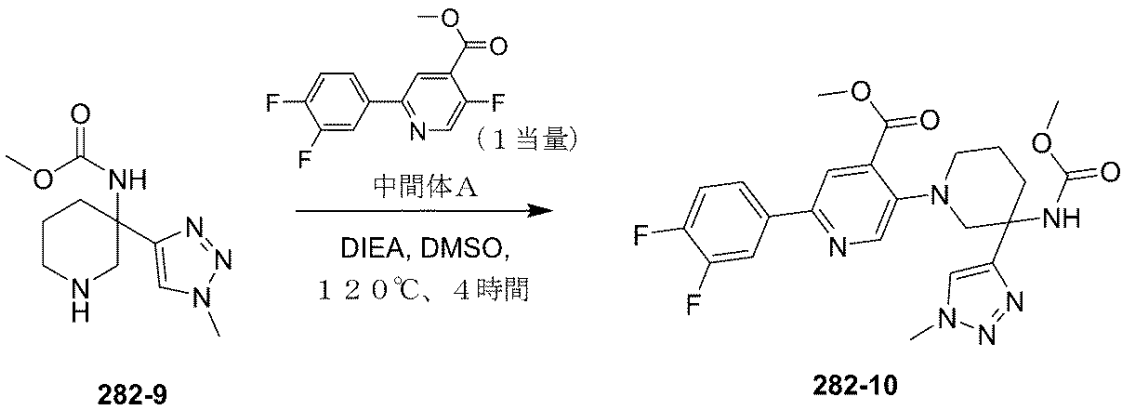
282-8　　282-9

実施例２６９の中間体２６９－４と同様の手順を使用し、中間体２６９－３を中間体２８１－８に置き換えることによって、中間体２８２－９を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ７．８１（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．１３－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．４７（ｍ，１Ｈ）。

【０２９０】

中間体２８２－１０：メチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）イソニコチネート

【化５１】



282-9　　282-10

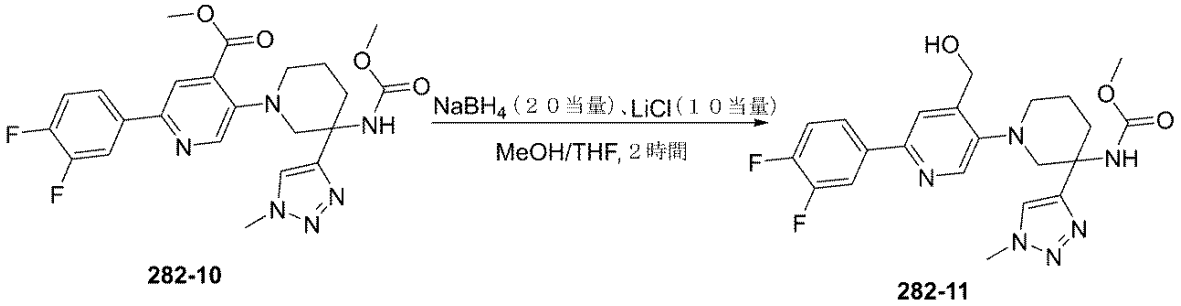
実施例１７７の中間体１７７－５と同様の手順を使用し、中間体１７７－４を中間体２８２－９に置き換えることによって、中間体２８２－１０を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ８．５６（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．８１（ｍ，１２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｂｒｓ，１Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，０．５Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，０．５Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，

１Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｔｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－１．７０（ｍ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８７．５．

【０２９１】

中間体２８２－１１：メチル（１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－３－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート

【化５２】



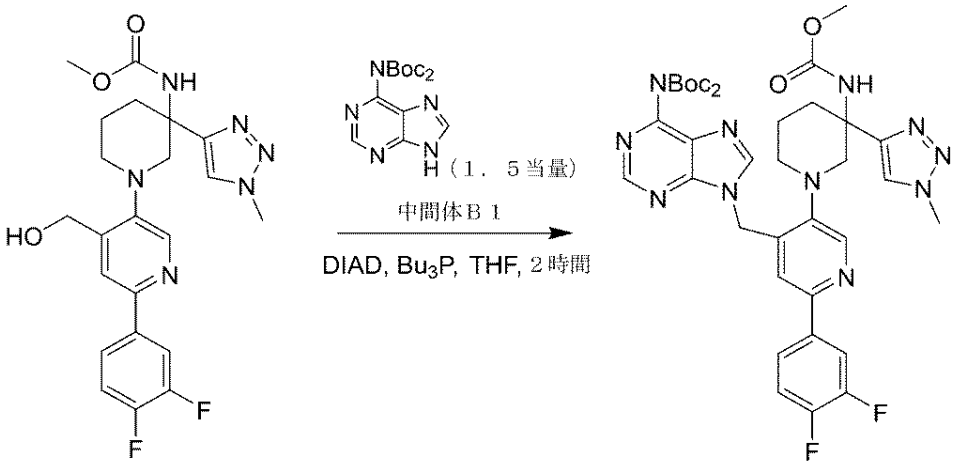
282-10　　282-11

実施例１７７の中間体１７７－６と同様の手順を使用し、中間体１７７－５を中間体２８２－１０に置き換えることによって、中間体２８２－１１を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ８．４６（ｓ，１Ｈ），７．８６－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，１Ｈ），５．７５（ｂｒｓ，１Ｈ），４．８５－４．７７（ｍ，２Ｈ），４．０８（ｓ，３Ｈ），３．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７７（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４５９．１．

【０２９２】

中間体２８２－１２：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート

【化５３】



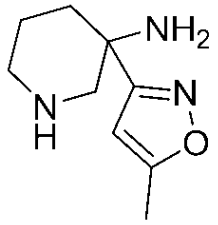
282-11　　282-12

実施例１７７の中間体１７７－７と同様の手順を使用し、中間体１７７－６を中間体２８２－１１に置き換えることによって、中間体２８２－１２を調製した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７７６．３．

【０２９３】

中間体：２８４－４：３－（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）ピペリジン－３－アミン

【化５４】



284-4

ＥｔＯＨ／H_2O（１：１、２０ｍＬ）中のベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレート（２３８ｍｇ、０．６５６ｍｍｏｌ）及びヒドロキシルアミンＨＣｌ（３８ｍｇ、０．５４７ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（９１ｍｇ、０．６５６ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌し、ＥＡ（２０ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）で処理した。層を分離し、水層をＥＡ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。濾液を濃縮して、ベンジル（Ｅ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（ヒドロキシイミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８４－１）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$＝２７７．９．

【０２９４】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のベンジル（Ｅ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（ヒドロキシイミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８４－１）（２ｇ、５．３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮＣＳ（１．０６１ｇ、７．９５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０℃で２時間撹拌した。次いで、混合物をＥＡ（２０ｍＬ）及びH_2O（２０ｍＬ）で処理した。層を分離し、水層をＥＡ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。濾液を濃縮して、粗ベンジル（Ｚ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（クロロ（ヒドロキシイミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８４－２）を得た。

【０２９５】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の粗ベンジル（Ｚ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（クロロ（ヒドロキシイミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８４－２）（２ｇ、４．８６ｍｍｏｌ）の混合物に、２－クロロプロプ－１－エン（７．４３ｇ、９７ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（３．４１ｍＬ、２４．２８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０℃まで一晩加熱した。次いで、混合物を濃縮した。残渣を精製し、ｎ－ヘキサン（０～５０％）中のＥＡで溶出して、ベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８４－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１５．９．

【０２９６】

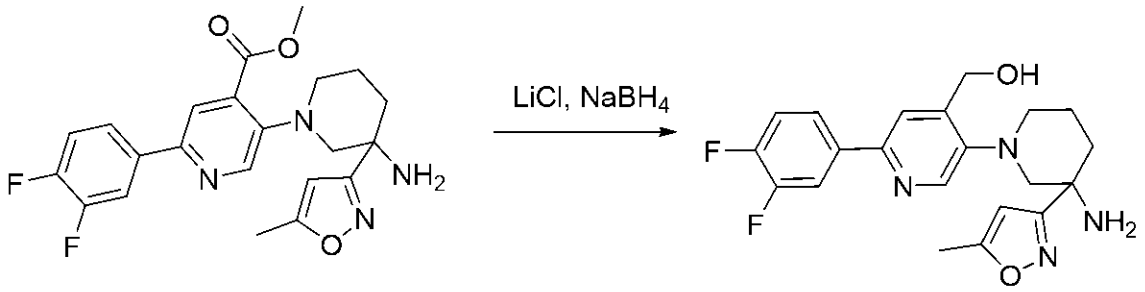
ＨＯＡｃ（１０ｍＬ）中のＨＢｒ中のベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８４－３）（７００ｍｇ、１．６８５ｍｍｏｌ）の混合物を室温で８時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を１ＭのＮａＯＨの水溶液でｐＨ＝１０～１２に調整した。次いで、混合物をｉ－ＰｒＯＨ／ＤＣＭ（１：３　２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、３－（５－メチルイソ

オキサゾール－３－イル）ピペリジン－３－アミン（中間体２８４－４）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１８２．０．

【０２９７】

中間体２８４－６：（５－（３－アミノ－３－（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メタノール

【化５５】



284-5　　284-6

実施例１７７－５に記載される手順と同様の手順に従い、対応する中間体から、メチル５－（３－アミノ－３－（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（中間体２８４－５）を調製した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２８．９，４２９．８．

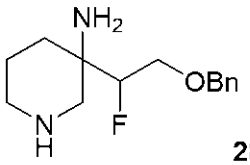
【０２９８】

実施例１７７の中間体１７７－６と同様の手順を使用し、中間体１７７－５を中間体２８４－５に置き換えることによって、中間体２８４－６を調製した。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４００．９，４０１．９．

【０２９９】

中間体２８５－４：３－（２－（ベンジルオキシ）－１－フルオロエチル）ピペリジン－３－アミン

【化５６】



285-4

０．０２５Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（１５ｍＬ、０．３７５ｍｍｏｌ）中の２－（ベンジルオキシ）アセトアルデヒド（０．６５２ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、２－（ベンジルオキシ）アセトアルデヒド（０．６５２ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ，Ｎ－トリメチルヘキサデカン－１－アミニウムクロリド（０．１３９ｇ、０．４３４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、混合物をN_2雰囲気下で室温で３時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍｌ）、食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中０％～３０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（ベンジルオキシ）－１－ヒドロキシエチル）－３－ニトロピペリジン－１－カルボキシレート（２８５－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　ｐｐｍ．４０－７．２４（ｍ，６Ｈ），５．８４（ｄｄ，Ｊ＝２８．５，６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７９－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，１Ｈ）

，３．５９（ｄｄｄ，Ｊ＝２７．８，１０．５，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．０，１０．４，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝２２．８，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｓ，１Ｈ），２．４１（ｔ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$＝２８１．２．

【０３００】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（ベンジルオキシ）－１－ヒドロキシエチル）－３－ニトロピペリジン－１－カルボキシレート（２８５－１）（０．９３ｇ、２．４４５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＡＳＴ（０．６４６ｍＬ、４．８９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物をN_2雰囲気下で０℃で３時間撹拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、水性条件でワークアップを行い、真空中で濃縮したときに残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中０％～４０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（ベンジルオキシ）－１－フルオロエチル）－３－ニトロピペリジン－１－カルボキシレート（２８５－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］＋＝３８３．１．

【０３０１】

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（ベンジルオキシ）－１－フルオロエチル）－３－ニトロピペリジン－１－カルボキシレート（２８５－２）（２００ｍｇ、０．６８４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｚｎ紛（４４．７ｍｇ、０．６８４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、次いで、混合物をN_2雰囲気下で０℃で３時間撹拌した後、４Ｍ　ＨＣｌ（２．２８１ｍＬ、６．８４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。反応混合物を濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中０％～４０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、３－アミノ－３－（２－（ベンジルオキシ）－１－フルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８５－３）のｔｅｒｔ－ブチルを得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６３．２．

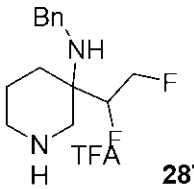
【０３０２】

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中３－アミノ－３－（２－（ベンジルオキシ）－１－フルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレートｔｅｒｔ－ブチル（２８５－３）（１８０ｍｇ、０．５１１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（５ｍＬ、６４．９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、混合物をN_2雰囲気下で室温で１時間撹拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮して、３－（２－（ベンジルオキシ）－１－フルオロエチル）ピペリジン－３－アミン（中間体２８５－４）をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５３．２．

【０３０３】

中間体２８７－６：２，２，２－トリフルオロアセトアルデヒド化合物及びＮ－ベンジル－３－（１，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－３－アミン（１：１）

【化５７】



287-6

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のＡｌＬｉＨ$_4$（１３．４２ｇ、３５３．４５ｍｍｏｌ）を８０℃で２時間撹拌した。次いで、混合物をＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２－フルオロ酢酸エチル（１５０ｇ、１．４１ｍｏｌ）に－６０℃で添加し、－６０℃で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＨ（２０ｍＬ）によって－６０℃でクエンチし、氷水（５００ｍＬ）及びH_2SO_4（５０ｍＬ）の溶液に注ぎ、ＭＴＢＥ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を真空中（２５℃）で濃縮し、残渣を得た。残渣を蒸留（－０．０９５Ｍｐａ、２５～５０

℃）によって精製して、１－エトキシ－２－フルオロエタン－１－オール（２８７－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝４．３０－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２０－１．１８（ｍ，３Ｈ）。

【０３０４】

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ニトロピペリジン－１－カルボキシレート（４０ｇ、１７３．７２ｍｍｏｌ）の溶液に、１－エトキシ－２－フルオロエタン－１－オール（２８７－１）（９３．９０ｇ、８６８．５８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１２．００ｇ、８６．８６ｍｍｏｌ）を添加し、４０℃で４時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５０：１～１０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－フルオロ－１－ヒドロキシエチル）－３－ニトロピペリジン－１－カルボキシレート（２８７－２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝４．７８－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．４８－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｍ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－５６］$^{+}$＝２３７．３．

【０３０５】

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－フルオロ－１－ヒドロキシエチル）－３－ニトロピペリジン－１－カルボキシレート（２８７－２）（２５ｇ、８５．５３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＢＡＳＴ（８５．１５ｇ、３８４．８７ｍｍｏｌ）を添加し、５０℃で４時間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$水溶液（１．０Ｌ）でクエンチし、ＥＡ（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１００：１～２０：１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（１，２－ジフルオロエチル）－３－ニトロピペリジン－１－カルボキシレート（２８７－３）を得た。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－５６］$^{+}$＝２３９．３．

【０３０６】

ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（１，２－ジフルオロエチル）－３－ニトロピペリジン－１－カルボキシレート（２８７－３）（１０．０ｇ、３３．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（５．０ｇ、純度１０％）を添加し、H_2（１５Ｐｓｉ）下で４０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－３－（１，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８７－４）を得た。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－５６］$^{+}$＝２０９．３．

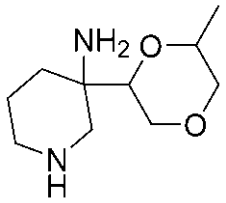
【０３０７】

ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－３－（１，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８７－４）（８．１ｇ、３０．６５ｍｍｏｌ）及びベンズアルデヒド（４．８８ｇ、４５．９７ｍｍｏｌ）の溶液を４０℃で１時間撹拌した。$NaBH_4$（５．８ｇ、１５３．２３ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、４０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応物が検出された。混合物をNH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）によってクエンチし、H_2O（２００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（ベンジルアミノ）－３－（１，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８７－５）を得た。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５５．４．

【０３０８】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（ベンジルアミノ）－３－（１，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８７－５）（７．０ｇ、１９．７５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を添加し、４０℃で３時間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$水溶液（２００ｍＬ）によってクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を真空中で濃縮し、２，２，２－トリフルオロアセトアルデヒド化合物及びＮ－ベンジル－３－（１，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－３－アミン（１：１）（中間体２８７－６）を得た。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５４．９．

【０３０９】
中間体２８８－９：３－（６－メチル－１，４－ジオキサン－２－イル）ピペリジン－３－アミン
【化５８】



288-9

無水ＴＨＦ（１２０ｍＬ）中のＮａＨ（７．７ｇ、１８０ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、プロプ－２－エン－１－オール（１０．４ｇ、１８０ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃で滴下した。反応混合物を０℃で１５分間撹拌し、１５℃でさらに１５分間撹拌した。さらに、ＮａＨ（７．７ｇ、１８０ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＴＨＦ（６０ｍＬ）の別の懸濁液に０℃で無水中、２－クロロ酢酸を添加し、０℃で１５分間撹拌した後、前に調製した溶液を添加し、反応混合物を１５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）によってクエンチし、水層を、酸性化し、ＥＡ（２００ｍＬ×３）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－（アリルオキシ）酢酸（２８８－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ｐｐｍ ５．９８－５．８５（ｍ，１Ｈ），５．３９－５．２２（ｍ，２Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］＋＝１６１．１．

【０３１０】
無水ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の２－（アリルオキシ）酢酸（２８８－１）（９．２ｇ、７９．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＭＦ（１１５ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、０．０２当量）及び（ＣＯＣｌ）２（１２．１ｇ、９５．０７ｍｍｏｌ、１．２当量）を１５℃で滴下した。反応混合物を１５℃で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗２－（アリルオキシ）アセチルクロリド（２８８－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋C_7H_9N－ＨＣｌ＋Ｈ］＋＝２０６．２．

【０３１１】
無水ＴＨＦ（１７０ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（１６．９ｇ、６０．９４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（６１ｍＬ、６０．９４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を－７８℃で滴下した。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌し、２－（アリルオキシ）アセチルクロリド（２８８－２）（８．２ｇ、６０．９４ｍｍｏｌ、１．０当量）を－７８℃で滴下し、反応物を－７８℃で１時間撹拌し、１５℃でさらに１時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl（２００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１００ｍＬ×３）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗１－ベンジル３－メチル３－（２－（アリルオキシ）アセチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８８－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３７６．２．

【０３１２】
ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の１－ベンジル３－（２－（アリルオキシ）アセチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８８－３）（２０．４ｇ、５３．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$NaBH_4$（２．０ｇ、５３．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）を１５℃で少しずつ添加した。反応物を１５℃で３時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl（１００ｍＬ）でクエンチし、２Ｎ ＨＣｌでＰＨ＝４～５に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（１００ｍｌ）、食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ／ＥＡ＝２０：１～１：１）によって精製して、

１－ベンジル３－メチル３－（２－（アリルオキシ）－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８８－４）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７８．３．

【０３１３】

乾燥ＭｅＣＮ（１００ｍＬ）中の１－ベンジル３－（２－（アリルオキシ）－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート３－（２８８－４）（１０．４ｇ、２７．５５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＮＩＳ（１０．６ｇ、４．６８４ｍｍｏｌ、１．７当量）を添加した。反応混合物を９０℃で３時間撹拌した。反応混合物を飽和Na_2SO_3（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１００ｍＬ×３）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ／ＥＡ＝２０／１～２／１）によって精製して、１－ベンジル３－メチル３－（６－（ヨードメチル）－１，４－ジオキサン－２－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８８－５）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０４．２．

【０３１４】

無水トルエン（２００ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル３－（６－（ヨードメチル）－１，４－ジオキサン－２－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８８－５）（４．３ｇ、８．５４ｍｍｏｌ、１．０当量）及びｎ－Bu_3SnH（２．５ｇ、８．５４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＡＩＢＮ（１４０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加し、反応混合物をN_2下で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）中のＫＦ（０．５ｇ、８．５４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液によってクエンチし、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１００ｍＬ×３）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ／ＥＡ＝２０／１～１／１）によって精製して、１－ベンジル３－メチル３－（６－メチル－１，４－ジオキサン－２－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８８－６）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７８．３．

【０３１５】

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル３－（６－メチル－１，４－ジオキサン－２－イル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２８８－６）（３．６ｇ、９．５４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、H_2O（５０ｍＬ）中の$LiOH・H_2O$（４．０ｇ、９５．３８ｍｍｏｌ、１０．０当量）の溶液を室温で添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮してＭｅＯＨの大部分を除去し、２０ｍＬの水で希釈し、水相をＥＡ（１０ｍＬ×３）で洗浄した。次いで、水相を２Ｎ　ＨＣｌでＰＨ＝３～４に酸性化し、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－（６－メチル－１，４－ジオキサン－２－イル）ピペリジン－３－カルボキシレート（２８８－７）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６４．３．

【０３１６】

無水ＴＨＦ（８００ｍＬ）中の１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－（６－メチル－１，４－ジオキサン－２－イル）ピペリジン－３－カルボキシレート（２８８－７）（２．１ｇ、５．７８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（１．７ｇ、１７．３４ｍｍｏｌ、３．０当量）及びＤＰＰＡ（２．２ｇ、８．０９ｍｍｏｌ、１．４当量）を２０℃で添加し、反応混合物を７０℃で２時間撹拌し、２０℃まで冷却し、次いで、H_2O（１０ｍＬ）中のＫＯＨ（１．０ｇ、１７．３４ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液を添加した。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出し、水（５０ｍＬ）、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ／ＥＡ＝２０／１～ＥＡ）によって精製して、純粋ではない生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣによってさらに精製して、３－アミノ－３－（６－メチル－１，４－ジオキサン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートベンジル（２８８－８）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　ｐｐｍ　７．３９－７．２１（ｍ，５Ｈ），５．０６（ｍ

，２Ｈ），３．９６－２．８６（ｍ，１０Ｈ），１．８２－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．３１（ｍ，２Ｈ），１．３０－０．９６（ｍ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３３５．３．

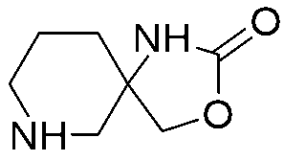
【０３１７】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のベンジル３－アミノ－３－（６－メチル－１，４－ジオキサン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８８－８）（１．０ｇ、２．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$（１０４ｍｇ、１０重量％）を添加し、反応混合物をH_2雰囲気（１６ＰｓｉＡ）下で２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、粗３－（６－メチル－１，４－ジオキサン－２－イル）ピペリジン－３－アミン（中間体２８８－９）を得た。

【０３１８】

中間体２９２－３：３－オキサ－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン

【化５９】



292-3

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ／H_2O（１：１：１、３０ｍＬ）中の１－ベンジル３－エチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（中間体２２－２）（２．０ｇ、６．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＯＨ･H_2O（０．８７ｇ、２０．９ｍｍｏｌ、３．０当量）を２０℃で添加した。混合物を２０℃で８時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。水相を１Ｍ ＨＣｌによりｐＨ＝２～３に酸性化し、次いで、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－３－カルボキシレート（２９２－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$ ４００ＭＨｚ）：δ ４．０５－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．６５（ｍ，３Ｈ），３．４５－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．１４－２．９５（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）。

【０３１９】

トルエン（４０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－３－カルボキシレート（２９２－１）（１．８ｇ、６．９４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（１．４ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、２．０当量）及びＤＰＰＡ（２．７ｇ、１０．４ｍｍｏｌ、１．５当量）をN_2下で２０℃で添加した。次いで、反応混合物を１１０℃で８時間撹拌した。H_2O（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル２－オキソ－３－オキサ－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート（２９２－２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$ ４００ＭＨｚ）：δ ５．８７（ｂｒｓ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．１８（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

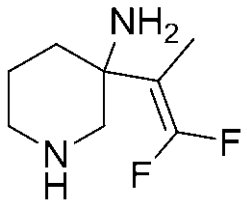
【０３２０】

ＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ、４Ｎ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－オキソ－３－オキサ－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－７－カルボキシレート（２９２－２）（０．６ｇ、２．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を２０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗３－オキサ－１，７－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン（中間体２９２－３）を得た。

【０３２１】

中間体２９３－８：３－（１，１－ジフルオロプロプ－１－エン－２－イル）ピペリジン－３－アミン

【化６０】



293-8

Ｎ$_2$雰囲気下での－７０℃のＴＨＦ（３００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－シアノピペリジン－１－カルボキシレート（２５ｇ、１１９．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１７８ｍＬ、１７８．５７ｍｍｏｌ、１．５当量）を滴下した。反応混合物を－７０℃で３０分間撹拌し、次いで、ＣＨ$_3$ＣＨＯ（７．８５ｇ、１７８．５７ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。反応物をＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（２００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ、１０％～５０％）によって精製して、３－（１－ヒドロキシエチル）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシレートｔｅｒｔ－ブチル（２９３－１）を得た。

【０３２２】

ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（１－ヒドロキシエチル）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（中間体２９３－１）（９ｇ、３５．４３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＭＰ（２２．５ｇ、５３．１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応物をＮａＨＣＯ$_3$（１５０ｍＬ）水溶液及びＮａ$_2$ＳＯ$_3$（１５０ｍＬ）水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル３－アセチル－３－シアノピペリジン－１－カルボキシレート（２９３－２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ４．５０－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．２５－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

【０３２３】

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－アセチル－３－シアノピペリジン－１－カルボキシレート（２９３－２）（５ｇ、１９．８４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（１５ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１５０ｍＬ）を添加した。次いで、ＣｂｚＣｌ（４．０ｇ、２３．８１ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。反応混合物を２０℃でさらに１時間撹拌した。生成物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＰＥ中のＥｔＯＡｃ、

０％～３０％）によって精製して、ベンジル３－アセチル－３－シアノピペリジン－１－カルボキシレート（２９３－３）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ７．４５－７．３０（ｍ，５Ｈ），５．２５－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．５０－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝１３．６ＭＨｚ，１Ｈ），２．９５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝１６．８ＭＨｚ，３Ｈ），２．２５－１．６０（ｍ，４Ｈ）。

【０３２４】

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のベンジル３－アセチル－３－シアノピペリジン－１－カルボキシレート（２９３－３）（５ｇ、１７．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－（（ジフルオロメチル）スルホニル）ピリジン（５ｇ、２６．１９ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、ＫＨＭＤＳ（２６ｍＬ、２６．１９ｍｍｏｌ、１．５当量）をＮ$_{2}$雰囲気下で－７０℃で滴下した。反応混合物を－７０℃で２時間撹拌した。反応物をＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、３－シアノ－３－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－１－（ピリジン－２－イルスルホニル）プロパン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９３－４）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８０．０．

【０３２５】

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中のベンジル３－シアノ－３－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－１－（ピリジン－２－イルスルホニル）プロパン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９３－４）（１２ｇ、粗製物）の溶液に、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（３０ｍＬ）及びＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ、６Ｍ）を添加した。反応混合物を８０℃で４８時間撹拌した。反応物を冷却し、Ｈ$_{2}$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈した。混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＰＥ中ＥｔＯＡｃ、０％～２０％）によって精製して、ベンジル３－シアノ－３－（１，１－ジフルオロプロプ－１－エン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９３－５）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ７．４５－７．３０（ｍ，５Ｈ），５．３０－５．１５（ｍ，２Ｈ），４．６５－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝１１．２ＭＨｚ，１Ｈ），２．１０－１．６０（ｍ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２０．９．

【０３２６】

ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中のベンジル３－シアノ－３－（１，１－ジフルオロプロプ－１－エン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９３－５）（２．７ｇ、８．４４ｍｍｏｌ、１．０当量）、１ＭのＮａＯＨ溶液（１２．６ｍＬ、１．５当量）の混合物に、Ｈ$_{2}$Ｏ$_{2}$（３０％、６．６８ｇ、５９ｍｍｏｌ、７．０当量）を添加した。反応物を１８℃で３６時間撹拌した。反応物を飽和Ｎａ$_{2}$Ｓ$_{2}$Ｏ$_{3}$（５０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮し、乾燥させた。残渣をｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＰＥ中ＥｔＯＡｃ、０～４０％）によって精製して、ベンジル３－カルバモイル－３－（１，１－ジフルオロプロプ－１－エン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９３－６）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$ ４００ＭＨｚ）：δ ｐｐｍ ７．４２－７．３０（ｍ，５Ｈ），５．２２－５．０８（ｍ，２Ｈ），４．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），３．９９（ｂｒｓ，１Ｈ），３．１７－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．５３（ｂｒｓ，１Ｈ），１．７６－１．４６（ｍ，７Ｈ）。

【０３２７】

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のベンジル３－カルバモイル－３－（１，１－ジフルオロプロプ－１－エン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９３－６）（１．３４ｇ、４ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＫＯＨ（５６０ｍｇ、１０ｍｍｏｌ、２．５当量）の溶液に、ＰｈＩ（ＯＡｃ）$_{2}$（１．５３ｇ、４．８ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加

した。得られた混合物を１５℃で３時間撹拌した。反応物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＰＥ中ＥｔＯＡｃ、０～３０％）によって精製して、ベンジル３－（１，１－ジフルオロプロプ－１－エン－２－イル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９３－７）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ７．４２－７．３０（ｍ，５Ｈ），５．２４－５．０８（ｍ，２Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｂｒｓ，２Ｈ），１．７３－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．５７（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６９．０．

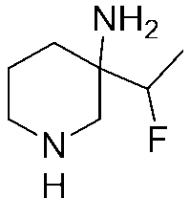
【０３２８】

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のベンジル３－（１，１－ジフルオロプロプ－１－エン－２－イル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９３－７）（６００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＭＳＩ（９７７ｍｇ、４．８９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応物を１６℃で１８時間撹拌した。反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチした。水層を１ＭのＨＣｌ溶液によってｐＨ＝４～５に調整した。混合物をＤＣＭ及び水の間で分配した。水層を凍結乾燥して、３－（１，１－ジフルオロプロプ－１－エン－２－イル）ピペリジン－３－アミンＨＣｌ塩（中間体２９３－８）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ｐｐｍ ３．７３（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｔ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，３Ｈ），１．６５－１．５０（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１７７．１

【０３２９】

中間体２９５－６：３－（１－フルオロエチル）ピペリジン－３－アミン

【化６１】



295-6

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（１６０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＣｌ（５１０ｍｇ、１２．３ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ$_4$（４６２ｍｇ、１２．３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。出発物質が残らなくなるまで、反応混合物をこの温度で撹拌した。反応混合物をＥＡで希釈し、１Ｎ ＨＣｌ及び食塩水で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗アルコールを得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］$^+$＝２６５．０．

【０３３０】

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のアルコール（５６０ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ試薬（７８２ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物をＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）で処理し、層を分離した。水層をＤＣＭ（１０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。濾液を濃縮した。残渣を精製し、ｎ－ヘキサン中のＥＡ（０～５０％）で溶出して、ベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレート（２９５－１）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］$^+$＝６２４．８．

【０３３１】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレート（２９５－１）（１００ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）の溶液に、２－Ｍｅ　ＴＨＦ（３Ｍ、０．１３８ｍｌ、０．４１４ｍｍｏｌ）中のCH_3MgBr水溶液を－７８℃で滴下した。混合物を－７８℃でさらに１時間撹拌し、０℃までさらに２時間温めた。混合物をNH_4Cl水溶液（１０ｍｌ）でクエンチし、ＥＡ（２０ｍｌ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。濾液を濃縮した。残渣を精製し、ｎ－ヘキサン中のＥＡ（０～５０％）で溶出して、アルコールを得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００］$^+$＝２７９．０．ＤＣＭ（３ｍＬ）中のアルコール（１００ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を真空下で（４０℃未満で）濃縮して、ベンジル３－アミノ－３－（１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９５－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２７９．０．

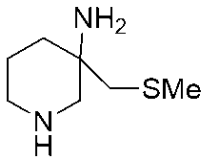
【０３３２】
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のベンジル３－アミノ－３－（１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９５－２）（３３０ｍｇ、１．１８６ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１４．４８ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．９５８ｍＬ、５．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮｓＣｌ（６５７ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。混合物をN_2下で室温で一晩撹拌した。反応物を$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）で処理した。層を分離させた。水層をＤＣＭ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。濾液を濃縮した。残渣を精製し、ＥＡ中のｎ－ヘキサン（０～３０％）で溶出し、ベンジル２－メチル－１－（（４－ニトロフェニル）スルホニル）－１，５－ジアザスピロ［２．５］オクタン－５－カルボキシレート（２９５－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４５．８．

【０３３３】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のベンジル２－メチル－１－（（４－ニトロフェニル）スルホニル）－１，５－ジアザスピロ［２．５］オクタン－５－カルボキシレート（２９５－３）（４２０ｍｇ、０．９４３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中の１Ｍ　ＴＢＡＦ（０．６０６ｍｌ、０．６０６ｍｍｏｌ）をN_2下で添加した。混合物を４５℃まで一晩加熱した。混合物を室温まで冷却し、ＥＡ（１５ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）で処理した。層を分離し、水層をＥＡ（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、ベンジル３－（１－フルオロエチル）－３－（（４－ニトロフェニル）スルホンアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９５－４）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６５．８．

【０３３４】
CH_3CN（１０ｍＬ）中のチオグリコール酸（７１．２ｍｇ、０．７７３ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ２３５（９８ｍｇ、１．５４７ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下で５分間撹拌した。次いで、CH_3CN（２ｍＬ）中のベンジル３－（１－フルオロエチル）－３－（（４－ニトロフェニル）スルホンアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９５－４）（１２０ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、濃縮した。残渣をＥＡ（１０ｍＬ）で処理し、$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ×２）、H_2O（１０ｍＬ）、及び食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、ベンジル３－アミノ－３－（１－フルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９５－５）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８１．１．

【０３３５】
ＭｅＯＨ（１５ｍｌ）中のベンジル３－アミノ－３－（１－フルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９５－５）（１２０ｍｇ、０．４２８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）２（６０ｍｇ）をN_2下で添加した。次いで、混合物をH_2バルーン下で

３時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、３－（１－フルオロエチル）ピペリジン－３－アミン（中間体２９５－６）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１４７．１
【０３３６】
中間体２９７－６：３－（（メチルチオ）メチル）ピペリジン－３－アミン
【化６２】



297-6

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の１－ベンジル３－エチル３－（（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）メチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２２－３）（１８．０ｇ、３９．７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＭｅＳＮａ（１１．０ｇ、１５９ｍｍｏｌ、４．０当量）を０℃で添加した。得られた混合物を１５～２０℃で１６時間撹拌した。反応物を水（３００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１－ベンジル３－エチル３－（（メチルチオ）メチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２９７－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ ７．２５－７．４５（５Ｈ，ｍ），５．１３（２Ｈ，ｓ），４．０５－４．２５（２Ｈ，ｍ），３．８０－４．００（１Ｈ，ｍ），３．２５－３．６０（３Ｈ，ｍ），２．６０－２．８５（２Ｈ，ｍ），２．００－２．１５（４Ｈ，ｍ），１．５５－１．７５（３Ｈ，ｍ），１．１０－１．３０（３Ｈ，ｍ）。
【０３３７】
ＭｅＯＨ／ＴＨＦ／H_2O（１２０ｍＬ、ｖ／ｖ／ｖ＝１／１／１）中の１－ベンジル３－エチル３－（（メチルチオ）メチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（２９７－１）（１０．０ｇ、２８．５ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＬｉＯＨ･H_2O（１２．０ｇ、２８５ｍｍｏｌ、１０．０当量）の混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応を真空中で濃縮した。残渣を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（１００ｍＬ）で抽出した。次いで、水層のｐＨを１Ｈ ＨＣｌによって５に調整し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－（（メチルチオ）メチル）ピペリジン－３－カルボキシレート（２９７－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２４．１．
【０３３８】
トルエン（１００ｍＬ）中の１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－（（メチルチオ）メチル）ピペリジン－３－カルボキシレート（２９７－２）（８．００ｇ、２４．７ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＤＰＰＡ（７．５０ｇ、２７．２ｍｍｏｌ、１．１当量）、及びEt_3N（５．００ｇ、４８．５ｍｍｏｌ、２．０当量）をN_2下で８０℃で１時間撹拌した。次いで、反応物を真空中で濃縮した。残渣をジオキサン（５０ｍＬ）及び６ＮＨＣｌ（５０ｍＬ）に溶解し、混合物を２５～３０℃で１６時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。水層のｐＨを１Ｎ ＮａＯＨによって９に調整した。次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（１０．０ｇ、７４．２ｍｍｏｌ、３．０当量）及びBoc_2O（１１．０ｇ、４８．４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を２５～３０℃で１６時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中２０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（メチルチオ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９７－５）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－１００

]$^{+}$＝２９５．１．

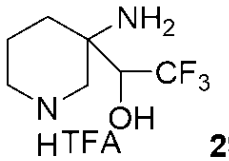
【０３３９】

ＣＨ$_3$ＣＮ（５０ｍＬ）中のベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（メチルチオ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９７－５）（２．３７ｇ、６．００ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＭＳＩ（３．６０ｇ、１８ｍｍｏｌ、３当量）を約０℃で滴下した。添加後、反応混合物を同じ温度で２時間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）及びＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ、４Ｍ）で慎重にクエンチした。反応混合物を濃縮した。水（２０ｍＬ）を添加し、混合物をＭＴＢＥ（４０ｍＬ×４）で抽出した。水層を凍結乾燥して、粗３－（（メチルチオ）メチル）ピペリジン－３－アミン（中間体２９７－６）を得た。

【０３４０】

中間体２９９－３：２，２，２－トリフルオロアセトアルデヒド化合物及び１－（３－アミノピペリジン－３－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オール（１：１）

【化６３】



299-3

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ニトロピペリジン－１－カルボキシレート（５．０ｇ、２１．７１ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２，２，２－トリフルオロエタン－１，１－ジオール（１０．０８ｇ、８６．８６ｍｍｏｌ、４．０当量）の混合物に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１．８ｇ、１３．０３ｍｍｏｌ、０．６当量）を６０℃で１６時間添加した。１Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）を混合物に添加し、ＥＡ（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル３－ニトロ－３－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９９－１）を得た。ＨＮＭＲ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　ｐｐｍ　５．０１－４．７１（ｍ，２Ｈ），４．６７－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．３６（ｍ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ－５６］$^{+}$＝２７３．３．

【０３４１】

ＥｔＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（４０ｍＬ、ｖ／ｖ＝４：１）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ニトロ－３－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９９－１）（４．０ｇ、１２．８９ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＮＨ$_4$Ｃｌ（３．４５ｇ、６４．４５ｍｍｏｌ、５．０当量）の溶液に、Ｚｎ（８．４３ｇ、１２８．９１ｍｍｏｌ、１０．０当量）をＮ$_2$下で２５℃で添加した。混合物を８０℃で１６時間撹拌し、水性条件下でワークアップを行い、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－３－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９９－２）を得た。ＨＮＭＲ：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　ｐｐｍ　４．０５－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．２２－２．７４（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）。

【０３４２】

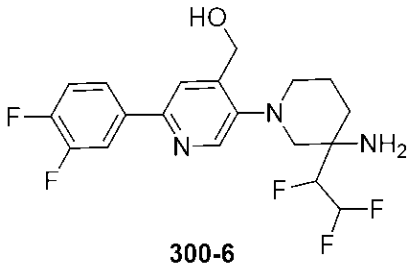
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－３－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２９９－２）（１．２ｇ、粗製物）の溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を窒素保護下で滴下して添加し、混合物を２５

℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮して、２，２，２－トリフルオロアセトアルデヒド化合物及び１－（３－アミノピペリジン－３－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オール（１：１）（中間体２９９－３）を得た。

【０３４３】

中間体３００－６：（５－（３－アミノ－３－（１，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メタノール

【化６４】



300-6

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ニトロピペリジン－１－カルボキシレート（３ｇ、１３．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（０．５４０ｇ、３．９１ｍｍｏｌ）及び１－エトキシ－２，２－ジフルオロエタノール（４．９３ｇ、３９．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を５５℃でN_2雰囲気下で１８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍｌ）、食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中０％～４０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－３－ニトロピペリジン－１－カルボキシレート（３００－１）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１１．１

【０３４４】

ＢＡＳＴ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－３－ニトロピペリジン－１－カルボキシレート（３００－１）（２．０ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）の溶液をN_2雰囲気下で６０℃で４時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水、飽和$NaHCO_3$溶液、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍｌ）、食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中０％～３０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－ニトロ－３－（１，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３００－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１３．１

【０３４５】

ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ニトロ－３－（１，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３００－２）（１．３６ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｆｅ（２．４３２ｇ、４３．５ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１．１６５ｇ、２１．７７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍｌ）、食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中０％～５０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－３－（１，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３００－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８３．

２．

【０３４６】

ＤＣＭ（１２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－３－（１，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３００－３）（７００ｍｇ、２．４８０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（４ｍＬ）を添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、３－（１，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－アミン（３００－４）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８３．２．

【０３４７】

ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）中のメチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロイソニコチネート（中間体Ａ）（０．８４７ｇ、３．１７ｍｍｏｌ）及び３－（１，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－アミン（３００－４）（１．３ｇ、３．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１５ｍＬ）を室温で添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で８０℃で８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ×３）で抽出し、水性条件下でワークアップを行い、真空中で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中０％～３０％のＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、メチル５－（３－アミノ－３－（１，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（３００－５）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４３０．１．

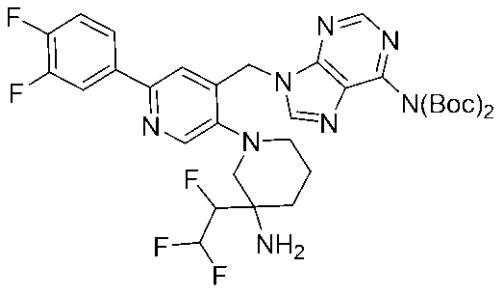
【０３４８】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）及びメタノール（２０ｍＬ）中のメチル（５－（３－アミノ－３－（１，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート３００－５）（０．６５ｇ、１．５１４ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化リチウム（１．２８４ｇ、３０．３ｍｍｏｌ）及び四水素ホウ酸ナトリウム（１．１４５ｇ、３０．３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で３時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中１０％～４０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、（５－（３－アミノ－３－（１，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メタノール（中間体３００－６）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４０２．２．

【０３４９】

中間体３００－７

【化６５】



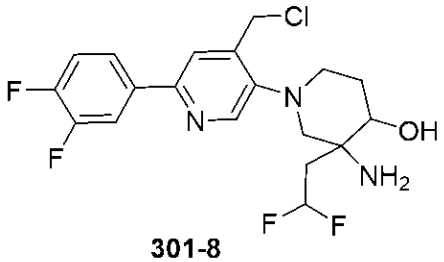
ＴＨＦ（９０ｍＬ）中の（５－（３－アミノ－３－（１，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メタノール（中間体３００－６）（５００ｍｇ、１．２４６ｍｍｏｌ）、中間体Ｂ（５０１ｍｇ、１．４９５ｍｍｏｌ）、及びトリフェニルホスフィン（９８０ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＥＡＤ（０．５９２ｍＬ、３．７４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下し、反応混合物をN_2雰囲気下で０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯ

Ａｃ（２０ｍｌ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍｌ）、食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、５０分間）によって精製し、中間体３００～７を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７１９．２．

【０３５０】

中間体３０１－８：３－アミノ－１－（４－（クロロメチル）－６－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－４－オール

【化６６】



301-8

ＴＨＦ（９ｍＬ）中のＬＤＡ（６．９４ｍＬ、１３．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル４－ヒドロキシピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（１．５ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）の溶液をN_2雰囲気下で－７８℃で添加し、この温度で１０分間撹拌した後、ＨＭＰＡ（５ｍＬ、２８．７ｍｍｏｌ）中の１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタン（１．４４３ｇ、７．５２ｍｍｏｌ）の溶液を－１５℃で添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で３０分間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍｌ）、食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中０％～３０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（２，２－ジフルオロエチル）－４－ヒドロキシピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（３０１－１）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２４．１．

【０３５１】

メタノール（５ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（２，２－ジフルオロエチル）－４－ヒドロキシピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（３０１－１）（０．６ｇ、１．８５６ｍｍｏｌ）の溶液に、水（５ｍＬ）中のＬｉＯＨ（７００ｍｇ、２９．２ｍｍｏｌ）の溶液をN_2雰囲気下で室温で添加し、反応物を室温で５時間撹拌した。反応混合物のｐＨを３ＭのＨＣｌ溶液を添加することによって４に調整し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍｌ）、食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（２，２－ジフルオロエチル）－４－ヒドロキシピペリジン－３－カルボキシレート（３０１－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１０．１．

【０３５２】

トルエン（１０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（２，２－ジフルオロエチル）－４－ヒドロキシピペリジン－３－カルボン酸（３０１－２）（０．４ｇ、１．２９３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＰＰＡ（０．５３４ｇ、１．９４０ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．７２１ｍＬ、５．１７ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で室温で添加し、反応物を１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍｌ）、食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中０％～５０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３ａ－（２，２－ジフルオロエチル）－２－オキソヘキサヒドロオキサゾロ［４

，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボキシレート（３０３－３）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．１２（ｓ，１Ｈ），６．４３－５．８９（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｄｔ，Ｊ＝１２．９，２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．７４（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０７．１．

【０３５３】

ＤＣＭ（９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３ａ－（２，２－ジフルオロエチル）－２－オキソヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボキシレート（３０１－３）（４００ｍｇ、１．３０６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ、３８．９ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$雰囲気下で室温で添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗３ａ－（２，２－ジフルオロエチル）ヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（３０１－４）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２０７．１．

【０３５４】

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のメチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロイソニコチネート（中間体Ａ）（２５９ｍｇ、０．９７０ｍｍｏｌ）及び３ａ－（２，２－ジフルオロエチル）ヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（３０１－４）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１０ｍＬ、５７．３ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$雰囲気下で室温で添加し、反応物を１２０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍｌ×３）、食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、３０分間）によって精製し、メチル５－（３ａ－（２，２－ジフルオロエチル）－２－オキソヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（３０１－５）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４５４．１．

【０３５５】

ＴＨＦ（５ｍＬ）及びメタノール（５ｍＬ）中のメチル５－（３ａ－（２，２－ジフルオロエチル）－２－オキソヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（３０１－５）（４０ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＣｌ（７４．８ｍｇ、１．７６４ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ$_{4}$（３３．４ｍｇ、０．８８２ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$雰囲気下で室温で添加し、反応物を室温で５時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍｌ）、食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、３０分間）によって精製し、３ａ－（２，２－ジフルオロエチル）－５－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（３０１－６）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２６．２．

【０３５６】

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の３ａ－（２，２－ジフルオロエチル）－５－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（３０１－６）（１００ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯＨ（１３２ｍｇ、２．３５１ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$雰囲気下で室温で添加し、反応物を１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍｌ）、食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、３０分間の溶出勾配）により精製し、３－アミノ－３－（２，２－ジフルオロエチル）－１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イ

ル）ピペリジン－４－オール（３０１－７）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４００．１．

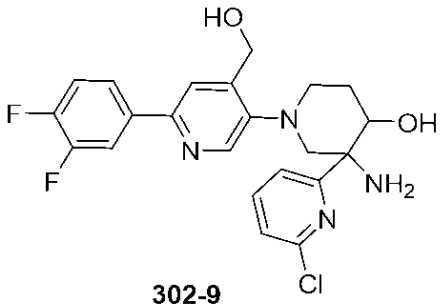
【０３５７】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－アミノ－３－（２，２－ジフルオロエチル）－１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－４－オール（３０１－７）（１３０ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化チオニル（０．１１９ｍＬ、１．６２７ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で０℃で添加し、反応物を室温で５時間撹拌した。反応物を、５ｍＬの飽和K_2CO_3水溶液で０℃でクエンチした。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗３－アミノ－１－（４－（クロロメチル）－６－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－４－オール（中間体３０１－８）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４１８．１．

【０３５８】

中間体３０２－９：３－アミノ－３－（６－クロロピリジン－２－イル）－１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－４－オール

【化６７】



302-9

ＤＣＭ（４５０ｍＬ）中のｍ－ＣＰＢＡ（２３．１７ｇ、９４ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－６－ヨードピリジン（１５ｇ、６２．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴｆＯＨ（２２．２５ｍＬ、２５１ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。次いで、反応混合物を室温で２時間撹拌し、メシチレン（９．５４ｍＬ、６８．９ｍｍｏｌ）を０℃で滴下し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で１８時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物を得た。粗生成物をEt_2O中で－２０℃で再結晶して、（６－クロロピリジン－２－イル）（メシチル）ヨードニウムトリフルオロメタンスルホネート（３０２－１）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５８．

【０３５９】

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル４－オキソピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（１．３ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．６８０ｇ、６．０６ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を室温で１０分間撹拌した後、（６－クロロピリジン－２－イル）（メシチル）ヨードニウムトリフルオロメタンスルホネート（中間体３０２－１）（３．５２ｇ、５．５６ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で１８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ヘキサン中０％～３０％ＥｔＯＡＣ、３０分間）によって精製し、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（６－クロロピリジン－２－イル）－４－オキソピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（３０２－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３６９．０

【０３６０】

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（６－クロロピリ

ジン－２－イル）－４－オキソピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（中間体３０２－２）（１．０ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラヒドロホウ酸ナトリウム（０．２０５ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ヘキサン中０％～３０％ＥｔＯＡＣ、３０分間）によって精製し、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（６－クロロピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（３０２－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７１．０

【０３６１】

メタノール（５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－（６－クロロピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（３０２－３）（０．９ｇ、２．４２７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（０．５８１ｇ、２４．２７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で５時間撹拌した。反応混合物のｐＨを５ＭのＨＣｌ水溶液を添加することによって４に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、３０分間）によって精製し、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（６－クロロピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－３－カルボキシレート（３０２－４）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５７．１．

【０３６２】

トルエン（２０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（６－クロロピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－３－カルボン酸（３０２－４）（０．８ｇ、２．２４２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＰＰＡ（０．９２６ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１．２５０ｍＬ、８．９７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で１００℃で３時間撹拌した後、メタノール（０．０９１ｍＬ、２．２４２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３ａ－（６－クロロピリジン－２－イル）－２－オキソヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボキシレート（３０２－５）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５４．１．

【０３６３】

ＤＣＭ（９ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル３ａ－（６－クロロピリジン－２－イル）－２－オキソヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボキシレート（３０２－５）（４００ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を室温で添加し、反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗３ａ－（６－クロロピリジン－２－イル）ヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（３０２－６）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５４．１

【０３６４】

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中のメチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロイソニコチネート（中間体Ａ）（８７ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）及び３ａ－（６－クロロピリジン－２－イル）ヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（３０２－６）（１２０ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（５ｍＬ）を添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、３０分間）によって精製し、メチル５－（３ａ－（６－クロロピリジン－２－イル）－２－オキソヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピ

リジン－５（４Ｈ）－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（３０２－７）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０１．１

【０３６５】

メタノール（５ｍＬ）及びＴＨＦ（５ｍＬ）中のメチル５－（３ａ－（６－クロロピリジン－２－イル）－２－オキソヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（３０２－７）（７０ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化リチウム（５９．２ｍｇ、１．３９８ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロホウ酸ナトリウム（５２．９ｍｇ、１．３９８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で５時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、３０分間）によって精製し、３ａ－（６－クロロピリジン－２－イル）－５－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（３０２－８）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４７３．１．

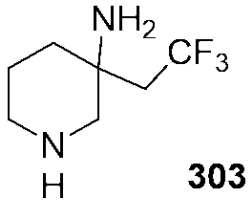
【０３６６】

メタノール（５ｍＬ）中の３ａ－（６－クロロピリジン－２－イル）－５－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ヘキサヒドロオキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（３０２－８）（５０ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）の溶液に、水（５ｍｌ）中のＫＯＨ（５９．３ｍｇ、１．０５７ｍｍｏｌ）の溶液を室温で添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で１００℃で８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、３０分間）によって精製し、３－アミノ－３－（６－クロロピリジン－２－イル）－１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－４－オール（中間体３０２－９）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４４７．１

【０３６７】

中間体３０３－３：３－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－アミン

【化６８】



303-3

トグニ（Ｔｏｇｎｉ）試薬（６．４２ｇ、１９．４６ｍｍｏｌ）及びテトラキス（アセトニトリル）銅（Ｉ）ヘキサフルオロホスフェート（４８３ｍｇ、１．２９７ｍｍｏｌ）をN_2下でＤＭＡ（５０ｍＬ）に溶解した。次いで、試薬１（３ｇ、１２．９７ｍｍｏｌ）及び$TMSN_3$（２．９９ｇ、２５．９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をＥＡ（５０ｍＬ）及びH_2O（５０ｍｌ）で処理した。層を分離し、水層をＥＡ（３０ｍｌ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して残渣を精製し、ｎ－ヘキサン（０～２０％）中のＥＡで溶出して、ベンジル３－アジド－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３０３－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$ ７．３１－７．５１（ｍ，１Ｈ），５．０３－５．３４（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝１２．８０Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝１３．５５Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），１．９２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｄ

，Ｊ＝９．５４Ｈｚ，２Ｈ）），１．５４－１．７２（ｍ，１Ｈ）。

【０３６８】

ＭｅＯＨ（２０ｍｌ）中のベンジル３－アジド－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３０３－１）（１．３ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、インジウム粉末（１．３ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（０．６０９ｇ、１１．３８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を密封チューブ下で２時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、ベンジル３－アミノ－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレートＴＦＡ塩（３０３－２）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１６．９．

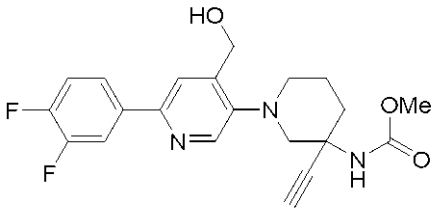
【０３６９】

ＭｅＯＨ（４０ｍｌ）中のベンジル３－アミノ－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３０３－２）（５００ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、$Pd(OH)_2$（２２２ｍｇ、１．５８１ｍｍｏｌ）をN_2下で添加した。次いで、混合物をH_2バルーン下で３時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して３－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－アミン（中間体３０３－３）とした。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：３．５７－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．０２－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｑ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１３．２，８．６，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．５９（ｍ，２Ｈ）ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８３．０．

【０３７０】

中間体３０４－７：（１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－３－エチニルピペリジン－３－イル）カルバメート

【化６９】



304-7

乾燥メタノール（１２０ｍＬ）中の１－ベンジル３－エチル３－ホルミルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（６．５ｇ、２０．４ｍｍｏｌ、１．０当量）及びジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（７．８ｇ、４０．８ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、K_2CO_3（８．５ｇ、６１．２ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。混合物を１～７℃で１８時間撹拌し、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝７０／３０）によって精製して、１－ベンジル３－メチル３－エチニルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（３０４－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$ ４００ＭＨｚ）：δ ７．４８－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），４．２５－４．０９（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｓ，１Ｈ），２．０６－１．８０（ｍ，３Ｈ），１．６４－１．６０（ｍ，１Ｈ）。

【０３７１】

ＴＨＦ（５０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）中の１－ベンジル３－メチル３－エチニルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（中間体３０４－１）（３．１ｇ、１０．３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$LiOH.H_2O$（１．７ｇ、４１．１ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加した。混合物を５０℃で２時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（８０ｍＬ）で抽出した。水層を１Ｎ ＨＣｌ（水溶液）でｐＨ＝２に酸性化した

。懸濁液をＤＣＭ（８０ｍＬ×２）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－エチニルピペリジン－３－カルボキシレート（３０４－２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$ ４００ＭＨｚ）：δ １０．０３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，５Ｈ），５．１７（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，１Ｈ），２．１２－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．６４（ｍ，１Ｈ）。

【０３７２】

ＤＣＭ（１２５ｍＬ）中の１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－エチニルピペリジン－３－カルボキシレート（３０４－２）（２．７ｇ、９．４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、NH_4Cl（１ｇ、１８．８ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。）、ＨＡＴＵ（７．１ｇ、１８．８ｍｍｏｌ、２．０当量）、及びＤＩＥＡ（４．９ｇ、３７．６ｍｍｏｌ、４当量）を添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）及び食塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５０／５０）によって精製して、ベンジル３－カルバモイル－３－エチニルピペリジン－１－カルボキシレート（３０４－３）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ７．３５－７．２１（ｍ，５Ｈ），６．６８－６．５９（ｄ，Ｊ＝３６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），５．１１－５．０１（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝２０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１２－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３７３】

メタノール（１００ｍＬ）中のベンジル３－カルバモイル－３－エチニルピペリジン－１－カルボキシレート（３０４－３）（２．５ｇ、８．７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＫＯＨ（１．２ｇ、２１．８ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。次いで、$PhI(OAc)_2$（２．８ｇ、８．７ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。得られた混合物を３～１０℃で３０分間撹拌した。色は無色から黄色になった。反応物を濃縮し、水（１５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１００ｍＬ×２）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝７０／３０）によって精製して、ベンジル３－エチニル－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（３０４－４）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ ７．４８－７．３０（ｍ，５Ｈ），５．２０－４．８６（ｍ，３Ｈ），４．１３－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．５１－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．３０（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．６４（ｍ，３Ｈ）。

【０３７４】

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のベンジル３－エチニル－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（３０４－４）（８００ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＴＦＡ（１０ｍＬ）の混合物を７５℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、$CHCl_3$／ｉ－ＰｒＯＨ＝３／１（５０ｍＬ×４）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、粗メチル（３－エチニルピペリジン－３－イル）カルバメート（３０４－５）を得た。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝１８２．９．

【０３７５】

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のメチル（３－エチニルピペリジン－３－イル）カルバメート（３０４－５）（６００ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ、１．０当量）及びメチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロイソニコチネート（中間体Ａ）（６７０ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＤＩＥＡ（２．３ｇ、７．０当量）を添加した。反応混合物を１２０℃で２．５時間撹拌した。混合物を冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出し、食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１～

７０／３０）により精製し、メチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－エチニル－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）イソニコチネート（３０４－６）を得た。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３０．２．

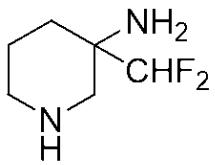
【０３７６】

乾燥ＴＨＦ（１２ｍＬ）中のメチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－エチニル－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）イソニコチネート（中間体３０４－６）（２８０ｍｇ、０．６５２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｌ－セレクトリド（３．９ｍＬ）をN_2下で０℃で滴下した。溶液を０℃で３０分間撹拌した。混合物を飽和NH_4Cl溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／１）により精製し、メチル（１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－３－エチニルピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体３０４－７）を得た。ＬＣＭＳ：４０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４０２．１．

【０３７７】

中間体３０５－５：３－（ジフルオロメチル）ピペリジン－３－アミン

【化７０】



305-5

N_2雰囲気下での０℃のＤＣＭ（１００ｍＬ）中の１－ベンジル３－エチル３－ホルミルピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（７．０ｇ、２１．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＡＳＴ（１４．１ｇ、８７．８ｍｍｏｌ、４．０当量）を滴下した。反応物を１０℃まで温め、１６時間撹拌した。反応物を０℃まで冷却し、$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）で慎重にクエンチした。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）で精製して、４．０ｇの粗生成物を得て、これをさらに分取ＨＰＬＣ（添加剤として０．１％ＴＦＡ）によって精製して、１－ベンジル３－エチル３－（ジフルオロメチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート１－ベンジル（３０５－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ７．４５－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．８９（ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），４．５５－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．０５（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．３０－１．１２（ｍ，３Ｈ）。

【０３７８】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）、及びH_2O（１０ｍＬ）中の１－ベンジル３－エチル３－（ジフルオロメチル）ピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（３０５－１）（２．６ｇ、７．６２ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＬｉＯＨ．H_2O（３．２ｇ、７６．２ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。反応物を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を冷却し、６ＭのＨＣｌでｐＨ＝３に酸性化し、次いで、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－（ジフルオロメチル）ピペリジン－３－カルボキシレート（３０５－２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ７．４５－７．２５（ｍ，５Ｈ），５．９３（ｔ，Ｊ＝１５．６

Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｓ，２Ｈ），４．５５－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６８（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３１４．

【０３７９】

N_2雰囲気下でのトルエン（５０ｍＬ）中の１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－３－（ジフルオロメチル）ピペリジン－３－カルボン酸（３０５－２）（３．４ｇ、１０．９ｍｍｏｌ、１．０当量）及びEt_3N（２．２ｇ、２１．７２ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物に、ＤＰＰＡ（３．３ｇ、１１．９ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応物を加熱し、６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、次いで、H_2O（５０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ベンジル３－（ジフルオロメチル）－３－イソシアナトピペリジン－１－カルボキシレート（３０５－３）を得た。

【０３８０】

ジオキサン（１０ｍＬ）中のベンジル３－（ジフルオロメチル）－３－イソシアナトピペリジン－１－カルボキシレート（３０５－３）（３．４ｇ、１０．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、６ＭのＨＣｌ（１０ｍＬ）を添加した。反応物を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、ジオキサンを除去し、次いで、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。水相をＮａＯＨ水溶液でｐＨ＝１０に塩基性化した。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ベンジル３－アミノ－３－（ジフルオロメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３０５－４）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ７．４５－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．５６（ｔ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），３．８８－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．００（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．３０－１．１５（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８５．

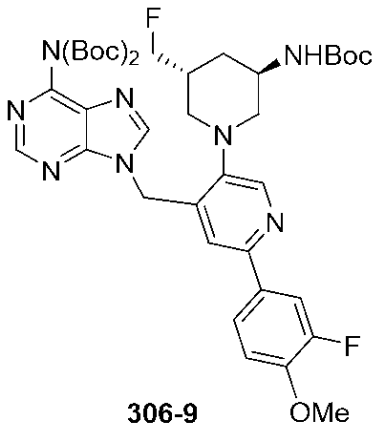
【０３８１】

ＥｔＯＨ（３６ｍＬ）中のベンジル３－アミノ－３－（ジフルオロメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体３０５－４）（１．８ｇ、６．３３ｍｍｏｌ、１当量）及びＰｄ／Ｃ（１０％、１．５ｇ）の混合物をH_2バルーン下で３時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して乾燥させ、３－（ジフルオロメチル）ピペリジン－３－アミン（中間体３０５－５）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ ５．６８（ｔ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），２．８８－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５２（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５１（ｍ，２Ｈ）。

【０３８２】

中間体３０６－９：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（フルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート

【化７１】



306-9

エチル５－ブロモニコチネート（２０．０ｇ、８６．９ｍｍｏｌ、１当量）、NH_2Boc（１２．２ｇ、１０４ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｘａｎｔ－Ｐｈｏｓ（１．６０ｇ、２．７７ｍｍｏｌ、０．０３当量。）、$Pd_2(dba)_3$（１．６０ｇ、１．７５ｍｍｏｌ、０．０２当量）、及びCs_2CO_3（４０．０ｇ、１２３ｍｍｏｌ、１．４当量）、ならびにジオキサン（３００ｍＬ）の混合物をN_2雰囲気下で１１０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮して乾燥させた。水（８００ｍＬ）を添加し、反応混合物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をｃｏｍｂｉ　ｆｌａｓｈ（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝０～４０％）によって精製して、エチル５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ニコチネート（３０６－１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ８．８９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｂｒｓ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３８３】

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のＬＡＨ（３．０５ｇ、８０．３ｍｍｏｌ、１．６当量）の溶液に、ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のエチル５－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ニコチネート（３０６－１）（１３．５ｇ、５０．７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を０℃で滴下した。添加後、反応混合物を約０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）、１０％ＮａＯＨ（３ｍＬ）、及び水（１０ｍＬ）で慎重にクエンチした。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して乾燥させた。残渣をｃｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈ（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝０－１００％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（５－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）カルバメート（３０６－２）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ８．３３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｂｒｓ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）。

【０３８４】

ＡｃＯＨ（３ｍＬ）及びＥｔＯＨ（３００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）カルバメート（中間体３０６－２）（１０．０ｇ、４４．６ｍｍｏｌ、１当量）及びPtO_2（３．０ｇ）の混合物をH_2雰囲気（５０ｐｓｉ）下で５０℃で７日間水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して乾燥させ、ｔｅｒｔ－ブチル（５－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（３０６－３）を得た。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝２３０．１

【０３８５】

ＴＨＦ（１００ｍＬ）及びH_2O（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（３０６－３）（１０．０ｇ、不純物

、１当量）及び$NaHCO_3$（１０．９ｇ、１３０ｍｍｏｌ、３当量）の懸濁液に、ＣｂｚＣｌ（８．２０ｇ、４７．４ｍｍｏｌ、１．１当量）を約０℃で滴下した。添加後、反応混合物を約２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（４００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して乾燥させた。残渣をｃｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈ（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝０～７０％）によって精製して、ベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレートベンジル（３０６－４）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．４０－７．２５（ｍ，５Ｈ），５．２５－５．０５（ｍ，２Ｈ），４．８０－４．１０（ｍ，３Ｈ），３．６５－３．４０（ｍ，４Ｈ），２．６０－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．１５－１．００（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝３８７．１．

【０３８６】

ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３０６－４）（３．５０ｇ、９．６０ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、Et_3N（１３．６ｇ、１３４ｍｍｏｌ、１４．０当量）、$FSO_2(CF_2)_3CF_3$（５．８０ｇ、１９．２ｍｍｏｌ、２．０当量）、及びＴＥＡ．３ＨＦ（６．１９ｇ、３８．４ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加した。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ＰＥ／ＥＡ１０／１～３／１）によって精製し、ベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（フルオロメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３０６－５）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝３８９．１．

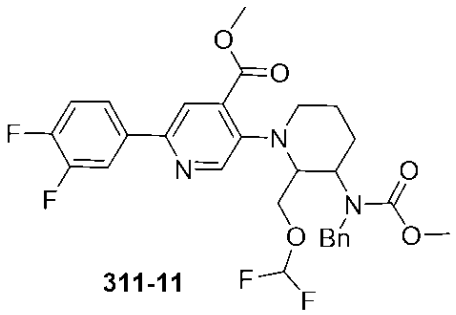
【０３８７】

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（フルオロメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３０６－５）（２．５０ｇ、６．８３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$Pd(OH)_2$／Ｃ（２５０ｍｇ、１０重量％）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（５－（フルオロメチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（３０５－６）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３３．１．

【０３８８】

ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５－（フルオロメチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（３０６－６）（１．５０ｇ、６．５１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（５．８９ｇ、４５．６ｍｍｏｌ、７．０当量）及びメチル５－フルオロ－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）イソニコチネート（中間体Ｄ）（１．８２ｇ、６．５１ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。反応混合物をN_2下で１２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ１０／１～２／１）により精製し、さらに分取ＨＰＬＣ（添加剤としての０．０５％NH_3・H_2O）により精製して、メチル５－（（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（フルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）イソニコチネート（３０６－７）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ　８．４５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７６－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．９２－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３１（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．４１（ｍ，１０Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９２

．２
【０３８９】
ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）中のメチル５－（（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（フルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）イソニコチネート（３０６－７）（１２０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＬｉＣｌ（１０２ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ、１０当量）の混合物に、$NaBH_4$（１８１ｍｇ、４．８８ｍｍｏｌ、２０当量）を少しずつ添加した。添加後、混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いで、水（２０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を食塩水（１０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，５Ｒ）－１－（６－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－５－（フルオロメチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（３０６－８）を得た。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝４６４．３
【０３９０】
ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，５Ｒ）－１－（６－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－５－（フルオロメチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体３０６－８）（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、１．０当量、中間体Ｂ（１０９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、１．５当量）、$n-Bu_3P$（６６．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、１．５当量）、及びＴＨＦ（１０ｍＬ））の混合物に、ＤＩＡＤ（６６．０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、１．５当量）を滴下した。添加後、混合物をN_2下で２５℃で１２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ＰＥ／ＥＡ＝５：１～１：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（９－（（５－（（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（フルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（中間体３０６－９）を得た。ＬＣ－ＭＳ：$[M+Na]^+$＝８０３．４
【０３９１】
中間体３１１－１１：メチル５－（３－（ベンジル（メトキシカルボニル）アミノ）－２－（（ジフルオロメトキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート
【化７２】



311-11

無水ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）中の３－アミノピコリン酸（５０ｇ、３６０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、濃H_2SO_4（１０６ｇ、１０９０ｍｍｏｌ、３．０当量）を滴下した。反応物を８０℃で４８時間撹拌した。$SOCl_2$（１３０ｇ、１０９０ｍｍｏｌ、３．０当量）を反応物に添加し、８０℃でさらに４８時間撹拌した。反応物を濃縮し、水（５００ｍＬ）で希釈し、K_2CO_3（ｓ）でＰＨ＝９に塩基性化し、ＥＡ（５００ｍＬ×３）で抽出し、食塩水（５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、メチル３－アミノピコリネート（３１１－１）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝８．０４（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝４．３，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｂｒ

ｓ，２Ｈ），３．９８－３．９２（ｍ，３Ｈ）。
【０３９２】
ＭｅＣＮ（５００ｍＬ）中のメチル３－アミノピコリネート（３１１－１）（２７ｇ、１８０ｍｍｏｌ、１．０当量）及びK_2CO_3（４８ｇ、３５０ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、メチルカルボノクロリデート（３３ｇ、３５０ｍｍｏｌ、２．０当量）を２０℃で１８時間添加した。反応混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、濃縮した。残渣を１Ｎ ＨＣｌでＰＨ＝３に酸性化し、ＥＡ（５００ｍＬ×３）で抽出し、飽和$NaHCO_3$（５００ｍＬ）及び食塩水（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、メチル３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピコリネート（３１１－２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝１０．３９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．８２（ｄｄ，Ｊ＝１．４，８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄｄ，Ｊ＝１．５，４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４０（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ）。
【０３９３】
ＡｃＯＨ（２２０ｍＬ）中のメチル３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピコリネート（中間体３１１－２）（２２ｇ、１０５ｍｍｏｌ、１．０当量）及びPtO_2（５ｇ、２３重量％）の溶液をH_2下で２５℃及び５ＭＰａで１４４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、メチル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－２－カルボキシレート（３１１－３）を得た。
【０３９４】
ＴＨＦ（３００ｍＬ）中のメチル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－２－カルボキシレート（３１１－３）（３０ｇ、約１０５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（５３ｇ、５２５ｍｍｏｌ、５．０当量）及びBoc_2O（６９ｇ、３１５ｍｍｏｌ、３．０当量）を２０℃で１８時間添加した。反応混合物を濃縮し、水（１００ｍＬ）で希釈し、１Ｎ ＨＣｌでＰＨ＝３に酸性化し、ＥＡ（１００ｍＬ×３）で抽出し、食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＥＡ％＝０％～５０％）によって精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（３１１－４）を得た。
【０３９５】
無水ＴＨＦ（６６０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１，２－ジカルボキシレート（３１１－４）（３３ｇ、１０４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$LiAlH_4$（５．１５ｇ、１３６ｍｍｏｌ、１．３当量）を－７８℃～－１０℃で２時間添加した。反応混合物を飽和NH_4Cl（７００ｍＬ）に注ぎ、１Ｎ ＨＣｌでＰＨ＝５に酸性化し、ＥＡ（５００ｍＬ×３）で抽出し、食塩水（５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＥＡ％＝０％～７０％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，３Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（３１１－５）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：５．７０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．４４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，２Ｈ），３．８６－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｂｒ ｓ，３Ｈ），２．９８－２．６４（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝２８９．２．
【０３９６】
無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，３Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（３１１－５）（５ｇ、１７ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＢｎＢｒ（１２ｇ、６９ｍｍｏｌ、１．０当量）、及びＴＢＡＩ（３．１ｇ、９ｍｍｏｌ、０．５当量）の混合物に、ＮａＨ（２．６ｇ、６５ｍｍｏｌ、３．８当量）を２０℃で添加した。添加後、反応物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl（２００ｍＬ）の溶液に注ぎ、ＥＡ（１００

ｍＬ×３）で抽出し、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＥＡ％＝０％～５０％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（ベンジル（メトキシカルボニル）アミノ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３１１－６）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．５３－６．９０（ｍ，１０Ｈ），４．９０－３．３１（ｍ，１２Ｈ），３．０８－２．７４（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．２８（ｍ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４６９．４．

【０３９７】

ＤＣＭ（４０ｍＬ）及びＴＦＡ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，３Ｒ）－３－（ベンジル（メトキシカルボニル）アミノ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（中間体３１１－６）（７．２ｇ、１５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を２０℃で２０時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、K_2CO_3（ｓ）でＰＨ＝９に塩基性化し、ＥＡ（１００ｍＬ×３）で抽出し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、メチルベンジル（（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（３１１－７）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３６９．５．

【０３９８】

$CDCl_3$（５００ｍＬ）中のメチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロイソニコチネート（中間体Ａ）（３０ｇ、０．１１２ｍｍｏｌ、１．０当量）及びｍ－ＣＰＢＡ（３０ｇ、０．１７４ｍｍｏｌ、１．５５当量）の混合物を６５℃で２０時間撹拌した。さらなるｍ－ＣＰＢＡ（３０ｇ、０．１７４ｍｍｏｌ、１．５５当量）を反応混合物に添加し、反応物を６５℃で７２時間撹拌した。反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、K_2CO_3（ｓ）でＰＨ＝８に塩基性化し、ＥＡ（３００ｍＬ×３）で抽出し、食塩水（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗製物をＰＥ／ＭＴＢＥ＝１／１（１００ｍＬ）で粉砕することにより精製して、２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロ－４－（メトキシカルボニル）ピリジン１－オキシド（３１１－７Ａ）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８４．２．

【０３９９】

ＤＩＰＥＡ（４０ｍＬ）及びＤＭＳＯ（４０ｍＬ）中のメチルベンジル（（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（３１１－７）（１７ｇ、０．０６ｍｏｌ、４．０当量）及び２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロ－４－（メトキシカルボニル）ピリジン１－オキシド（３１１－７Ａ）（６ｇ、約１５ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を１２０℃で５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出し、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＥＡ％＝１０％～１００％）によって精製して、５－（３－（ベンジル（メトキシカルボニル）アミノ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピリジン１－オキシド（３１１－８）を得た。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６３２．５．

【０４００】

ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）及びＥＡ（２５ｍＬ）中の５－（３－（ベンジル（メトキシカルボニル）アミノ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（メトキシカルボニル）ピリジン１－オキシド（３１１－８）（５２００ｍｇ、約４．６９ｍｍｏｌ、１．０当量）及び$Pd(OH)_2$（２０００ｍｇ、３８重量％）の混合物を６０℃及び５０Ｐｓｉで２０時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣をｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＥＡ％＝０％～６０％）によって精製して、メチル５－（３－（ベンジル（メトキシカルボニル）アミノ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（３１１－９）を得た。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６１６．７．

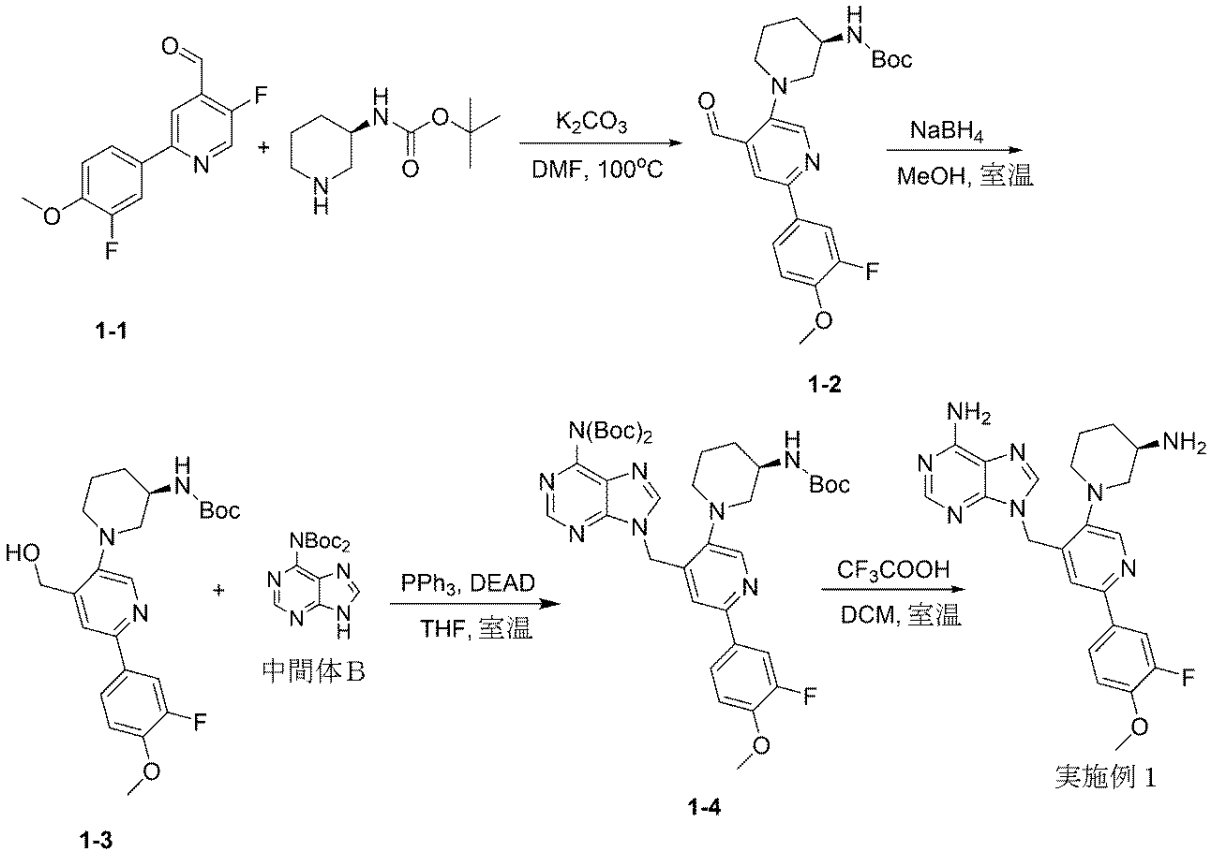
【０４０１】
ＥＡ（４５ｍＬ）中のメチル５－（３－（ベンジル（メトキシカルボニル）アミノ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（３１１－９）（１５００ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＰｄ（ＯＨ）$_2$（１５００ｍｇ、１００重量％）の混合物に、６０℃及び５０Ｐｓｉで１８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣をｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈ（ＥＡ％＝０％～５０％）によって精製して、メチル５－（３－（ベンジル（メトキシカルボニル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（３１１－１０）を得た。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２６．５．

【０４０２】
ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中のメチル５－（３－（ベンジル（メトキシカルボニル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（３１１－１０）（３００ｍｇ、０．５７１ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（２１．７４ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）の溶液に、２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸（０．１１３ｍＬ、１．１４２ｍｍｏｌ）を５５℃で滴下し、反応混合物を５５℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥＡで希釈し、水及び食塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中０％～４０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製して、メチル５－（３－（ベンジル（メトキシカルボニル）アミノ）－２－（（ジフルオロメトキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（中間体３１１－１１）を得た。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５７６．３．

【実施例】

【０４０３】
実施例１：（Ｒ）－９－（（５－（３－アミノピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－アミン

【化７３】



ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の５－フルオロ－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）イソニコチンアルデヒド（中間体１－１）（８００ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－３－イルカルバメート（６４３ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）、及び炭酸カリウム（８８７ｍｇ、６．４２ｍｍｏｌ）の懸濁液を１００℃で２０時間撹拌した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（２０ｍＬ×２）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中０～３０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（６－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－４－ホルミルピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１－２）を得た。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．２４（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９３－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，１Ｈ），３．４２－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，９．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｓ，１０Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝４２９．９．

【０４０４】

ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（６－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－４－ホルムピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１－２）（２６０ｍｇ、０．６０５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム（２２．９ｍｇ、０．６０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をＤＣＭ（３０ｍＬ）に再溶解し、水性条件下でワークアップを行い、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ中１０～５０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（６－（３－

フルオロ－４－メトキシフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１－３）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．２６（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．８８－４．７２（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｄｔ，Ｊ＝９．５，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｑ，Ｊ＝１３．１，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４３１．９．

【０４０５】

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（６－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１－３）（３７０ｍｇ、０．８５７ｍｍｏｌ）、中間体Ｂ（３００ｍｇ、０．８９５ｍｍｏｌ）、及びＰＰｈ$_{3}$（７０４ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＥＡＤ（０．４２５ｍＬ、２．６８ｍｍｏｌ）を０℃で滴下し、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＨ$_{2}$Ｏ（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の１０～５０％ＥｔＯＡｃ、４０分間）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（１－４）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．８８（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９０－５．７２（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．３６（ｓ，１８Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７４９．０．

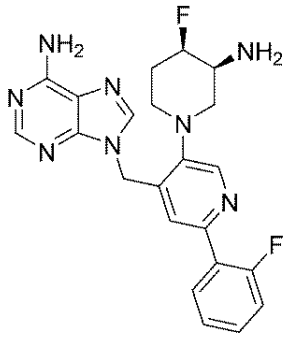
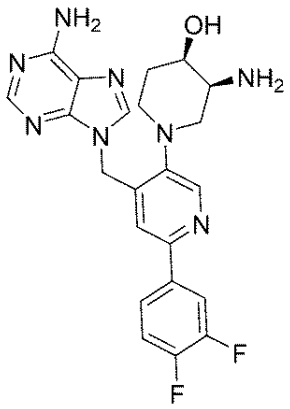
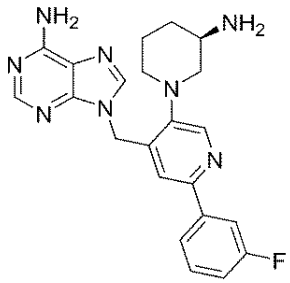
【０４０６】

ＤＣＭ（９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（１－４）（３６０ｍｇ、０．４８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、ＮＨ$_{3}$Ｈ$_{2}$Ｏ％＝０．０５％、ＭＥＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ＝０～９５％、１２分間）によって精製して、（Ｒ）－９－（（５－（３－アミノピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（実施例１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．５９－８．３２（ｍ，３Ｈ），７．６９－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｔｄ，Ｊ＝８．６，１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８５－５．６３（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，３Ｈ），３．６２（ｓ，１Ｈ），３．５６－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．０７（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２２－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，１Ｈ），１．８９（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４４９．１．

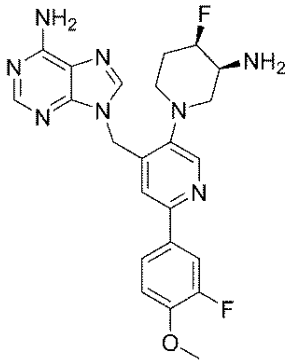
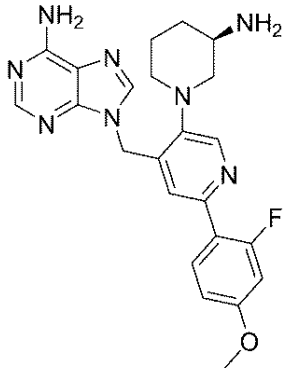
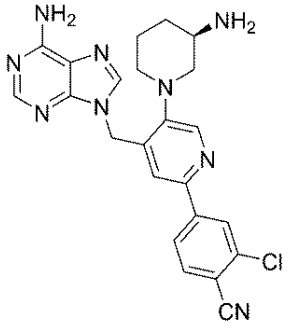
【０４０７】

実施例１に記載される手順と同様の手順に従い、実施例２～２１を調製することができる。

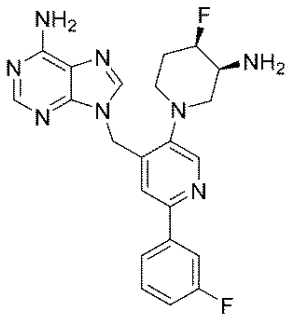
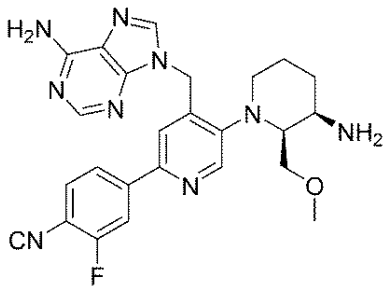
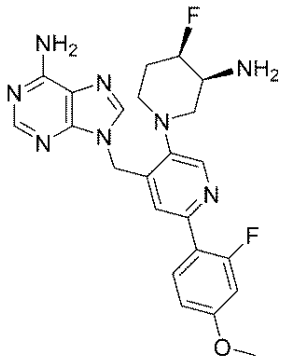
【表４－１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
2		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.85 (td, J=8.03, 1.76 Hz, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.32 (s, 2 H) 7.17 - 7.29 (m, 2 H) 6.97 (s, 1 H) 5.42 - 5.68 (m, 2 H) 4.66 - 4.94 (m, 1 H) 2.86 - 3.19 (m, 4 H) 1.87- 2.23 (m, 2 H) 1.73 (br. s., 1 H). LC -MS: [M+H]+ = 436.9, 437.9.
3		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (ddt, J = 8.2, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.90 (dt, J = 7.4, 3.5 Hz, 1H), 3.25 - 2.98 (m, 4H), 2.89 (ddd, J =11.5, 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.90 (dddd, J = 33.5, 13.2, 6.7, 3.6 Hz, 2H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 453.2, 454.2.
4		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.68– 7.56 (m, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.15 (td, *J* = 8.2, 7.7, 2.3 Hz, 1H), 5.85 – 5.67 (m, 2H), 3.62 (tt, *J* = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.14 (dq, *J* = 10.5, 6.5, 4.5 Hz, 2H), 3.05 (td, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 2.05 (dtt, *J* = 9.5, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 1.90 (ddq, *J* = 13.2, 8.8, 4.0 Hz, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 418.9.

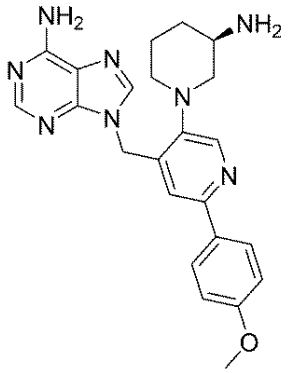
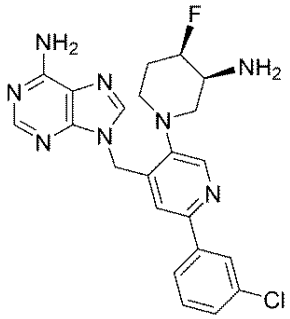
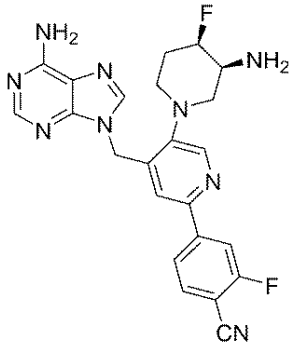
【表４－２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
5		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 12.6, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (ddd,*J* = 8.5, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.79 (dd, *J* = 5.4, 2.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.22 – 3.02 (m, 4H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.20 (ddd, *J* = 15.0, 9.6, 4.9 Hz, 1H), 2.03 (ddd, *J* = 36.1, 14.0, 10.3 Hz, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 466.9, 467.9.
6		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71 (t,*J* = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 13.3, 2.5 Hz, 1H), 5.84 – 5.67 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (dt, *J* = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 3.55– 3.48 (m, 1H), 3.19 – 3.11 (m, 2H), 3.05 (t,*J* = 8.8 Hz, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.91 (ddq,*J* = 13.2, 8.6, 4.3 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 448.9.
7		1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : 8.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.92 – 5.49 (m, 2H), 3.60 (tt, J = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.23 – 2.97 (m, 3H), 2.09 (dddd, J = 41.4, 10.0, 7.1, 3.5 Hz, 2H), 1.92 – 1.62 (m, 2H) LCMS: [M+H]+=459.8

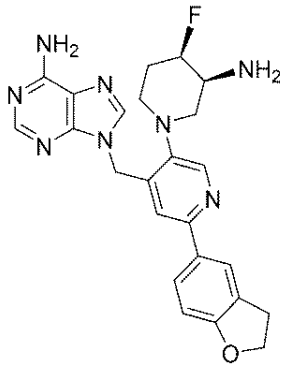
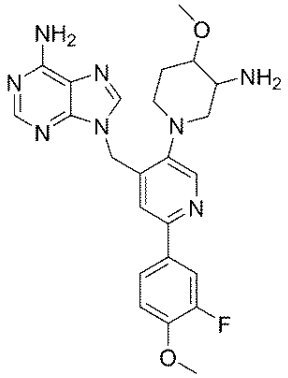
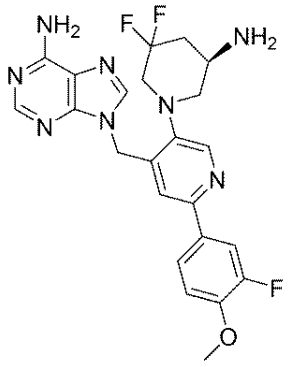
【表４－３】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
8		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.60– 7.50 (m, 2H), 7.43 (td, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (tt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.80 – 4.57 (m, 1H), 3.25 – 3.06 (m, 4H), 3.06 – 2.91 (m, 1H), 2.21 (td, J = 11.0, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 2.04 (ddd, J = 36.2, 14.1, 10.4 Hz, 1H). LC -MS: [M+H]+ = 436.9, 437.9.
9		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 10.8, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.64 – 3.50 (m, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.11 – 2.95 (m, 2H), 2.15 – 1.97 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 1H), 1.57 – 1.39 (m, 1H). LC-MS: [M+H]+ = 487.9, 488.9.
10		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.91 – 6.71 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 4.81 (ddt, J = 49.4, 5.4, 2.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.18 – 2.83 (m, 5H), 2.20 – 1.88 (m, 2H), 1.85 – 1.58 (m, 2H). LC-MS: [M+H]+ = 466.9, 470.9.

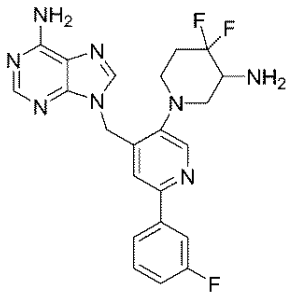
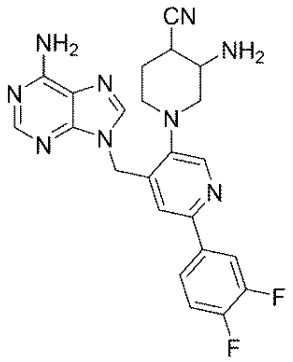
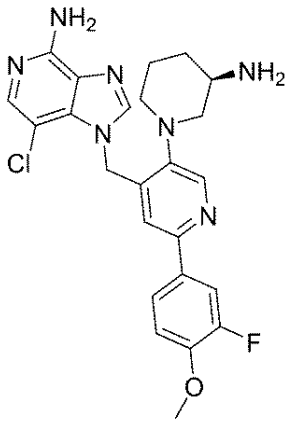
【表４－４】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
11		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.50 (d, J = 26.4 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.14 – 6.93 (m, 2H), 5.93 – 5.62 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (ddd, J = 44.7, 9.9, 3.8 Hz, 2H), 3.22 – 3.01 (m, 3H), 2.22 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.69 (m, 2H). LC-MS: [M+H]+ =430.9
12		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.32– 8.17 (m, 2H), 7.87 (p, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (ddt, J = 5.1, 3.2, 1.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 5.15 – 4.95 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 39.0, 22.1 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 3.04 (dq, J = 12.6, 4.5 Hz, 1H), 2.3 2 – 2.04 (m, 2H). LC -MS: [M+H]+ = 452.9, 453.9.
13		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.6 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.6 (s, 2H), 4.9 4.81 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.21– 3.12 (m, 4H), 3.05 – 3.01 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.14 – 1.88 (m, 1H). LC-MS: [M+H]+ = 461.9, 462.9.

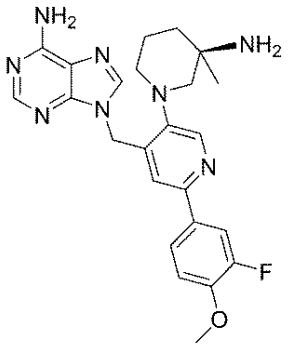
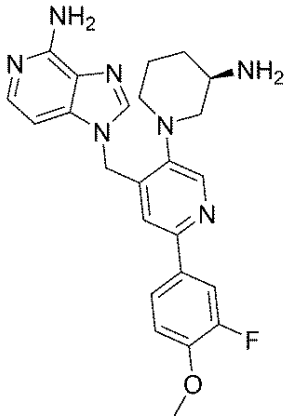
【表４－５】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
14		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.58 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.20 – 3.04 (m, 4H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 1H). LC -MS: [M+H]+ = 460. 9, 461.9.
15		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.5, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.48 (dt, J = 7.1, 3.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.22 – 2.95 (m, 4H), 2.85 (ddd, J = 11.4, 7.4, 3.6 Hz, 1H), 2.06 (ddt, J = 18.0, 7.4, 3.0 Hz, 1H), 1.87– 1.73 (m, 1H). LC-MS: [M+H]+ = 478.9, 479.9.
16		^{1}H NMR (400MHz, DMSO -d_6) δ: 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 13.0, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 2H), 5.50 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.32 – 3.09 (m, 3H), 2.71 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.09 – 1.54 (m, 3H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 1H) LC-MS: [M+H]+ = 485.1

【表４－６】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
17		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.35 (m, 2H), 7.22 – 7.02 (m, 1H), 5.87 – 5.64 (m, 2H), 4.10 (ddt, J = 18.1, 9.6, 4.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 3.32 – 3.26 (m, 2H), 2.57 – 2.37 (m, 2H) LC -MS: [M+H]+ = 454.9
18		^{1}H NMR (400MHz, DMSO -d_6): d 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 1H), 7.49 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.27-3.15 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.86 -2.77 (m, 1H), 2.70 -2.55 (m, 2H), 2.20 -2.02 (m, 3H), 1.95 -1.80 (m, 1H). LC-MS: [M+H]+ = 462.3
19		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.79 – 7.45 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.92 – 5.61 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.12 (dq, J = 14.0, 4.9, 4.0 Hz, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 1H), 2.17 (dt, J = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.81 (m, 1H), 1.72 (d, J = 10.5 Hz, 1H) LC -MS: [M+H]+ = 447.8

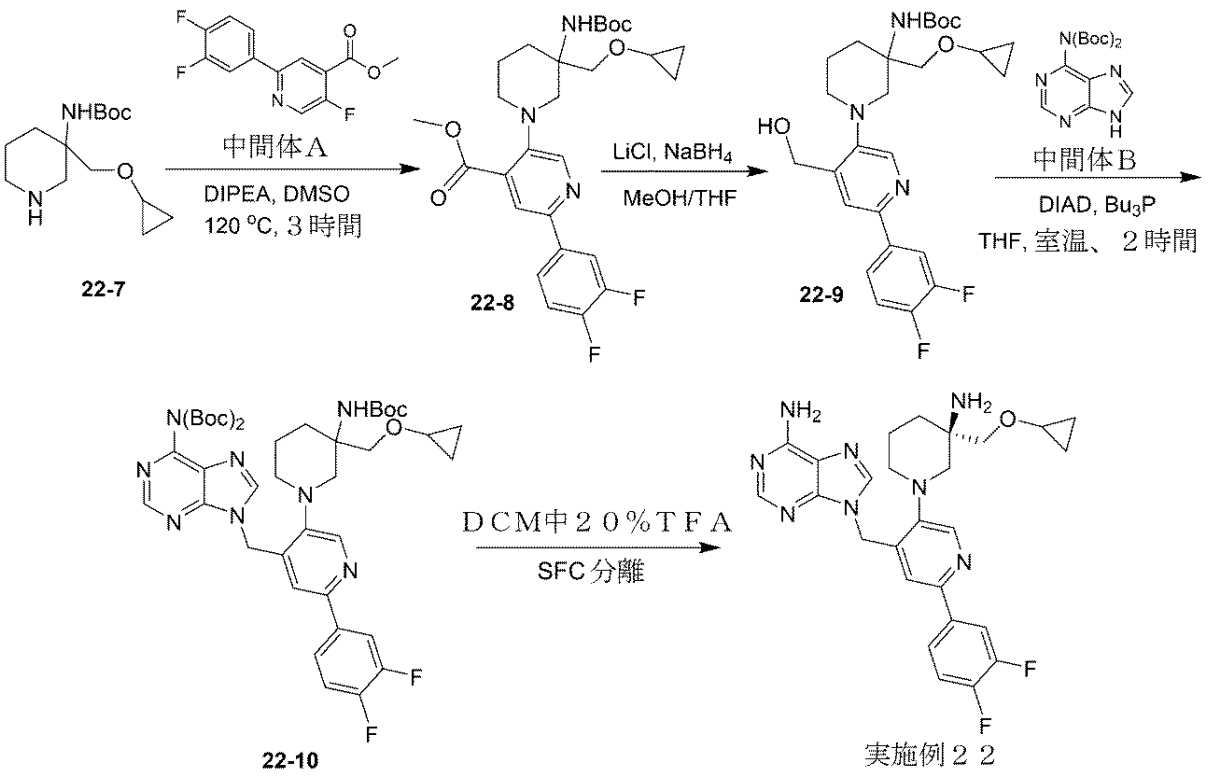
【表４－７】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
20		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 12.6, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.76 (q, *J* = 16.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 2.96 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.98 (t, *J* = 10.9 Hz, 3H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.52 (s, 3H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 462.9.
21		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.66 – 7.41 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.89 – 5.68 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (tt, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 3.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.17 (dt, J = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.90 (qt, J = 9.4, 4.2 Hz, 1H), 1.80 – 1.62 (m, 1H). LC -MS: [M+H]+ = 447.8

【０４０８】

実施例２２：（Ｒ）－９－（（５－（３－アミノ－３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－アミン

【化７４】



ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体２２－７）（３００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）、メチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロイソニコチネート（中間体Ａ）（２９６ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）、及びＤＩＰＥＡ（１．００ｇ、７．７７ｍｍｏｌ、７．０当量）の混合物をN_2下で１２０℃で３時間撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）で１０℃でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３回）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ　Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中２０％ＥｔＯＡｃ）で精製して、メチル５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（２２－８）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ｐｐｍ ８．４８（１Ｈ，ｓ），７．８６（１Ｈ，ｓ），７．８３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．０Ｈｚ），７．６７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．２３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ），５．６３（１Ｈ，ｂｒｓ），３．８０－４．０５（４Ｈ，ｍ），３．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），３．１５－３．３５（３Ｈ，ｍ），２．８０－２．９５（２Ｈ，ｍ），２．３０－２．４５（１Ｈ，ｍ），１．８５－２．００（１Ｈ，ｍ），１．６５－１．７５（１Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．２５－１．４０（１Ｈ，ｍ），０．４０－０．６０（４Ｈ，ｍ）。

【０４０９】

ＴＨＦ／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ、ｖ／ｖ＝１／１）中のメチル５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（２２－８）（３３０ｍｇ、０．６３８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＣｌ（２７０ｍｇ、６．３８ｍｍｏｌ、１０．０当量）、続いて$NaBH_4$（４８０ｍｇ、１２．７５ｍｍｏｌ、２０．０当量）を１５～２０℃で添加した。得られた混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗ｔｅｒｔ－ブチル（３－（シクロ

プロポキシメチル）－１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（２２－９）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ８．４３（１Ｈ，ｓ），７．７５－７．８５（１Ｈ，ｍ），７．６０－７．７０（２Ｈ，ｍ），７．１５－７．２５（１Ｈ，ｍ），４．７９（２Ｈ，ｓ），４．７６（１Ｈ，ｂｒｓ），３．６５－３．８５（３Ｈ，ｍ），３．３５－３．４５（１Ｈ，ｍ），３．２５－３．３５（１Ｈ，ｍ），３．０５－３．１５（１Ｈ，ｍ），２．８０－２．９５（２Ｈ，ｍ），２．０５－２．１５（１Ｈ，ｍ），１．８５－１．９５（１Ｈ，ｍ），１．６５－１．７５（１Ｈ，ｍ），１．５５－１．６０（１Ｈ，ｍ），１．４４（９Ｈ，ｓ），０．４０－０．６０（４Ｈ，ｍ）。

【０４１０】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（シクロプロポキシメチル）－１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（２２－９）（３００ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ、１．０当量）、中間体Ｂ（３１０ｍｇ、０．９１９ｍｍｏｌ、１．５当量）、及びＢｕ$_{3}$Ｐ（３７２ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、ＤＩＡＤ（３７２ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、３．０当量）を０℃で添加した。混合物を２０～３０℃で２時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣をＣｏｍｂｉ Ｆｌａｓｈ（ＰＥ中３０～４０％ＥｔＯＡｃ）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（２２－１０）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ ８．８８（１Ｈ，ｓ），８．５２（１Ｈ，ｓ），８．２５（１Ｈ，ｓ），７．６０－７．７０（１Ｈ，ｍ），７．３５－７．４５（１Ｈ，ｍ），７．１０－７．２５（２Ｈ，ｍ），５．７０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），５．５３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ），５．１９（１Ｈ，ｂｒｓ），３．７５－３．９０（２Ｈ，ｍ），３．４０－３ ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ．５０（１Ｈ，ｍ），３．２５－３．３５（１Ｈ，ｍ），２．９０－３．１０（３Ｈ，ｍ），２．１５－２．３０（１Ｈ，ｍ），１．９０－２．００（１Ｈ，ｍ），１．７０－１．８０（１Ｈ，ｍ），１．５５－１．６５（１Ｈ，ｍ），１．４５（１８Ｈ，ｓ），１．３５（９Ｈ，ｓ），０．４０－０．６０（４Ｈ，ｍ）。

【０４１１】

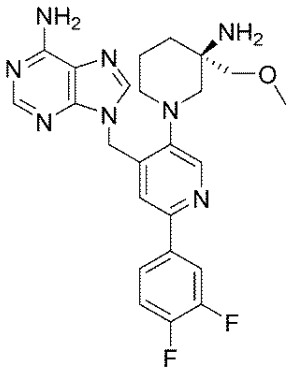
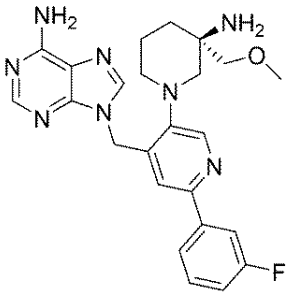
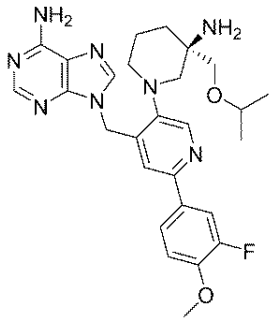
ＤＣＭ（７．５ｍＬ）中２０％ＴＦＡ中のｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（２２－１０）（２７０ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ）の溶液を１５～２０℃で２時間撹拌した。次いで、反応物のｐＨをＮＨ$_{3}$・Ｈ$_{2}$Ｏによって８～９に調整し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（添加剤として０．１％ＮＨ$_{3}$・Ｈ$_{2}$Ｏ）及びＳＦＣにより精製して、（Ｒ）－９－（（５－（３－アミノ－３－（シクロプロポキシメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（実施例２２）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ｐｐｍ ８．５１（１Ｈ，ｓ），８．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），７．７０－７．８０（１Ｈ，ｍ），７．５０－７．６０（１Ｈ，ｍ），７．２５－７．４０（２Ｈ，ｍ），５．６６（２Ｈ，ｓ），３．６０－３．８０（１Ｈ，ｍ），３．４５－３．５５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），２．９０－３．１５（４Ｈ，ｍ），１．５５－２．００（４Ｈ，ｍ），１．２５－１．４０（１Ｈ，ｍ），０．３５－０．６５（４Ｈ，ｍ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５０６．８．

【０４１２】

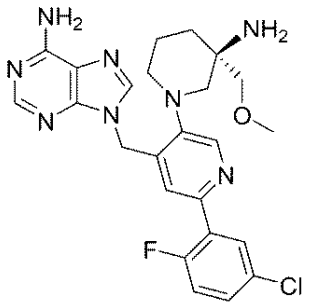
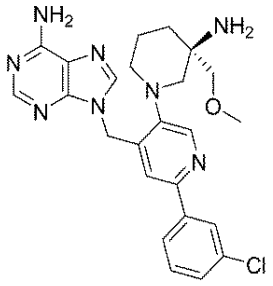
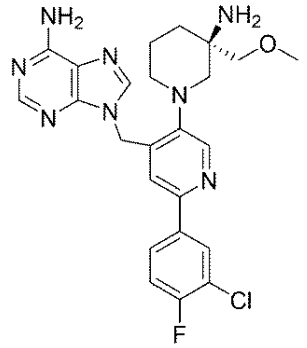
実施例２３～４６は、実施例２２に記載される手順と同様の手順に従い調製することが

できる。

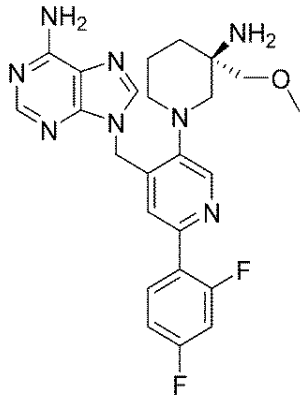
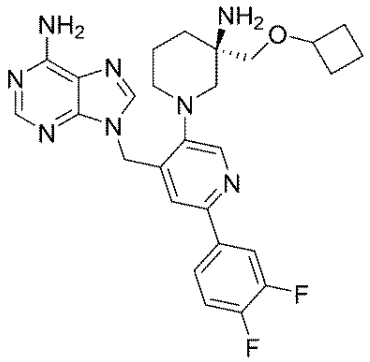
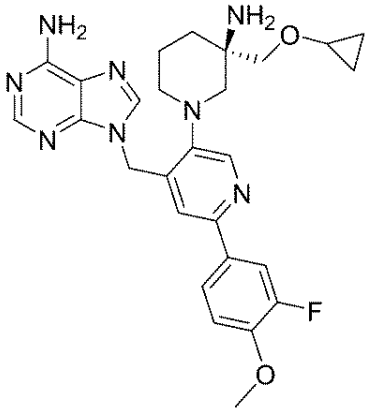
【表５－１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
23		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.76-7.91 (m, 2H), 7.65 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 5.71 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 5.47 (br s, 1H), 3.58 -3.70 (m, 2H), 3.54 (br d, J=12.0 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.93 -3.06 (m, 1H), 2.86 (br s, 2H), 2.28 (br d, J=14.3 Hz, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.75 (br d, J=13.8 Hz, 1H), 1.56 -1.68 (m, 1H), 1.18 -1.39 (m, 3H), 0.80 -0.95 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 480.9.
24		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.40-1.82 (4H, m), 2.68-3.05 (4H, m), 3.20 (1H, t), 3.26 (3H, s), 3.42 (1H, d), 5.56 (3H, t), 7.01 (1H, t), 7.15 (1H, s), 7.25 -7.44 (2H, m), 8.12 (2H, d), 8.38 (1H, s). LC -MS: $[M+H]^+$ =463.1.
25		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 12.8, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dt, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74– 3.53 (m, 2H), 3.14 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.10 – 2.93 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.00 – 1.74 (m, 2H), 1.73 – 1.48 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 520.8, 521.8.

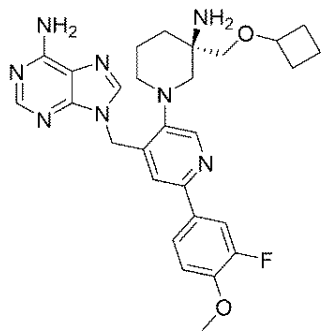
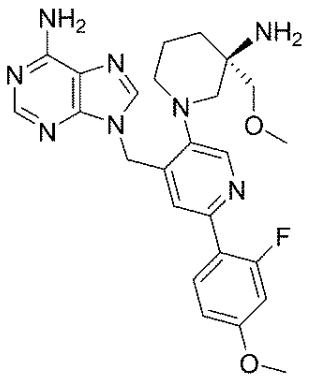
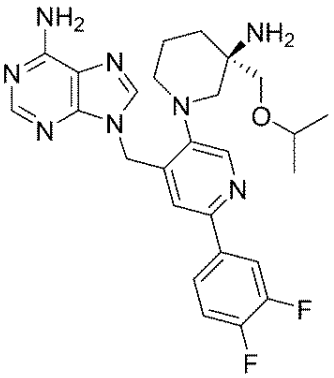
【表５－２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
26		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO -d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.7, 4.1, 2.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 3H), 7.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.63 – 5.47 (m, 2H), 3.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.08 – 2.93 (m, 3H), 2.75 (d,J = 11.3 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.61 (td, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 1.40 (dt, J = 12.6, 5.2 Hz, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 496.8, 497.8.
27		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO -d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 2H), 7.32 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 5.61– 5.42 (m, 2H), 3.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.04 – 2.86 (m, 3H), 2.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.92 – 1.52 (m, 5H), 1.37 (ddt, J = 10.6, 8.0, 3.9 Hz, 1H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 478.9, 479.9.
28		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.22-8.27 (m, 2H), 7.96 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.57 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 3.36-3.39 (m, 4H), 3.04 -3.16 (m, 2H), 2.86-3.04 (m, 2H), 1.75 -1.93 (m, 2H), 1.50-1.73 (m, 2H). LC -MS: $[M+H]^+$ =496.8.

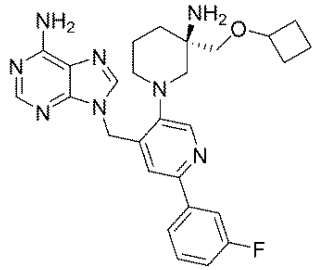
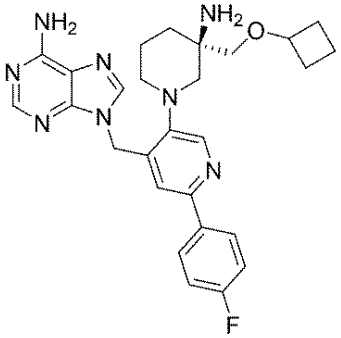
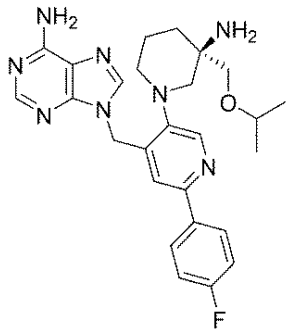
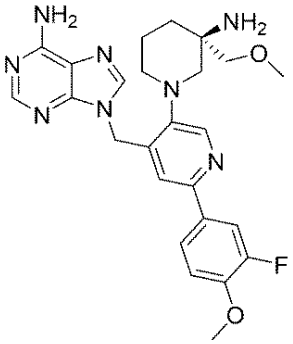
【表５－３】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
29		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (td, J=8.8, 6.7 Hz, 1H), 6.96 (td, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J=11.3, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.48-5.65 (m, 2H), 3.53 -3.61 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.29-3.35 (m, 1H), 2.91-3.09 (m, 4H), 1.88 -2.01 (m, 2H), 1.63 (br s, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =480.9.
30		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 -7.72 (m, 1H), 7.54 -7.52 (m, 2H), 7.33 -7.26 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 3.98 -3.94 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 3.32 (d, *J* = 6.Hz, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 3H), 1.93 –1.50 (m, 8H). LC-MS: $[M+H]^+$ =520.7.
31		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO -d_6) δ ppm 8.44 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.66 (1H, dd, *J* = 13.2, 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.30 (2H, brs), 7.15-7.25 (2H, m), 5.45-5.60 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.53 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.20 -3.35 (2H, m), 2.85 -2.95 (3H, m), 2.68 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 1.25 -1.85 (6H, m), 0.25 -0.50 (4H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ =519.1.

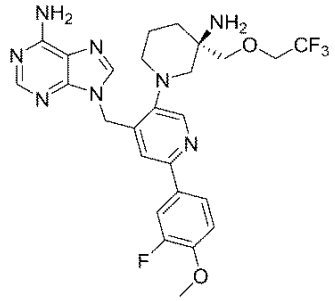
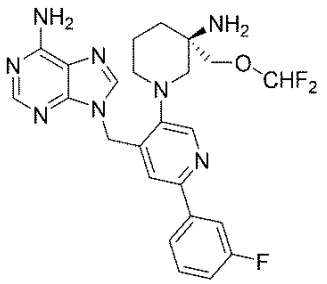
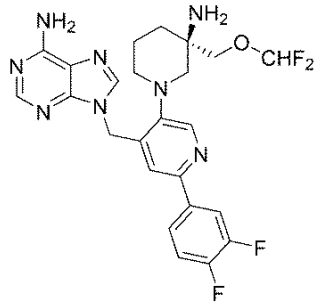
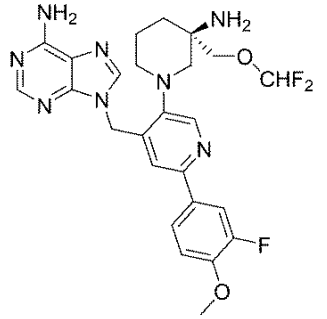
【表５－４】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
32		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 2.0, 12.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 -6.97 (m, 1H), 5.59-5.50 (m, 2H), 3.86 -3.79 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 8.8 Hz), 3.04 -3.01 (m, 1H), 2.95 -2.86 (m, 2H), 2.75 -2.72 (m, 1H), 2.09 -2.00 (m, 2H), 1.84 -1.74 (m, 3H), 1.68 -1.16 (m, 5H). LC-MS: $[M+H]^+$ =533.2.
33		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO -d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.90 – 6.75 (m, 3H), 5.61 – 5.43 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.98 (t, *J* = 11.8 Hz, 3H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.60 (ddd, *J* = 13.0, 8.6, 4.3 Hz, 1H), 1.39 (ddd, *J* = 12.3, 7.4, 4.4 Hz, 1H).LC-MS: $[M+H]^+$ = 492.9, 493.9.
34		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO -d_6) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 12.2, 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dt, *J* = 10.8, 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 5.64 – 5.38 (m, 2H), 3.60– 3.41 (m, 2H), 3.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.08 – 2.85 (m, 3H), 2.70 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (ddd, *J* = 13.0, 8.7, 4.2 Hz, 1H), 1.46 – 1.31 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 508.9, 509.9.

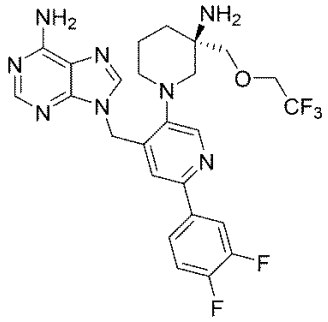
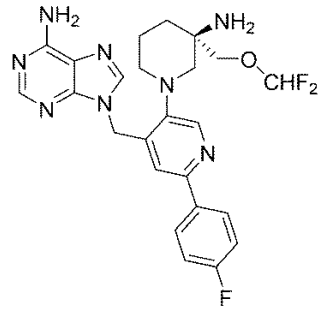
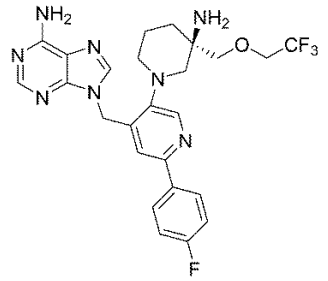
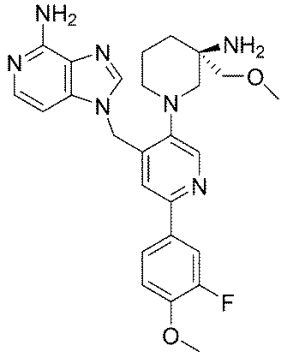
【表５－５】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
35		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.73-2.05 (7H, m), 2.84 -2.90 (1H, m), 3.03 -3.07 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H,s), 5.49-5.59 (2H, m), 7.01 (1H, t,*J* = 8.4 Hz), 7.21 (1H, s), 7.38 (1H, d,*J* = 8.4 Hz), 7.48 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.38 (1H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 503.3.
36		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 6.8Hz, 2H), 5.69 (dd, *J1*=13.2Hz, *J2*=15.2Hz, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.58 (br, 1H), 3.25 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 3.13 -2.97 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.97 – 1.75 (m, 4H), 1.72 – 1.45 (m, 4H). LC-MS: $[M+H]^+$ =503.2.
37		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.86 – 7.70 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.78 – 3.55 (m, 2H), 3.41 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 3.11 – 2.86 (m, 3H), 2.01 – 1.77 (m, 2H), 1.71 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 2H), 1.17 (dd, *J* = 18.3, 6.0 Hz, 6H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 490.9, 491.9.
38		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.46-1.85 (4H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.20 (1H, t), 3.26 (3H, s), 3.46 (1H, d), 3.78 (3H, s), 5.53 (3H, s), 7.00 (1H, t), 7.09 (1H, s), 7.33-7.46 (2H, m), 8.12 (2H, d), 8.34 (1H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 493.1.

【表５－６】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
39		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 12.8, 2.2 Hz, 1H), 7.52– 7.39 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.02 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.10 – 2.86 (m, 3H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.50 (m, 3H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 560.8, 561.8.
40		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm1.60-1.92 (4H, m), 2.94 -3.14 (4H, m), 3.84 -4.04(2H, dd), 5.66 (2H, s), 6.46 (1H, t), 7.07-7.11 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.37-7.54 (3H, m), 8.23(2H, d), 8.50 (1H, s). LC -MS: [M+H]+ = 499.1.
41		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.657.60 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.54-6.17 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.90 -2.84 (m, 3H), 1.80 -1.48 (m, 4H). LC -MS: [M+H]+ =517.2 .
42		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.58-1.90 (4H, m), 2.98-3.14 (4H, m), 3.84-4.05(5H, m), 5.65 (2H, s), 6.46 (1H, t), 7.11 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.55 (2H, q), 8.23(2H, d), 8.46 (1H, s). LC-MS: [M+H]+ =529.1.

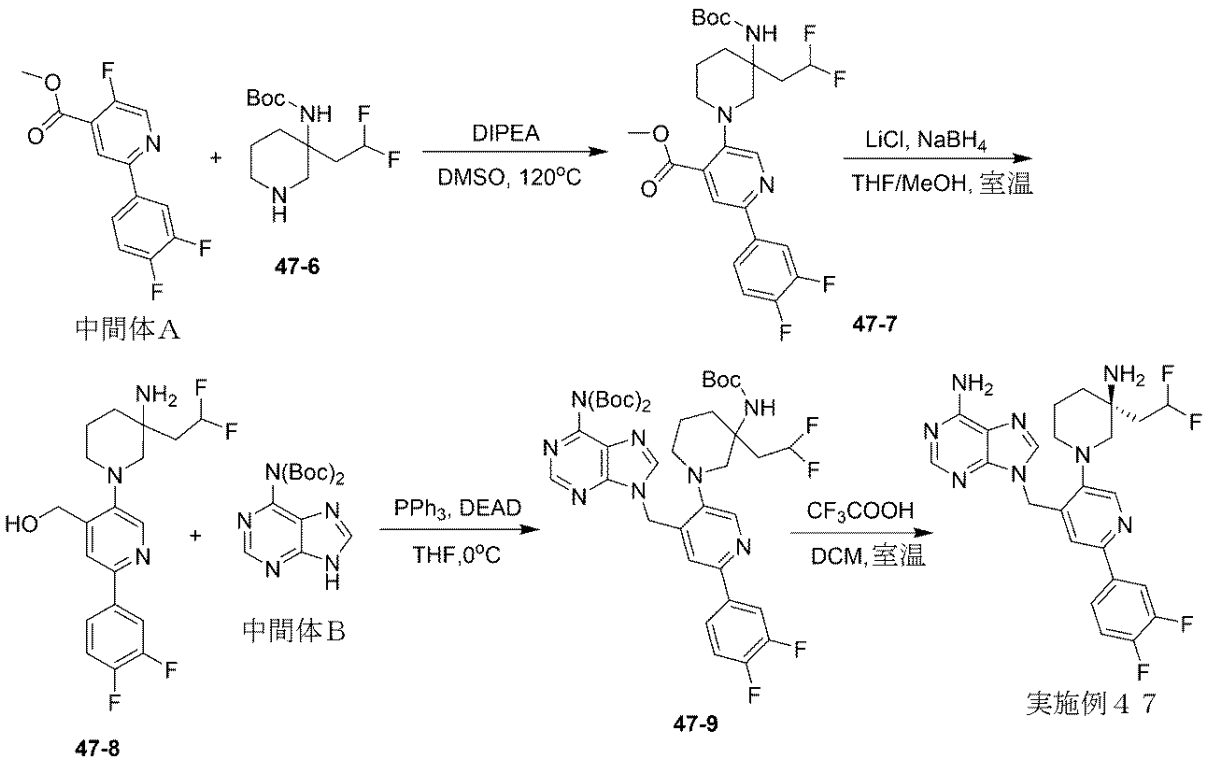
【表５－７】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
43		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.4Hz, 2H), 7.75 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (ddt, J = 8.2, 4.0, 1.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.02 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.11– 2.83 (m, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.86 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 1H). LC -MS: [M+H]+ = 548.8, 549.8.
44		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.59-1.94 (4H, m), 2.95 -3.15 (4H, m), 3.85 -4.05(2H, dd), 5.66 (2H, s), 6.46 (1H, t), 7.10-7.15 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.73-7.76 (2H, m), 8.23(2H, d), 8.49 (1H, s). LC -MS: [M+H]+ =499.1 .
45		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.82 – 7.70 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 5.67 (s, 2H), 4.03 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.09 – 2.85 (m, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.86 – 1.51 (m, 3H). LC -MS: [M+H]+ = 530.8, 531.8.
46		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.34 (s ,1H), 8.12 (d ,2H), 7.46 -7.33 (m ,2H), 7.09 (s ,1H), 7.00 (t ,1H), 5.53 (s ,3H), 3.78 (s ,3H), 3.46 (d ,1H), 3.26 (s, 3H), 3.20 (t ,1H), 3.00 -2.80 (m ,4H), 1.85 -1.46 (m, 4H). LC-MS: [M+H]+ =493.1.

【０４１３】

実施例４７：（Ｓ）－９－（（５－（３－アミノ－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－アミン

【化７５】



【０４１４】

ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）中のメチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロイソニコチネート（中間体Ａ）（１．３５ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体４７－６）（１．３ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２０ｍＬ）を室温で添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中０％～３０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、メチル５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（４７－７）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１２．０．

【０４１５】

ＴＨＦ（３０ｍＬ）及びメタノール（３０ｍＬ）中のメチル５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（４７－７）（１．２ｇ、２．３４６ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化リチウム（１．９７ｇ、４６．９ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロホウ酸ナトリウム（１．７８ｇ、４６．９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で５時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ヘキサン中１０％～５０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロエチル）－１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（４７－８）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４８４．２．

【０４１６】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロエチル）－１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（４７－８）（８６５ｍｇ、１．７８９ｍｍｏｌ）、中間体Ｂ（６００ｍｇ、１．７８９ｍｍｏｌ）、及びトリフェニルホスフィン（９３９ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＥＡＤ（０．５６７ｍＬ、３．５８ｍｍｏｌ）を０℃で滴下し、反応混合物をN_2雰囲気下で０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（１０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（５－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（４７－９）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝８０１．１．

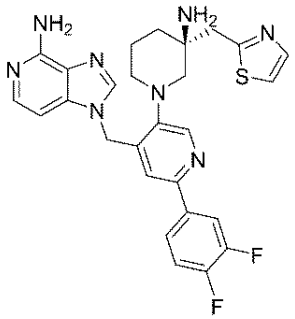
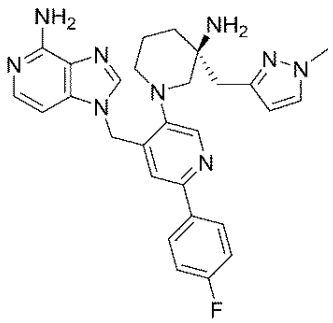
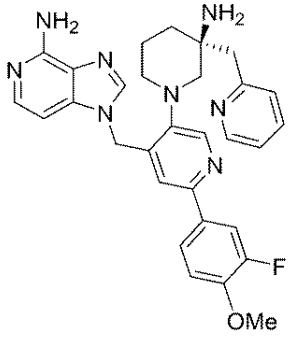
【０４１７】

ＤＣＭ（１８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（４７－９）（７００ｍｇ、０．８７５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（６ｍＬ）を添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、NH_3H_2O％＝０．０５％、ＭＥＣＮ／H_2O＝０～９５％、１２分間）によって精製して、純粋なラセミ生成物を得た。ラセミ生成物をＳＦＣにより単離し、（Ｓ）－９－（（５－（３－アミノ－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（実施例４７）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．４９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．２，７．８，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３４－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．３８－６．０２（ｍ，１Ｈ），５．７３－５．５２（ｍ，２Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，３Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｑ，Ｊ＝１８．５，１８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｓ，１Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝２８．９Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０１．３．

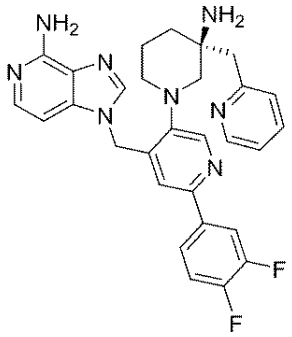
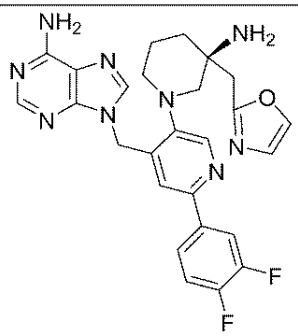
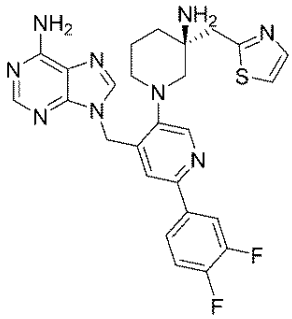
【０４１８】

実施例４７に記載される手順と同様の手順に従い、対応する中間体から、実施例４８～７７を調製することができる。

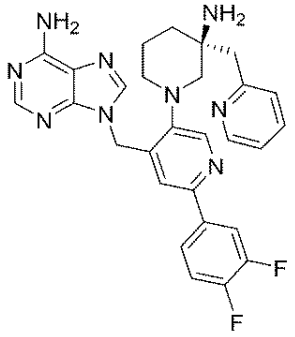
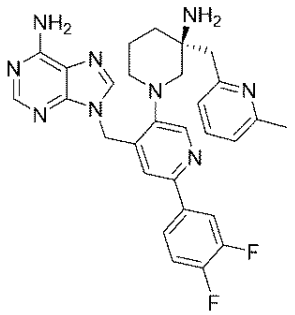
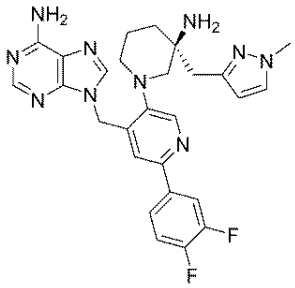
【表６－１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
48		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ: 8.47-8.58(m, 1H), 8.26(s, 1H), 7.76(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.68(d, J=6.0 Hz, 2H), 7.48(d, J=3.5 Hz, 1H), 7.38-7.46(m, 1H), 7.24(dt, J=10.3, 8.5 Hz, 1H), 6.69(d, J=6.0 Hz, 1H), 5.64-5.77(m, 2H), 3.25-3.42(m, 4H), 3.13(br d, J=11.0 Hz, 1H), 2.93-3.05(m, 3H), 1.86-1.99(m, 2H), 1.65-1.77(m, 1H), 1.52-1.64(m, 1H)。 LC-MS: [M+H]+ =533.1.
49		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.69(q, J=4.1, 2.3 Hz, 3H), 7.50(d, J=2.1 Hz, 1H), 7.21 - 6.94(m, 3H), 6.69(d, J=6.1 Hz, 1H), 6.16(d, J=2.2 Hz, 1H), 5.70(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.07(dd, J=11.7, 6.3 Hz, 2H), 2.91(d, J=21.9 Hz, 4H), 1.92(dtq, J=29.4, 10.3, 5.0, 4.6 Hz, 2H), 1.63(dtd, J=29.5, 13.2, 4.8 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H]+ = 512.1, 513.0.
50		^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51(d, J=4.4 Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.76(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.68(d, J=6.0 Hz, 1H), 7.49(dd, J=12.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.35(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.29(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.06(t, J=8.4 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.68(d, J=6.0 Hz, 1H), 5.68(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.13-3.00(m, 4H), 2.97-2.85(m, 2H), 2.00-1.80(m, 2H), 1.72-1.52(m, 2H)。 LC-MS: [M+H]+ =539.3.

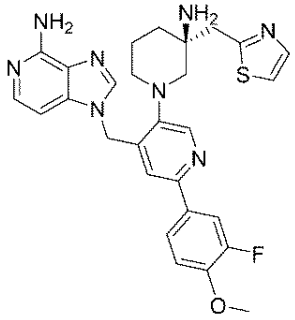
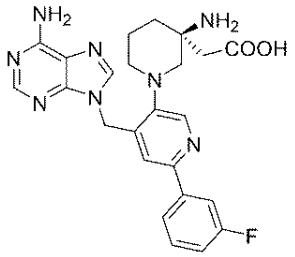
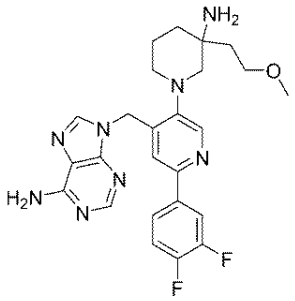
【表６－２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
51		^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55-8.46(m, 2H), 8.24(s, 1H), 7.76(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.71-7.63(m, 2H), 7.47-7.40(m, 1H), 7.36(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.31-7.21(m, 2H), 7.07(s, 1H), 6.67(d, J=6.0 Hz, 1H), 5.69(s, 2H), 3.16-3.02(m, 4H), 2.95-2.88(m, 2H), 2.02-1.81(m, 2H), 1.71-1.54(m, 2H)。LC-MS: [M+H]+ =527.2 [M+H]+.
52		^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.97 - 7.80(m, 1H), 7.61(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.43(m, 1H), 7.31(d, J=14.8 Hz, 3H), 7.13(s, 1H), 5.71 - 5.44(m, 2H), 3.13 - 2.82(m, 6H), 2.06 - 1.63(m, 4H), 1.65 - 1.40(m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 518.2, 519.2.
53		^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.90-7.84(m, 1H), 7.71(d, J=3.2 Hz, 1H), 7.63-7.55(m, 2H), 7.51-7.44(m, 1H), 7.30(d, J=10.8 Hz, 2H), 5.61-5.59(m, 2H), 3.31(m, 2H), 3.18(d, J=14.4 Hz, 1H), 2.95-2.82(m, 4H), 1.85-1.70(m, 2H), 1.58-1.48(m, 1H), 1.46-1.39(m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =534.1.

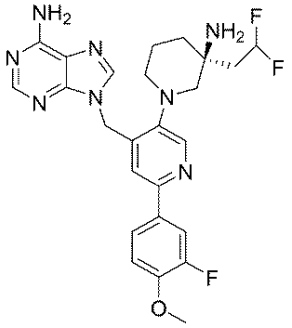
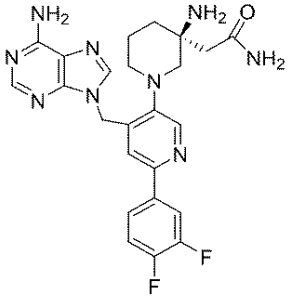
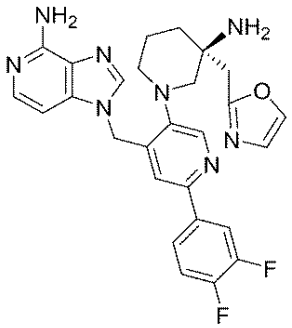
【表６－３】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
54		^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47(d, J=3.6 Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.88-7.81(m, 1H), 7.66(dt, J=2.0 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.61-7.55(m, 1H), 7.50-7.41(m, 1H), 7.33(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 7.21-7.16(m, 2H), 5.55(q, J=16.4 Hz, 2H), 3.01-2.75(m, 6H), 2.05(brs, 2H), 1.85-1.70(m, 2H), 1.55-1.43(m, 1H), 1.42-1.30(m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =528.2.
55		^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.81-7.74(m, 2H), 7.61(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.59(d, J=6.0 Hz, 1H), 7.54(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.25-7.16(m, 2H), 7.13-7.05(m, 2H), 6.54(d, J=6.0 Hz, 1H), 6.19(s, 2H), 5.54(s, 2H), 3.53-3.45(m, 1H), 3.18-3.09(m, 1H), 3.04-2.99(m, 1H), 2.98-2.89(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.34-2.16(m, 3H), 2.15-2.04(m, 1H), 1.81-1.72(m, 1H), 1.70-1.63(m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =509.3.
56		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49(s, 1H), 8.23(d, J=3.8 Hz, 2H), 7.74(ddd, J=12.1, 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.51(dd, J=14.3, 4.2 Hz, 2H), 7.29(d, J=10.3 Hz, 2H), 6.17(d, J=2.2 Hz, 1H), 5.74 - 5.56(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.03(d, J=11.2 Hz, 2H), 2.88(d, J=26.8 Hz, 4H), 2.00 - 1.74(m, 2H), 1.62(q, J=5.8, 5.4 Hz, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 531.0, 532.0.

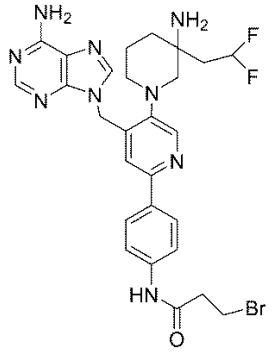
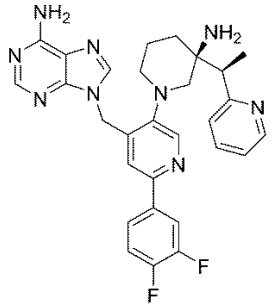
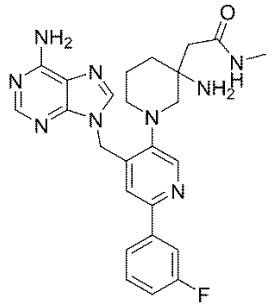
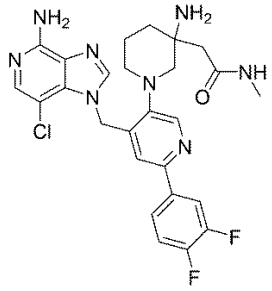
【表６－４】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
57		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.39(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.72(d, J=3.2 Hz, 1H), 7.66(d, J=6 Hz, 1H), 7.50-7.49(m, 2H), 7.31(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.96(t, J=7.6 Hz, 2H), 6.67(d, J=6.0 Hz, 1H), 5.72-5.59(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.40-3.20(m, 2H), 3.05(d, J=11.2 Hz, 1H), 2.95-2.85(m, 3H), 1.95-1.76(m, 2H), 1.70-1.60(m, 1H), 1.55-1.45(m, 1H)。LC-MS: [M+H]+ =545.2
58		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50(s, 1 H), 8.32(s, 1 H), 8.23(s, 1 H), 7.52-7.47(m, 2 H), 7.42-7.36(m, 1H), 7.20(s, 1 H), 7.11-7.07(m, 1H), 5.72-5.63(m, 2 H), 3.15-2.94(m, 4 H), 2.56-2.47(m, 2 H), 1.96-1.64(m, 4 H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =477.1.
60		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ: 8.51(s, 1H), 8.24(d, J=4.0 Hz, 2H), 7.76(ddd, J=12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.47(m, 1H), 7.39 - 7.16(m, 2H), 5.89 - 5.55(m, 2H), 3.60(td, J=6.4, 2.3 Hz, 2H), 3.35(s, 3H), 2.97(dp, J=24.6, 11.2 Hz, 4H), 2.04 - 1.71(m, 4H), 1.65(d, J=7.3 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H]+ = 495.2

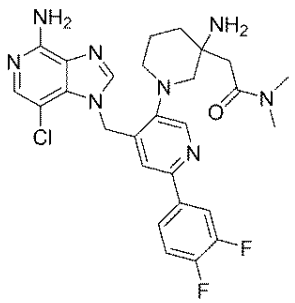
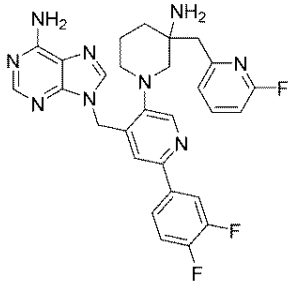
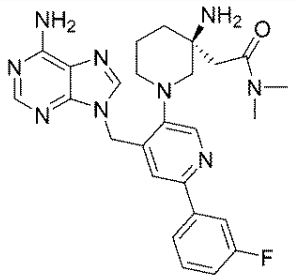
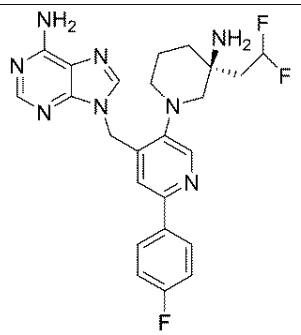
【表６－５】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
61		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.46(d, J=2.5 Hz, 1H), 8.32 - 8.16(m, 2H), 7.58(dt, J=12.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.42(m, 1H), 7.25(s, 1H), 7.20 - 6.97(m, 1H), 6.41 - 6.00(m, 1H), 5.83 - 5.51(m, 2H), 3.90(d, J=1.4 Hz, 3H), 3.07 - 2.80(m, 4H), 2.33 - 1.99(m, 2H), 1.93(s, 1H), 1.82 - 1.55(m, 3H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 512.8, 513.8.
62		^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.52(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.66-7.77(m, 2H), 7.48(br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 5.76(br s, 2H), 5.47-5.58(m, 2H), 2.92-3.12(m, 4H), 2.42-2.49(m, 1H), 2.15(d, J=4.3 Hz, 1H), 1.59-1.79(m, 4H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ =493.8.
63		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.74 - 7.64(m, 2H), 7.45(ddt, J=8.3, 4.0, 1.7 Hz, 1H), 7.27(dt, J=10.6, 8.4 Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.07(s, 1H), 6.70(d, J=6.0 Hz, 1H), 5.80 - 5.60(m, 2H), 3.24 - 3.04(m, 4H), 3.04 - 2.99(m, 2H), 2.01 - 1.88(m, 2H), 1.68(dp, J=28.2, 7.3, 6.5 Hz, 2H)。 LC-MS: [M+H]+ = 517.2, 518.2.

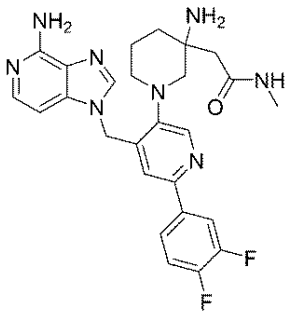
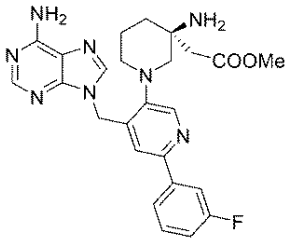
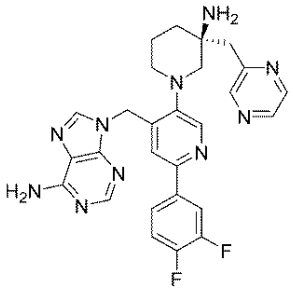
【表６－６】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
64		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55-8.61(m, 1H), 8.52(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.74-7.80(m, 2H), 7.66-7.73(m, 2H), 7.39(s, 1H), 6.21-6.53(m, 1H), 5.85(br d, J=12.5 Hz, 2H), 3.73(t, J=6.4 Hz, 2H), 3.42(s, 2H), 3.01(t, J=6.4 Hz, 2H), 2.42-2.62(m, 2H), 1.94-2.18(m, 4H), 1.35-1.41(m, 2H)。LC-MS: [M+H]+ =613.9.
65		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.62 - 8.40(m, 2H), 8.25(s, 2H), 7.77(q, J=7.7 Hz, 2H), 7.56(q, J=3.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.14(m, 4H), 5.82 - 5.55(m, 2H), 3.18 - 3.08(m, 2H), 3.00(dd, J=11.9, 6.2 Hz, 2H), 2.87(t, J=10.4 Hz, 1H), 1.88(t, J=9.8 Hz, 1H), 1.80 - 1.65(m, 1H), 1.55(td, J=12.3, 10.9, 4.5 Hz, 1H), 1.34(t, J=11.2 Hz, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 542.0, 543.0.
66		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.49(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.54-7.49(m, 2H), 7.43-7.37(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.11-7.07(m, 1H), 5.72-5.63(m, 2H), 3.10-2.94(m, 4H), 2.72(s, 3H), 2.49(s, 2H), 1.90-1.66(m, 4H)。LC-MS: [M+H]+ = 490.2
67		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ: 8.49(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.73 - 7.55(m, 2H), 7.38(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.26(dt, J=10.4, 8.4 Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 5.95(s, 2H), 3.19 - 2.99(m, 4H), 2.74(s, 3H), 2.55(q, J=14.9 Hz, 2H), 1.93(d, J=39.7 Hz, 2H), 1.70(s, 2H)。LC-MS: [M+H]+ = 540.8

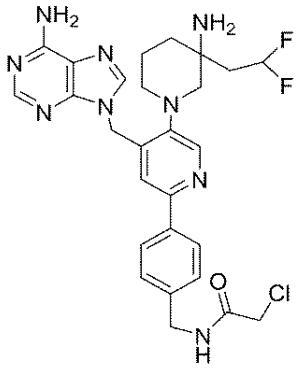
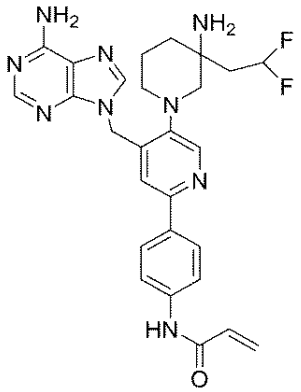
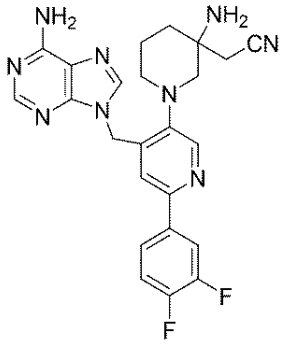
【表６－７】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
68		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48(d, J=6.1 Hz, 1H), 8.32(d, J=6.1 Hz, 1H), 7.63(h, J=6.6 Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 7.26(q, J=8.4 Hz, 1H), 6.79(d, J=6.2 Hz, 1H), 5.90(d, J=6.5 Hz, 2H), 3.07(dd, J=14.0, 7.4 Hz, 7H), 2.96 - 2.75(m, 4H), 2.61(dd, J=16.5, 6.4 Hz, 1H), 1.94(d, J=25.0 Hz, 2H), 1.74(s, 2H)。LC-MS: [M+H]+ = 554.8, 556.7.
69		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.86(q, J=8.0 Hz, 1H), 7.76-7.65(m, 1H), 7.54-7.46(m, 1H), 7.30-7.20(m, 3H), 6.90(dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 5.76-5.58(m, 2H), 3.09-2.86(m, 6H), 1.96-1.76(m, 2H), 1.72-1.51(m, 2H)。LC-MS: [M+H]+ =546.4.
70		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.38(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.31-7.26(m, 1H), 7.14(s, 1H), 7.00-6.96(m, 1H), 5.54-5.51(m, 2H), 3.09-2.92(m, 6H), 2.88-2.78(m, 4H), 2.67-2.60(m, 1H), 2.52-2.48(m, 1H), 1.88-1.57(m, 4H)。LC-MS: [M+H]+ =504.2.
71		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49(s, 1H), 8.24(t, J=3.0 Hz, 2H), 7.78(dt, J=8.4, 4.3 Hz, 2H), 7.25(s, 1H), 7.15(t, J=8.5 Hz, 2H), 6.22(tt, J=56.3, 4.7 Hz, 1H), 5.93 - 5.53(m, 2H), 3.13 - 2.79(m, 4H), 2.34 - 1.86(m, 3H), 1.86 - 1.54(m, 3H)。LC-MS: [M+H]+ = 482.9, 483.9.

【表６－８】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
72		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.76 - 7.63(m, 2H), 7.44(ddt, J=8.3, 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.27(dt, J=10.5, 8.5 Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.66(d, J=6.0 Hz, 1H), 5.71(s, 2H), 3.21 - 2.91(m, 4H), 2.74(s, 3H), 2.55(s, 2H), 1.97(d, J=11.2 Hz, 1H), 1.88(d, J=5.2 Hz, 1H), 1.72(d, J=4.7 Hz, 2H)。LC-MS: [M+H]+ = 506.9, 507.9.
73		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.37(s, 1 H), 8.13(s, 1 H), 8.10(s, 1 H), 7.44-7.39(m, 2 H), 7.31-7.26(m, 1H), 7.18(s, 1 H), 7.00-6.96(m, 1H), 5.60-5.49(m, 2 H), 3.57(s, 3 H), 2.98-2.86(m, 4 H), 2.56-2.45(m, 2 H), 1.82-1.56(m, 4 H)。LC-MS: [M+H]+ =491.2.
74		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.68 - 8.56(m, 2H), 8.56 - 8.43(m, 2H), 8.24(d, J=3.5 Hz, 2H), 7.76(ddd, J=12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.54(ddt, J=8.2, 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.17(m, 2H), 5.82 - 5.51(m, 2H), 3.21 - 3.05(m, 3H), 2.97(t, J=8.5 Hz, 3H), 1.88(d, J=9.1 Hz, 2H), 1.70(dt, J=13.8, 6.5 Hz, 1H), 1.61(q, J=7.6, 6.4 Hz, 1H)。LC-MS: [M+H]+ = 529.2, 530.2.

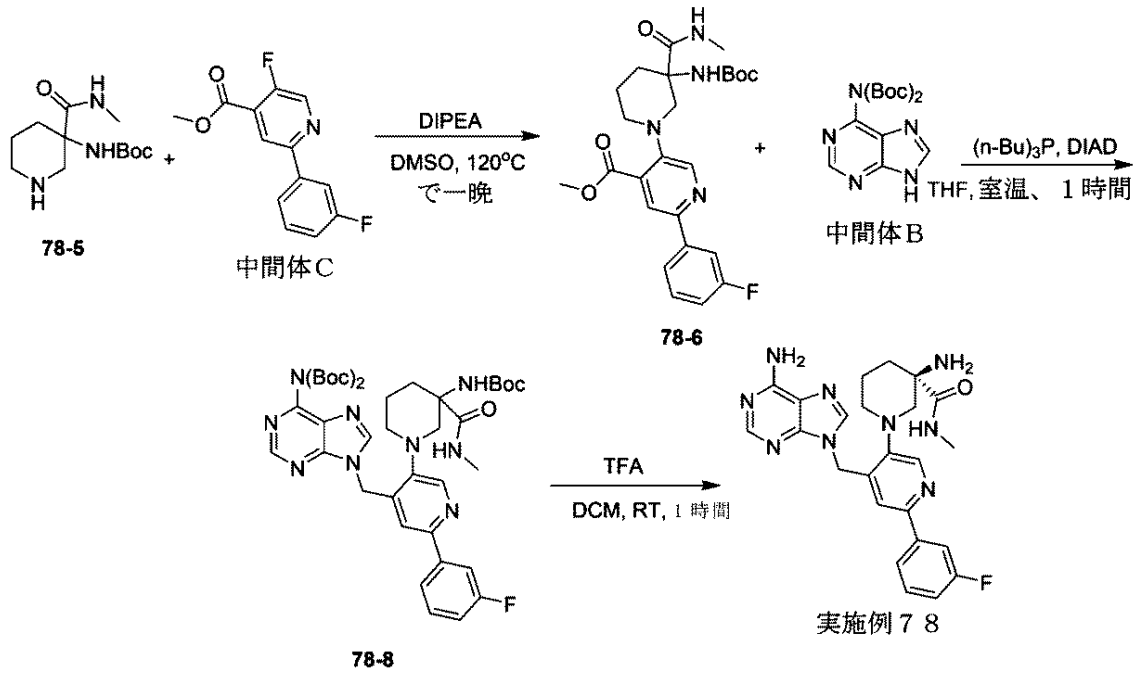
【表６－９】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
75		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.79(br d, J=8.0 Hz, 2H), 7.47(s, 1H), 7.39(br d, J=8.0 Hz, 2H), 6.20-6.53(m, 1H), 5.65(br d, J=3.0 Hz, 2H), 4.46(s, 2H), 4.11(s, 2H), 3.06(br s, 2H), 2.98(br s, 2H), 2.40-2.54(m, 2H), 1.87-2.03(m, 4H)。LC-MS: [M+H]+ =570.0.
76		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55-8.59(m, 1H), 8.47-8.51(m, 1H), 8.36(s, 1H), 7.73-7.81(m, 4H), 7.37(s, 1H), 6.42-6.48(m, 1H), 6.41(d, J=2.5 Hz, 1H), 6.21-6.39(m, 1H), 5.77-5.84(m, 3H), 3.40(br d, J=4.3 Hz, 2H), 3.12-3.22(m, 1H), 3.01-3.09(m, 1H), 2.43-2.60(m, 2H), 2.04(br d, J=11.0 Hz, 4H) LC-MS: [M+H]+ =534.0.
77		^{1}H NMR(CD_3OD) δ:8.55(s, 1H), 8.28(d, J=20.9 Hz, 2H), 7.80(t, J=10.0 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.45 - 7.23(m, 2H), 5.66(s, 2H), 3.22(t, J=9.4 Hz, 2H), 3.08 - 2.86(m, 4H), 2.23(s, 2H), 1.90(d, J=8.8 Hz, 4H) LC-MS: [M+H]+ = 475.8

【０４１９】

実施例７８：（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルピペリジン－３－カルボキサミド

【化７６】



【０４２０】

ＤＭＳＯ（４ｍＬ）中のメチルｔｅｒｔ－ブチル３－（メチルカルバモイル）ピペリジン－３－イルカルバメート（中間体７８－５）（２００ｍｇ、０．７７７ｍｍｏｌ）、メチル５－フルオロ－２－（３－フルオロフェニル）イソニコチネート（中間体Ｃ）（１６１ｍｇ、０．６４８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（４ｍＬ）を室温で添加し、反応混合物を１２０℃で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中０％～３０％のＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、メチル５－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（メチルカルバモイル）ピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）イソニコチネート（７８－６）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４８７．３．

【０４２１】

メチル５－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（メチルカルバモイル）ピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）イソニコチネート（７８－６）（１５０ｍｇ、０．３０８ｍｍｏｌ）、ＬｉＣｌ（１３０ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（５ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（５ｍＬ）の混合物に、$NaBH_4$（２３２ｍｇ、６．１６ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。添加後、混合物を室温で３時間撹拌した。次いで、水（１０ｍＬ）を添加して反応物をクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍＬ）、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中１０％～５０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル１－（６－（３－フルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－３－（メチルカルバモイル）ピペリジン－３－イルカルバメート（７８－７）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４５９．２．

【０４２２】

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－（６－（３－フルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－３－（メチルカルバモイル）ピペリジン－３－イルカルバメート（７８－７）（１２９ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）、中間体Ｂ（１４２ｍｇ、０．４２３ｍｍｏｌ）、ｎ－Ｂｕ３Ｐ（１７１ｍｇ、０．８４５ｍｍｏｌ）の溶

液に、ＤＩＡＤ（１７１ｍｇ、０．８４５ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で室温で滴下し、添加後、混合物をN_2下で室温で１時間撹拌し、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相を水性条件下でワークアップを行い、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中１０％～７０％ＥｔＯＡｃ、３０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（５－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（メチルカルバモイル）ピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（７８－８）を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７７６．３

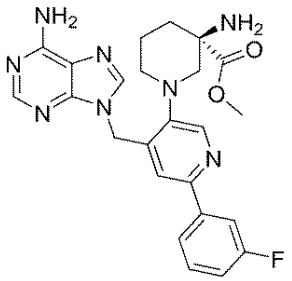
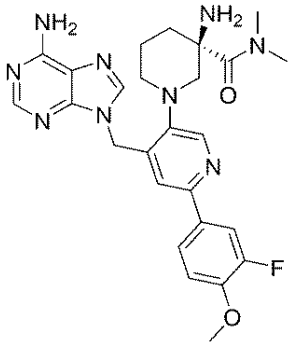
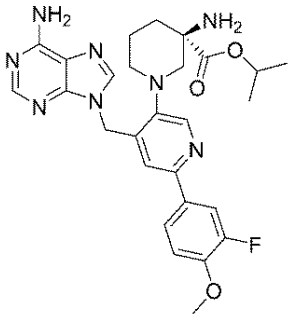
【０４２３】

ＤＣＭ（９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（メチルカルバモイル）ピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（７８－８）（１００ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、NH_3H_2O％＝０．０５％、ＭＥＯＨ／H_2O＝０～９５％、１２分間）によって精製して、４０ｍｇの純粋なラセミ生成物を得た。ラセミ生成物をＳＦＣによって単離して、（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルピペリジン－３－カルボキサミド（実施例７８）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０１－６．９７（ｍ，１Ｈ），５．６２－５．５１（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．５１（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４７６．２

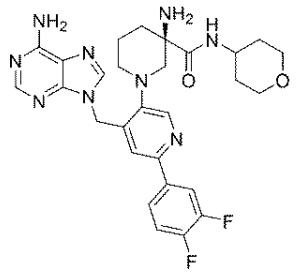
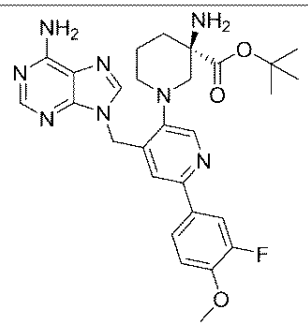
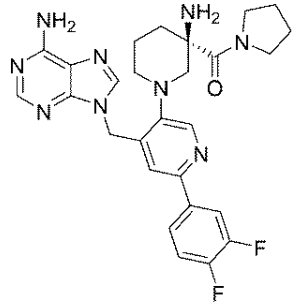
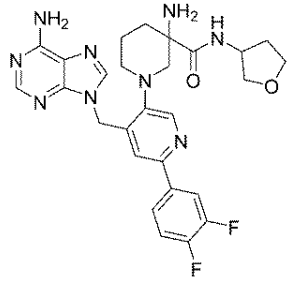
【０４２４】

実施例７８に記載される手順と同様の手順に従い、実施例７９～８８を調製することができる。

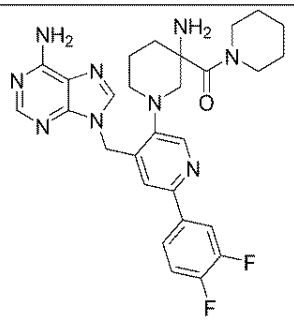
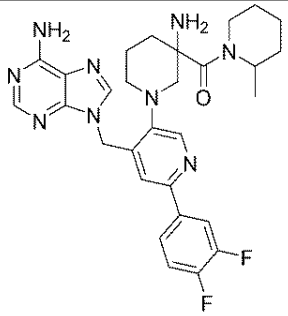
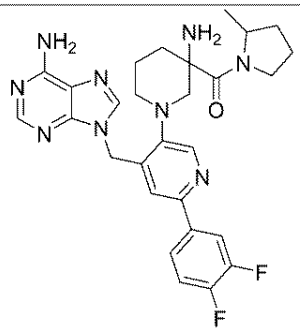
【表７－１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
79		^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.54(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.59 - 7.47(m, 2H), 7.40 - 7.30(m, 2H), 7.04(td, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.67(s, 2H), 5.60 - 5.46(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.48(d, J=11.4 Hz, 1H), 3.01(dd, J=13.7, 8.4 Hz, 3H), 2.21(d, J=5.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.86(m, 2H), 1.67 - 1.59(m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =477.1.
80		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.37(1H, s), 8.17 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, s), 6.99 (1H, t, J = 8.8 Hz), 5.48-5.62 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.34-3.37 (1H, m), 2.98-3.20 (8H, m), 2.68-2.74 (1H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 1.67-1.82 (2H, m)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 520.2.
81		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.36(s, 1H), 8.13(s, 2H), 7.47-7.43(m, 1H), 7.35-7.33(m, 1H), 7.13(s, 1H), 7.01-6.97(m, 1H), 5.56-5.47(m, 2H), 4.98-4.92(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.38(d, J=11.2 Hz, 1H), 2.89-2.86(m, 3H), 2.08-2.04(m, 1H), 1.83-1.77(m, 2H), 1.59-1.57(m, 1H), 1.19-1.16(m, 6H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 535.2.

【表７－２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
82		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48(s, 1H), 8.23(d, J=15.0 Hz, 2H), 7.74(ddd, J=12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.52(ddt, J=7.5, 3.5, 1.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.21(m, 2H), 6.05 - 5.41(m, 2H), 3.90(tdd, J=15.3, 7.9, 4.1 Hz, 3H), 3.62 - 3.33(m, 3H), 3.15 - 3.04(m, 1H), 3.00 - 2.79(m, 2H), 2.27 - 1.91(m, 2H), 1.90 - 1.73(m, 3H), 1.57(dddd, J=17.4, 15.8, 8.9, 5.2 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 564.2, 565.2.
83		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48(s, 1H), 8.24(d, J=5.3 Hz, 2H), 7.56(dd, J=12.7, 2.1 Hz, 1H), 7.45(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.11(t, J=8.7 Hz, 1H), 5.73 - 5.52(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.46(d, J=11.3 Hz, 1H), 3.08 - 2.88(m, 3H), 2.14(s, 1H), 1.91(d, J=17.6 Hz, 2H), 1.67(s, 1H), 1.51(s, 9H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 549.1.
84		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52(s, 1H), 8.39 - 8.14(m, 2H), 7.64(d, J=86.3 Hz, 2H), 7.30(s, 2H), 5.65(q, J=15.9 Hz, 2H), 3.84(d, J=55.4 Hz, 2H), 3.50(d, J=12.3 Hz, 3H), 3.11(d, J=11.1 Hz, 2H), 2.86(s, 1H), 1.89(d, J=47.7 Hz, 8H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 534.3, 535.3.
85		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81-7.63 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.36-7.19 (m, 2H), 5.77-5.57 (m, 2H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.97-3.74 (m, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.13-2.81 (m, 3H), 2.31-1.54 (m, 6H)。LC-MS: $[M+Na]^+$ =572.1

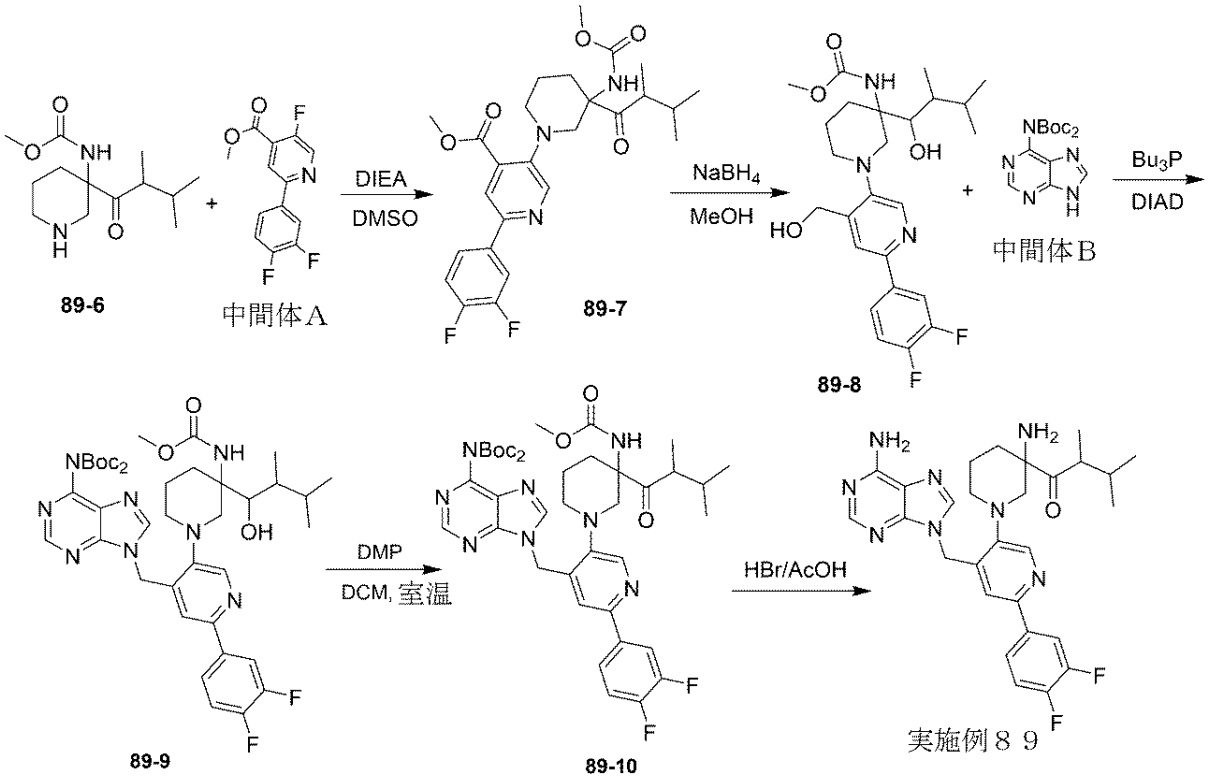
【表７－３】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
86		1H NMR(400MHz, CD_3OD):δ 8.52(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.78-7.69(m, 1H), 7.56-7.49(m, 1H), 7.34-7.22(m, 2H), 5.75-5.56(m, 2H), 3.81(br s, 4H), 3.46(d, J=12.0 Hz, 1H), 3.20-3.06(m, 2H), 2.92-2.74(m, 1H), 2.10-1.54(m, 10H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 548.1.
87		1H NMR(400MHz, CD_3OD):δ 8.52(s, 1H), 8.26(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.80-7.67(m, 1H), 7.58-7.45(m, 1H), 7.34-7.21(m, 2H), 5.77-5.55(m, 2H), 5.47-4.90(m, 1H), 4.83-4.22(m, 1H), 3.53-3.35(m, 1H), 3.19-2.68(m, 4H), 2.10-1.17(m, 13H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 562.2
88		1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.79 - 8.49(m, 1H), 8.27(dd, J=31.2, 5.8 Hz, 2H), 7.86 - 7.50(m, 2H), 7.34(s, 2H), 5.65(q, J=16.2 Hz, 2H), 4.23(s, 1H), 4.03(s, 1H), 3.90 - 3.73(m, 1H), 3.57(d, J=11.7 Hz, 1H), 3.23 - 3.04(m, 2H), 2.92(d, J=10.1 Hz, 1H), 2.11 - 1.80(m, 7H), 1.55(s, 1H), 1.21(d, J=6.4 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 548.3, 549.3.

【０４２５】

実施例８９：１－（３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，３－ジメチルブタン－１－オン

【化７７】



ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のメチル（３－（２，３－ジメチルブタノイル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体８９－６）（３６７ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、１．０当量）及びメチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロイソニコチネート（中間体Ａ）（３８３ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（７２４ｍｇ、５．６ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加した。混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で５時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、メチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（２，３－ジメチルブタノイル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）イソニコチネート（８９－７）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ８．５２（ｓ，０．５Ｈ），８．５０（ｓ，０．５Ｈ），８．０２（ｓ，０．５Ｈ），７．９８（ｓ，０．５Ｈ），７．９４－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，１．５Ｈ），３．９９（ｓ，１．５Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，０．５Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，０．５Ｈ），３．５９（ｓ，１．５Ｈ），３．５４（ｓ，１．５Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，０．５Ｈ），３．１３－３．００（ｍ，１．５Ｈ），２．９７－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．７８－１．６６（ｍ，１Ｈ），０．９９－０．９４（ｍ，３Ｈ），０．９０－０．８４（ｍ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝５０４．２．

【０４２６】

CH_3OH（１０ｍＬ）中のメチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（２，３－ジメチルブタノイル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）イソニコチネート（８９－７）（４１６ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、$NaBH_4$（３１２ｍｇ、８．２ｍｍｏｌ、１０当量）を室温で添加した。混合物を室温で２０分間撹拌した。別の$NaBH_4$（３１２ｍｇ、８．２ｍｍｏｌ、１

０当量）を添加し、混合物を室温でさらに２０分間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、メチル（１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－３－（１－ヒドロキシ－２，３－ジメチルブチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（８９－８）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ８．３４（ｓ，０．４Ｈ），８．３３（ｓ，０．６Ｈ），７．９１（ｓ，０．４Ｈ），７．９０（ｓ，０．６Ｈ），７．８８－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．６９（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５５（ｍ，３Ｈ），３．４９－３．４３（ｍ，０．３Ｈ），３．２８－３．２３（ｍ，０．６Ｈ），３．１８－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．２１－１．２０（ｍ，１Ｈ），０．９５－０．７８（ｍ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝４７８．２．

【０４２７】

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のメチル（１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－３－（１－ヒドロキシ－２，３－ジメチルブチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体８９－８）（２７３ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、１．０当量）、中間体Ｂ（１９２ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、１．０当量）、及びBu_3P（５７８ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ、５．０当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（５７８ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ、５．０当量）をN_2下で０℃で滴下した。次いで、反応混合物をN_2下で室温で１時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（１－ヒドロキシ－２，３－ジメチルブチル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（８９－９）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ８．９１－８．８１（ｍ，１Ｈ），８．８０－８．７０（ｍ，１Ｈ），８．５６－８．５０（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．２３（ｍ，２Ｈ），５．９２－５．６４（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．４８（ｍ，３Ｈ），３．３０－２．７５（ｍ，３Ｈ），２．３３－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｓ，１８Ｈ），０．９８－０．９３（ｍ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝７９５．３．

【０４２８】

ＤＣＭ（１０ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（１－ヒドロキシ－２，３－ジメチルブチル）－３－（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（８９－９）（２７９ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＤＭＰ（２３７ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ×２）、食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（２，３－ジメチルブタノイル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（８９－１０）を得た。

ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７９３．５．

【０４２９】

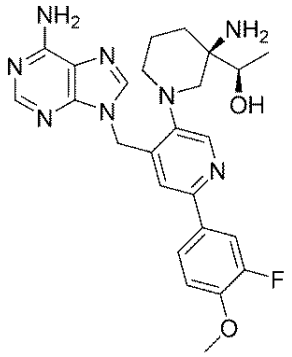
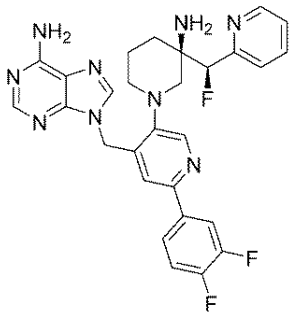
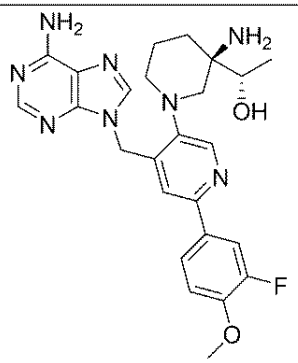
酢酸中のｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（２，３－ジメチルブタノイル）－３－（（メトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（８９－１０）（２８０ｍｇ、粗製物、０．３４ｍｍｏｌ、１当量）及び１０ｍＬの３５％ＨＢｒの混合物を室温で２０時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、出発材料の殆どが消費されたことが示された。反応混合物を真空中で濃縮し、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で洗浄して、不純物を除去した。水層をNH_3・H_2OによってｐＨ＝１１に塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、１－（３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，３－ジメチルブタン－１－オン（実施例８９）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．５２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３２－８．１７（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．１５（ｍ，２Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－２．８７（ｍ，４Ｈ），２．０８－１．６１（ｍ，５Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３５．３．

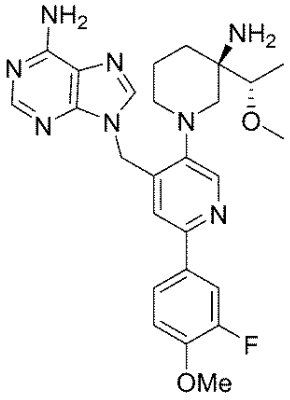
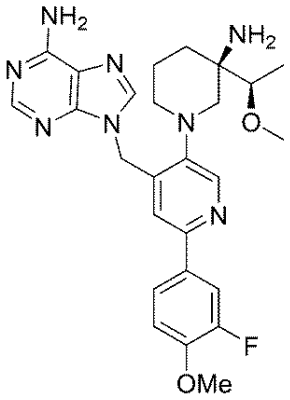
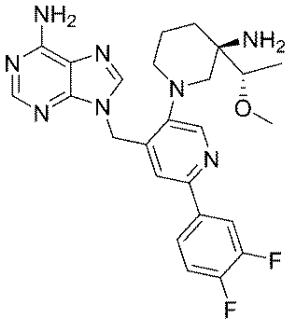
【０４３０】

実施例８９に記載される手順と同様の手順に従い、実施例９０～１１２を調製することができる。

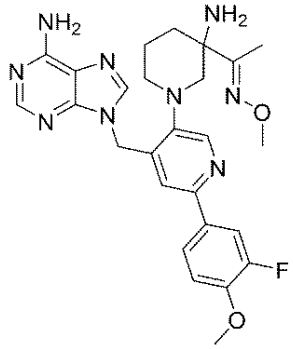
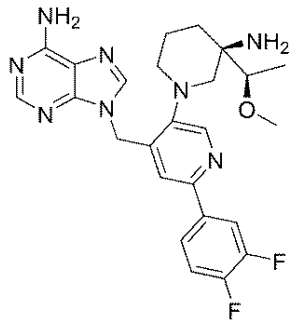
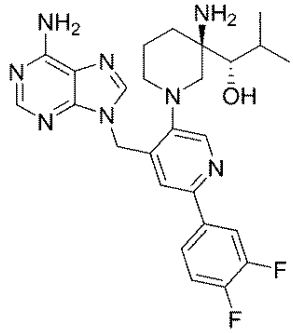
【表８－１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
90		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.48(dd, J=13.4, 7.8 Hz, 1H), 8.36 - 8.15(m, 2H), 7.66 - 7.36(m, 2H), 7.27(dd, J=13.5, 7.9 Hz, 1H), 7.14(dd, J=14.3, 7.0 Hz, 1H), 5.77 - 5.51(m, 2H), 4.02 - 3.82(m, 3H), 3.70(d, J=14.0 Hz, 1H), 3.21 - 3.00(m, 2H), 3.00 - 2.75(m, 2H), 1.96(s, 1H), 1.73(d, J=37.1 Hz, 3H), 1.25(p, J=7.4, 6.2 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 493.0
91		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.57 - 8.51(m, 1H), 8.45(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.86(td, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.73(ddd, J=12.0, 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.0, 1.2 Hz,1H), 7.51(dddd, J=8.5, 3.9, 2.2, 1.3 Hz, 1H), 7.37(ddd, J=7.7, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.22(m, 2H), 5.77 - 5.56(m, 3H), 3.18(d, J=11.4 Hz, 1H), 2.96(tq, J=18.3, 9.1, 8.2 Hz, 3H),2.02 - 1.82(m, 3H), 1.71(dd, J=11.0, 6.0 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 546.3
92		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.47(s, 1H), 8.27(d, J=13.6 Hz, 2H), 7.57(dd, J=12.6, 2.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.42(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.13(t, J=8.7 Hz, 1H), 5.69(d, J=2.7 Hz, 2H), 3.90(s, 4H), 3.06(d, J=16.7 Hz, 3H), 2.92(d, J=10.5 Hz, 1H), 1.93(d, J=21.6 Hz, 1H), 1.79(d, J=4.6 Hz, 1H), 1.62(s, 2H), 1.25(d, J=6.5 Hz, 3H)。LC-MS: [M+H]+ = 493.0

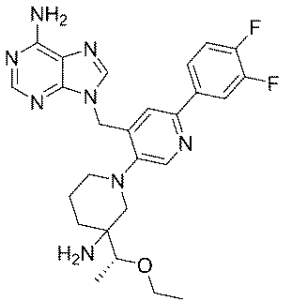
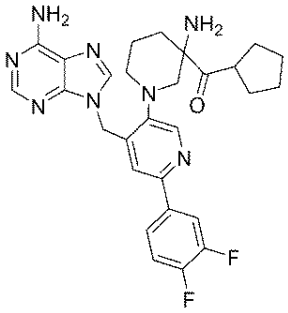
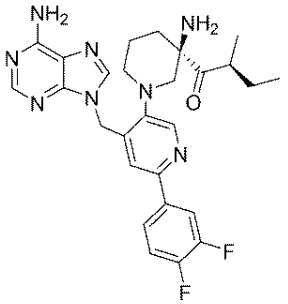
【表８－２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
93		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46(s, 1H), 8.25(d, J=3.4 Hz, 2H), 7.58(d, J=12.7 Hz, 1H), 7.47(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.13(t, J=8.6 Hz, 1H), 5.83 - 5.52(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.41(s, 2H), 3.04(d, J=9.6 Hz, 3H), 2.91(t, J=11.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.83(m, 1H), 1.75(d, J=15.2 Hz, 1H), 1.59(t, J=5.2 Hz, 2H), 1.20(d, J=6.2 Hz, 3H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 506.8, 507.8.
94		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46(s, 1H), 8.24(d, J=9.4 Hz, 2H), 7.59(dd, J=12.8, 2.2 Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.13(t, J=8.7 Hz, 1H), 5.85 - 5.44(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.38(s, 3H), 3.25(q, J=6.3 Hz, 1H), 3.06(dd, J=23.5, 11.4 Hz, 2H), 2.96 - 2.70(m, 2H), 1.92(dd, J=15.7, 9.1 Hz, 1H), 1.69(tdd, J=24.3, 10.4, 6.2 Hz, 3H), 1.18(d, J=6.3 Hz, 3H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 506.8, 507.8.
95		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.50(s, 1H), 8.25(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.76(ddd, J=12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.55(ddt, J=8.0, 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.26(m, 2H), 5.73 - 5.61(m, 2H), 3.47 - 3.39(m, 1H), 3.05(d, J=8.1 Hz, 3H), 2.99 - 2.87(m, 1H), 1.91(tt, J=9.6, 4.8 Hz, 1H), 1.84 - 1.70(m, 1H), 1.59(dt, J=10.4, 5.3 Hz, 2H), 1.20(d, J=6.3 Hz, 3H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 495.2.

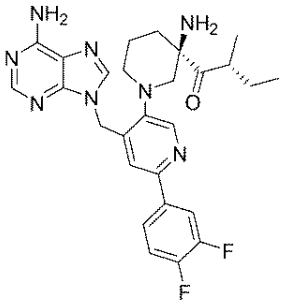
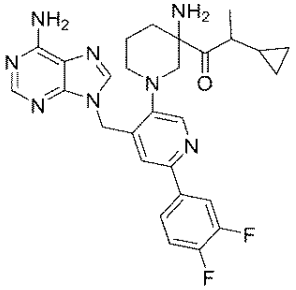
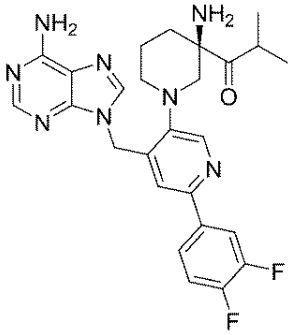
【表８－３】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
96		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 1.65-1.74(2H, m), 1.79-1.91(5H, m), 2.73-2.83(1H, m), 2.90-3.00(2H, m), 3.23-3.27(1H, m), 3.75(3H, s), 3.77-3.78(3H, m), 5.48-5.60(2H, m), 6.96-7.05(1H, m), 7.20(1H, s), 7.38(1H, d, J=8.8 Hz), 7.47(1H, dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz), 8.14(1H, d, J=5.6 Hz), 8.37(1H, s)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 520.3.
97		^{1}H NMR(CD_3OD) δ: 8.50(s, 1H), 8.24(d, J=4.8 Hz, 2H), 7.86 - 7.52(m, 2H), 7.46 - 7.12(m, 2H), 5.88 - 5.49(m, 2H), 3.38(s, 3H), 3.30 - 3.14(m, 2H), 3.15 - 2.65(m, 4H), 2.06 - 1.47(m, 4H), 1.18(d, J=6.4 Hz, 3H) LC-MS: [M+H]+ =495.2
98		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.72(ddd, J=12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.44(m, 1H), 7.33 - 7.19(m, 2H), 5.65(d, J=2.3 Hz, 2H), 3.48(d, J=4.7 Hz, 1H), 3.16 - 2.97(m, 3H), 2.86(t, J=10.6 Hz, 1H), 2.11 - 1.88(m, 2H), 1.81 - 1.57(m, 3H), 1.02(dd, J=18.3, 6.8 Hz, 6H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 509.3, 510.3.

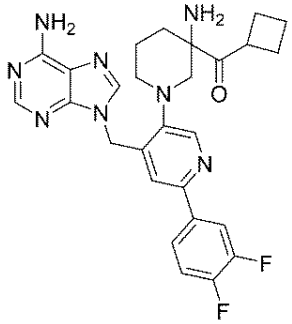
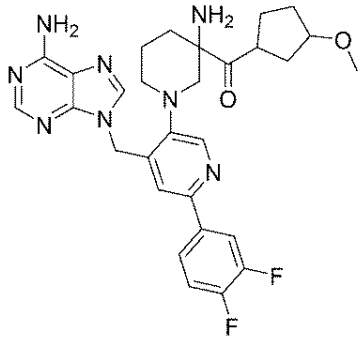
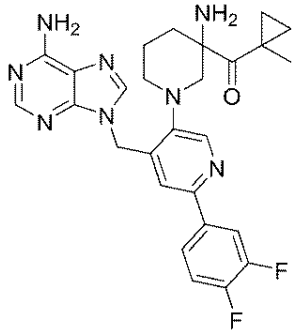
【表８－４】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
99		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.80-7.70(m, 1H), 7.59-7.50(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.32-7.24(m, 1H), 5.64(q, J=12 Hz, 1H), 3.74-3.63(m, 1H), 3.43-3.32(m, 2H), 3.13-3.06(m, 1H), 3.05-2.98(m, 1H), 2.95-2.87(m, 1H), 2.86-2.75(m, 1H), 2.02-1.85(m, 1H), 1.79-1.57(m, 3H), 1.23-1.11(m, 6H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =509.2.
100		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.52(s, 1H), 8.23(d, J=11.6 Hz, 2H), 7.75(ddd, J=12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.46(m, 1H), 7.37 - 7.16(m, 2H), 5.65(d, J=2.9 Hz, 2H), 3.57 - 3.42(m, 2H), 2.99(h, J=10.8, 9.9 Hz, 3H), 2.10 - 1.94(m, 2H), 1.94 - 1.79(m, 3H), 1.79 - 1.57(m, 7H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =533.3
101		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52(s, 1H), 8.24(d, J=13.6 Hz, 2H), 7.74(ddd, J=12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53(dddd, J=8.8, 3.9, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.08(m, 2H), 5.65(s, 2H), 3.44(d, J=11.3 Hz, 1H), 3.24(p, J=6.8 Hz, 1H), 3.10 - 2.85(m, 3H), 2.22 - 1.87(m, 2H), 1.87 - 1.62(m, 3H), 1.39(dt, J=13.8, 7.0 Hz, 1H), 1.09(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.90(t, J=7.4 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 521.3, 522.3.

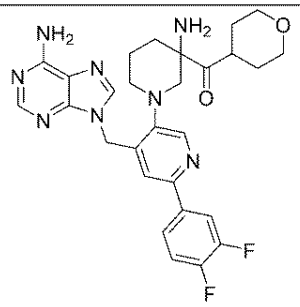
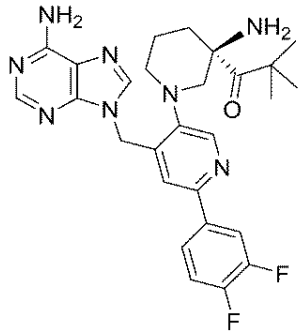
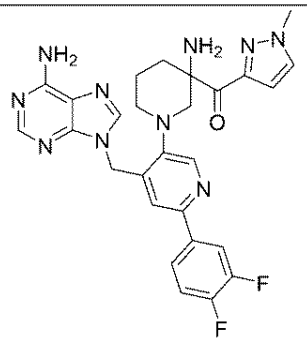
【表８－５】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
102		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53(s, 1H), 8.24(d, J=15.4 Hz, 2H), 7.75(ddd, J=12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53(ddt, J=8.2, 3.4, 1.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.14(m, 2H), 5.66(s, 2H), 3.42(d, J=11.3 Hz, 1H), 3.23(q, J=6.8 Hz, 1H), 3.12 - 2.90(m, 3H), 2.12 - 1.94(m, 2H), 1.87 - 1.78(m, 1H), 1.74 - 1.60(m, 2H), 1.39(dp, J=14.3, 7.3 Hz, 1H), 1.08(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89(t, J=7.4 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 521.3, 522.3.
103		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52(s, 1H), 8.26(d, J=4.8 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.77-7.72(m, 1H), 7.56-7.52(m, 1H), 7.34-7.25(m, 2H), 5.72-5.61(m, 2H), 3.46-3.38(m, 1H), 3.06-2.92(m, 3H), 2.62-2.54(m, 1H), 2.04-1.97(m, 2H), 1.82-1.64(m, 2H), 1.19(t, J=6.4 Hz, 3H), 1.03-0.95(m, 1H), 0.58-0.38(m, 2H), 0.31-0.17(m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =533.1.
104		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δppm 8.54(d, J=4.3 Hz, 1H)、8.26(s, 1H)、8.22(s, 1H),7.75(ddd, J=12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H),7.54(ddt, J=7.9, 3.8, 1.7 Hz, 1H),7.38-7.21(m, 2H)、5.65(s, 2H),3.51-3.36(m, 2H)、3.01(q, J=12.6, 12.2 Hz, 3H)、2.13-1.92(m, 2H)、1.85-1.67(m,2H),1.10(dd, J=6.7, 4.1 Hz, 6H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 507.3, 508.3.

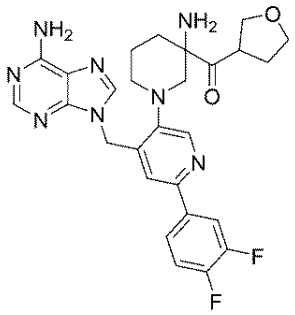
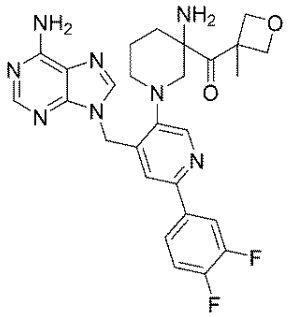
【表８－６】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
105		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δppm 8.51(s, 1H),8.24(d, J=9.2Hz,2H),7.82-7.70(m, 1H),7.57-7.50(m, 1H),7.35-7.21(m, 2H),5.64(s, 2H),4.06-3.87(m, 1H),3.40(d, J=11.2Hz, 1H),3.08-2.86(m, 3H),2.38-2.24(m, 2H),2.19-1.95(m, 5H),1.89-1.72(m, 2H),1.68-1.59(m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =519.1.
106		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD)δppm 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80-7.69 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 2H), 5.71-5.56 (m, 2H), 3.99-3.84 (m, 1H), 3.78-3.42 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 3H), 3.08-2.91 (m, 3H), 2.32-1.60 (m, 10H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =563.1.
107		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD):δ 8.50(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.75-7.70(m, 1H), 7.52-7.50(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.29-7.23(m, 1H), 5.70-5.60(m, 2H), 3.45(d, J=11.6 Hz, 1H), 3.10-3.02(m, 2H), 2.90-2.85(m, 1H), 2.12-2.00(m, 2H), 1.94-1.88(m, 1H), 1.80-1.76(m, 1H), 1.60(s, 3H), 1.28-1.12(m, 2H), 0.67-0.60(m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =519.2.

【表８－７】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
108		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.77-7.71(m, 1H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.32-7.25(m, 2H), 5.69-5.60(m, 2H), 3.99-3.92(m, 2H), 3.55-3.41(m, 4H), 3.05-2.93(m, 3H), 2.10-1.94(m, 2H), 1.84-1.60(m, 6H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ =549.1.
109		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.73(ddd, J=12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.51(ddt, J=7.9, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.17(m, 2H), 5.75 - 5.55(m, 2H), 3.37(d, J=11.3 Hz, 1H), 3.14 - 3.00(m, 2H), 2.84(td, J=11.4, 2.9 Hz, 1H), 2.15 - 1.97(m, 2H), 1.88 - 1.78(m, 1H), 1.74(dq, J=11.9, 3.2, 2.5 Hz, 1H), 1.34(s, 9H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 521.3, 522.3.
110		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.74-7.68(m, 1H), 7.59(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.50-7.47(m, 1H), 7.30-7.21(m, 2H), 6.81(d, J=2.4 Hz, 1H), 5.50-5.35(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.93-3.91(m, 1H), 3.24-3.21(m, 1H), 3.13-3.00(m, 2H), 2.37-2.31(m, 1H), 2.05-1.99(m, 2H), 1.87-1.81(m, 1H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ =545.4.

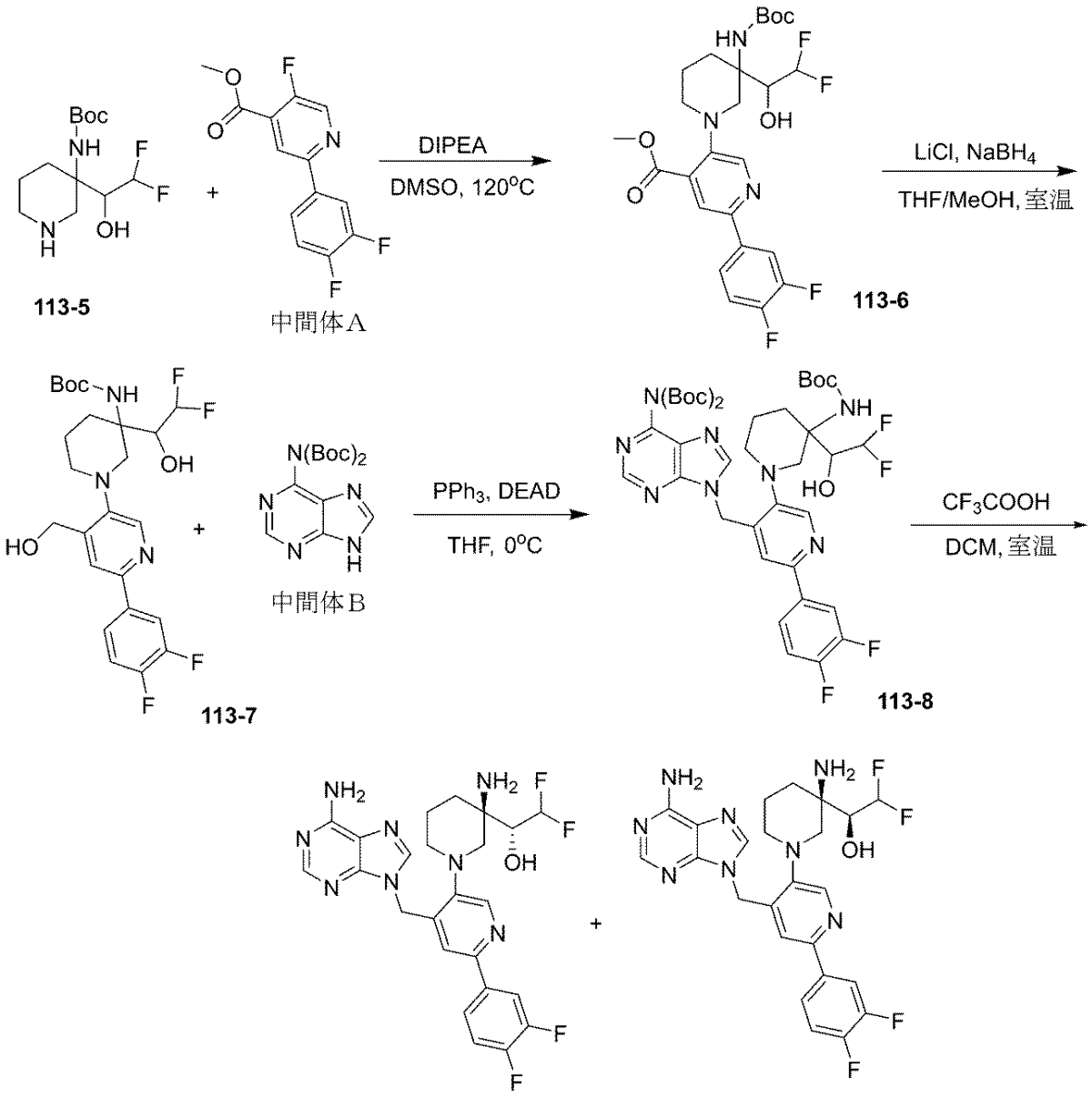
【表８－８】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
111		1H NMR(CD_3OD) δ: 8.57 - 8.43(m, 1H), 8.31 - 8.06(m, 2H), 7.78(dddd, J=12.7, 7.5, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 7.59(ddd, J=9.0, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.19(m, 2H), 5.75 - 5.44(m, 2H), 3.84(ddd, J=13.8, 11.2, 5.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.45(m, 1H), 3.43 - 3.32(m, 1H), 3.24(dt, J=12.6, 4.1 Hz, 2H), 3.05 - 2.74(m, 4H), 2.42 - 1.97(m, 2H), 1.94 - 1.80(m, 1H), 1.75 - 1.60(m, 2H), 1.58 - 1.37(m, 1H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 535.3
112		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD):δ 8.44(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.79-7.67(m, 1H), 7.57-7.49(m, 1H), 7.34-7.19(m, 2H), 5.84-5.48(m, 2H), 3.82-3.67(m, 2H), 3.54-3.43(m, 1H), 3.30-3.10(m, 4H), 3.00-2.86(m, 1H), 2.12-1.81(m, 4H), 1.13(s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 535.0

【０４３１】

実施例１１３及び実施例１１４：（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール及び（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール

【化７８】



実施例１１３及び実施例１１４

ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１１３－５）（１．２ｇ、４．２８ｍｍｏｌ）及びメチル２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－フルオロイソニコチネート（中間体Ａ）（１．１４４ｇ、４．２８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１４．９５ｍＬ、８６ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で８時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ×３）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中１０％～５０％のＥｔＯＡｃ、４０分間）によって精製し、メチル５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（１１３－６）を得た。ＬＣ－ＭＳ：$[M+H]^+$＝５２８．２．

【０４３２】

ＴＨＦ（３０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のメチル５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブ

トキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）イソニコチネート（１１３－６）（１．２ｇ、２．２７５ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化リチウム（１．９２９ｇ、４５．５ｍｍｏｌ）及びテトラヒドロホウ酸ナトリウム（１．７２１ｇ、４５．５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で４時間撹拌した。反応混合物を３０ｍＬの水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中２０％～７０％のＥｔＯＡｃ、４０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１１３－７）を得た。ＬＣ－ＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝５００．２．

【０４３３】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）－１－（６－（３，４－ジフルオロフェニル）－４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（中間体１１３－７）（８００ｍｇ、１．６０２ｍｍｏｌ）、中間体Ｂ（６４５ｍｇ、１．９２２ｍｍｏｌ）、及びトリフェニルホスフィン（１２６０ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＥＡＤ（０．７６１ｍＬ、４．８０ｍｍｏｌ）を０℃で滴下し、添加後、反応混合物をN_2雰囲気下で０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を２０ｍＬの水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＰＥ中２０％～７０％ＥｔＯＡｃ、５０分間）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（５－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（１１３－８）を得た。ＬＣ－ＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝８１７．２．

【０４３４】

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（１１３－８）（６００ｍｇ、０．７３５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件ＮＨ３Ｈ２Ｏ％＝０．０５％、ＭＥＯＨ／Ｈ２Ｏ＝０～９５％、１０分）によって精製して、３３０ｍｇの純粋なラセミ生成物を得た。ラセミ生成物をＳＦＣによって単離し、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（実施例１１３）及び（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（実施例１１４）を得た。

【０４３５】

実施例１１３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3OD，４００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．４８（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，２Ｈ），７．７１－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２４－７．２７（ｔ，１Ｈ），５．９１－６．１９（ｔ，１Ｈ），５．６５（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｂｒ，１Ｈ），３．２０（ｄ，１Ｈ），２．９９（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｔ，１Ｈ），１．９３－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．６６～１．８６（ｍ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$＝５１７．２．

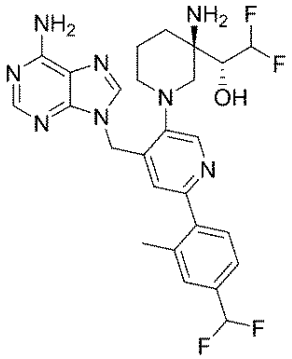
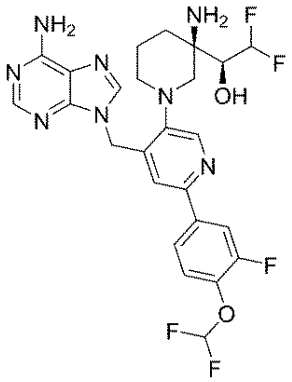
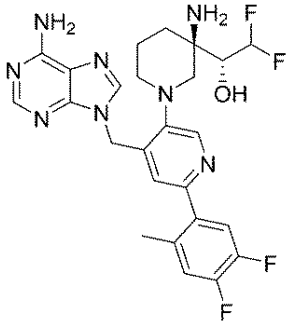
【０４３６】

実施例１１４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ－ｄ６，４００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．４９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，２Ｈ），７．６９－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．３１（ｔ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），５．８９－６．１８（ｔ，１Ｈ），５．６５（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｂｒ，１Ｈ），３．２５（ｄ，１Ｈ），２．９０－３．１０（ｂ，３Ｈ），１．８２－１．８８（ｍ，３Ｈ），１．６３（ｂｒ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５１７．２．

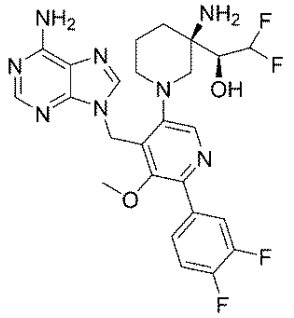
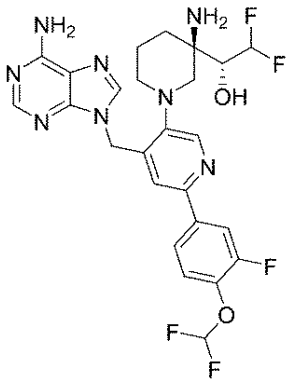
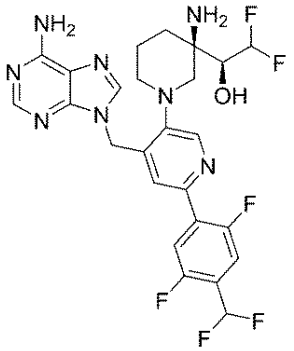
【０４３７】

実施例１１３及び１１４に記載される手順と同様の手順に従い、実施例１１５～１５５を調製することができる。

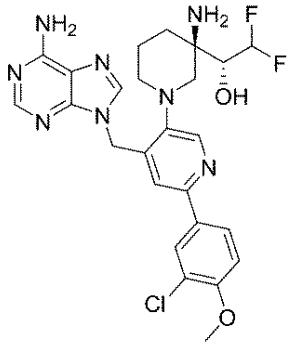
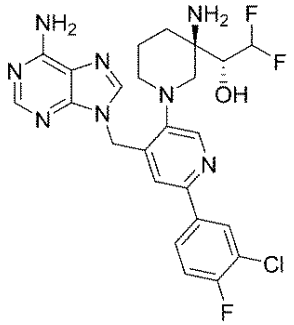
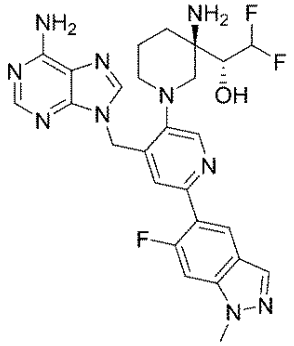
【表９－１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
115		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.23-8.20 (d, *J* = 104 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 6.86-6.58 (m, 2H), 6.22-5.93 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 545.4.
116		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.17 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 7.81 - 7.39 (m, 2H), 7.31-7.11 (m, 2H), 6.80 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 5.98 (td, J = 55.4, 4.4 Hz,1H), 5.60(s,2H), 3.90 (s, 1H), 3.17 (d,J = 11.3Hz,1H), 3.02 -2.79 (m,3H), 1.92 - 1.51(m,4H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 565.2, 566.2.
117		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.15 (dt, *J*=8.0, 11.2 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.26 - 5.92 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.83 - 3.65 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 531.4.

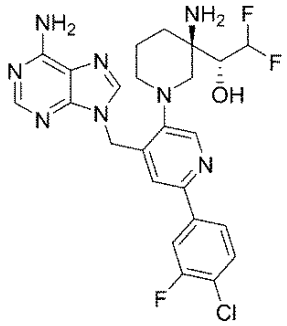
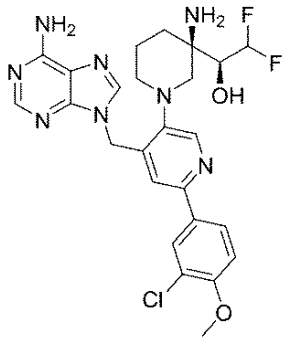
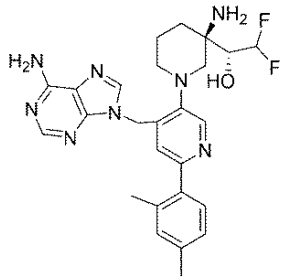
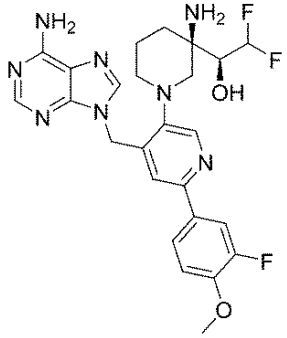
【表９－２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
118		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (ddd, *J*=2.1, 7.9, 11.6 Hz, 1H), 7.67 (br d, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 6.18 - 5.84 (m, 1H), 5.62 (q, *J*=14.1 Hz, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.99 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 1.91 - 1.60 (m, 4H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 547.5.
119		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.85 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.18 (m, 2H), 6.86 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 6.05 (td, J = 55.1, 3.9 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.67 (dd, J = 16.5, 6.6 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.62 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 565.2, 566.2.
120		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (br dd, *J*=5.9, 10.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=5.6, 10.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 - 6.79 (m, 1H), 6.23 - 5.88 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.16 - 2.90 (m, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 3H), 1.66 (br s, 1H). LC - MS: $[M+H]^+$ =567.4.

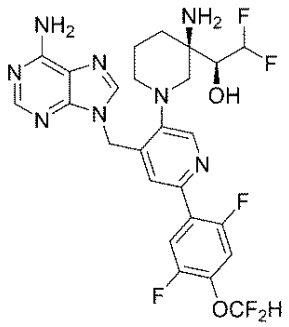
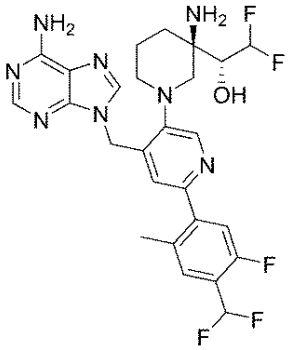
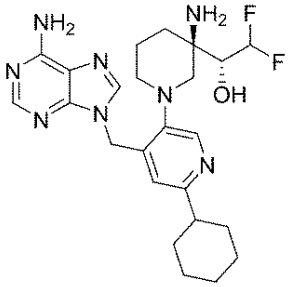
【表９－３】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
121		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, J=2.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.23 - 5.86 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.20 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.88=275 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.60 (m, 3H).LC -MS: $[M+H]^+$ =545.4.
122		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 7.93 (t , 1H), 7.65 - 7.7.68 (m, 1H), 7.32 (s, H), 7.24 (t, H), , 5.90-6.19 (t, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.65 (br, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.83 (t, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.66~1.86 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 532.9, 533.9.
123		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.51 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=3.7 Hz, 2H), 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.31 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 6.27 - 5.90 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.78 - 3.64 (m, 1H), 3.24 (br d, *J*=11.5 Hz, 1H), 3.13 (br d, *J*=10.9 Hz, 1H), 3.05 (br d, *J*=11.4 Hz, 1H), 2.89 (br t,*J*=10.3 Hz, 1H), 2.09- 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.70 (br d, *J*=10.4 Hz, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ =553.5.

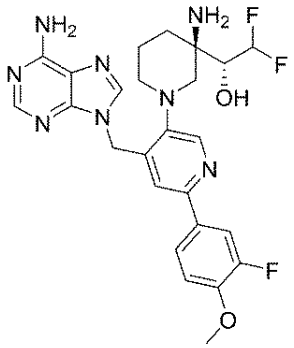
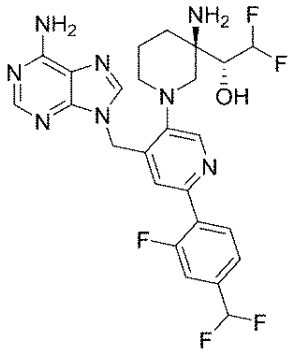
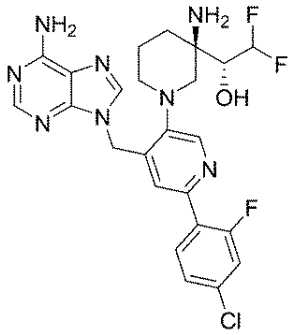
【表９－４】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
124		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*= 6.0 Hz, 2H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.56 -7.54 (m, 1H), 7.51 -7.49 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.19 -5.91 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.23-3.21 (d, *J*= 11.6 Hz, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.87 -2.82 (m, 1H), 2.01 -1.98 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 3H).LC -MS: $[M+H]^+$ =533.4.
125		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.22 - 5.86 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.05 -3.85 (m, 4H), 3.21 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 3.05-2.90 (m, 3H), 1.96 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.56 (m, 1H). LC -MS: $[M+H]^+$ =545.4.
126		^{1}H NMR (400MHz,CD_3OD): δ 8.44 (s, 1H), 8.22-8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 -7.00 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.22 -5.93 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.89 -1.70 (m, 3H). LC -MS: $[M+H]^+$=509.4
127		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 17.6, 9.0 Hz, 2H), 6.04 (td, J = 55.4, 4.5 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 1.86 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 1.64 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 529.0, 530.0.

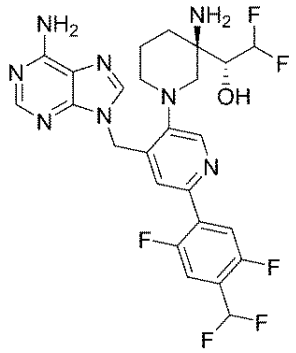
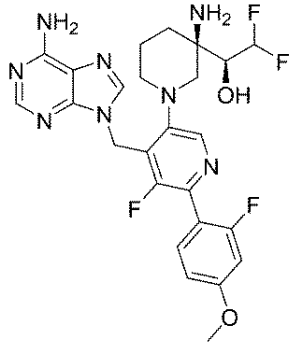
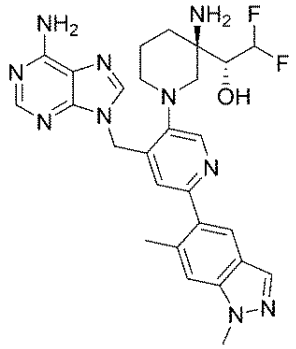
【表９－５】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
128		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO -d_6) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 7.52–7.04 (m, 4H), 6.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.18 (td, J = 55.8, 4.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.56 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.08 (dd, J = 30.6, 8.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.80 (q, J = 27.0, 21.6 Hz, 5H), 1.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 582.9, 583.8.
129		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.42 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.75 (m, 2H), 6.24 - 5.90 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.70 (ddd, J=4.1, 8.3, 12.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.13 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 3.06 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.72 (br d, J=15.3 Hz, 1H) . LC-MS: $[M+H]^+$ = 563.4.
130		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.03 (td, J = 55.1, 3.9 Hz, 1H), 5.71 - 5.33 (m, 2H), 3.65 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.4 Hz,1H), 2.95 (dd, J = 19.0, 11.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 1H), 1.95 (q, J = 11.3, 10.8 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 18.8 Hz, 7H), 1.40 - 1.24 (m, 5H), 1.22 - 0.84 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 487.3, 488.3.

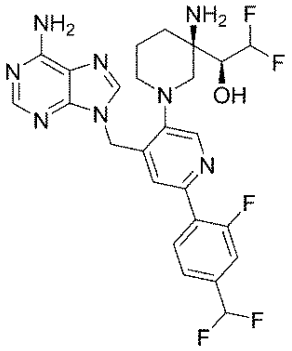
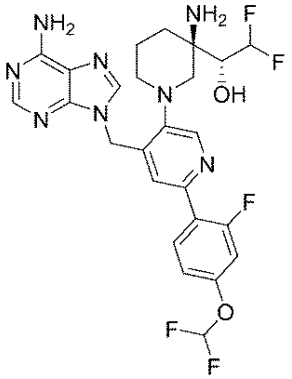
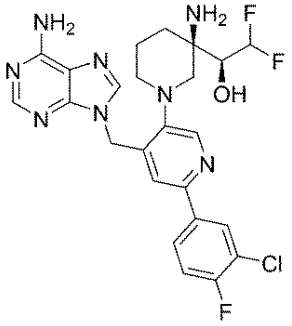
【表９－６】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
131		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.6, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.05 (td, *J* = 55.1, 3.9 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.75 - 3.60 (m, 1H), 3.20 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.00 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.88- 2.75 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.88 - 1.61 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 529.0, 530.0.
132		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.54 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.45 -7.36 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.94 - 6.60 (m, 1H), 6.23 - 5.92 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 1H), 3.28 -3.21 (m, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.94 -2.83 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.67 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 549.5.
133		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.3 Hz, 2H), 7.78 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.07 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.15 - 5.80 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.14 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.03 (d, J=10.9 Hz, 1H), 2.96 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 1H), 2.01 -1.82 (m, 1H), 1.91 - 1.63 (m, 3H).LC-MS: $[M+H]^+$ =533.4.

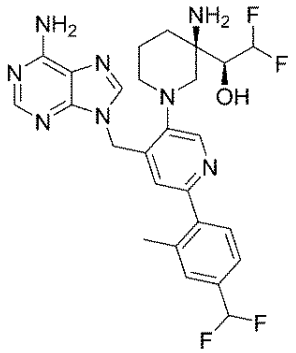
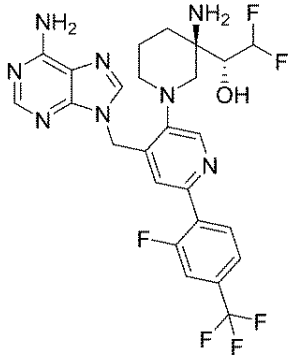
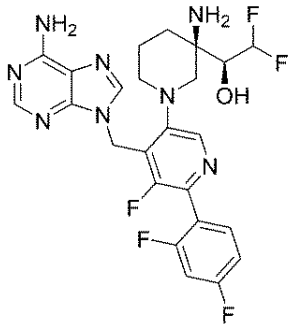
【表９－７】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
134		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 -7.70 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 - 6.80 (m, 1H), 6.26 - 5.94 (m, 1H), 5.77 - 5.61 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.28 - 3.09 (m, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 3H) LC-MS: $[M+H]^+$ =567.4,
135		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J*=2.4, 12.2 Hz, 1H), 6.21 - 5.88 (m, 1H), 5.77 - 5.58 (m, 2H), 3.97 - 3.77 (m, 4H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 3H).). LC-MS: $[M+H]^+$ = 547.5.
136		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.21 (m, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 3H), 6.27 - 5.93 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.84- 3.67 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 1H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 549.4.

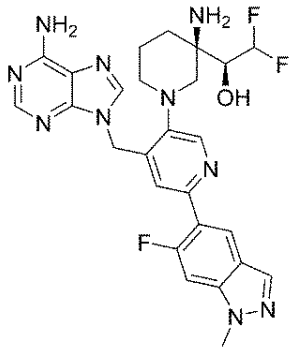
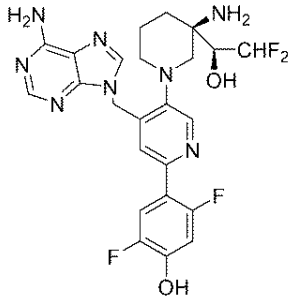
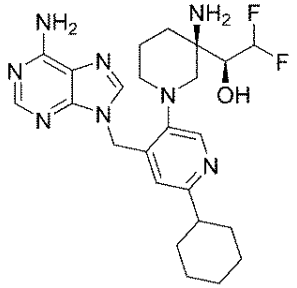
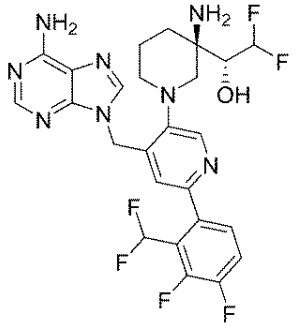
【表９－８】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
137		^{1}H NMR (400MHz, CD $_3$OD): δ 8.57 (s, 1H), 8.30 - 8.20 (m, 2H), 7.92 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 - 6.64 (m, 1H), 6.26 - 5.92 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.17 - 3.93 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.16 - 2.94 (m, 3H), 2.06 - 1.82 (m, 3H), 1.75-1.59 (m, 1H). LC -MS: $[M+H]^+$ =549.4.
138		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.81 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.08 - 6.71 (m, 3H), 6.06 (td, *J* = 55.1, 3.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.70 (dd, *J* = 15.8, 8.2 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.02 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.91- 1.75 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 565.2, 566.2.
139		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.21 -8.24 (d, 2H), 7.91 -7.93 (t, 1H), 7.65 (br, 1H), 7.22 -7.28 (br, 2H), 5.89-6.18 (t, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.94 (br, 1H), 3.25 (d, 1H), 2.95 (b, 3H), 1.88 (m, 3H), 1.63 (m, 1H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 532.9, 533.9.

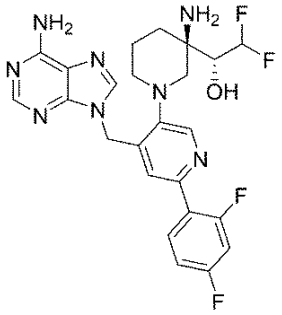
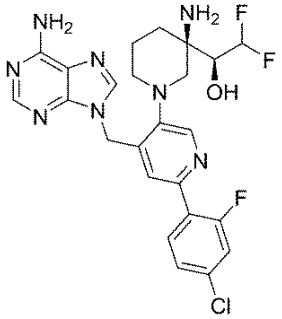
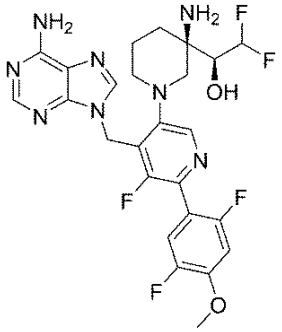
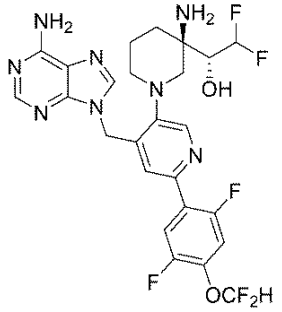
【表９－９】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
140		^{1}H NMR: (400MHz, CD_3CN): δ 8.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40- 7.34 (m, 3H), 6.91 - 6.59 (m, 2H), 6.19 - 5.87 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.84 1.71 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 1H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 545.5.
141		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 -7.98 (m, 1H), 7.56 -7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.22-5.93 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.73 3.67 (m, 1H), 3.27 -3.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 3.09-3.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.92 -2.87 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.89 -1.79 (m, 2H), 1.74 - 1.70 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 567.4.
142		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.58 (dt, J=6.5, 8.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 6.31 - 5.98 (m, 1H), 5.76 - 5.57 (m, 2H), 4.08 - 3.91 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 3.30 -3.25 (m, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.11 - 1.82 (m, 4H). LC-MS: $[M+H]^+$ =535.4.

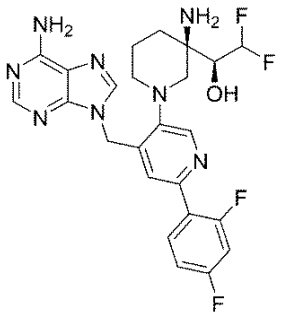
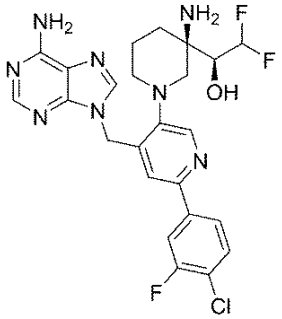
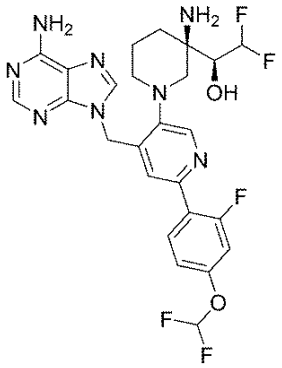
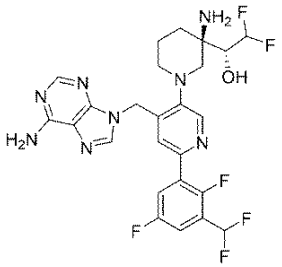
【表９－１０】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
143		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07- 8.03 (m, 2H), 7.31 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.24 - 5.88 (m, 1H), 5.74 - 5.67 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.23 -3.29 (m, 1H), 3.16 - 2.91 (m, 3H), 2.20 -2.15 (m, 1H), 1.93 -1.80 (m, 3H), 1. 74 - 1.57 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 553.4.
144		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, *J*=9.6 Hz, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.58 (m, 1H) , 6.20- 5.92 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.0 (s, 1H), 3.26 -3.23 (m, 1H), 3.01 -2.99 (m, 3H), 1.91 - 1.88 (m, 3H), 1.70 (br s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 533.3.
145		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.03 (td, *J* = 55.4, 4.3 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 18.5 Hz, 3H), 2.62 - 2.45 (m, 1H), 1.89 - 1.61 (m, 9H), 1.36 - 1.22 (m, 5H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 487.3, 488.3.
146		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.56 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=10.0 Hz, 2H), 7.70 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.43 (br t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.16 - 6.85 (m, 1H), 6.24 - 5.91 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.65 (m, 1H), 1.93 - 1.65 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 567.4.

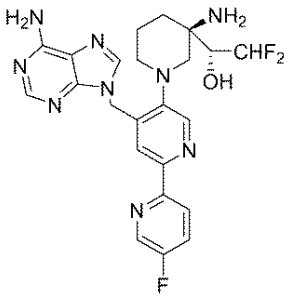
【表９－１１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
147		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 7.78 (td, *J* = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.15 – 6.70 (m, 3H), 6.05 (td, *J* = 55.4, 4.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.15 – 2.81 (m, 3H), 1.89 (d, *J* = 16.2 Hz, 3H), 1.65 (s, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.2, 518.2.
148		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, J=13.9 Hz, 2H), 7.77 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.24 - 5.88 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.11 - 3.88 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.16 - 2.90 (m, 3H), 1.90 (m, 3H), 1.67 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$=533.4.
149		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.28 (dd, J=6.7, 11.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=7.1, 11.4 Hz, 1H), 6.23 - 5.88 (m, 1H), 5.76 - 5.56 (m, 2H), 4.0-3.80 (m, 4H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.66 (m, 3H) LCMS: $[M+H]^+$ =565.4
150		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO -d_6) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 11.5, 7.2 Hz, 1H), 7.56–7.07 (m, 4H), 7.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.19 (td, J = 55.4, 3.1 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 17.7, 9.3 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.94 – 2.75 (m, 2H), 1.98 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.54 (d, J = 12.8 Hz, 1H).LC -MS: $[M+H]^+$ = 582.9, 583.8.

【表９－１２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
151		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 7.78 (td, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 7.09 – 6.87 (m, 3H), 6.05 (td, J = 55.4, 4.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.12 – 2.83 (m, 3H), 2.02 – 1.77 (m, 3H), 1.65 (s, 1H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 517.2, 518.2.
152		^{1}HNMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.25 -8.22 (d, J= 10.8 Hz, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.54 -7.49 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.18-5.90 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.24 -3.22 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 2.98 (m, 3H), 1.89-1.83 (m, 3H), 1.66 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ =533.4.
153		^{1}H NMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.80 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 - 6.67 (m, 4H), 6.05 (td, J = 55.5, 4.4 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 29.4, 14.5 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 1.65 (s, 1H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 565.2, 566.2.
154		^{1}H NMR (400MHz, CD$_3$OD) δ = 8.59 (s, 1H), 8.35-8.25 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.12 - 6.78 (m, 1H), 6.32 - 5.88 (m, 1H), 5.82 - 5.58 (m, 2H), 3.97-3.80 (m, 1H), 3.33 - 3.32 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 1H), 2.18 - 1.79 (m, 4H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 567.4,

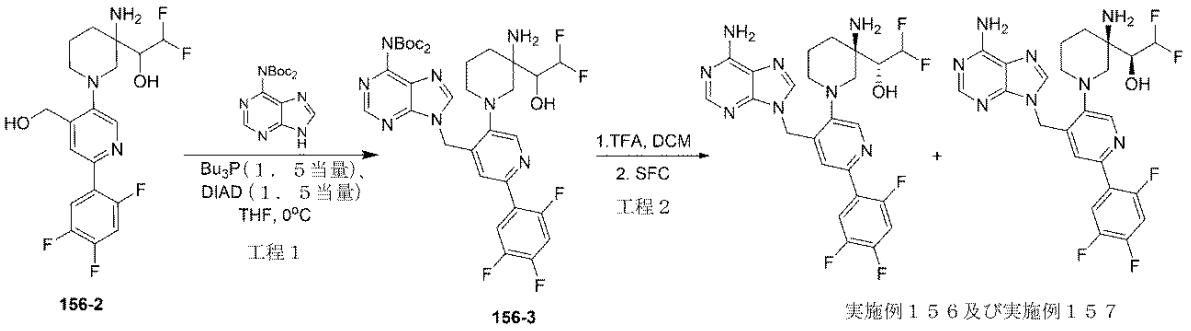
【表９－１３】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & MS
155		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=4.6, 8.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (dt, J=2.9, 8.6 Hz, 1H), 6.24 - 5.93 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 1H), 3.26 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.18 – 3.12 (m, 1H), 3.10 – 3.04 (m, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ =500.2.

【０４３８】

実施例１５６及び実施例１５７：（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，４，５－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール及び（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，４，５－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール

【化７９】



工程１．無水ＴＨＦ（７ｍＬ）中の１－（３－アミノ－１－（４－（ヒドロキシメチル）－６－（２，４，５－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（中間体１５６－２）（７００ｍｇ、１．６７７ｍｍｏｌ、１．０当量）、中間体Ｂ（８０ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ、１．５当量）、及びｎ－Ｂｕ$_3$Ｐ（５０９ｍｇ、２．５１６ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、ＤＩＡＤ（５０９ｍｇ、２．５１６ｍｍｏｌ、１．５当量）を窒素下で０℃で添加した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基）によって精製して、中間体１５６－３を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．９３－ ８．８５（ｍ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．２２－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．９２－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．０１－６．８３（ｍ，１Ｈ），６．２０－５．８０（ｍ，１Ｈ），５．７２－５．５３（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．０６（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３６（ｍ，１８Ｈ）。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７３５．５．

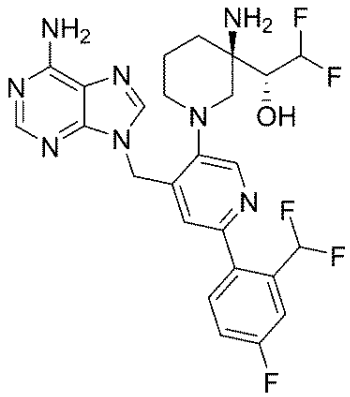
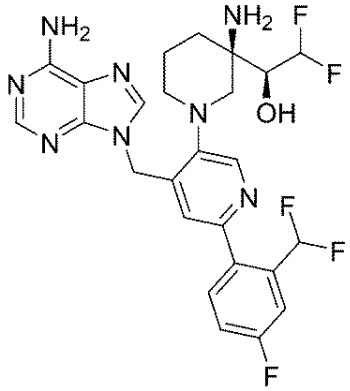
【０４３９】
工程２．無水ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の中間体１５６－３（６３０ｍｇ、０．８５８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（５ｍＬ）を添加し、反応物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水酸化アンモニウムでｐＨ＝８に塩基性化し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基）及びＳＦＣによって精製して、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，４，５－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（実施例１５６）及び（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，４，５－トリフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（実施例１５７）を得た。

【０４４０】
実施例１５６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ ｐｐｍ ８．５２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１１．４，９．２，７．１，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．３５－５．８０（ｍ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｓ，１Ｈ），３．１４－３．００（ｍ，２Ｈ），２．８８（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０３（ｔ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｔ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５３５．２．

【０４４１】
実施例１５７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ ｐｐｍ ８．５５（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．２６－５．８８（ｍ，１Ｈ），５．７０（ｓ，２Ｈ），４．１０－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．１７－２．８７（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．８０（ｍ，３Ｈ），１．７５－１．６０（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５３５．４．

【０４４２】
実施例１５６及び１５７（工程２）の調製と同様の手順に従い、実施例１５８及び１５９を調製した。

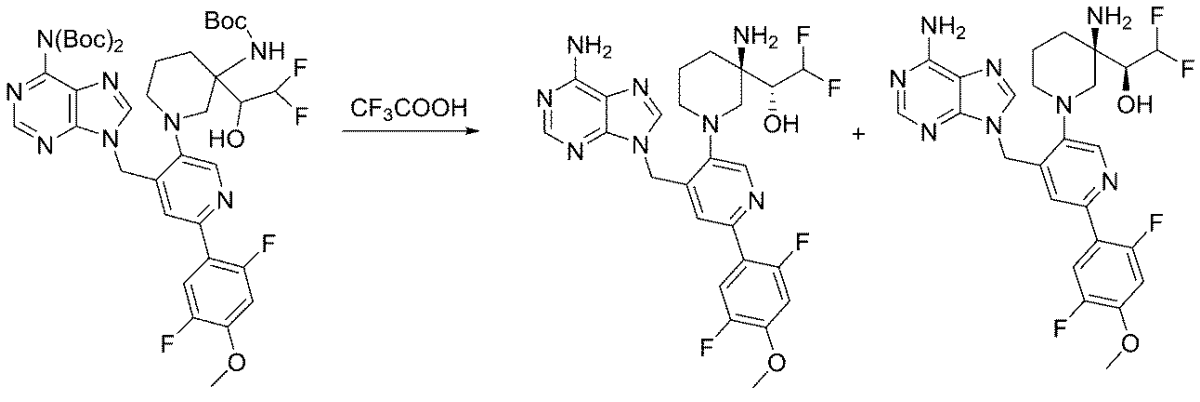
【表１０】

実施例番号		^{1}H NMR
158		^{1}H NMR(400MHz, CD3OD) δ ppm 8.51(s, 1H), 8.20(d, J=2.5 Hz, 2H), 7.47 - 7.34(m, 2H), 7.27(td, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.63(m, 2H), 6.06(td, J=55.1, 3.8 Hz, 1H), 5.68(s, 2H), 3.78 - 3.57(m, 1H), 3.23(d, J=11.5 Hz, 1H), 3.12(d, J=11.3 Hz, 1H), 3.05(d, J=11.5 Hz, 1H), 2.88(t, J=10.8 Hz, 1H), 2.02(dd, J=13.6, 9.3 Hz, 1H), 1.83(td, J=14.9, 13.8, 6.8 Hz, 2H), 1.71(d, J=14.7 Hz, 1H)。LC-MS: [M+H]+ = 549.2.
159	または 	^{1}H NMR(400MHz, CD3OD) δ ppm 8.52(s, 1H), 8.20(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.33(m, 2H), 7.27(td, J=8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.62(m, 2H), 3.98(s, 1H), 3.25(s, 1H), 3.02(dt, J=27.3, 9.5 Hz, 3H), 1.89(d, J=15.4 Hz, 3H), 1.65(s, 1H)。LC-MS: [M+H]+ = 549.2.

【０４４３】

実施例１６０及び実施例１６１：（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール及び（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール

【化８０】



160-3

実施例１６０及び実施例１６１

ＤＣＭ（１８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（５－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（中間体１６０－３）（２００ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３６ｍＬ）を添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で３０分間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ及びＳＦＣによって精製して、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（実施例１６０）及び（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２，５－ジフルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（実施例１６１）を得た。

【０４４４】

実施例１６０：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ８．４８（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｔｄ，Ｊ＝５５．１，３．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．７５－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．２５－２．７５（ｍ，４Ｈ），２．２６－１．６０（ｍ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５４７．２，５４８．２．

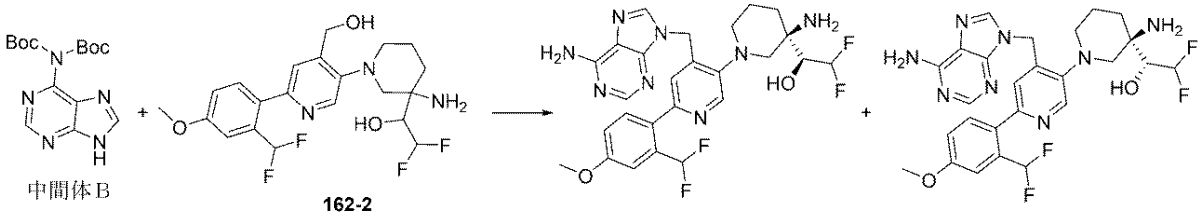
【０４４５】

実施例１６１：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝８．５１－８．４４（ｍ，１Ｈ），８．２４－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．９３－６．７９（ｍ，１Ｈ），６．２５－５．８６（ｍ，１Ｈ），５．７１－５．５９（ｍ，２Ｈ），４．００（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８０（ｍ，３Ｈ），３．２８－２．８７（ｍ，４Ｈ），１．９９－１．５６（ｍ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５４７．４．

【０４４６】

実施例１６２及び実施例１６３：（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール及び（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール

【化８１】



実施例１６２及び実施例１６３

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の中間体１６２－２（５７ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）、中間体Ｂ（４３．１ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）、及びPPh_3（１０１ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＥＡＤ（０．０６１ｍＬ、０．３８６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を反応混合物をN_2雰囲気下で０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし

、ＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％のＭｅＯＨ、３０分間）によって精製し、中間体を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝７６１．

【０４４７】

ＤＣＭ（１８ｍＬ）中の中間体（２００ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３６ｍＬ、４６７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をN_2雰囲気下で室温で３０分間撹拌した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、NH_3H_2O％＝０．０５％、ＭｅＯＨ／H_2O＝０～９５％、１０分）によって精製して、純粋な生成物を得て、次いでさらに精製することによって、（Ｒ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（実施例１６２）及び（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（２－（ジフルオロメチル）－４－メトキシフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（実施例１６３）を得た。

【０４４８】

実施例１６２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ８．４８（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｔ，Ｊ＝８．６，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－６．６１（ｍ，２Ｈ），６．０７（ｔｄ，Ｊ＝５５．１，３．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，８．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９１－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５６０．９，５６２．０．

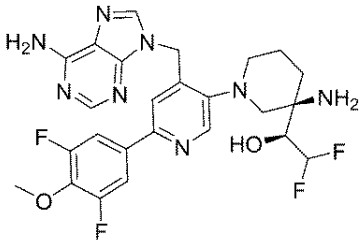
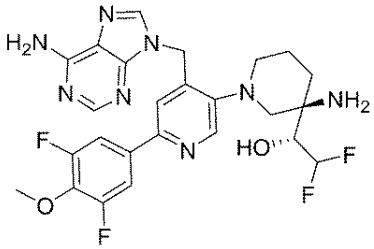
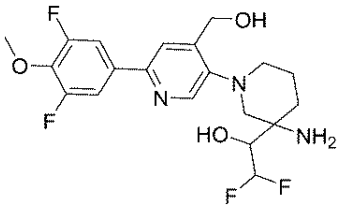
【０４４９】

実施例１６３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ８．５５（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｔ，Ｊ＝５５．３Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｔｄ，Ｊ＝５３．９，２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｓ，１Ｈ），３．５０－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．１９－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝４２．５Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５６０．９，５６２．０．

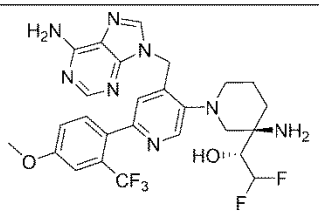
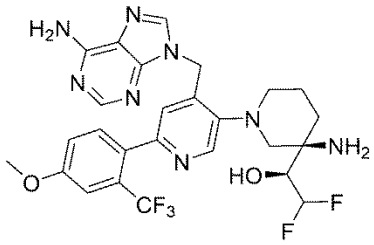
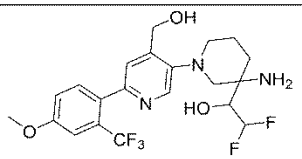
【０４５０】

実施例１６２及び１６３の調製と同様の手順に従い、中間体Ｂ及び対応する中間体から、実施例１６４～１６７を調製した。

【表１１－１】

実施例番号		中間体	LC-MS 及び/または ^{1}H NMR
164	 または 	 164-2	^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46(s, 1H), 8.23(d, J=6.6 Hz, 2H), 7.56 - 7.37(m, 2H), 7.32(s, 1H), 6.05(td, J=55.1, 3.9 Hz, 1H), 5.64(d, J=2.0 Hz, 2H), 3.97(d, J=1.1 Hz, 3H), 3.66(ddd, J=16.7, 8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.20(d, J=11.4 Hz, 1H), 3.09 - 2.89(m, 2H), 2.82(td, J=11.1, 2.7 Hz, 1H), 2.10 - 1.86(m, 1H), 1.85 - 1.58(m, 3H)。LC-MS: [M+H]+ = 547.2, 548.2

【表１１－２】

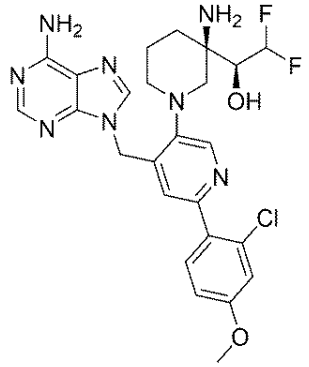
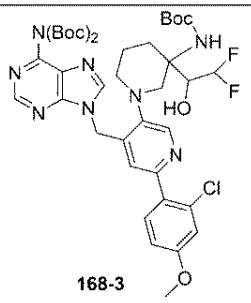
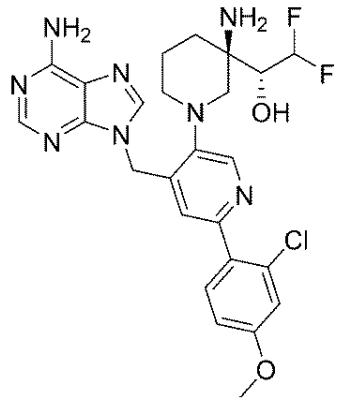
実施例番号		中間体	LC-MS 及び/または ^{1}H NMR
165			^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48(s, 1H), 8.23(d, J=11.8 Hz, 2H), 7.41(d, J=9.3 Hz, 2H), 7.22(s, 1H), 6.03(td, J=55.5, 4.5 Hz, 1H), 5.64(s, 2H), 3.97(s, 4H), 3.22(d, J=11.1 Hz, 1H), 3.05 - 2.92(m, 3H), 1.84(d, J=22.8 Hz, 3H), 1.63(s, 1H)。LC-MS: [M+H]+ = 547.2, 548.2
166	 または 	 166-2	^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.64(d, J=5.5 Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.21(d, J=11.1 Hz, 2H), 7.75(ddd, J=12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.48(m, 2H), 7.38 - 7.17(m, 2H), 5.70 - 5.47(m, 2H), 3.62(d, J=11.3 Hz, 1H), 3.14(d, J=11.3 Hz, 2H), 3.01(t, J=10.1 Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 2.35 - 1.97(m, 2H), 1.89 - 1.68(m, 2H)。LC-MS: [M+H]+ = 579.2, 580.2

【表１１－３】

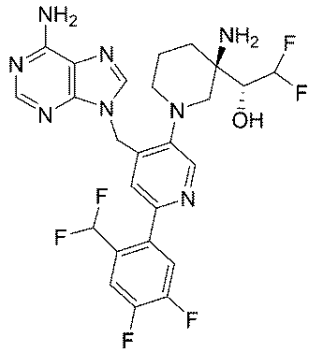
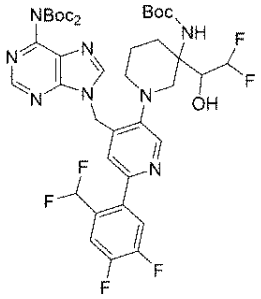
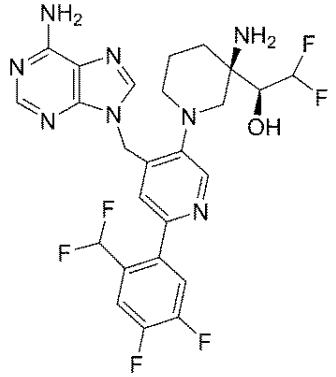
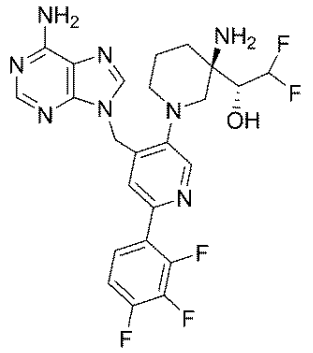
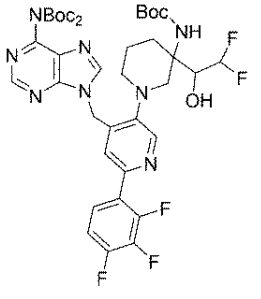
実施例番号		中間体	LC-MS 及び/または ^{1}H NMR
167			^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.42(s, 1H), 8.18(d, J=3.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.00(m, 3H), 6.70(s, 1H), 6.08(td, J=55.0, 3.8 Hz, 1H), 5.68(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.79 - 3.53(m, 1H), 3.28 - 3.03(m, 3H), 2.88(t, J=11.1 Hz, 1H), 2.07(d, J=12.0 Hz, 1H), 1.94 - 1.59(m, 3H)。LC-MS: [M+H]+ = 579.2, 580.2.

【０４５１】
実施例１６８及び実施例１６９の調製と同様の手順に従い、対応する中間体から実施例１６８～１７６を調製した。

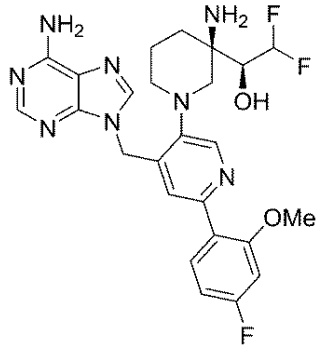
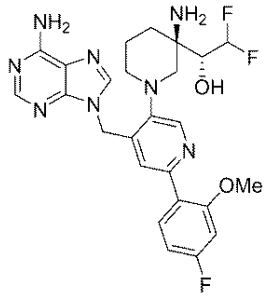
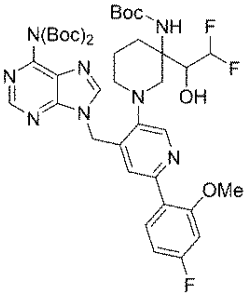
【表１２－１】

実施例番号		中間体	LC-MS 及び/または ^{1}H NMR
168	 または	 168-3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (d, J = 55.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.01 (m, 1H), 5.67 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.02 (d, J = 43.7 Hz, 4H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 545.2, 546.2.
169			^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 – 6.87 (m, 3H), 6.08 (td, J = 55.0, 3.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (d, J= 14.0 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 3.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 24.0, 9.4 Hz, 1H), 1.84 (q, J = 13.7 Hz, 2H), 1.72 (d, J =14.5 Hz, 1H). $[M+H]^+$ = 545.2, 546.2.

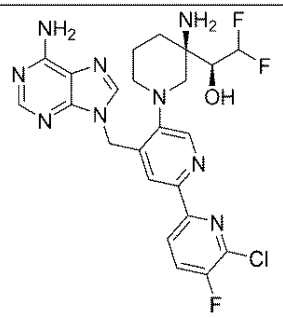
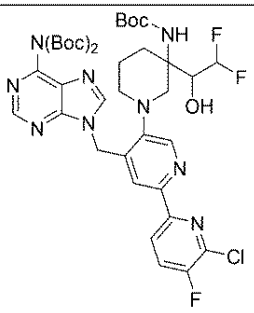
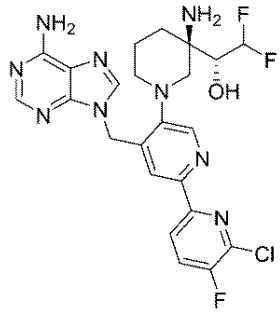
【表１２－２】

実施例番号		中間体	LC-MS 及び/または ^{1}H NMR
170		 170-4	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 6.95-6.68 (m, 2H), 6.21-5.93 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 567.2.
171	または 		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 6.94-6.66 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 3H), 1.93-1.71 (m, 4H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 567.2.
172		 172-4	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.13 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 6.26 - 5.92 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 535.4.

【表１２－３】

実施例番号		中間体	LC-MS 及び/または ^{1}H NMR
173	 または 	 173-3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.19 (td, J = 55.8, 4.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.54 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.17 – 2.98 (m, 2H), 2.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.05 – 1.62 (m, 5H), 1.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 529.0, 530.0.
174			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.20 (td, J = 55.4, 3.1 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.53 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.06 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.95 – 2.71 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.68 (dd, J = 13.1, 8.3 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 12.6 Hz, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 529.0, 530.0.

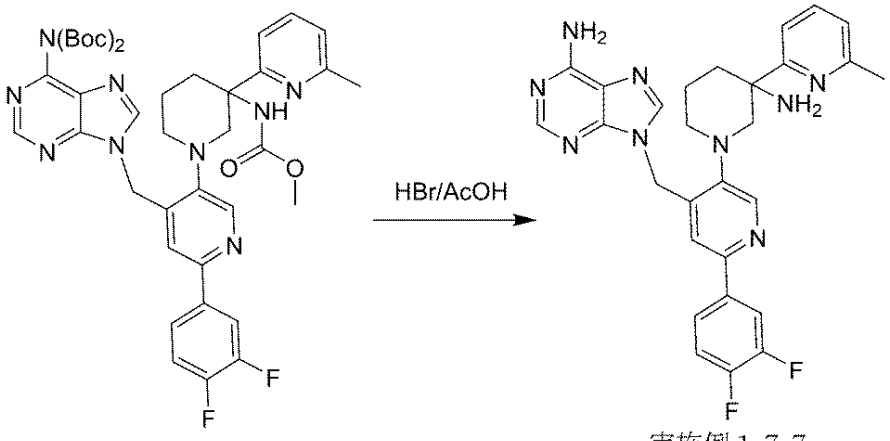
【表１２－４】

実施例番号		中間体	LC-MS 及び/または ^{1}H NMR
175		 175-3	^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.21 - 5.89 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.07 – 3.90 (m, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 3.12 - 2.92 (m, 3H), 2.00 – 1.88 (m, 3H), 1.72 – 1.58 (m, 1H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 534.2.
	または		
176			^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 6.24 - 5.92 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 1H), 3.26 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.19 – 3.10 (m, 1H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$=534.4.

【０４５２】

実施例１７７：９－（（５－（３－アミノ－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－アミン

【化８２】



177-7 実施例１７７

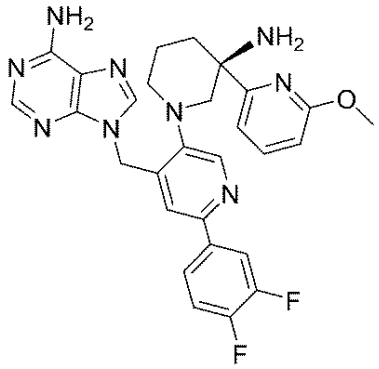
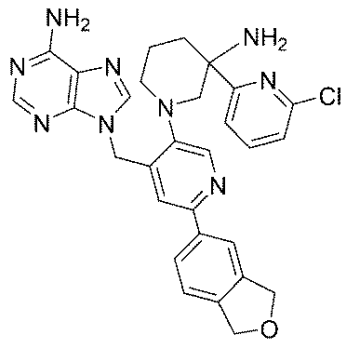
ＨＢｒ／ＡｃＯＨ（３３％、１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（２－（３，４－ジフルオロフェニル）－５－（３－（（メトキシカルボニル）アミノ）－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（１７７－７）（

７００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を２５～３０℃で１６時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（添加剤として０．１％ NH_4HCO_3）によって精製して、９－（（５－（$_3$－アミノ－３－（６－メチルピリジン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（実施例１７７）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．５３（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．９３－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｂｒｓ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｄｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，２８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．０１（ｍ，１Ｈ），３．００－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５２８．３．

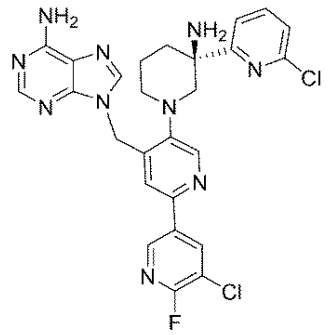
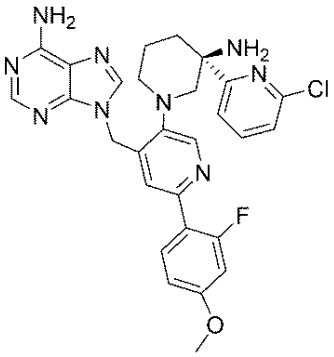
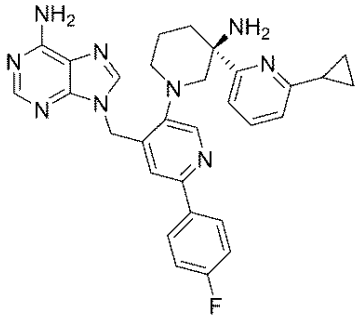
【０４５３】

実施例１７７及び対応する中間体の調製と同様の手順に従い、実施例１７８～２８４を調製した。

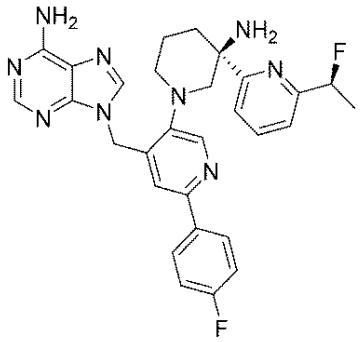
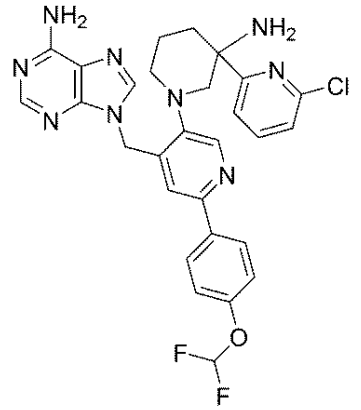
【表１３－１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
178		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (ddd, J = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 10.2, 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 – 5.53 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 2H), 2.97 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.27 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 1H), 1.97 – 1.80 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 544.3, 545.3
179		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.20 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.74–5.54 (m, 2H), 5.07 (s, 4H), 3.61 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 3.01 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.86 (dq, J = 9.5, 4.8 Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 514.2, 516.1.

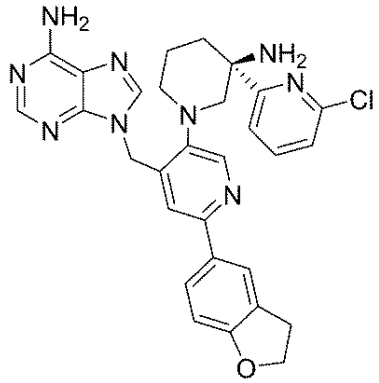
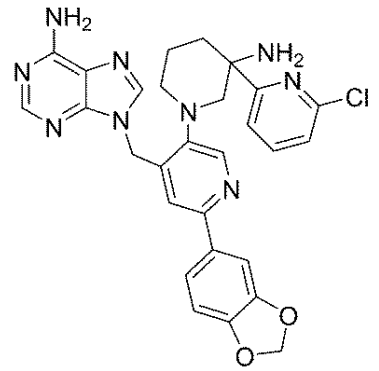
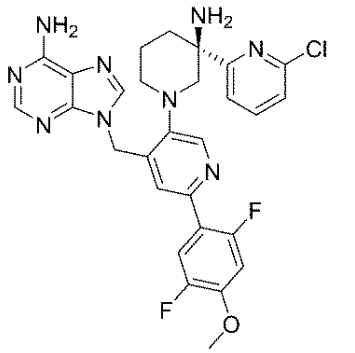
【表１３－２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
180		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 - 8.37 (m, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.61 - 5.42 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.55 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.08 - 2.91 (m, 2H), 2.32 - 1.75 (m, 4H). LC-MS: $[M+H]^+$ =565.3.
181		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 – 7.59 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 13.3, 2.5 Hz, 1H), 5.65 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66 – 3.54 (m, 1H), 3.18 (dt, J = 18.0, 7.7 Hz, 2H), 3.03 (dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.88 (q, J = 6.8, 5.8 Hz, 2H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 560.3, 561.3.
182		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78– 7.69 (m, 2H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 3H), 5.59 (s, 2H), 3.50 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 15.6, 11.4 Hz, 2H), 3.02 – 2.84 (m, 1H), 2.31 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 2H), 1.87 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.07 – 0.86 (m, 4H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 536.3, 537.3.

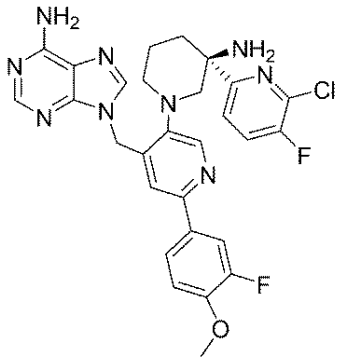
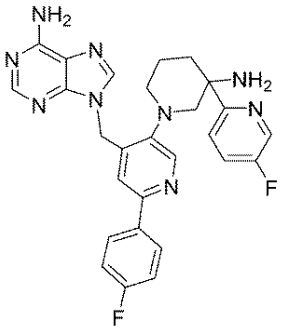
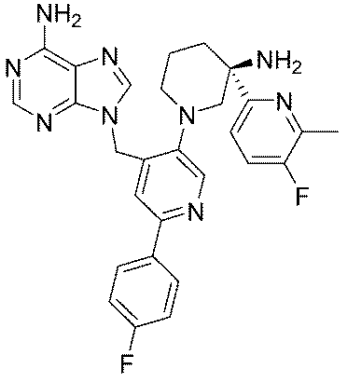
【表１３－３】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
183		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.62 – 8.39 (m, 1H), 8.22 (q, J = 3.4 Hz, 1H), 8.19 – 8.04 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 9.7, 5.6 Hz, 1H), 7.74 (qd, J = 7.7, 6.5, 3.8 Hz, 2H), 7.62 (q, J = 7.3, 5.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.18 – 6.96 (m, 2H), 5.80 – 5.47 (m, 3H), 3.68 – 3.47 (m, 1H), 3.17 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.73 – 1.54 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 542.3, 543.3
184		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.32 – 8.06 (m, 3H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.58 (m, 3H), 7.43 – 7.22 (m, 2H), 5.65 (q, J = 16.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.06 – 2.88 (m, 1H), 2.28 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.05 (dq, J = 13.6, 5.3, 4.2 Hz, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 566.3, 568.3.

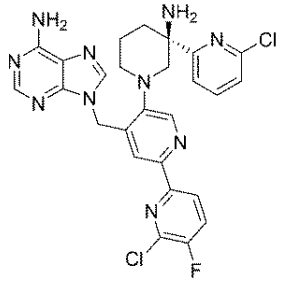
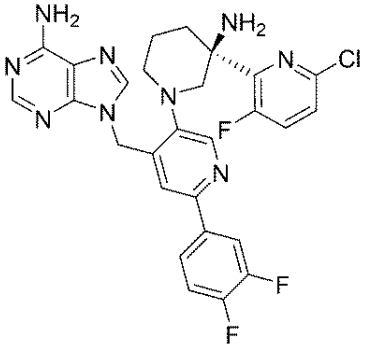
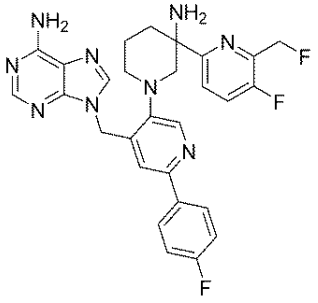
【表１３－４】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
185		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, J = 25.6 Hz, 2H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.61 (q, J = 16.3 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 554.3, 555.2.
186		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.20 (d, J = 21.9 Hz, 2H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.61 (q, J = 16.3 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.04 (dt, J = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 1.84 (td, J = 12.2, 11.2, 4.7 Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 556.3, 557.2.
187		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.72 - 5.55 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 - 3.54 (m, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 1.88 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =578.4.

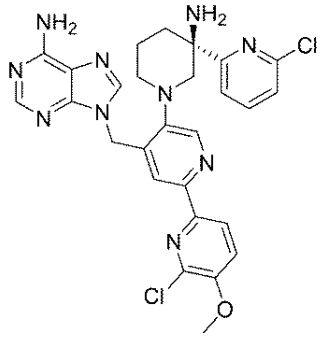
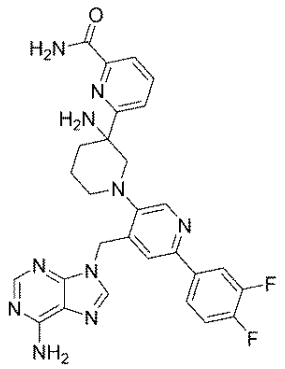
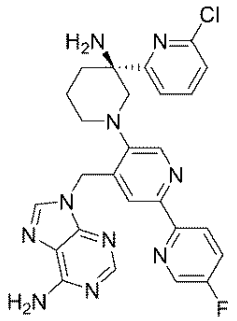
【表１３－５】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
188		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.82 – 5.45 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 17.2, 8.3 Hz, 2H), 3.02 – 2.89 (m, 1H), 2.33 – 2.16 (m, 1H), 2.12 – 1.94 (m, 1H), 1.92 – 1.71 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 578.3, 579.3
189		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 3H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.70 -5.61 (m, 2H), 3.56 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.23 -3.15 (m, 2H), 3.00 (t, J = 10 Hz, 1H), 2.332.21 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$= 514.3.
190		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84– 7.68 (m, 2H), 7.57 – 7.41 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 5.73 – 5.47 (m, 2H), 3.53 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.97 (td, J = 11.2, 10.5, 2.9 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.36 – 2.19 (m, 1H), 2.06 (dtt, J = 13.8, 8.3, 4.4 Hz, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 527.8, 528.8.

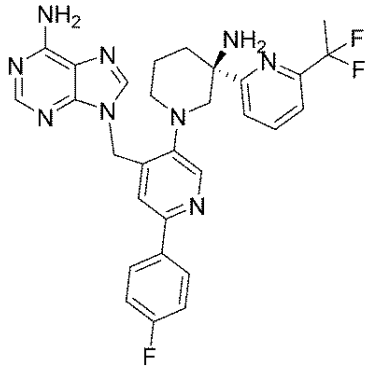
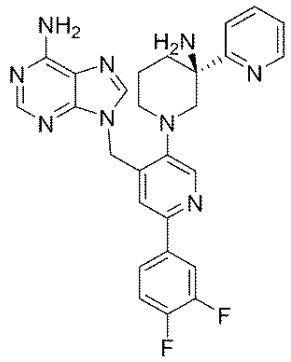
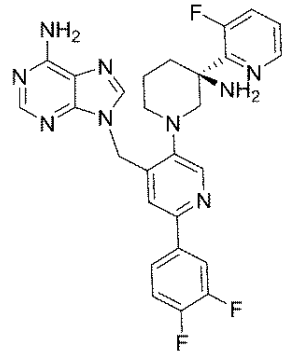
【表１３－６】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
191		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.29 – 8.24 (m, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.73 - 5.56 (m, 2H), 3.69– 3.59 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 565.1.
192		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 11.9, 8.1 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.29 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.73 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 12.5 Hz, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 566.2, 567.2.
193		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 -7.71 (m, 3H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.72 -5.40 (m, 4H), 3.67 -3.54 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 2H), 3.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.39 -2.23 (m, 1H), 2.13 -2.02 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 546.1.

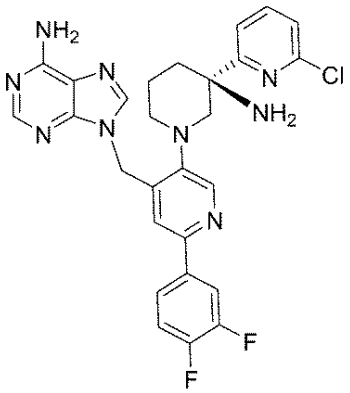
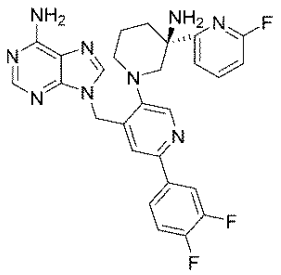
【表１３－７】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
194		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 2H), 8.18 - 8.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H),7.34- 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.71 - 5.59 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.22 - 7.15 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =577.3.
195		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.59 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.79 -7.74 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 5.70-5.56 (m, 2H), 3.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.28 -3.05 (m, 3 H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.12-1.90 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 557.1
196		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=4.6, 9.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.76- 5.59 (m, 2H), 3.66 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.93-1.90 (m). LC-MS: $[M+H]^+$ =531.3.

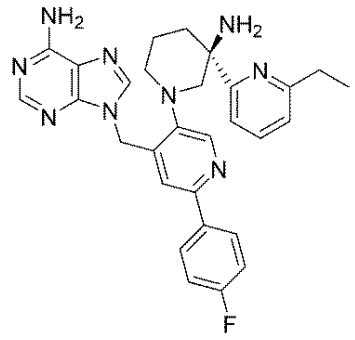
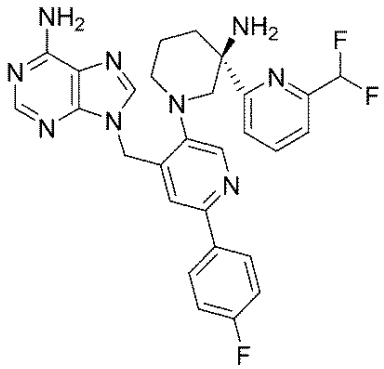
【表１３－８】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
197		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.67 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 – 7.02 (m, 2H), 5.79 – 5.43 (m, 2H), 3.60 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.24 – 3.09 (m, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.11 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 2.01 (t, J = 18.7 Hz, 3H), 1.94 – 1.82 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 560.3, 561.3.
198		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO -d_6) δ ppm 8.50-8.56 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.85 - 7.95 (1H, m), 7.78 (2H, d, J = 3.6 Hz), 7.55 - 7.65 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.20-7.35 (3H, m), 5.55 (2H, dd, J = 23.2, 16.4 Hz), 3.45 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.15-3.07 (1H, m), 3.04 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.93 (1H, t, J = 10.8 Hz), 2.00 -2.25 (2H, m), 1.60 -1.80 (2H, m), 1.10 -1.30 (2H, m). LC -MS: $[M+H]^+$ =514.2.
199		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.57 (s, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.72 -7.60 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 5.55 -5.44 (m, 2H), 3.57 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.94 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.94 (brs, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ =532.1.

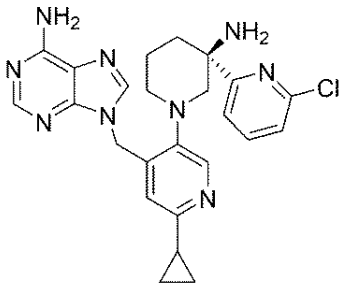
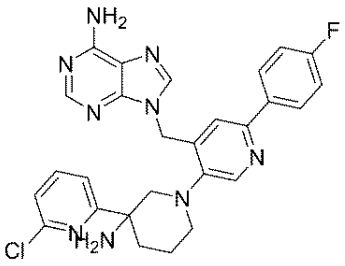
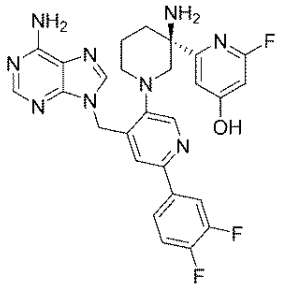
【表１３－９】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
200		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 -7.72 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 3H), 5.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.19 -3.11 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.34 -2.24 (m, 1H), 2.14 -2.02 (m , 1H), 1.94 -1.82 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =548.3 .
201		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 19.8 Hz, 2H), 7.96 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 12.1, 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 2H), 7.41 – 7.19 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 5.86 – 5.56 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 14.3, 10.2 Hz, 2H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.27 (dq, *J* = 14.8, 6.5, 5.3 Hz, 1H), 2.09 (tdd, *J* = 13.4, 8.4, 4.1 Hz, 1H), 1.95 – 1.68 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 532.0, 533.0.

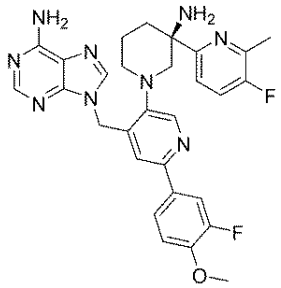
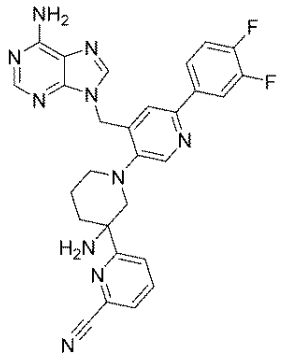
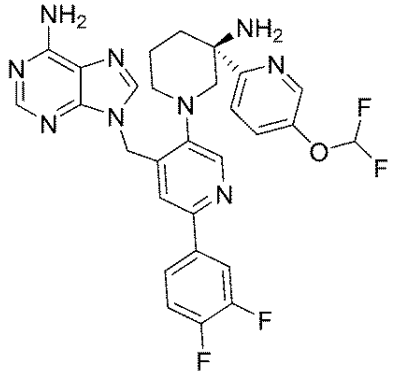
【表１３－１０】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
202		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 34.2 Hz, 2H), 7.78 (ddd, *J* = 13.6, 7.9, 5.0 Hz, 3H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (td, *J* = 9.6, 8.7, 4.3 Hz, 3H), 5.63 (t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.24– 3.15 (m, 2H), 3.03 (dt, *J* = 11.3, 5.9 Hz, 1H), 2.84 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.17 – 2.02 (m, 1H), 2.01 – 1.82 (m, 2H), 1.30 (q, *J* = 6.2, 4.7 Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 524.0, 525.0.
203		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.30 – 8.20 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.00 (q, *J* = 7.2, 6.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 9.2, 5.7, 2.9 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (td, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 2H), 6.72 (td, *J* = 55.4, 7.7 Hz, 1H), 5.77– 5.49 (m, 2H), 3.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.19 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.09 – 2.91 (m, 1H), 2.33 (q, *J* = 9.5, 6.1 Hz, 1H), 2.12 (dp, *J* = 14.5, 4.3 Hz, 1H), 1.99 – 1.80 (m, 2H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 546.0, 547.0.

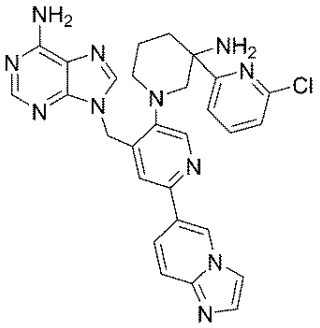
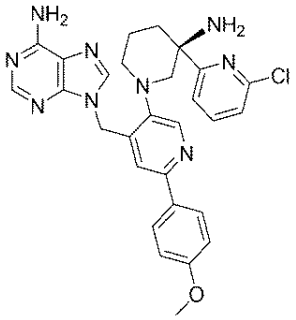
【表１３－１１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
204		^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.24 (d, J = 18.9 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.54 (q, J = 16.5 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.93 – 1.72 (m, 3H), 0.89 (dt, J = 8.3, 3.2 Hz, 2H), 0.84– 0.67 (m, 2H) LC-MS $[M+H]^+$ =476.3
205		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 -7.73 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.69 -5.58 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.98 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.30 -2.25 (m, 1H), 2.13 -2.00 (m, 1H), 1.90 -1.76 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =530.1.
206		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): □ 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=3.2 Hz, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.68 - 5.56 (m, 2H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.14 - 2.97 (m, 2H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.85 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 548.3.

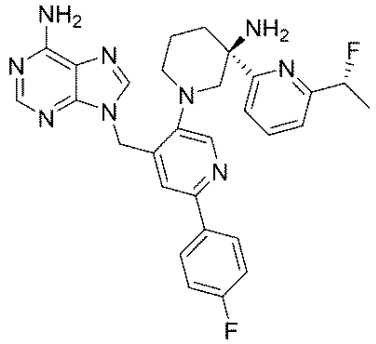
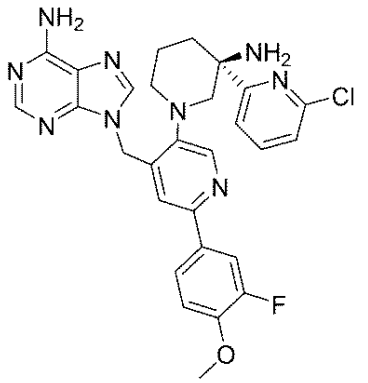
【表１３－１２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
207		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 – 7.40 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.68– 5.49 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 11.6, 5.1 Hz, 2H), 2.92 (td, *J* = 15.9, 14.2, 8.1 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 2.21 (q, *J* = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 2.04 (qd, *J* = 10.4, 9.8, 5.0 Hz, 1H), 1.92 – 1.74 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =558.4.
208		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 5.69 -5.59 (m, 2H), 3.66 (d, J = 11.2Hz, 1H), 3.21 -3.13 (m, 2H), 3.03 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.91 -1.83 (m, 2H). LC -MS: 561.1 [M+Na]+.
209		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 7.84 – 7.71 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.0, 4.0, 1.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.19 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 73.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.56 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 25.0, 11.9 Hz, 2H), 3.06 – 2.92 (m, 1H), 2.25 (q, *J* = 13.9, 12.5 Hz, 1H), 2.08 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.01 – 1.82 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 580.3, 581.3.

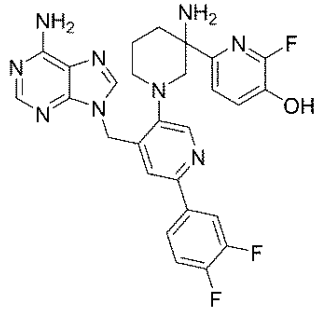
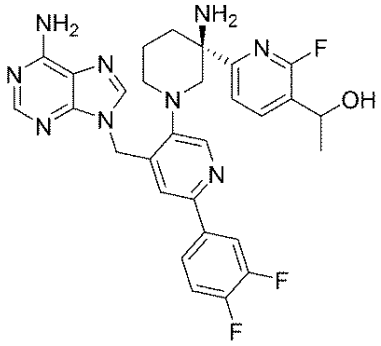
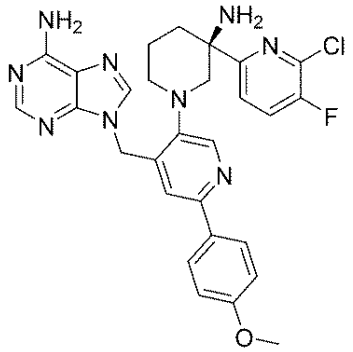
【表１３－１３】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
210		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 7.94 – 7.76 (m, 2H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.84 – 5.50 (m, 2H), 3.60 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 11.4, 4.5 Hz, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.26 (q, J = 9.5, 6.1 Hz, 1H), 2.06 (tp, J = 7.9, 4.4, 3.7 Hz, 1H), 1.84 (q, J = 7.8, 4.3 Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 552.3, 553.2.
211		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 20.6 Hz, 2H), 7.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01– 6.83 (m, 2H), 5.62 (q, *J* = 16.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.92 – 1.75 (m, 2H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 542.3, 544.3.

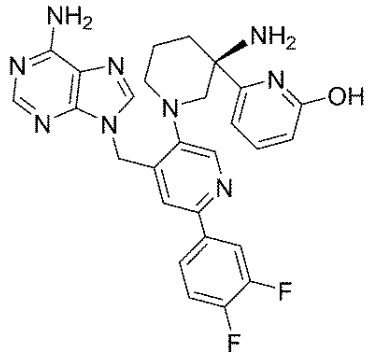
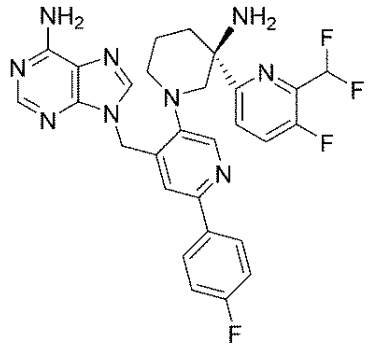
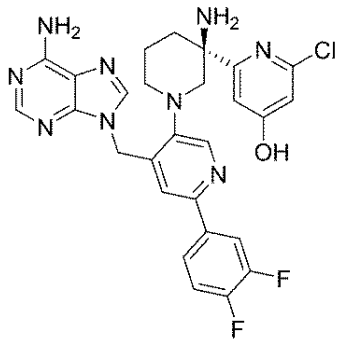
【表１３－１４】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
212		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.29 – 8.18 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 10.1, 6.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.8, 5.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.18 – 7.00 (m, 2H), 5.79 – 5.50 (m, 3H), 3.57 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.01 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.77 – 1.55 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 542.3, 543.3.
213		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.6, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.61 (q, *J* = 16.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.66– 3.50 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.04 (ddt, *J* = 13.6, 9.6, 4.8 Hz, 1H), 1.88 – 1.68 (m, 2H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 560.3, 561.2.

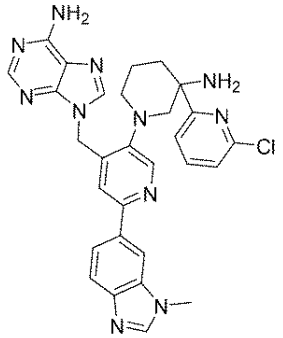
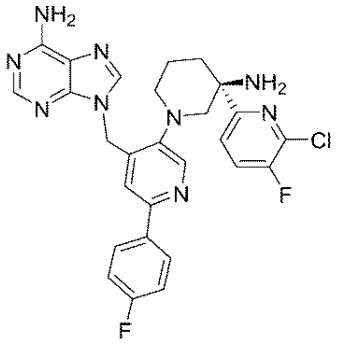
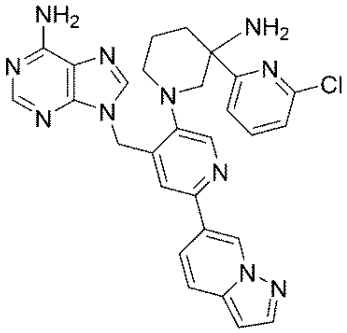
【表１３－１５】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
214		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.81 (ddd, *J*=2.0, 7.9, 11.8 Hz, 1H), 7.62 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 5.65 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.38 - 2.17 (m, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 2H).LC-MS: $[M+H]^+$ =548.0.
215		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ ppm8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 1H), 7.62 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.50(m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 5.74 - 5.59 (m, 2H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 3.23 -3.12 (m, 2H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.45 (d, J=6.8 Hz, 1H), 1.41 (d, J=6.4 Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =576.3.
216		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.68–7.56 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.03 – 6.81 (m, 2H), 5.71 – 5.49 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.11 (td, *J* = 9.8, 8.6, 4.4 Hz, 2H), 3.04 – 2.91 (m, 1H), 2.26 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.04 (dq, *J* = 13.1, 8.6, 7.5 Hz, 1H), 1.91 – 1.74 (m, 2H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 560.3, 561.3

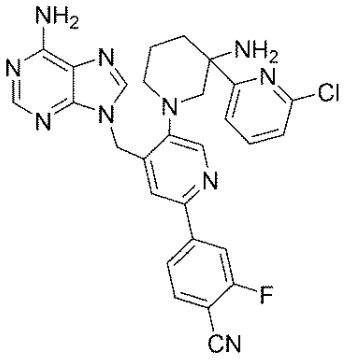
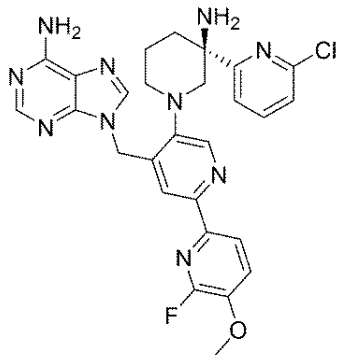
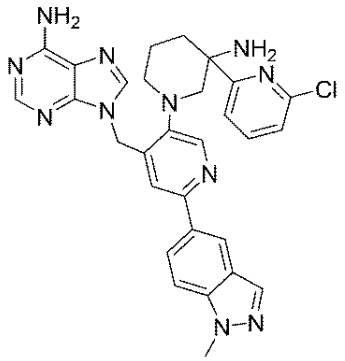
【表１３－１６】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
217		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 11.8, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.9, 7.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* = 16.6, 5.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.76 – 5.60 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 3.01 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 530.3, 531.3.
218		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 5.71 – 5.51 (m, 2H), 3.60 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.30 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 563.9.
219		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.83-7.78 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 7.27 (m, 1H), 6.72 -6.71 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 6.49-6.48 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 5.67-5.59 (t, J_1= 16.4 Hz, J_2= 33.6 Hz, 2H), 3.55 -3.52 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.13 -2.09 (m, 1H), 2.00 -1.91 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =564.3

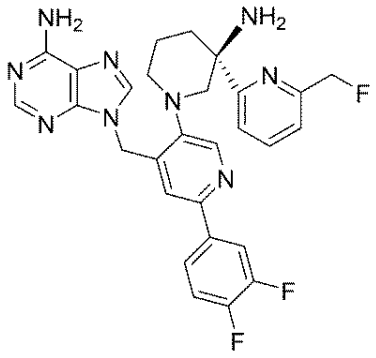
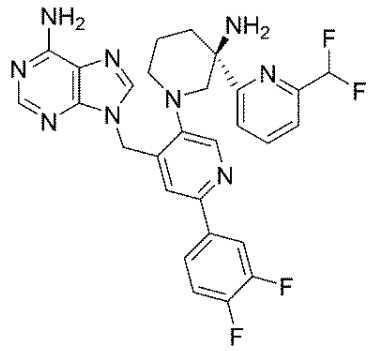
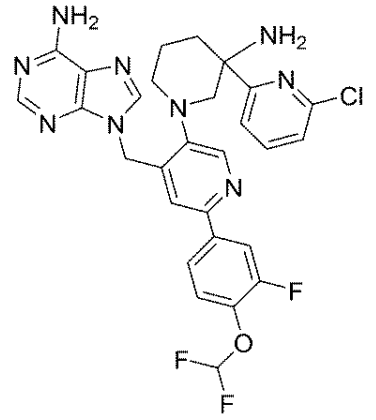
【表１３－１７】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
220		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.32 – 8.06 (m, 3H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.58 (m, 3H), 7.43 – 7.22 (m, 2H), 5.65 (q, J = 16.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.06– 2.88 (m, 1H), 2.28 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.05 (dq, J = 13.6, 5.3, 4.2 Hz, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 566.3, 568.3.
221		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 7.80 – 7.66 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 5.71 – 5.52 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.14 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.99 (td, *J* = 10.7, 9.6, 2.8 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 2H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 547.7.
222		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.99 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 8.58 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.22 (dq, J = 16.5, 4.4 Hz, 2H), 8.01– 7.91 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 11.4, 6.7 Hz, 1H), 7.65 (dh, J = 14.1, 7.6, 6.2 Hz, 3H), 7.44 – 7.24 (m, 2H), 6.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.15 (q, J = 7.6, 6.8 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.36 – 2.15 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.87 (s, 2H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 552.3, 554.3.

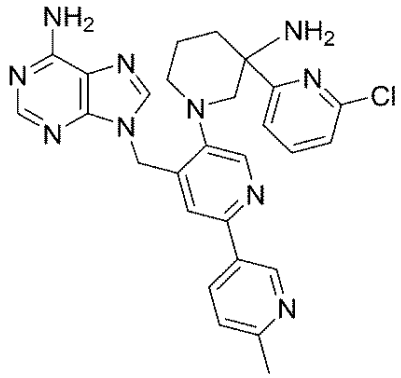
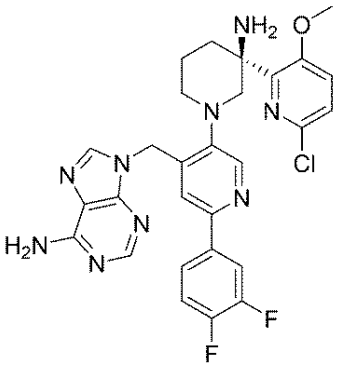
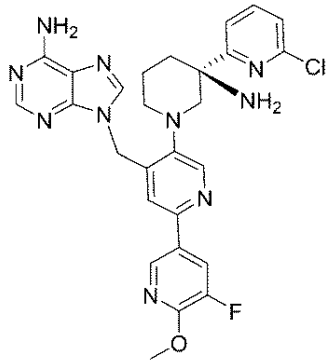
【表１３－１８】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
223		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.90 – 7.77 (m, 2H), 7.76 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 5.79 – 5.42 (m, 2H), 3.64 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.6, 6.3 Hz, 2H), 3.09– 2.91 (m, 1H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.3, 6.1 Hz, 2H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 555.3, 557.2.
224		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 2H), 8.10 - 8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.67 – 5.61 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.65 – 3.58 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.25 - 2.98 (m, 2H), 2.38 – 2.23 (m, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 1H),1.94 – 1.82 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =561.3.
225		^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.51 (s, 1H), 8.22 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 27.2, 1.0 Hz, 2H), 7.93 – 7.74 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 39.0, 8.3 Hz, 2H), 7.43 – 7.19 (m, 2H), 5.64 (q, J = 16.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.59 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.07– 2.83 (m, 1H), 2.32 – 1.99 (m, 2H), 1.84 (td, J = 11.9, 10.8, 4.6 Hz, 2H) LC -MS : $[M+H]^+$ = 566.3 : $[M+H+2]^+$=568.3.

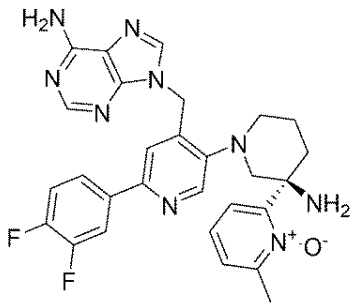
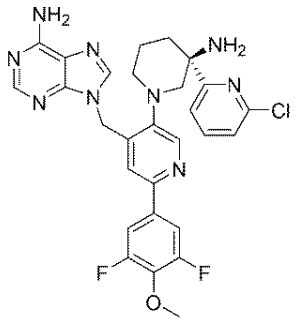
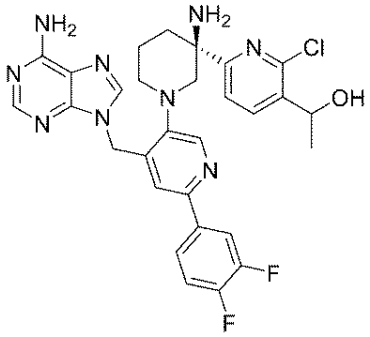
【表１３－１９】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
226		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 12.1, 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddt, *J* = 8.2, 4.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 5.68– 5.52 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 11.7, 6.2 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.30 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.97– 1.80 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 545.9, 546.9.
227		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 11.8, 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 5.72 – 5.50 (m, 2H), 3.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 1H), 2.31 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.16 – 1.98 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 564.3, 565.3.
228		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 3H), 6.87 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 5.72 – 5.49 (m, 2H), 3.61 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.35 – 2.17 (m, 1H), 2.06 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.86 (q, J = 11.0, 8.6 Hz, 2H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 596.3, 597.2.

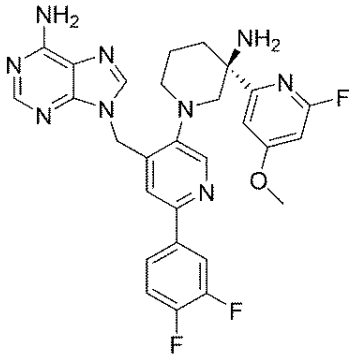
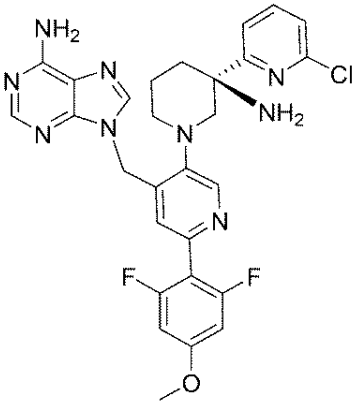
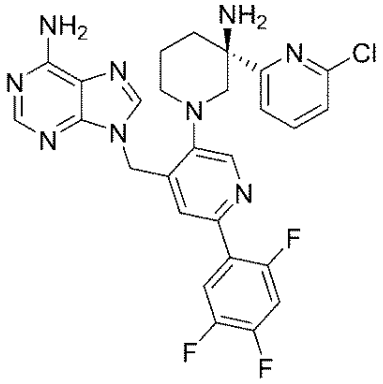
【表１３－２０】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
229		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 8.08 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 3H), 5.72 – 5.54 (m, 2H), 3.62 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.08 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 7.5 Hz, 2H). LC MS: $[M+H]^+$ = 527.3, 528.3.
230		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 -7.70 (m, 1H), 7.53 -7.48 (m, 2H), 7.31 -7.23 (m, 3H), 5.63-5.53 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.76 -3.73 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ =578.4.
231		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.30 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (dd, J=1.9, 11.4 Hz, 1H), 7.88 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 7.70 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.39 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7. 35 (s, 1H), 5.80 - 5.49 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.58 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 3.20 (br d, J=10.5 Hz, 1H), 3.12 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 1.80 (m, 4H). LCMS: $[M+H]^+$=561.4

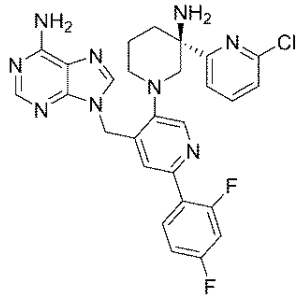
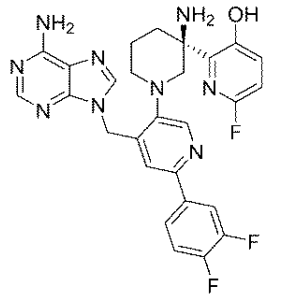
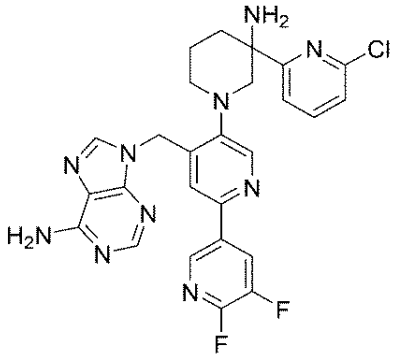
【表１３－２１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
232		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.82 – 7.58 (m, 2H), 7.53 – 7.39 (m, 3H), 7.26 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.84 – 5.33 (m, 2H), 3.87 – 3.39 (m, 2H), 3.13 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 4H), 2.25 – 1.77 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 544.2, 545.3
233		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.68 - 5.52 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.63– 3.54 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 578.0.
234		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.66 - 5.57 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.35 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ =592.4

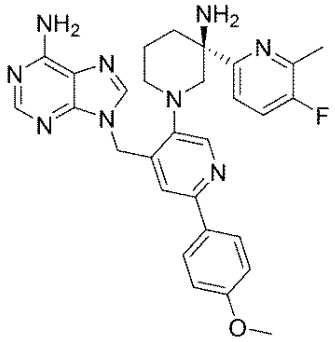
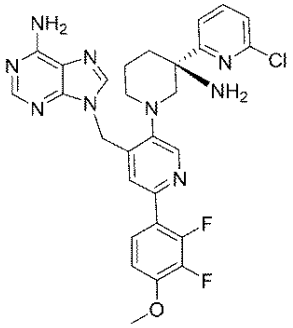
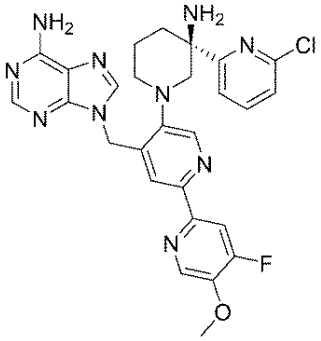
【表１３－２２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
235		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dt, *J* = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.72 – 5.54 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.21 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 562.0, 563.0.
236		$_1$H NMR (400MHz, CD_3OD):): δ 8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.86 -7.82 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.68 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.35 -7.34 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.636.60 (m, 2H), 5.72-5.62 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.35 -2.31 (m, 1H), 2.16 -2.14 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 2H). LCMS: $[M+H]^+$ = 578.3.
237		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.57 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85-7.81 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.79 -7.74 (m, 1H), 7.68 -7.66 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.34 -7.32 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.13(br, 1H), 5.69-5.60 (m, 2H), 3.65 -3.62 (d, *J*= 11.2 Hz,1H), 3.24 -3.18 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.34-2.27 (m,1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =566.4.

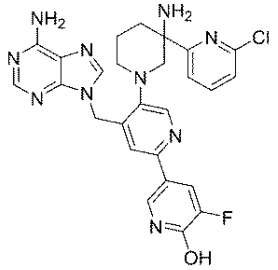
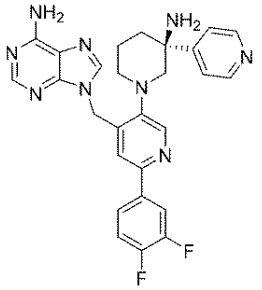
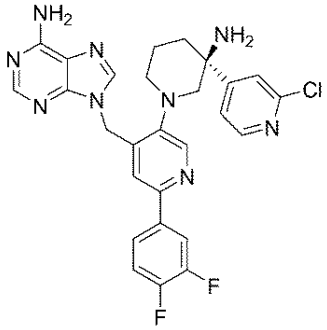
【表１３－２３】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
238		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.68-7.66 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.34 -7.32 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.07 -6.94 (m, 3H), 5.70 -5.60 (m, 2H), 3.65 -3.62 (d, *J*= 11.2 Hz,1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 3.07 -3.02 (m, 1H), 2.31 -2.28 (m,1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =548.4.
239		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (q, *J*=8.4Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=6.8, 8.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J*=3.6, 8.4 Hz, 1H), 5.75 - 5.62 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.20 -3.13 (m, 1H), 2.90 (dt, *J*=2.8, 12.0 Hz, 1H), 2.43 – 2.42 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 2H).LC-MS: $[M+H]^+$ =548.3.
240		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83-7.80 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.64 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.33-7.31 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 5.68 -5.81 (m, 2H), 3.64-3.61 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 3.18 -3.13 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.86 (m, 2H). LC -MS: [M+H]+ =549.2.

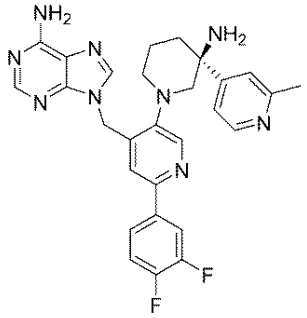
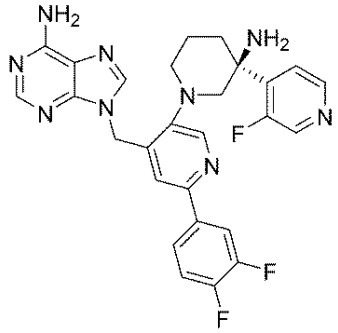
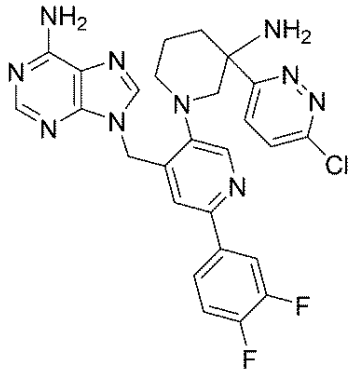
【表１３－２４】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
241		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79– 7.55 (m, 2H), 7.55 – 7.35 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04 – 6.72 (m, 2H), 5.79– 5.51 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.13 (d,*J* = 11.3 Hz, 2H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.13– 1.97 (m, 1H), 1.86 (tq, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 540.3, 541.3.
242		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.70 -7.65(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (dt, J=2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 5.73 - 5.58 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67- 6.64 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.38 -2.25 (m, 1H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 1 .95 - 1.90 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =578.3.
243		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.25 (s, 1 H) 7.02 (d, J=9.95 Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 6.73 (d, J=12.35 Hz, 1 H) 6.57 (t, J=7.51 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 6.40 (d, *J*=7.55 Hz, 1 H) 6.08 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H) 4.31 - 4.41 (m, 2 H) 2.68 - 2.72 (m, 3 H) 2.36 (br d, *J*=11.49 Hz, 1 H) 1.90 - 1.99 (m, 2 H) 1.72 - 1.82 (m, 1 H) 1.00 - 1.08 (m, 1 H) 0.78 - 0.90 (m, 1 H). LC-MS: $[M+H]^+$ =561.3.

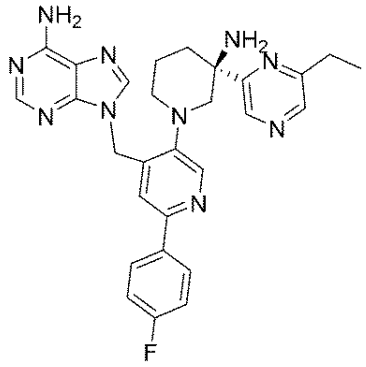
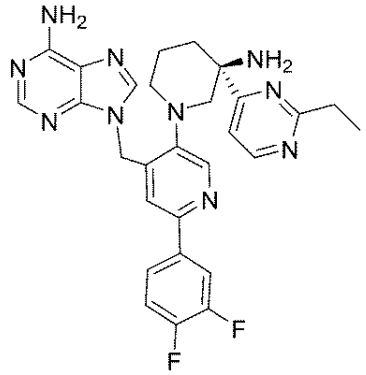
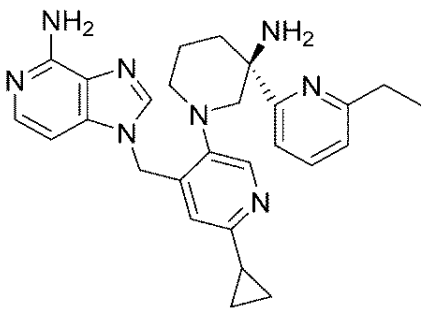
【表１３－２５】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
244		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 3H), 5.57 - 5.36 (m, 2H), 3.05 - 2.78 (m, 4H), 2.19 - 1.91 (m, 2H), 1.64 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =547.3.
245		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ ppm 8.65 – 8.42 (m, 3H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.84 – 7.63 (m, 3H), 7.60 – 7.47 (m, 1H), 7.39 – 7.20 (m, 2H), 5.67 (q, J = 16.3 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 24.6, 11.6 Hz, 2H), 3.04 (dt, J = 11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.24 – 1.96 (m, 2H), 1.86 (ddd, J = 32.2, 9.6, 4.8 Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 514.0, 515.0.
246		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.20 (m, 2H), 5.84 – 5.57 (m, 2H), 3.47 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.21 – 2.92 (m, 3H), 2.22 – 1.96 (m, 2H), 1.86 (dt, J = 20.8, 9.4 Hz, 2H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 547.9, 549.0.

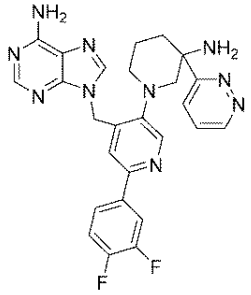
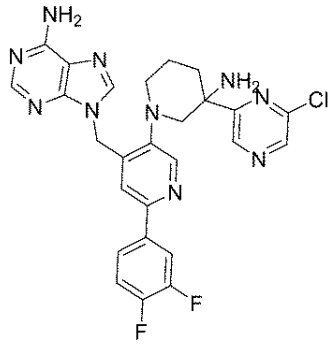
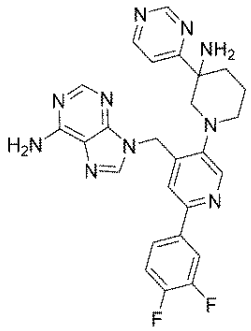
【表１３－２６】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
247		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.77 (ddd, J = 11.9, 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.44 (m, 3H), 7.41 – 7.18 (m, 2H), 5.87 – 5.53 (m, 2H), 3.60 – 3.42 (m, 1H), 3.16 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.07 – 2.90 (m, 1H), 2.25 – 1.97 (m, 2H), 1.97 – 1.75 (m, 2H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 528.0, 529.0.
248		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.54 -7.51 (m, 1H), 7.65 – 7.44 (m, 3H), 7.3 -7.25 (m, 2H), 5.68 – 5.59 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.3 (m,1H), 3.12 -3.0 (m, 2H), 2.3– 2.0 (m, 2H), 1.93– 1.87 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 532.0, 532.9.
249		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 12.0, 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.94 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.82 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 548.7.

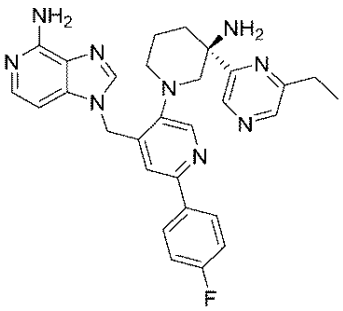
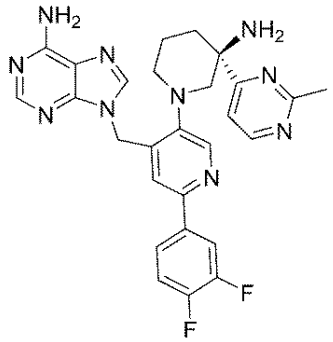
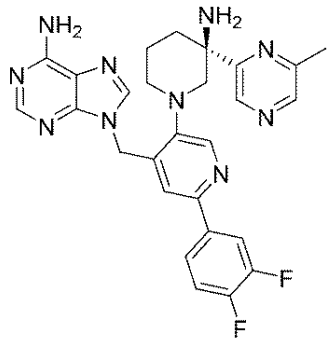
【表１３－２７】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
250		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 7.89– 7.61 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.21 – 7.01 (m, 2H), 5.79 – 5.47 (m, 2H), 3.62 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 3.01 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.09 (dt, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 525.3, 526.3.
251		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.03 (m, 2H), 5.81 – 5.43 (m, 2H), 3.62 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.96 (p, J = 7.6 Hz, 3H), 2.29 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.08 (dq, J = 12.0, 7.5, 6.8 Hz, 1H), 1.93 – 1.72 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H). LC -MS: $[M+H]^+$ = 543.5, 544.4.
252		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 -7.73 (m, J = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H, 5.53 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.92 (td, J = 11.6, 10.5, 3.0 Hz, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.30 (b, 1H), 2.10 (b, 1H), 1.97– 1.75 (m, 3H), 1.28 (t, 3H), 0.94 – 0.80 (m, 2H), 0.79 – 0.65 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 469.0, 470.0.

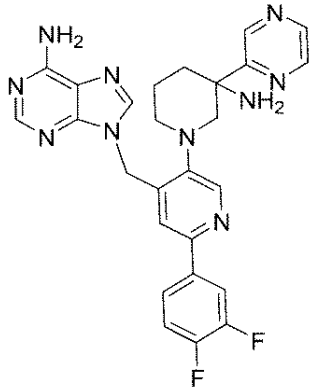
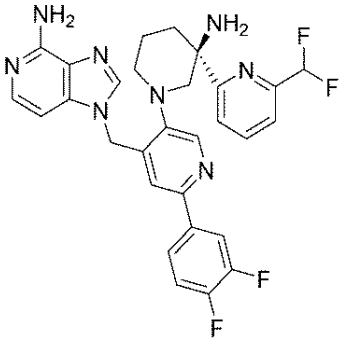
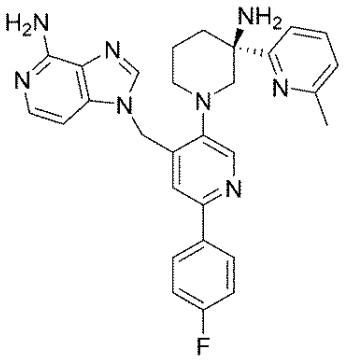
【表１３－２８】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
253		^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 9.10 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 8.06 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.88 – 7.64 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.42 – 7.09 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.75 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.20 – 2.85 (m, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.02 – 1.69 (m, 2H) LCMS: $[M+H]^+$= 514.9.
254		^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.89 (s, 1H), 8.57 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.89 – 7.70 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (d, J= 15.7 Hz, 2H), 5.85 – 5.31 (m, 2H), 3.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.16 – 3.01 (m, 3H), 2.42 – 2.04 (m, 2H), 2.00 – 1.74 (m, 2H) LC-MS: $[M+H]^+$ =549.2
255		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.6 Hz,1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 -7.23 (m, 1H), 5.66 -5.57 (m, 2H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.13 -3.09 (m, 1H), 3.02 -2.97 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.09 -2.03 (m, 1H), 1.88 -1.81 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =515.1.

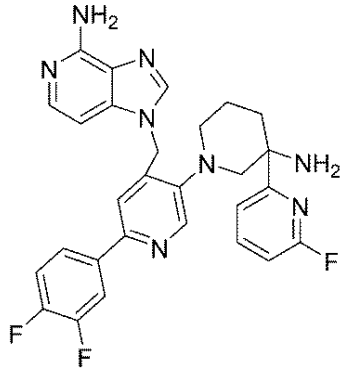
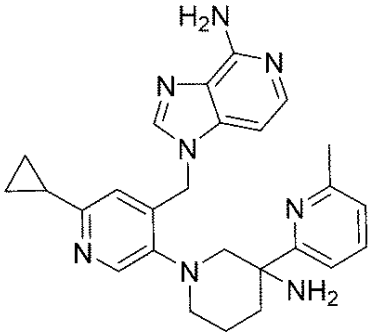
【表１３－２９】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
256		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (ddd, J =7.1, 5.3, 1.7 Hz, 3H), 7.15– 7.04 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.02 (ddd, J = 12.0, 9.6, 2.9 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 10.0 Hz, 1H),2.16 (td, J = 12.4, 9.7, 5.7 Hz, 1H), 1.91 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 1.35 – 1.30 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 524.3, 525.3.
257		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 7.78 (td, J = 8.8 6.5 Hz, 1H), 7.15 – 6.71 (m, 3H), 6.05 (td, J = 55.4, 4.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.13 – 2.91 (m, 3H), 1.89 (d, J = 16.2 Hz, 3H), 1.65 (s, 1H). LCMS: $[M+H]^+$ = 529.3, 530.3.
258		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, J = 17.(Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.41 – 7.14 (m, 2H), 5.74 – 5.45 (m, 2H), 3.62 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 15.7, 11.5 Hz, 2H), 3.06 – 2.89 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.32 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 528.8, 529.8.

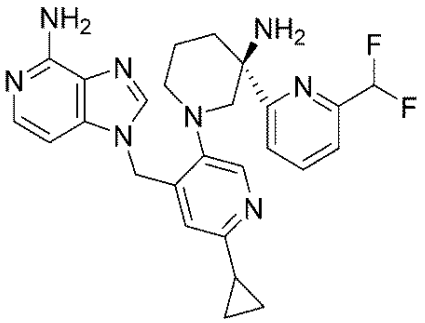
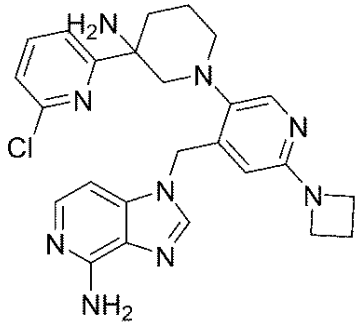
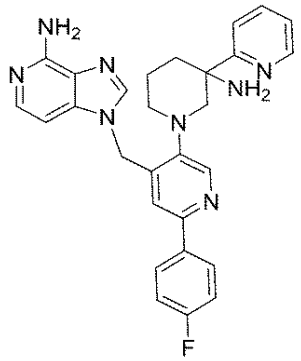
【表１３－３０】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
259		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.95 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.70-7.80 (1H, m), 7.45-7.56 (1H, m), 7.25 -7.35 (2H, m), 5.45 -5.80 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 2.25 -2.40 (1H, m), 2.05 -2.20 (1H, m), 1.75 -1.90 (2H, m). LC -MS: $[M+H]^+$ = 515.2.
260		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 1H), 7.24 (dt, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.88 – 6.52 (m, 2H), 5.59 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.07 – 2.94 (m, 1H), 2.37 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 563.3, 564.2.
261		^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (ddd, J = 7.7, 6.4, 3.6 Hz, 4H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 – 6.96 (m, 4H), 6.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.81 – 5.48 (m, 2H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.33 (p, J = 1.6 Hz, 1H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 2.97 (ddd, J = 11.9, 9.3, 2.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.90 (ddt, J = 19.9, 13.6, 4.8 Hz, 2H) LC-MS: $[M+H]^+$ =509.0

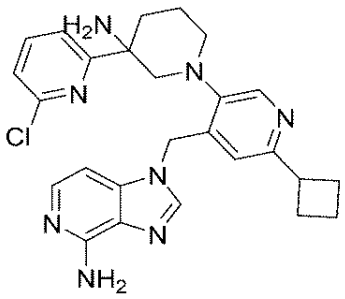
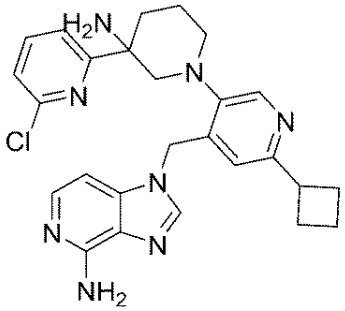
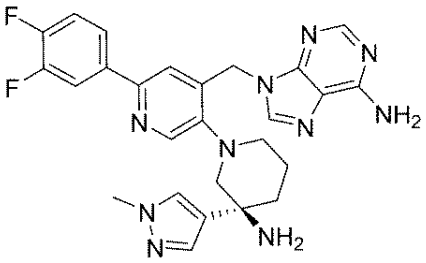
【表１３－３１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
262		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD) δ ppm 8.57 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.50 (m, 3H), 7.51 – 7.38 (m, 1H), 7.27 (dt, J = 10.4, 8.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.77 – 5.53 (m, 2H), 3.67 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.25 – 3.11 (m, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 1H), 2.35 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.23 – 2.06 (m, 1H), 1.91 (td, J = 12.1, 10.2, 5.6 Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 531.0, 532.0.
263		^{1}H NMR (400MHz, CD $_3$OD): δ 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.60 -5.45 (m, 2H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.17 -3.03 (m, 2H), 2.92 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 3H), 0.93-0.84 (m, 2H), 0.77-0.70 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 455.3

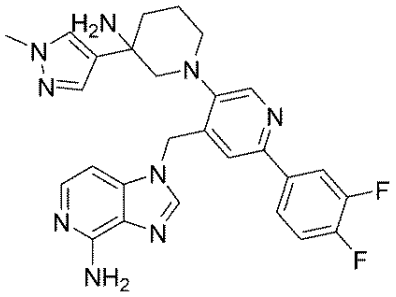
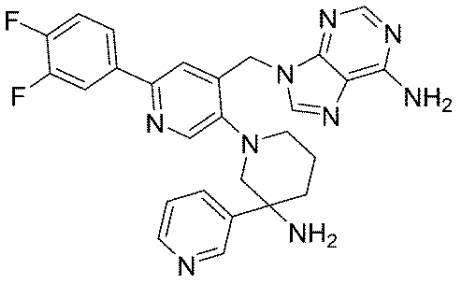
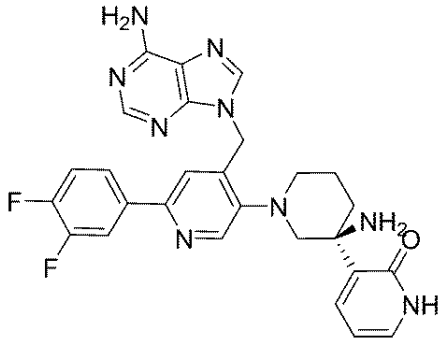
【表１３－３２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
264		1H NMR (CD $_3$OD) δ: 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 – 6.48 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.49 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.92 (td, J = 11.7, 10.5, 3.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.99 – 1.64 (m, 3H), 0.92 – 0.81 (m, 2H), 0.78 – 0.65 (m, 2H) LCMS: $[M+H]^+$ = 491.0
265		^{1}H NMR (400 MHz, CD $_3$OD): δ 8.18 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61-3.47 (m, 1H), 3.38 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 -3.10 (m, 1H), 3.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.39-2.23 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 3H), 1.91-1.86 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 490.1
266		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88-7.70 (m, 4H), 7.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.24 (brs, 2H), 5.58 (m, 2H), 3.62 -3.50 (m, 1H), 3.17 -3.06 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.38 -2.06 (m, 2H), 1.88 -1.73 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ =495.3

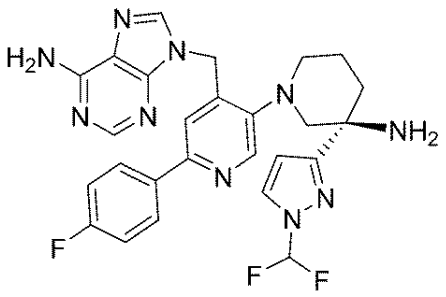
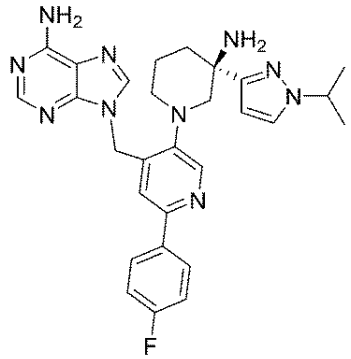
【表１３－３３】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
267		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.65 -5.50 (m, 2H), 3.75 -3.60 (m, 1H), 3.55 -3.40 (m, 1H), 3.20-2.95 (m, 3H), 2.43 -1.70 (m, 10H).LC -MS: $[M+H]^+$ =489.2.
268		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz,1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.60 -5.43 (m, 2H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.18 -3.01 (m, 2H), 2.97 -2.88 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.90 -1.79 (m, 3H), 0.92 -0.84 (m, 2H), 0.77-0.69 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 475.1
269		1H NMR(DMSO 400MHz): δ 8.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 -7.90 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (brs, 2H), 5.455.65 (m, 2H), 3.77 (s. 3H), 3.00-3.10 (m, 3H), 3.80-3.90 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.2.

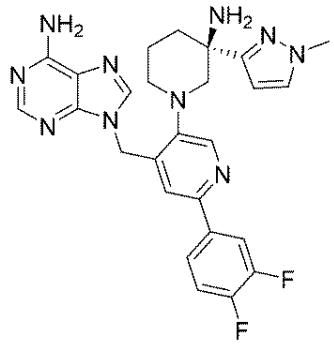
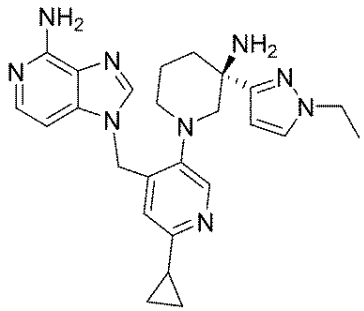
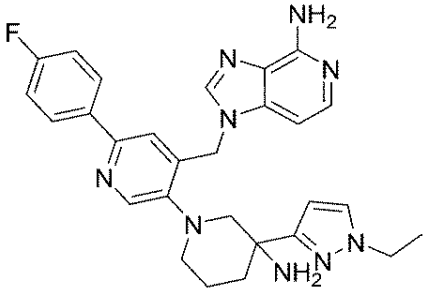
【表１３－３４】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
270		^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 7.75 (ddd, J = 12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (ddd, J = 9.2, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 5.78 – 5.49 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.19 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 1H), 2.13 – 1.87 (m, 3H), 1.82 (dq, J = 12.2, 4.0 Hz, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ =516.3.
271		^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.46 (dd, *J* = 4.8 Hz and 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 5.69 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.01 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 2H). LCMS: $[M+H]^+$=514.1
272		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.52-6.49 (t, J_1= 6.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 3H), 1.96-1.93 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ =530.4.

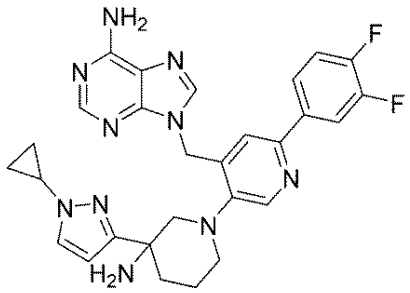
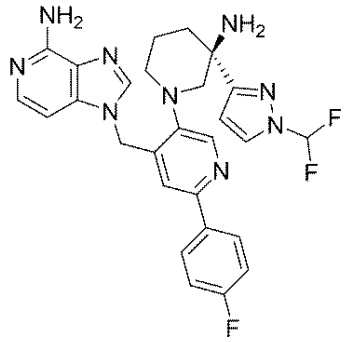
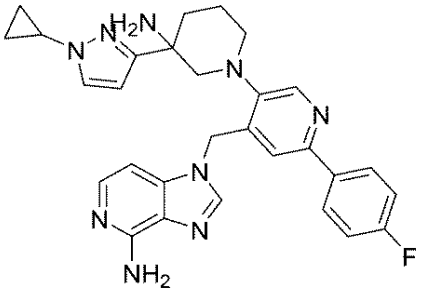
【表１３－３５】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
273		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 59.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.51 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 19.7, 9.0 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.26 – 2.10 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.97 – 1.77 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 535.3, 536.3.
274		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.33 – 8.14 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.7, 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.58 (tt, *J* = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 6.38 (td, *J* = 6.1, 2.8 Hz, 1H), 5.76 – 5.48 (m, 2H), 4.48 (dt, *J* = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 11.4, 6.0 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 2H), 1.43 (q, *J* = 7.2, 6.7 Hz, 6H). LC-MS: $[M+H]^+$ =527.3, 528.3.

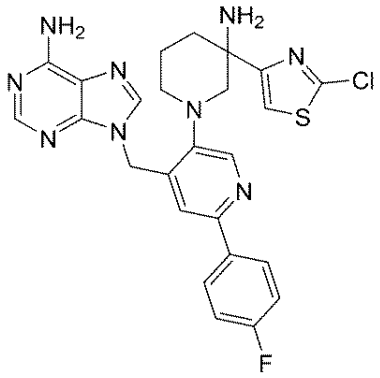
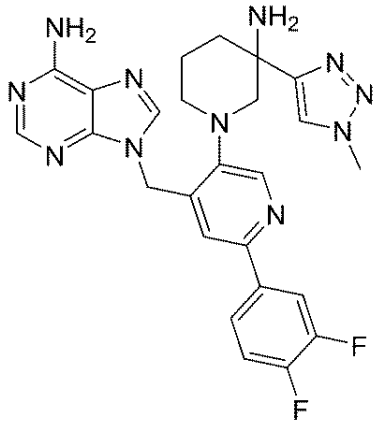
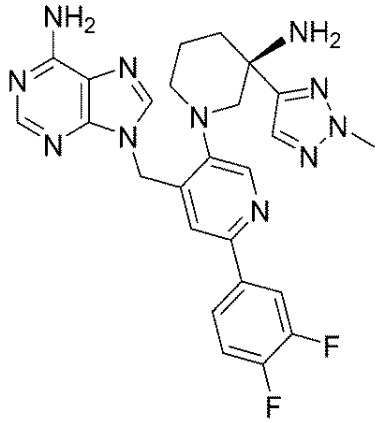
【表１３－３６】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
275		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 12.0, 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (dt, *J* = 10.4, 8.5 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.86 – 5.36 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 – 3.42 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.07 – 2.84 (m, 1H), 2.19 (dd, *J* = 23.5, 9.1 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 10.4, 4.1 Hz, 1H), 1.92 (q, *J* = 11.0, 9.3 Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.0, 518.0.
276		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.41 – 8.18 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.79 – 7.41 (m, 2H), 6.62 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.67 – 5.41 (m, 2H), 4.13 (ddd, J = 13.9, 9.0, 5.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.10 (d, J = 66.2 Hz, 2H), 1.96 – 1.73 (m, 2H), 1.37 – 1.28 (m, 4H), 0.99 – 0.66 (m, 4H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 458.3, 459.4.
277		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 6.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.77-5.68 (m, 1H), 5.65-5.53 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ =512.3.

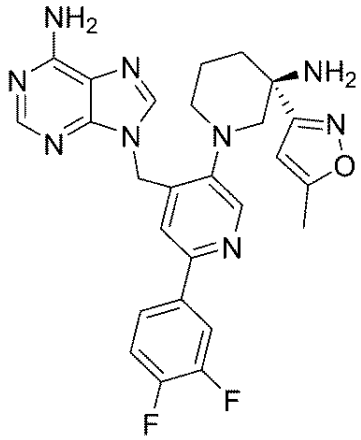
【表１３－３７】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
278		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (br.s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.69-5.59 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.06-0.96 (m, 4H).LC-MS: $[M+H]^+$ =543.1 .
279		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 3H), 7.43 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 17.5, 8.6 Hz, 3H), 6.65 (dd, J = 19.9, 4.4 Hz, 2H), 5.74 – 5.47 (m, 2H), 3.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 27.5, 15.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 534.3, 535.3.
280		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.50 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 9.6 Hz, 3H), 6.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.73-5.56 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.98-2.93 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.02-0.93 (m, 4H).LC-MS: $[M+H]^+$ =524.1

【表１３－３８】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
281		^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD): δ. 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 5.67-5.56 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H). LCMS: 536.3 $[M+H]^+$.=536.3
282		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 2 Hz, 7.6 Hz, 11.6 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 5.66-5.56 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.49 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+$ =518.1.
283		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (ddd, J = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.0, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (dt, J = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.97 (td, J = 11.8, 10.5, 3.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 – 2.08 (m, 1H), 2.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.98 – 1.80 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.8, 518.8.

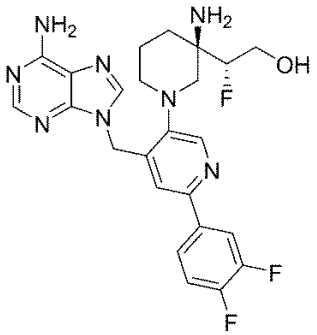
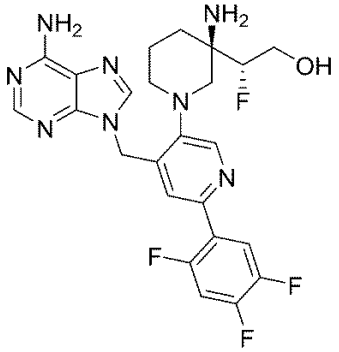
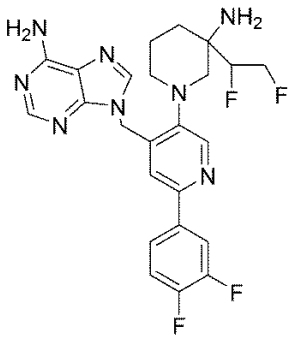
【表１３－３９】

実施例番号	構造	^{1}H NMR & LC-MS
284		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.0, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (dt, *J* = 10.4, 8.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.97 (td, *J* = 11.8, 10.5, 3.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 – 2.08 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.98 – 1.80 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.8, 518.8.

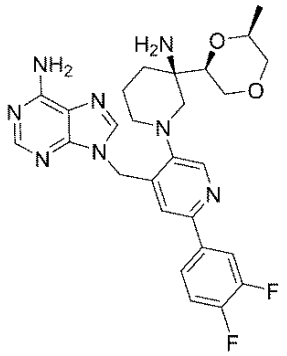
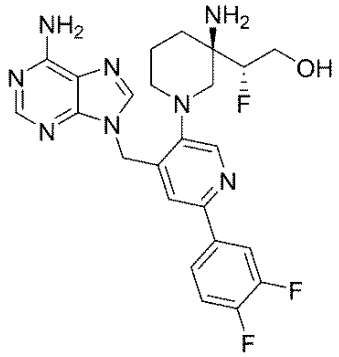
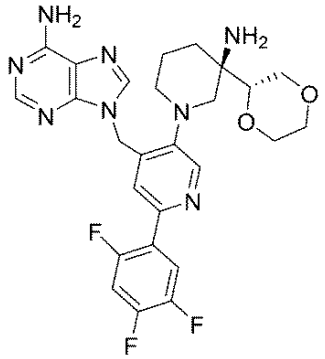
【０４５４】

実施例４７に記載される手順と同様の手順に従い、対応する中間体から実施例２８５～２９１を調製した。

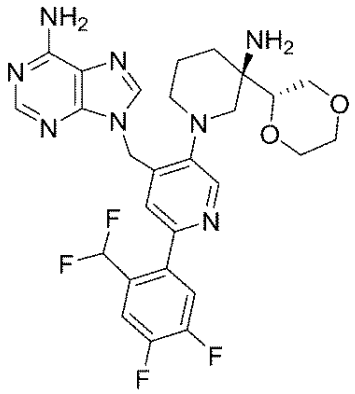
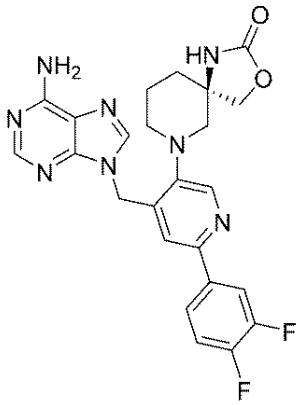
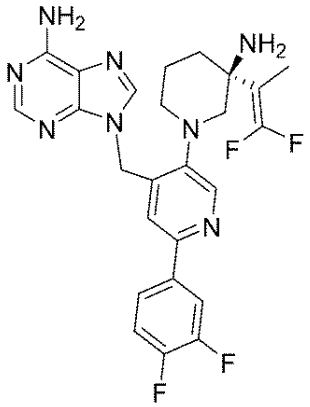
【表１４－１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
285		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46(s, 1H), 8.20(d, J=10.0 Hz, 2H), 7.75 - 7.66(m, 1H), 7.49(s, 1H), 7.24(d, J=10.2 Hz, 2H), 5.69 - 5.53(m, 2H), 4.40(s, 1H), 3.96 - 3.73(m,2H), 3.15(d, J=11.5 Hz, 1H), 2.98(d, J=11.3 Hz, 2H), 2.85(t, J=10.7 Hz, 1H), 1.92(s, 1H), 1.75(d, J=12.0 Hz, 2H), 1.67(s, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 499.2.
286		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.54(s, 1H), 8.21(d, J=11.9 Hz, 2H), 7.78(ddd, J=11.5, 9.1, 7.1 Hz, 1H), 7.17(td, J=10.5, 6.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.11(m, 1H), 5.71 - 5.63(m, 2H),4.62 - 4.43(m, 1H), 4.01 - 3.81(m, 2H), 3.21(d, J=11.3 Hz, 1H), 3.13 - 3.03(m, 2H), 2.93(t, J=10.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.96(m, 1H), 1.82(t, J=10.7 Hz, 2H), 1.71(d, J=11.7 Hz, 1H)。$[M+H]^+$ = 517.1
287		^{1}H NMR: (400MHz, CD_3OD):δ 8.53 - 8.48(m, 1H), 8.26 - 8.19(m, 2H), 7.78 - 7.70(m, 1H), 7.57 - 7.50(m, 1H), 7.34 - 7.23(m, 2H), 5.70 - 5.59(m, 2H), 3.18(br d, J=11.1 Hz, 1H), 3.07 - 2.85(m, 3H), 2.02 - 1.88(m, 1H), 1.87 - 1.71(m, 2H), 1.70 - 1.54(m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$=501.4.

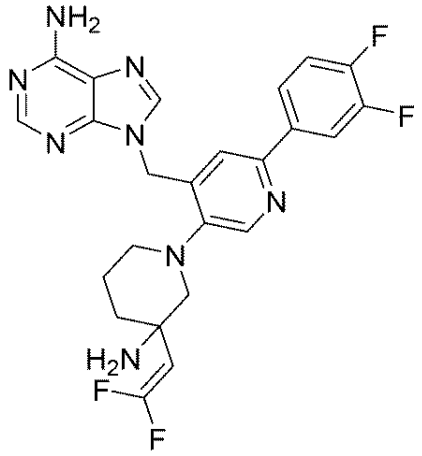
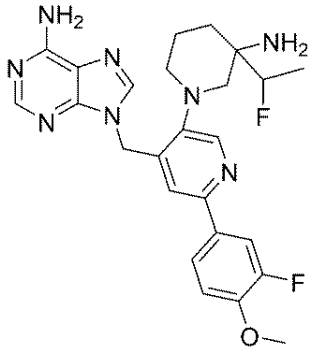
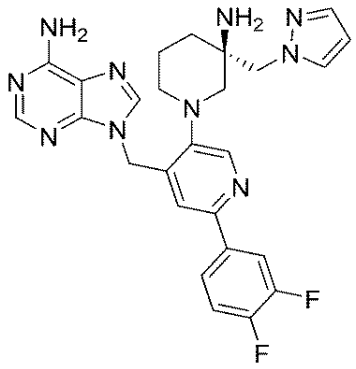
【表１４－２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
288		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49(s, 1H), 8.23(s, 2H), 7.76(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.29(m, 1H), 5.74 - 5.55(m, 2H), 3.85(m, 1H), 3.77 - 3.65(m, 2H), 3.63 - 3.56(m, 1H), 3.55 - 3.47(m, 1H), 3.17 - 3.07(m, 2H), 3.01(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.91 - 2.79(m, 1H), 2.00 - 1.86(m, 1H), 1.83 - 1.70(m, 2H), 1.69 - 1.57(m, 1H), 1.10(d, J=6.0 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =537.4
285		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46(s, 1H), 8.20(d, J=10.0 Hz, 2H), 7.75 - 7.66(m, 1H), 7.49(s, 1H), 7.24(d, J=10.2 Hz, 2H), 5.69 - 5.53(m, 2H), 4.40(s, 1H), 3.96 - 3.73(m,2H), 3.15(d, J=11.5 Hz, 1H), 2.98(d, J=11.3 Hz, 2H), 2.85(t, J=10.7 Hz, 1H), 1.92(s, 1H), 1.75(d, J=12.0 Hz, 2H), 1.67(s, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 499.2.
290		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD):δ8.52(s, 1H), 8.20(s, 2H), 7.82-7.75(m, 1H), 7.21-7.09(m, 2H), 5.68-5.62(m, 2H), 3.91-3.81(m, 2H), 3.78-3.54(m, 5H), 3.19-3.11(m, 2H), 3.00-2.97(M, 1H), 2.91-2.86(m,1H)。LC-MS: $[M+H]^+$=541.4.

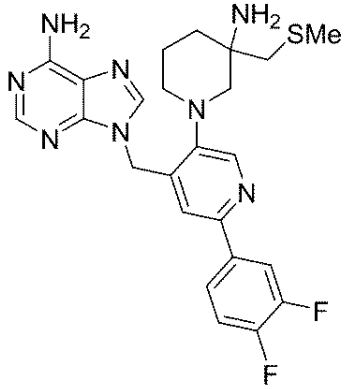
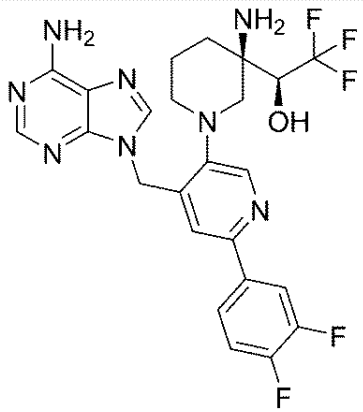
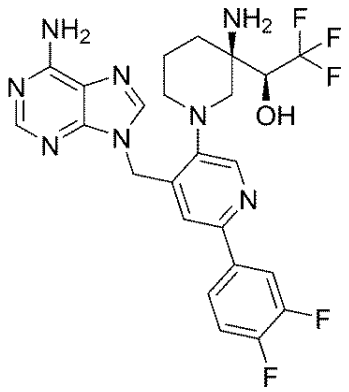
【表１４－３】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
291		^{1}H NMR(, 400MHz, CD_3OD):δ 8.64(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.09(s, 1H), 7.01-6.74(d, J1= 54.8 Hz, J2= 109.6 Hz, 1H), 5.72-5.62(m, 2H), 4.00-3.95(m, 2H), 3.84-3.60(m, 5H), 3.45-3.42(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.13-3.10(m, 1H), 2.99-2.90(m, 1H), 2.05-1.85(m, 4H)。[M+H]$^+$ =573.4
292		^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):δ 8.48(s, 1H), 8.36(brs, 1H), 8.26(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.90-7.80(m, 1H), 7.65-7.57(m, 1H), 7.46(t, J=8.8 Hz, 1H), 7.35-7.25(m, 3H), 5.53(s, 2H), 4.24(d, J=8.4 Hz, 1H), 4.07(d, J=8.8 Hz, 1H), 3.15-3.03(m, 2H), 2.95-2.80(m, 2H), 1.85-1.77(m, 1H), 1.76-1.60(m, 3H)。LC-MS: [M+H]$^+$ = 493.2.
293		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50(s, 1H), 8.22(d, J=1.7 Hz, 2H), 7.75(ddd, J=12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.54(d, J=9.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.07(m, 2H), 6.00 - 5.41(m, 2H), 3.25(s, 1H), 3.13(d, J=11.3 Hz, 1H), 2.95(dt, J=20.7, 11.5 Hz, 2H), 2.10 - 1.79(m, 3H), 1.71(t, J=3.4 Hz, 4H)。LC-MS: [M+H]$^+$ = 513.3, 514.3.

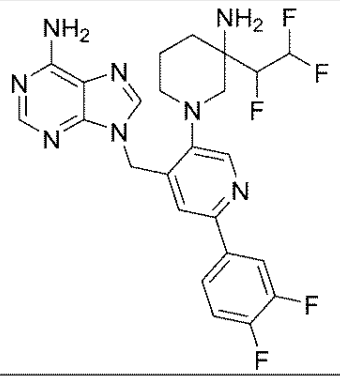
【表１４－４】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
294		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49(s, 1H), 8.21(s, 2H), 7.78-7.70(m, 1H), 7.57-7.49(m, 1H), 7.35-7.25(m, 2H), 5.72-5.55(m, 2H), 4.70-4.60(m, 1H), 3.20-2.90(m, 4H), 2.00-1.70(m, 4H)。LC-MS: [M+H]+ =499.2.
295		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48(s, 1H), 8.26(s, 2H), 7.69 - 7.35(m, 2H), 7.23(s, 1H), 7.13(t, J=8.6 Hz, 1H), 5.88 - 5.54(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.21 - 2.87(m, 4H), 1.93(dt, J=9.1, 4.4 Hz, 1H), 1.78 - 1.48(m, 3H), 1.39(dd, J=25.1, 6.4 Hz, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 495.2, 496.2.
296		^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.49(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.70-7.65(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.49-7.40(m, 1H), 7.20-7.10(m, 2H), 6.26(s, 1H), 5.70-5.60(m, 3H), 5.48(d, J=16 Hz, 1H), 4.45-4.35(m, 1H), 4.19(d, J=14 Hz, 1H), 3.05-2.30(m, 4H), 1.95-1.50(m, 4H)。LC-MS: [M+H]+ =517.3.

【表１４－５】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
297		^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.90-7.80(m, 1H), 7.63-7.55(m, 1H), 7.52-7.42(m, 1H), 7.36(s, 1H), 7.28(brs, 2H), 5.55(s, 2H), 2.98-2.80(m, 4H), 2.72(s, 2H), 1.90-1.75(m, 3H), 1.73-1.55(m, 2H), 1.54-1.40(m, 1H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ =497.2.
298		^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):δ 8.49(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.95-7.82(m, 1H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.51(q, J=8.8 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.30(brs, 2H), 5.56(s, 2H), 3.60-3.40(m, 2H), 3.11(s, 3H), 3.10-2.97(m, 2H), 2.95-2.80(m, 2H), 2.48-2.10(m, 1H), 1.95-1.50(m, 4H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 529.2
299		^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.52(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.76 - 7.70(m, 1H), 7.56 - 7.50(m, 1H), 7.35 - 7.22(m, 2H), 7.23 - 7.21(m, 1H), 5.75 - 5.55(m, 2H), 4.34(s, 1H), 3.30 - 3.13(m, 1H), 3.00(s, 3H), 2.00 - 1.90(m, 2H), 1.87 - 1.67(m, 2H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ =535.4.

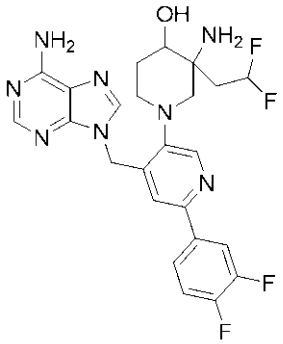
【表１４－６】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
300		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.50(d, J=6.6 Hz, 1H), 8.27 - 8.20(m, 2H), 7.75(ddd, J=12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.50(m, 1H), 7.35 - 7.23(m, 2H), 6.45 - 6.08(m, 1H), 5.64(d, J=3.4 Hz, 2H), 4.89 - 4.41(m, 1H), 3.21(d, J=11.4 Hz, 1H), 3.07 - 2.82(m, 3H), 2.04 - 1.60(m, 4H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ =519.2.

【０４５５】

実施例３０１：３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－４－オール

【化８３】



ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の中間体Ｂ（１０４ｍｇ、０．３１１ｍｍｏｌ）及び中間体３０１－８（１３０ｍｇ、０．３１１ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（２１５ｍｇ、１．５５６ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で室温で添加し、反応物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を水（２０ｍＬ×３）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（溶出勾配：ＤＣＭ中０％～１０％ＭｅＯＨ、３０分間）によって精製し、中間体３０１－９を得た。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３１１．１．

【０４５６】

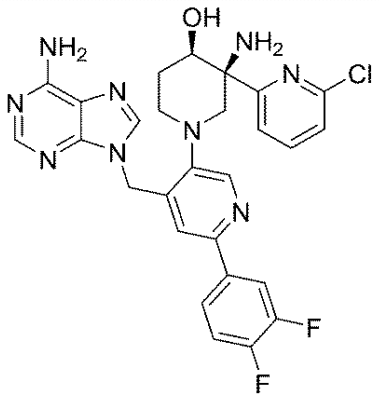
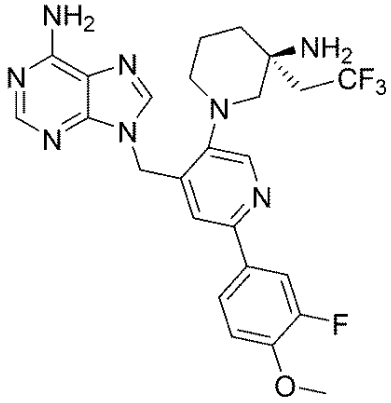
ＤＣＭ（９ｍＬ）中の中間体３０１－９（６０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ、３８．９ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で室温で添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件、NH_3H_2O％＝０．０５％、ＭｅＣＮ／H_2O＝０～９５％、１２分）によって精製して、３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）－３－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－４－オール（実施例３０１）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ

，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ　８．５８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．２，８．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄｔ，Ｊ＝５．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄｔ，Ｊ＝１０．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｔｔ，Ｊ＝５５．３，４．７Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．０７（ｄｄ，Ｊ＝１４．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．８４（ｍ，１Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５１７．２．

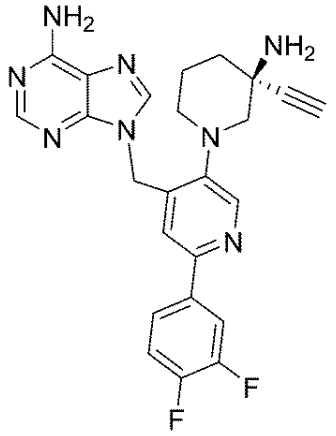
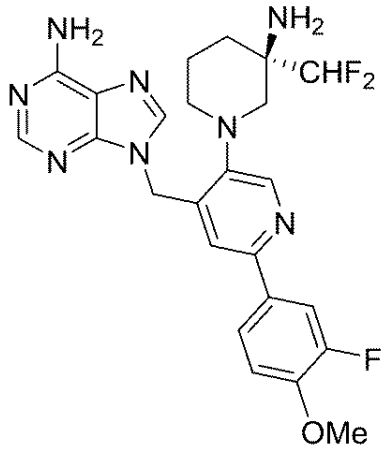
【０４５７】

実施例４７及び対応する中間体の調製と同様の手順に従い、実施例３０２～３１０を調製した。

【表１５－１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
302		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.54(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.26(d, J=9.3 Hz, 2H), 7.83 - 7.68(m, 3H), 7.52(dddd, J=8.6, 3.8, 2.2, 1.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.23(m, 3H), 5.79 - 5.61(m,2H), 4.39(dd, J=11.0, 5.1 Hz, 1H), 3.57(d, J=11.8 Hz, 1H), 3.18(ddd, J=7.2, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 3.11(td, J=11.5, 2.7 Hz, 2H), 2.10 - 2.01(m, 1H), 1.96(ddt, J=13.0, 5.7, 3.0 Hz, 1H)。[M+H]+ = 564.2.
303		^{1}H NMR(CD_3OD) δ 8.46(s, 1H), 8.24(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.58(dd, J=12.8, 2.2 Hz, 1H), 7.48(dt, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.11(t, J=8.6 Hz, 1H), 5.81 - 5.51(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.15 - 2.80(m, 4H), 2.68 - 2.35(m, 2H), 1.93(d, J=11.3 Hz, 1H), 1.76(dt, J=11.9, 6.4 Hz, 3H)。LC-MS: [M+H]+ = 530.8.

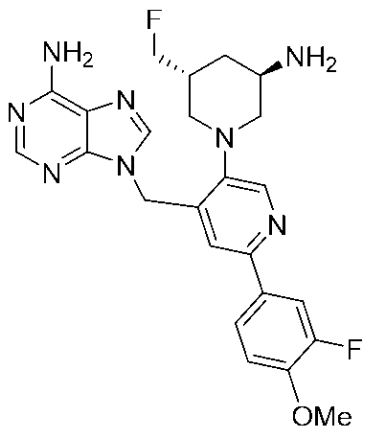
【表１５－２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
304		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49(s, 1H), 8.26(d, J=29.8 Hz, 2H), 7.73(ddd, J=11.3, 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.51(q, J=3.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.12(m, 2H), 5.95 - 5.47(m, 2H), 3.35(d,J=11.6 Hz, 1H), 3.12(d, J=11.4 Hz, 1H), 3.01(t, J=9.8 Hz, 1H), 2.90(d, J=11.3 Hz, 1H), 2.84(s, 1H), 1.98(dd, J=59.1, 12.9 Hz, 3H), 1.69(t, J=11.5 Hz, 1H)。LC-MS: [M+H]+ = 461.2, 462.2.
305		^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):δ 8.49(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.71(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.68(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.29(brs, 2H), 7.24(t, J=8.8 Hz, 1H), 6.04(t, J=16.8 Hz, 1H), 5.53(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.05-2.80(m, 4H), 2.05-1.85(m, 3H), 1.75-1.60(m, 2H), 1.55-1.43(m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ =499.2.

【０４５８】

実施例３０６：９－（（５－（（３Ｒ，５Ｒ）－３－アミノ－５－（フルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－アミン

【化８４】



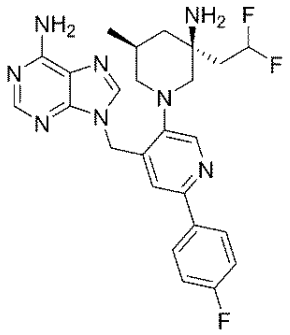
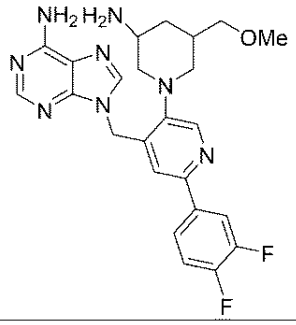
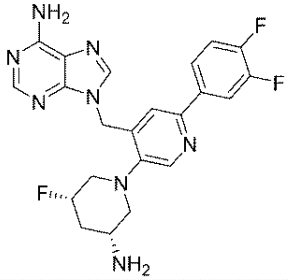
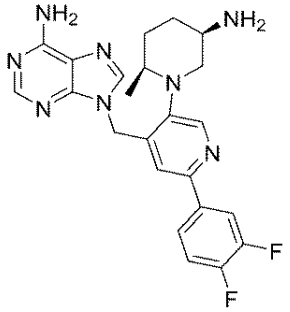
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（９－（（

５－（（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（フルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロ－４－１５メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－イル）カルバメート（中間体３０６－９）（０．１５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＣｌ／ジオキサン（１０．０ｍＬ、４Ｍ）を添加し、得られた混合物を２５℃で４時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（添加剤として０．１％NH_4HCO_3）によって精製して、９－（（５－（（３Ｒ，５Ｒ）－３－アミノ－５－（フルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－２－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリジン－４－イル）メチル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（実施例３０６）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ８．４８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｂｒｓ，２Ｈ），７．３４－７．１７（ｍ，２Ｈ），５．５４（ｓ，２Ｈ），４．６４－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．１８－３．０３（ｍ，３Ｈ），２．９２－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．４９（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$＝４８１．２

【０４５９】

実施例３０６の調製及び対応する中間体と同様の手順に従い、実施例３０７～３１０を調製した。

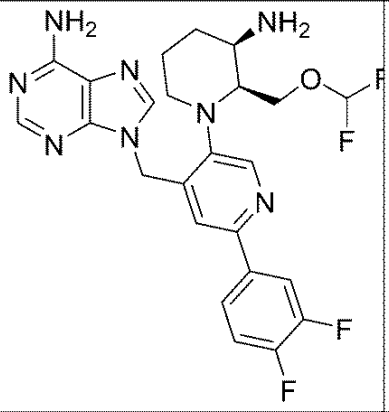
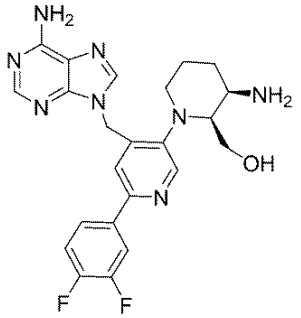
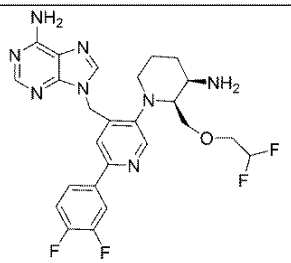
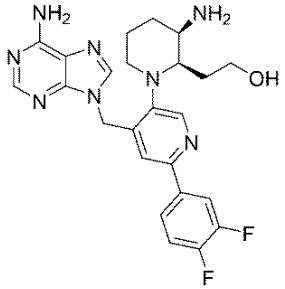
【表１６】

実施例番号	構造	HNMR& MS
307		^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD):δ 8.47(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.79-7.75(m, 2H), 7.24(s, 1H), 7.16-7.12(m, 2H), 6.14(tt, J=56.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 3.08-3.06(m, 2H), 2.83-2.80(m, 1H), 2.52-2.38(m, 1H), 2.33-2.27(m, 1H), 2.25-2.16(m, 1H), 2.03-2.00(m, 1H), 1.95-1.91(m, 1H), 1.09-1.02(m, 1H), 0.91(d, J=6.8 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 497.3
308		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6):δ 8.48(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.90-7.80(m, 1H), 7.63-7.55(m, 1H), 7.47(q, J=8.4 Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.29(brs, 2H), 5.54(d, J=2.0 Hz, 2H), 3.35-3.10(m, 4H), 3.09-2.95(m, 4H), 2.87-2.75(m, 2H), 2.35-2.20(m, 1H), 1.60-1.44(m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 481.2.
309		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD):δ 8.51(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.72(ddd, J=2.4 Hz, 8 Hz, 10 Hz, 1H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.32-7.22(m, 2H), 5.72-5.55(m, 2H), 4.81-4.75(m, 1H), 3.39-3.34(m, 1H), 3.28-3.25(m, 1H), 3.17-3.07(m, 2H), 2.91-2.80(m, 1H), 2.36-2.24(m, 1H), 1.80-1.65(m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 455.2.
310		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD):δ 8.55(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.88-7.81(m, 1H), 7.69-7.64(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.37-7.29(m, 1H), 5.80(d, J=15.6 Hz, 1H), 5.37(d, J=15.6 Hz, 1H), 3.28-3.24(m, 2H), 3.17-3.08(m, 2H), 1.95-1.72(m, 4H), 1.60-1.45(m, 1H), 0.95-0.81(m, 2H), 0.61(d, J=6 Hz, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 451.1.

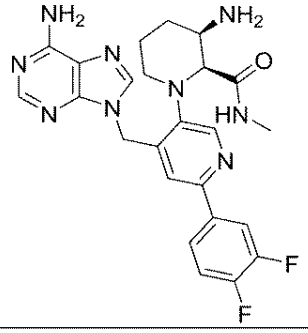
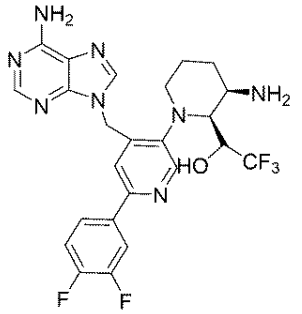
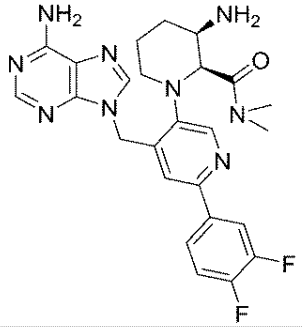
【０４６０】

実施例４７の調製及び対応する中間体と同様の手順に従い，実施例３１１～３２１を調製した。

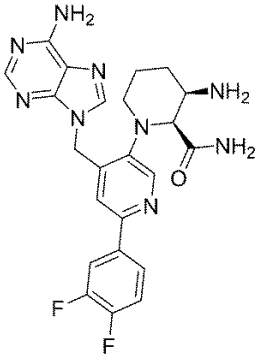
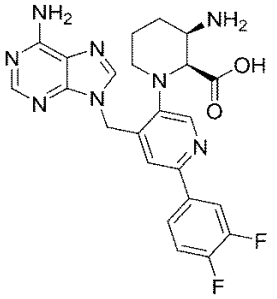
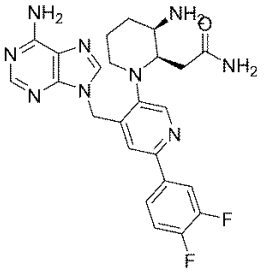
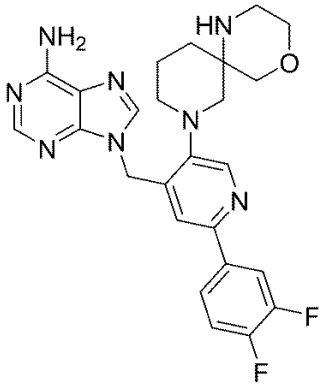
【表１７－１】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
311		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.61(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.80(ddd, J=12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.57(m, 1H), 7.47(s, 1H), 7.31(dt, J=10.4, 8.4 Hz, 1H), 6.21(t, J=75.3 Hz, 1H), 5.72-5.50(m, 2H), 3.99 - 3.85(m, 2H), 3.54(td, J=5.8, 3.1 Hz, 1H), 3.25(dt, J=6.7, 3.5 Hz, 1H), 3.00 - 2.84(m, 2H), 1.76(ddd, J=15.8, 10.3, 5.7 Hz, 3H), 1.60 - 1.47(m, 1H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 517.2.
312		^{1}H NMR(CD_3OD):δ 8.62(s, 1H), 8.21(d, J=36.6 Hz, 2H), 7.83(ddd, J=12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.51(m, 2H), 7.32(dt, J=10.3, 8.5 Hz, 1H), 5.79(d, J=15.6 Hz, 1H), 5.54(d, J=15.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.45(m, 2H), 3.43 - 3.31(m, 2H), 3.00 - 2.71(m, 2H), 1.87 - 1.75(m, 2H), 1.73 - 1.43(m, 2H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 467.2.
313		^{1}H NMR(DMSO-d_6) :δ 8.60(d, J=5.0 Hz, 1H), 8.19(dd, J=44.6, 5.3 Hz, 2H), 7.89 - 7.14(m, 4H), 5.95 - 5.36(m, 3H), 3.70 - 3.36(m, 5H), 3.24(s, 1H), 2.98 - 2.68(m, 2H), 1.98 - 1.41(m, 4H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 531.2.
314		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :δ 8.58(d, J=17.0 Hz, 2H), 8.27(t, J=17.6 Hz, 2H), 7.84(ddd, J=11.9, 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.64(dd, J=11.4, 4.7 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.39 - 7.28(m, 1H), 5.79 - 5.61(m, 1H), 5.52(t, J=20.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.36(m, 5H), 2.91(d, J=11.9 Hz, 1H), 2.24(d, J=13.8 Hz, 1H), 1.91(dd, J=31.4, 16.3 Hz, 4H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 481.1.

【表１７－２】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
315		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) :δ 8.47(s, 1H), 8.27(d, J=3.0 Hz, 2H), 7.78(ddd, J=12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.58(ddd, J=10.4, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.30(dt, J=10.4, 8.4 Hz, 1H), 5.74(q, J =15.8 Hz, 2H), 3.94(d, J=2.8 Hz, 1H), 3.25(q, J=2.8 Hz, 1H), 3.02(d, J=11.7 Hz, 1H), 2.75(t, J=9.9 Hz, 1H), 2.57(s, 3H), 1.93(d, J=3.4 Hz, 1H), 1.79(d, J=9.2 Hz, 2H), 1.53(d, J=8.4 Hz, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 494.1.
316		^{1}H NMR(CD_3OD):δ8.59(s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (ddd, J = 12.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 2H), 5.78 - 5.44 (m, 2H), 4.59 (qd, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, J =11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 4.9, 3.2 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 11.9, 6.3 Hz, 1H), 3.03 (dt, J = 11.8, 4.3 Hz, 1H), 1.92 - 1.61 (m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 535.2.
317		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD):δ 8.46(s, 1H), 8.27(d, J=9.7 Hz, 2H), 7.79(ddd, J=12.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.54(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.30(dt, J=10.4, 8.4 Hz, 1H), 5.79(dd, J=99.4, 15.7 Hz,2H), 4.62(d, J=2.5 Hz, 1H), 3.27(d, J=4.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.09(m, 3H), 2.95(s, 16H), 2.80(s, 5H), 2.01 - 1.88(m, 1H), 1.82(td, J=12.4, 3.8 Hz, 1H), 1.71(d, J=11.9 Hz, 1H), 1.52 - 1.40(m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 508.2

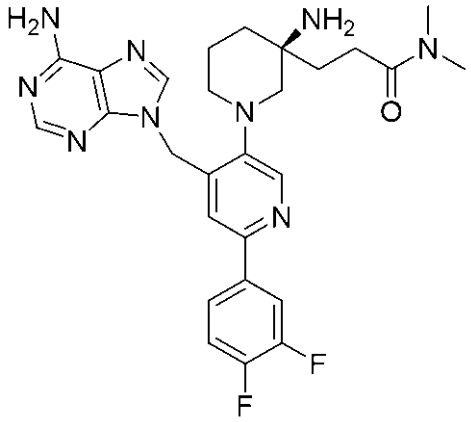
【表１７－３】

実施例番号	構造	^{1}H NMR 及び MS
318		^{1}H NMR(CD_3OD):δ 8.53(d, J=12.3 Hz, 1H), 8.25(d, J=10.5 Hz, 2H), 7.84 - 7.70(m, 1H), 7.67 - 7.53(m, 1H), 7.46(s, 1H), 7.30(dt, J=10.4, 8.4 Hz, 1H), 5.86 - 5.50(m, 2H), 4.03(d, J=2.7 Hz, 1H),3.48(p, J=1.7 Hz, 1H), 3.13(p, J=1.6 Hz, 1H), 2.98 - 2.71(m, 1H), 1.93(s, 1H), 1.81(s, 2H), 1.53(s, 1H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 480.1.
319		^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6):δ 8.57(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.89 - 7.71(m, 1H), 7.56 - 7.49(m, 1H), 7.49 - 7.39(m, 1H), 7.29(s, 2H), 7.11(br s, 1H), 5.59 - 5.33(m, 2H), 3.71(br d, J=2.9 Hz, 1H), 3.60-3.50(m, 1H), 3.05-2.90(m, 2H), 2.00-1.85(m, 1H), 1.85-1.70 m, 1H),1.65-1.47(m, 2H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 481.3
320		^{1}H NMR(CD_3OD):δ 8.54(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.28(d, J=4.6 Hz, 1H), 8.17(d, J=3.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.60(m, 1H), 7.58 - 7.39(m, 1H), 7.36 - 7.02(m, 2H), 5.92 - 5.39(m, 2H), 4.28 - 3.96(m, 1H), 3.72 - 3.40(m, 2H), 3.20 - 2.90(m, 1H), 2.69 - 2.14(m, 2H), 2.21 - 1.76(m, 4H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 494.1
321		^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6):δ 8.55(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.98-7.85(m, 1H), 7.70-7.60(m, 1H), 7.57-7.45(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.33(brs, 2H), 5.54(s, 2H), 3.85-3.50(m, 3H), 3.49-3.37(m, 1H), 3.28-3.13(m, 1H), 3.10-2.70(m, 5H), 1.85-1.48(m, 4H)。 LC-MS: $[M+H]^+$ = 493.2.

【０４６１】

実施例３２２：（Ｓ）－３－（３－アミノ－１－（４－（（６－アミノ－９Ｈ－プリン－９－イル）メチル）－６－（３，４－ジフルオロフェニル）ピリジン－３－イル）ピペリジン－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミド

【化８５】



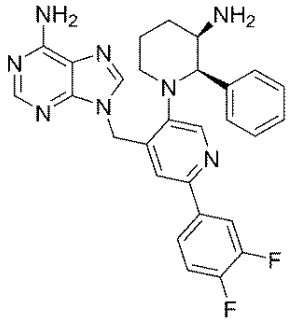
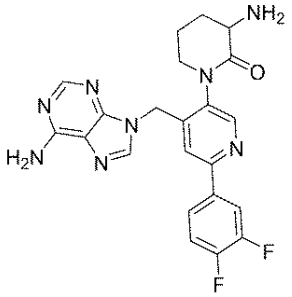
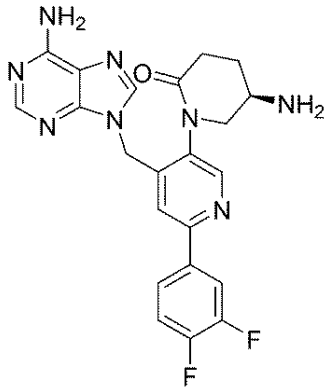
【０４６２】

実施例８９及び対応する中間体の調製と同様の手順に従い、実施例３２２を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ：８．５０（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．３，７．７，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），５．８５－５．５１（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝１９．４Ｈｚ，４Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．０８－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．７１－１．４１（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３５．８，５３６．８．

【０４６３】

実施例１の調製及び対応する中間体と同様の手順に従い、実施例３２３～３２５を調製した。

【表１８】

実施例番号	構造	HNMR及びMS
323		^{1}HNMR (400MHz, CD_3OD): δ d 8.51 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (ddd, J=2.0, 8.0, 12.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 7.29 - 7.23 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.20 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 513.2.
324		^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD):δ 8.57(s, 1H), 8.23(s, 0.4H), 8.22(s, 1H), 8.15(s, 0.6H), 7.94-7.83(m, 1H), 7.77-7.63(m, 1.6H), 7.58(s, 0.4H), 7.40-7.28(m, 1H), 7.52-7.46(m, 1H), 5.34(d, J=15.6 Hz, 1H), 3.86-3.75(m, 1H), 3.60-3.51(m, 1H), 3.48-3.41(m, 0.6H), 3.36-3.34(m, 0.4H), 2.29-1.72(m, 4H)。LC-MS: $[M+H]^+$ = 451.1.
325		^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD):δ 8.29(d, J=9.8 Hz, 2H), 8.13(s, 1H), 7.72(ddd, J=12.3, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.54(m, 1H), 7.49(s, 1H), 7.27(dt, J=10.4, 8.4 Hz, 1H), 5.42(d, J=2.0 Hz, 2H), 4.15 - 3.93(m, 1H), 3.40(qd, J=13.1, 6.0 Hz, 2H), 2.53 - 2.23(m, 3H), 2.04 - 1.80(m, 1H) LC-MS: $[M+H]^+$ = 450.9.

【０４６４】

生物学的アッセイ

以下に記載されるアッセイ及び当該技術分野で既知の他のアッセイを使用して、ＮＳＤ２を阻害する能力について、本発明の化合物を評価し得る。

【０４６５】

ＬＣ－ＭＳ／ＭＳベースのＮＳＤ２酵素アッセイ

このアッセイでは、ＮＳＤ２酵素反応からのＳＡＨ生成をモニタリングするためにＬＣ－ＭＳ／ＭＳ技術を用いた。白色プロキシプレート及び３８４ウェルマイクロプレート（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）上で酵素反応を行った。反応混合物（１０μＬ）は、反応緩衝液（２０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８．０）、０．０１％Ｔｗｅｅｎ２０、１０ｍＭ ＭｇＣｌ2、５０ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＤＴＴ、１ｍＭ ＴＣＥＰ（ｐＨ７．５））中の８ｎＭ ＮＳＤ２［１－１３６５］、１μＭ ＳＡＭ（ＵＳＢ、１０６０１）、及び４００ｎＭヌクレオソーム（マウス肝臓から精製）から構成された。室温で９０分間インキュベーションした後、３２０ｎＭ ｄ４－ＳＡＨを含む２．５％ＴＦＡを含む３μＬのクエンチング溶液を添加して、反応を停止した。

【０４６６】

阻害アッセイのために、化合物溶液をＭｏｓｑｕｉｔｏ（商標）（ＴＴＰ ＬａｂＴｅｃｈ）によってウェルに移した。反応緩衝液中の１６ ｎＭ ＮＳＤ２［１－１３６５］及び２ｕＭ ＳＡＭ（ＵＳＢ、１０６０１）を含む５ｕＬ反応混合物を用いて、様々な濃度の阻害剤をプレインキュベートすることにより、阻害アッセイを行った。２０分間プレインキュベーションした後、８００ｎＭヌクレオソーム（マウス肝臓から精製）を含む５ｕＬの溶液を反応緩衝液中に添加して、反応を開始した。９０分後に、３２０ｎＭ ｄ４－ＳＡＨを含む２．５％ＴＦＡを含む３μＬのクエンチング溶液によって、反応を停止させた。

【０４６７】

Ｐｒｏｍｉｎｅｎｅｃｅ ＵＦＬＣ（島津）と組み合わせたＴｕｒｂｏＩｏｎ Ｓｐｒａｙ（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍ）を用いたＡＰＩ４０００トリプル四重極型質量分析機器でのＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって、酵素アッセイからのＳＡＨ生成をモニタリングした。０．８ｍＬ／分の流量でのＣｈｒｏｍｏｌｉｔｈ ＦａｓｔＧｒａｄｉｅｎｔ ＨＰＬＣカラム（ＲＰ－１８ｅ、２５－２ｍｍ、Ｍｅｒｃｋ製）で、液体クロマトグラフィーを行った。陽イオンモードで動作するターボイオンエレクトロスプレーに、カラムを直接接続した。移動相Ａは、水中０．１％ＦＡ及び２％メタノールであり、移動相Ｂは、ＡＣＮ中０．１％ＦＡである。注入体積は３μｌであり、オートサンプラーを４℃で維持した。ＳＡＨ及びｄ４－ＳＡＨを同時にモニタリングした。分析（Ａｎａｌｙｓｔ）ソフトウェアによって、データを取得及び処理した。

【０４６８】

形成されたＳＡＨを定量化するために、ｄ４－ＳＡＨを内部標準物質（ＩＳ）として添加した。様々な濃度（反応緩衝液中の１～５００ｎＭ）の一連のＳＡＨ（Ｓｉｇｍａ、Ａ９３８４）溶液を上記のクエンチング溶液と混合した。次いで、ＡＰＩ４０００ＬＣ／ＭＳ／ＭＳシステムでＬＣ－ＭＳ／ＭＳを行い、ＳＡＨ及びｄ４－ＳＡＨの両方を検出した。ＳＡＨピーク面積／ＩＳピーク面積対ＳＡＨ濃度のプロットを使用して、ＳＡＨの正規化係数を作成した。実際の酵素反応からのＳＡＨ生成は、ＳＡＨの標準曲線から得た。ＳＡＨの検出についてのシステムの下限は１～２ｎＭ程度であり、線形範囲は最大５００ｎＭに達することができる。

【０４６９】

一実施形態では、本発明の化合物は、ＮＳＤ２ IC_{50}＜０．０１μＭを有する。特定の実施形態では、本発明の化合物は、表２（「＋＋＋」）に例示されるように、０．００１μＭ～０．０１μＭのＮＳＤ２ IC_{50}を有する。別の実施形態では、本発明の化合物は、ＮＳＤ２ IC_{50}＜１μＭを有する。特定の実施形態では、本発明の化合物は、表２（「＋＋」）に例示されるように、０．０１～１μＭのＮＳＤ２ IC_{50}を有する。さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、表２（「＋」）に例示されるように、ＮＳＤ２ IC_{50}＞１μＭを有する。

【０４７０】

ＫＭＳ１１－Ｐａｒ株でのＨ３Ｋ３６ｍｅ２細胞ＦＲＥＴアッセイ

蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）アッセイを使用して、多発性骨髄腫細胞株ＫＭＳ１１（ｔ（４；１４）＋）における細胞Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２レベルを低下する候補化合物の能力を試験した（Ｈｏｒｉｚｏｎ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｌｔｄ．）。１２．５％ＦＢＳ及び５０Ｕ／ｍＬペニシリン－ストレプトマイシンを含むＲＰＭＩ１６４０培地中で細胞を維持する。アッセイ化合物処理のために、Ｂ－２７及びＮ２サプリメント（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ １１０５８－０２１、１７５０４－０４４、１７５０２－０４８）を補充したＯｐｔｉ－ＭＥＭ中で、単一細胞懸濁液を調製した。細胞処理の１日前に、５，０００個のＫＭＳ１１細胞をＰＤＬコーティングＴＣプレート（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ ＃６００７７１８）に３０μＬ／ウェルの最終体積で播種した。

【０４７１】

細胞を所望の濃度の試験化合物で４８時間処理した。粗ヒストン溶解物を０．５Ｍのリン酸二ナトリウム（Ｎａ２ＨＰＯ４）（ｐＨ～１２．５）で中和した後、０．４ＭのＨＣ

ｌで抽出した。Ｅｕ標識抗Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２抗体（ａｂｃａｍ　＃ａｂ９０４９）及びｄ２標識抗Ｈ３抗体（ａｂｃａｍ　＃ａｂ１７９１）と共に、ヒストン抽出物を室温で１時間インキュベートした。Ｅｕ標識抗Ｈ３抗体（ＣＩＳＢＩＯ　＃６４ＣＵＳ０００）を充填対照のために使用した。Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｅｎｖｉｓｏｎ機器で、蛍光シグナルにより、Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２または総Ｈ３の存在量を測定した。

【０４７２】

ＣＧＴＨ－Ｗ－１株でのＨ３Ｋ３６ｍｅ２細胞ＥＬＩＳＡアッセイ

ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着アッセイ）ベースのアッセイを使用して、ＮＳＤ２　Ｅ１０９９Ｋ機能獲得変異を有する甲状腺癌細胞株ＣＧＴＨ－Ｗ－１において細胞Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２レベルを低下させる候補化合物の能力を試験した。１０％ＦＢＳ及び５０Ｕ／ｍＬペニシリン－ストレプトマイシンを含むＲＰＭＩ１６４０培地中でＣＧＴＨ－Ｗ－１（ＤＳＭＺ）細胞を維持する。アッセイ化合物処理のために、ＥＬＩＳＡのためのＢ－２７及びＮ２サプリメント（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１１０５８－０２１、１７５０４－０４４、１７５０２－０４８）を補充したＯｐｔｉ－ＭＥＭ中、及びＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（ＣＴＧ）生存アッセイのための維持培地中に、単一細胞懸濁液を調製した。細胞処理の１日前に、５００個のＣＧＴＨ－Ｗ－１細胞を３８４ウェルＧｒｅｉｎｅｒ　ＣｅｌｌＳｔａｒ　ＴＣプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　＃７８１０８６）に３０μＬ／ウェルの最終体積で播種した。

【０４７３】

細胞を所望の濃度の試験化合物で７２時間処理した。粗ヒストン溶解物を０．５Ｍリン酸二水素ナトリウム（Na_2HPO_4）（ｐＨ約１２．５）によって中和した後、０．４ＭＨＣｌで抽出した。均等量のヒストン溶解物を、Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２についてはＣｏｒｎｉｎｇ３８４ウェル高結合プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　＃３５７７、黒色）に充填し、充填対照としての総Ｈ３についてはＴｈｅｒｍｏ３８４ウェル高結合Ｎｕｎｃプレート（Ｔｈｅｒｍｏ＃４６０３７２、白色）に充填した。

【０４７４】

ヒストン結合プレートを洗浄し、５％ＢＳＡでブロッキングした。Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２及び総Ｈ３を一次抗体（Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２　Ａｂｃａｍ、＃ａｂ９０４９；総Ｈ３細胞シグナル伝達、＃４４９９Ｌ）によって検出し、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）結合二次抗体及びＥＣＬ基質によってさらに明らかにした。化学発光により、プレートリーダー上で、Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２及び総Ｈ３の存在量を測定した。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ　＃Ｇ７５７３）を含むパラレル播種プレート上で、細胞生存率をモニタリングした。

【０４７５】

ＫＭＳ１１－Ｐａｒ株でのＨ３Ｋ３６ｍｅ２細胞ＥＬＩＳＡアッセイ

ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着アッセイ）ベースのアッセイを使用して、多発性骨髄腫細胞株ＫＭＳ１１（ｔ（４；１４）＋）において細胞Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２レベルを低下させる候補化合物の能力を試験した。１２．５％ＦＢＳ及び５０Ｕ／ｍＬのペニシリン－ストレプトマイシンを含むＲＰＭＩ１６４０培地中で、ＫＭＳ１１（Ｈｏｒｉｚｏｎ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｌｔｄ．）細胞を維持する。アッセイ化合物処理のために、ＥＬＩＳＡのためのＢ－２７及びＮ２サプリメント（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１１０５８－０２１、１７５０４－０４４、１７５０２－０４８）を補充したＯｐｔｉ－ＭＥＭ中、及びＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（ＣＴＧ）生存アッセイのための維持培地中に、単一細胞懸濁液を調製した。細胞処理の１日前に、１，２５０個のＫＭＳ１１細胞を３８４ウェルＧｒｅｉｎｅｒ　ＣｅｌｌＳｔａｒ　ＴＣプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　＃７８１０８６）に３０μＬ／ウェルの最終体積で播種した。

【０４７６】

細胞を所望の濃度の試験化合物で７２時間処理した。粗ヒストン溶解物を０．５Ｍリン酸二水素ナトリウム（Na_2HPO_4）（ｐＨ約１２．５）によって中和した後、０．４ＭＨＣｌで抽出した。均等量のヒストン溶解物を、Ｈ３Ｋ３６ｍ２についてはＣｏｒｎｉｎ

ｇ３８４ウェル高結合プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　＃３５７７、黒色）に充填し、総Ｈ３についてはＴｈｅｒｍｏ３８４ウェル高結合Ｎｕｎｃプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　＃４６０３７２、白色）に充填した。

【０４７７】

ヒストン結合プレートを洗浄し、５％　ＢＳＡでブロッキングした。Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２及び総Ｈ３を一次抗体（Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２　Ａｂｃａｍ、＃ａｂ９０４９；総Ｈ３細胞シグナル伝達、＃４４９９Ｌ）によって検出し、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）結合二次抗体及びＥＣＬ基質によってさらに明らかにした。化学発光により、プレートリーダー上で、Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２及び総Ｈ３の存在量を測定した。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ＃Ｇ　７５７３）を含むパラレル播種プレート上で、細胞生存率をモニタリングした。

【０４７８】

ＣＧＴＨ－Ｗ－１株でのＨ３Ｋ３６ｍｅ２細胞ＥＬＩＳＡアッセイ

ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着アッセイ）ベースのアッセイを使用して、ＮＳＤ２　Ｅ１０９９Ｋ機能獲得変異を有する甲状腺癌細胞株ＣＧＴＨ－Ｗ－１において細胞Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２レベルを低下させる候補化合物の能力を試験した。１０％　ＦＢＳ及び５０Ｕ／ｍＬペニシリン－ストレプトマイシンを含むＲＰＭＩ１６４０培地中でＣＧＴＨ－Ｗ－１（ＤＳＭＺ）細胞を維持する。アッセイ化合物処理のために、ＥＬＩＳＡのためのＢ－２７及びＮ２サプリメント（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　１１０５８－０２１、１７５０４－０４４、１７５０２－０４８）を補充したＯｐｔｉ－ＭＥＭ中、及びＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（ＣＴＧ）生存アッセイのための維持培地中に、単一細胞懸濁液を調製した。細胞処理の１日前に、５００個のＣＧＴＨ－Ｗ－１細胞を３８４ウェルＧｒｅｉｎｅｒ　ＣｅｌｌＳｔａｒ　ＴＣプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ＃７８１０８６）に３０μＬ／ウェルの最終体積で播種した。

【０４７９】

細胞を所望の濃度の試験化合物で７２時間処理した。粗ヒストン溶解物を０．５Ｍリン酸二水素ナトリウム（Na_2HPO_4）（ｐＨ約１２．５）によって中和した後、０．４ＭＨＣｌで抽出した。均等量のヒストン溶解物を、Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２についてはＣｏｒｎｉｎｇ　３８４ウェル高結合プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　＃３５７７、黒色）に充填し、充填対照としての全Ｈ３についてはＴｈｅｒｍｏ　３８４ウェル高結合Ｎｕｎｃプレート（Ｔｈｅｒｍｏ＃４６０３７２、白色）に充填した。

【０４８０】

ヒストン結合プレートを洗浄し、５％ＢＳＡでブロッキングした。Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２及び総Ｈ３を一次抗体（Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２　Ａｂｃａｍ、＃ａｂ９０４９；総Ｈ３細胞シグナル伝達、＃４４９９Ｌ）によって検出し、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）結合二次抗体及びＥＣＬ基質によってさらに明らかにした。化学発光により、プレートリーダー上で、Ｈ３Ｋ３６ｍｅ２及び総Ｈ３の存在量を測定した。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ＃Ｇ　７５７３）を含むパラレル播種プレート上で、細胞生存率をモニタリングした。

【０４８１】

異なるアッセイ形式及び細胞株における本発明の化合物のＮＳＤ２生化学活性及びＨ３Ｋ３６ｍｅ２細胞活性を表２に要約する。

【表１９－１】

表２：

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
1	(R)-9-((5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	3.03	0.75	4.09	++
2	9-((5-((3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(2-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	11.07	該当なし	該当なし	++
3	(3S,4R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール	該当なし	8.25	33.3	++
4	(R)-9-((5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	4.12	該当なし	該当なし	++

【表１９－２】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
5	9-((5-((3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	6.46	1.77	該当なし	++
6	(R)-9-((5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	10.0	該当なし	該当なし	++
7	(R)-4-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-2-クロロベンゾニトリル	15.1	該当なし	該当なし	++
8	9-((5-((3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	5.26	該当なし	該当なし	++

【表１９－３】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
9	4-(5-((2S,3R)-3-アミノ-2-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロベンゾニトリル	9.90	該当なし	該当なし	++
10	9-((5-((3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	7.63	該当なし	該当なし	++
11	(R)-9-((5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	11.2	該当なし	該当なし	++
12	9-((5-((3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(3-クロロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	12.2	該当なし	該当なし	++

【表１９－４】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
13	4-(5-((3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロベンゾニトリル	20.7	該当なし	該当なし	++
14	9-((5-((3S,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++
15	9-((5-(3-アミノ-4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	18.7	該当なし	該当なし	++
16	(R)-9-((5-(5-アミノ-3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++

【表１９－５】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
17	9-((5-(3-アミノ-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	154	該当なし	該当なし	+
18	3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル	該当なし	該当なし	該当なし	+
19	(R)-1-((5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-7-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	3.90	該当なし	該当なし	++
20	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	2.95	該当なし	該当なし	++

【表１９－６】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
21	(R)-1-((5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	20.8	該当なし	該当なし	++
22	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(シクロプロポキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.214	該当なし	該当なし	+++
23	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.160	該当なし	該当なし	+++

【表１９－７】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
24	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.451	該当なし	該当なし	+++
25	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(イソプロポキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.995	該当なし	該当なし	+++
26	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.248	該当なし	0.375	+++

【表１９－８】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
27	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-クロロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.501	該当なし	該当なし	+++
28	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	+++
29	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.225	該当なし	該当なし	+++

【表１９－９】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
30	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(シクロブトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.569	0.659	2.03	+++
31	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(シクロプロポキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	+++
32	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(シクロブトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.270	0.196	0.728	+++

【表１９－１０】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
33	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	1.03	該当なし	該当なし	+++
34	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(イソプロポキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	1.03	該当なし	該当なし	+++
35	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(シクロブトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.610	該当なし	該当なし	+++
36	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(シクロブトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.416	該当なし	該当なし	++

【表１９－１１】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
37	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(イソプロポキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.614	該当なし	1.40	++
38	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.721	該当なし	該当なし	++
39	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	2.56	該当なし	該当なし	++

【表１９－１２】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
40	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-((ジフルオロメトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.770	該当なし	該当なし	++
41	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-((ジフルオロメトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	1.09		2.31	++
42	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-((ジフルオロメトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	1.23	0.789	10.7	++

【表１９－１３】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
43	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	1.24	該当なし	該当なし	++
44	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-((ジフルオロメトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	1.62	該当なし	該当なし	++
45	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-((2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.705	該当なし	該当なし	++

【表１９－１４】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
46	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	0.315	該当なし	該当なし	+++
47	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	1.18	0.377	1.54	++
48	(S)-1-((5-(3-アミノ-3-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	0.464	+++

【表１９－１５】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
49	(S)-1-((5-(3-アミノ-3-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	12.7	+++
50	(S)-1-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	0.895	+++
51	(S)-1-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	1.53	+++

【表１９－１６】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
52	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	1.20	0.541	1.32	+++
53	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.327	該当なし	該当なし	+++
54	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.450	該当なし	0.780	+++

【表１９－１７】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
55	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	0.910	+++
56	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.273	0.234	+++
57	(S)-1-((5-(3-アミノ-3-(チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	0.610	+++

【表１９－１８】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
58	(S)-2 -(3-アミノ-1 -(4 -((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6 -(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸	2.64	該当なし	該当なし	+++
59	(S)-2 -(3-アミノ-1 -(4 -((4-アミノ-1H-イミダゾ-[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル)-6 -(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-N ,N-ジメチルアセトアミド	33.3	該当なし	該当なし	+++
60	9-((5-(3-アミノ-3-(2-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++

【表１９－１９】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
61	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	1.42	0.643	該当なし	++
62	(S)-2 -(3-アミノ-1 -(4 -((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6 -(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)アセトアミド	該当なし	該当なし	該当なし	++
63	(S)-1-((5-(3-アミノ-3-(オキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	7.91	++

【表１９－２０】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
64	N-(4-(5-(3-アミノ-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)-4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)ピリジン-2-イル)フェニル)-3-ブロモプロパンアミド	該当なし	該当なし	7.00	++
65	9-((5-((S)-3-アミノ-3-((R)-1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	1.13	++
66	2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド	118	該当なし	該当なし	++

【表１９－２１】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
67	2-(3-アミノ-1-(4-((4-アミノ-7-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド	4.25	該当なし	該当なし	++
68	2-(3-アミノ-1-(4-((4-アミノ-7-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド	該当なし	該当なし	該当なし	++
69	9-((5-(3-アミノ-3-((6-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	1.15	++

【表１９－２２】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
70	(S)-2 -(3-アミノ-1 -(4 -((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6 -(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-N ,N-ジメチルアセトアミド	9.44	該当なし	該当なし	++
71	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.849	該当なし	該当なし	++
72	2-(3-アミノ-1-(4-((4-アミノ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド	250	該当なし	該当なし	++

【表１９－２３】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
73	(S)-2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸メチル	該当なし	該当なし	該当なし	++
74	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(ピラジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	4.22	++
75	N-(4-(5-(3-アミノ-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)-4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)ピリジン-2-イル)ベンジル)-2-クロロアセトアミド	該当なし	該当なし	該当なし	++

【表１９－２４】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
76	N-(4-(5-(3-アミノ-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)-4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アクリルアミド	該当なし	該当なし	2.12	++
77	2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)アセトニトリル	該当なし	該当なし	該当なし	+
78	(R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド	該当なし	0.012	0.078	+++

【表１９－２５】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
79	メチル(R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート	0.473	該当なし	該当なし	+++
80	(R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)-N ,N-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド	4.95	該当なし	該当なし	+++
81	イソプロピル(R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート	0.115	該当なし	該当なし	+++

【表１９－２６】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
82	(R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	該当なし	該当なし	該当なし	++
83	tert-ブチル(R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート	0.956	該当なし	該当なし	++
84	(R)-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン	該当なし	該当なし	該当なし	++

【表１９－２７】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
85	3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド	該当なし	2.08	6.49	++
86	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(ピペリジン-1-イル)メタノン	該当なし	8.69	33.3	++
87	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(2-メチルピペリジン-1-イル)メタノン	該当なし	1.60	6.42	++

【表１９－２８】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
88	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(2-メチルピロリジン-1-イル)メタノン	該当なし	該当なし	該当なし	++
89	1-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,3-ジメチルブタン-1-オン	該当なし	0.245	0.684	++
90	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)エタン-1-オール	該当なし	0.239	0.432	+++

【表１９－２９】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
91	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((S)-フルオロ(ピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.121	0.890	+++
92	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)エタン-1-オール	該当なし	2.11	4.89	+++
93	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((S)-1-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	1.39	3.21	3.97	++

【表１９－３０】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
94	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((R)-1-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	3.04	1.09	1.20	++
95	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((S)-1-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	1.82	1.65	3.03	++
96	(E)-1-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)エタン-1-オン O-メチルオキシム	2.40	該当なし	該当なし	++

【表１９－３１】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
97	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((R)-1-メトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	1.50	1.16	1.24	++
98	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルプロパン-1-オール	該当なし	1.50	6.26	++
99	9-((5-(3-アミノ-3-((R)-1-エトキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	21.0	++

【表１９－３２】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
100	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(シクロペンチル)メタノン	該当なし	該当なし	該当なし	+++
101	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルブタン-1-オン	該当なし	0.040	0.034	+++
102	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルブタン-1-オン	該当なし	0.060	0.252	++

【表１９－３３】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
103	1-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-シクロプロピルプロパン-1-オン	該当なし	0.138	0.379	++
104	(R)-1-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	該当なし	0.026	0.060	++
105	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(シクロブチル)メタノン	該当なし	0.067	0.140	++

【表１９－３４】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
106	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(3-メトキシシクロペンチル)メタノン	該当なし	0.501	1.43	++
107	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(1-メチルシクロプロピル)メタノン	該当なし	0.446	3.02	++
108	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン	該当なし	0.772	1.96	++

【表１９－３５】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
109	(R)-1-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン	該当なし	2.092	2.729	++
110	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン	該当なし	1.359	6.340	++
111	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(テトラヒドロフラン-3-イル)メタノン	該当なし	該当なし	該当なし	+

【表１９－３６】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
112	(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)(3-メチルオキセタン-3-イル)メタノン	該当なし	該当なし	該当なし	+
113	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール、または (S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.145	0.753	++
114		該当なし	0.443	1.94	++

【表１９－３７】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
115	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.088	0.927	+++
116	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.168	1.35	+++
117	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.067	1.32	+++

【表１９－３８】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
118	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-メトキシピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	該当なし	該当なし	+++
119	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.228	1.49	+++
120	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメチル)-2,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	該当なし	該当なし	+++

【表１９－３９】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
121	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.683	2.61	+++
122	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.496	1.83	+++
123	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(6-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	1.49	7.85	+++

【表１９－４０】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
124	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.159	0.848	+++
125	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.775	3.95	+++
126	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,4-ジメチルフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.469	1.11	+++

【表１９－４１】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
127	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.262	0.901	+++
128	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.060	0.693	+++
129	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	該当なし	該当なし	+++

【表１９－４２】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
130	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-シクロヘキシルピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.321	3.52	+++
131	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.142	0.887	+++
132	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.264	1.23	+++

【表１９－４３】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
133	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.177	1.61	++
134	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメチル)-2,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.601	0.830	++
135	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-5-フルオロ-6-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	該当なし	該当なし	++

【表１９－４４】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
136	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(1,6-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	該当なし	8.80	++
137	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	該当なし	該当なし	++
138	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.132	1.57	++

【表１９－４５】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
139	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.669	2.84	++
140	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	該当なし	該当なし	++
141	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	1.15	7.70	++

【表１９－４６】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
142	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	該当なし	該当なし	++
143	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(6-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	該当なし	該当なし	++
144	4-(5-((R)-3-アミノ-3-((S)-2,2-ジフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロフェノール	該当なし	2.58	10.4	++

【表１９－４７】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
145	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-シクロヘキシルピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.990	8.11	++
146	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.723	5.04	++
147	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.044	2.49	++

【表１９－４８】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
148	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.671	2.16	++
149	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	該当なし	該当なし	++
150	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.307	1.67	++

【表１９－４９】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
151	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.8415	4.19	++
152	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.0687	1.77	++
153	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.217	5.08	++

【表１９－５０】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
154	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3-(ジフルオロメチル)-2,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	2.93	9.11	++
155	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-5’-フルオロ-[2,2’-ビピリジン]-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	1.17	16.4	++
156	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール、または(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.041	0.574	+++
157		該当なし	0.385	1.31	+++

【表１９－５１】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
158	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール、または (S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.100	0.802	+++
159		該当なし	0.140	1.13	+++
160	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール、または (S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.035	0.434	+++
161		該当なし	0.073	0.502	+++

【表１９－５２】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
162	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール、または(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.086	0.440	+++
163		該当なし	0.204	1.85	+++
164	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール、または(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.130	1.06	+++
165		該当なし	0.218	1.08	+++

【表１９－５３】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
166	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール、または(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.432	8.51	+++
167		該当なし	0.559	6.12	++
168	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール、または(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.997	4.78	++
169		該当なし	0.426	2.99	++

【表１９－５４】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
170	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール、または(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2-(ジフルオロメチル)-4,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.161	1.47	++
171		該当なし	0.886	5.52	++
172	(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(2,3,4-トリフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	1.20	8.93	++

【表１９－５５】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
173	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール、または(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	1.04	12.8	++
174		該当なし	1.16	10.6	++
175	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6'-クロロ-5'-フルオロ-[2,2'-ビピリジン]-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール、または(R)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6'-クロロ-5'-フルオロ-[2,2'-ビピリジン]-5-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール	該当なし	0.534	11.3	++
176		該当なし	0.953	8.97	++

【表１９－５６】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
177	9-((5-(3-アミノ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	0.407	+++
178	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.230	該当なし	+++
179	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	1.42	該当なし	++
180	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-5’-クロロ-6’-フルオロ-[2,3’-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	1.459	5.49	++

【表１９－５７】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
181	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	1.56	1.98	++
182	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-シクロプロピルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.0975	0.142	+++
183	9-((5-((R)-3-アミノ-3-(6-((S)-1-フルオロエチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.159	0.455	++
184	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.592	該当なし	++

【表１９－５８】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
186	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.967	該当なし	++
187	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.383	0.815	++
188	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	1.01	1.91	+++
189	9-((5-(3-アミノ-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++

【表１９－５９】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
191	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6’-クロロ-5’-フルオロ-[2,2’-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	1.38	4.56	++
192	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.731	2.18	++
193	9-((5-(3-アミノ-3-(5-フルオロ-6-(フルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.876	1.85	++
194	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6’-クロロ-5’-メトキシ-[2,2’-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.805	3.28	++

【表１９－６０】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
196	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-5’-フルオロ-[2,2’-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.637	2.69	++
197	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++
198	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.0177	0.041	+++
199	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	0.846	+++

【表１９－６１】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
201	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.123	0.286	+++
202	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-エチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	0.264	+++
203	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	0.389	+++
204	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピルピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++

【表１９－６２】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
206	(R)-2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-6-フルオロピリジン-4-オール	該当なし	0.117	1.16	+++
207	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++
208	6-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)ピコリノニトリル	該当なし	2.78	該当なし	++
209	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.324	該当なし	+++

【表１９－６３】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
211	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.387	該当なし	+++
212	9-((5-((R)-3-アミノ-3-(6-((R)-1-フルオロエチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.132	0.289	++
213	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.258	0.387	+++
214	6-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-フルオロピリジン-3-オール	該当なし	0.444	2.426	++

【表１９－６４】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
216	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	1.88	2.57	++
217	(R)-6-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)ピリジン-2-オール	該当なし	2.241	該当なし	+++
218	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-(ジフルオロメチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.1011	該当なし	++
219	(R)-2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-6-クロロピリジン-4-オール	該当なし	0.407	3.45	+++

【表１９－６５】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
221	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.269	1.29	+++
222	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++
223	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++
224	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6’-フルオロ-5’-メトキシ-[2,2’-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.348	1.71	+++

【表１９－６６】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
226	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-(フルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.0668	0.169	+++
227	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.133	0.302	++
228	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.611	該当なし	++
229	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-6’-メチル-[2,3’-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	1.97	7.49	++

【表１９－６７】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
231	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-5’-フルオロ-6’-メトキシ-[2,3’-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	2.15	7.44	++
232	(R)-2-(3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-6-メチルピリジン 1-オキシド	該当なし	1.47	7.65	++
233	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.341	1.1	+++

【表１９－６８】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
235	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.705	0.97	+++
236	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	1.39	6.30	++
237	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.825	2.02	++
238	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.588	1.341	+++

【表１９－６９】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
240	9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-5',6'-ジフルオロ-[2,3'-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.821	5.93	++
241	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	1.19	4.08	++
242	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,3-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	2.714	8.19	++
243	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-4'-フルオロ-5'-メトキシ-[2,2'-ビピリジン]-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.541	2.44	+++

【表１９－７０】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
245	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	2.15	++
246	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(2-クロロピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	16.7	++
247	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(2-メチルピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	33.3	++
248	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(3-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	2.88	++

【表１９－７１】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
250	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-エチルピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++
251	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(2-エチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.440	1.52	++
252	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(6-エチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピルピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	7.25	++
253	9-((5-(3-アミノ-3-(ピリダジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.357	該当なし	++

【表１９－７２】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
255	9-((5-(3-アミノ-3-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.232	該当なし	++
256	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(6-エチルピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++
257	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.435	1.20	++
258	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(6-メチルピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.434	該当なし	++

【表１９－７３】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
260	(R)-1-((5-(3-アミノ-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	1.52	++
261	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	0.235	+++
262	1-((5-(3-アミノ-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	1.33	++

【表１９－７４】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
264	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピルピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	9.63	++
265	1-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	+
266	1-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	0.436	+++
267	1-((5-(3-アミノ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロブチルピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	1.91	++

【表１９－７５】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
269	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	5.68	+++
270	1-((5-(3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	15.3	++
271	9-((5-(3-アミノ-3-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	33.3	+
272	(S)-3 -(3-アミノ-1 -(4 -((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6 -(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン	該当なし	1.746	10.5	+++

【表１９－７６】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
274	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	5.54	+++
275	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	+++
276	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピルピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++
277	1-((5-(3-アミノ-3-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	2.20	++

【表１９－７７】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
279	(R)-1-((5-(3-アミノ-3-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	+++
280	1-((5-(3-アミノ-3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-アミン	該当なし	該当なし	1.49	+++
281	9-((5-(3-アミノ-3-(2-クロロチアゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.826	該当なし	++

【表１９－７８】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
283	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.11	1.02	+++
284	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.1108	0.254	+++
285	(R)-2 -((R)-3-アミノ-1 -(4 -((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6 -(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-フルオロエタン-1-オール	該当なし	0.0437	0.885	+++
286	(R)-2 -((R)-3-アミノ-1 -(4 -((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6 -(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2-フルオロエタン-1-オール	該当なし	0.0059	0.655	+++

【表１９－７９】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
288	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((2R,6S)-6-メチル-1,4-ジオキサン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	2.39	5.72	++
289	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((R)-1,4-ジオキサン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.492	2.67	+++
290	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((R)-1,4-ジオキサン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.421	0.954	++
291	9-((5-((R)-3-アミノ-3-((R)-1,4-ジオキサン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(2-(ジフルオロメチル)-4,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.812	1.69	++

【表１９－８０】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
293	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(1,1-ジフルオロプロプ-1-エン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	1.3	3.21	++
294	9-((5-(3-アミノ-3-(2,2-ジフルオロビニル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	9.44	++
295	9-((5-(3-アミノ-3-(1-フルオロエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	2.332	該当なし	1.86	++
296	(R)-9-((5-(3-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	0.336	該当なし	1.41	++

【表１９－８１】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
298	9-((5-(3-アミノ-3-((メチルスルホニル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	+
299	(S)-1-((R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール	該当なし	1.155	9.83	++
300	9-((5-(3-アミノ-3-(1,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++
301	3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-オール	該当なし	該当なし	該当なし	++

【表１９－８２】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
303	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	5.37	該当なし	該当なし	++
304	(S)-9-((5-(3-アミノ-3-エチニルピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	0.101	0.592	++
305	(R)-9-((5-(3-アミノ-3-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	3.40	4.80	++
306	9-((5-((3R,5R)-3-アミノ-5-(フルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	6.46	該当なし	++

【表１９－８３】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
308	9-((5-(3-アミノ-5-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	27.5	++
309	9-((5-((3R,5S)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++
310	9-((5-((2S,5R)-5-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	+
311	9-((5-((2S,3R)-3-アミノ-2-((ジフルオロメトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++

【表１９－８４】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
313	9-((5-((2S,3R)-3-アミノ-2-((2,2-ジフルオロエトキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	++
314	2 -((2R,3R)-3-アミノ-1 -(4 -((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6 -(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-イル)エタン-1-オール	該当なし	該当なし	該当なし	++
315	(2S,3R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-N-メチルピペリジン-2-カルボキサミド	該当なし	該当なし	該当なし	+
316	(R)-1-((2S,3R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール	該当なし	該当なし	該当なし	+

【表１９－８５】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
318	(2S,3R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド	該当なし	該当なし	該当なし	+
319	(2S,3R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド	該当なし	該当なし	該当なし	+
320	2-((2R,3R)-3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-イル)アセトアミド	該当なし	該当なし	該当なし	+
321	9-((2-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(4-オキサ-1,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-8-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	+

【表１９－８６】

実施例番号		KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 FRET	CGTH-W-1(μM)中のH3K36me2 ELISA	KMS11-Par(μM)中のH3K36me2 ELISA	NSD2 IC_{50} (μM)
323	9-((5-((2R,3R)-3-アミノ-2-フェニルピペリジン-1-イル)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-9H-プリン-6-アミン	該当なし	該当なし	該当なし	+
324	3-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン	該当なし	該当なし	該当なし	+
325	(R)-5-アミノ-1-(4-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン	該当なし	該当なし	該当なし	+

【０４８２】

本明細書に記載の実施例及び実施形態は例示目的のみのためであり、それを考慮した様々な修正または変更が当業者に示唆され、本出願及び添付の特許請求の範囲の範囲の趣旨及び範囲内に含まれるべきである。本明細書で引用されるすべての刊行物、特許、及び特許出願は、すべての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	43/00	121
A61P 35/02 (2006.01)		A61K	45/00	
A61P 9/12 (2006.01)		A61P	35/00	
A61K 31/52 (2006.01)		A61P	35/02	
A61K 31/4545(2006.01)		A61P	9/12	
A61K 31/497(2006.01)		A61K	31/52	
A61K 31/5386(2006.01)		A61K	31/4545	
		A61K	31/497	
		A61K	31/5386	

、プドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイ－テック・パーク、ジンケ・ロード４２１８、チャイナ・ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・カンパニー・リミテッド

(72)発明者　オーヤン，クンドゥ
アメリカ合衆国９４０８７カリフォルニア州サニーベイル、ベリンガム・ウェイ１４２０

(72)発明者　ワン，ツァ
中華人民共和国２０１２０３シャンハイ、プドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイ－テック・パーク、ジンケ・ロード４２１８、チャイナ・ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・カンパニー・リミテッド

(72)発明者　シャオ，チータオ
中華人民共和国２０１２０３シャンハイ、プドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイ－テック・パーク、ジンケ・ロード４２１８、チャイナ・ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・カンパニー・リミテッド

(72)発明者　シュン・グオリアン
中華人民共和国２１５４００ジャンスー、タイツァン・シティ、サウス・シェンフー・ロード、チョンシー・ホアユエン、５３－４番ビルディング、ルーム３０３

(72)発明者　ゼン，ハイチャン
中華人民共和国２０１２０３シャンハイ、プドン・ニュー・エリア、ジャンジアン・ハイ－テック・パーク、ジンケ・ロード４２１８、チャイナ・ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・カンパニー・リミテッド

審査官　石田 傑

(56)参考文献　特表２０１３－５０８３７３（ＪＰ，Ａ）
中国特許出願公開第１０８８５３１１０（ＣＮ，Ａ）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）