(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2022-518229
(P2022-518229A)
(43)公表日　令和4年3月14日(2022.3.14)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 239/47	*(2006.01)*	C07D	239/47	ZCSP　4C050
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D	403/12	4C063
C07D 403/10	*(2006.01)*	C07D	403/10	4C065
C07D 413/10	*(2006.01)*	C07D	413/10	4C072
C07D 401/10	*(2006.01)*	C07D	401/10	4C086

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全450頁）　最終頁に続く

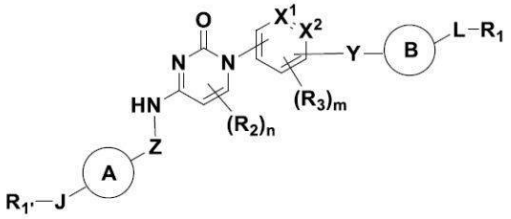
(21)出願番号　特願2021-541568(P2021-541568)
(86)(22)出願日　令和2年1月15日(2020.1.15)
(85)翻訳文提出日　令和3年9月15日(2021.9.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/013733
(87)国際公開番号　WO2020/150385
(87)国際公開日　令和2年7月23日(2020.7.23)
(31)優先権主張番号　62/793,216
(32)優先日　平成31年1月16日(2019.1.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　521315331
カーザ グローバル， エルエルシー
アメリカ合衆国 ユタ ８４１０８， ソルト レーク シティ， コーマス ドライブ ６５０， スイート ２０２
(71)出願人　504260058
ザ ユニバーシティ オブ ユタ リサーチ ファウンデイション
アメリカ合衆国ユタ州８４１０８，ソルト・レイク・シティ，アラピーン・ドライブ ６１５，スイート ３１０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗菌化合物及び方法

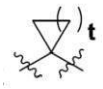
(57)【要約】
本発明は、抗菌剤として活性な化合物に関する。本発明の化合物は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して活性であり、グラム陽性菌及びグラム陰性菌によって引き起こされる感染症を治療するために使用することができる。該化合物を製造するためのプロセス及び中間体もまた開示する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物：
【化５７５】

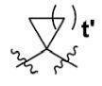


I

またはその医薬的に許容される塩であって、式中、
Ｚは、（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝Ｓ）、（Ｃ＝ＮＲ$_z$）、（Ｓ＝Ｏ）、またはＳＯ$_2$であり、ここで、Ｒ$_z$は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、またはＣＮであり、
環Ａは、単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、前記単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキレンは、任意に、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換され、
Ｊは、存在しないか、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン、ヘテロシクロアルキレン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－ヘテロシクロアルキレンもしくはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－シクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＮＨ$_2$、ＣＮ、及びＯＨからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換されてもよく、ここで、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンの出現ごとに、前記Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンの最大２個のメチレン単位は、独立して、任意に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ$_2$、Ｃ＝Ｏ、または
【化５７６】



で置き換えられてもよく、ここで、ｔは、１、２、３、または４であり、
Ｘ１及びＸ２は、各々独立して、Ｃ－ＨまたはＮであり、
Ｙは、直鎖Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキレン、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルケニレン、またはＣ$_2$－Ｃ$_8$アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＣＮ、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ$_2$、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで置換され、前記Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルキレン、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルケニレン、またはＣ$_2$－Ｃ$_8$アルキニレンの最大２個の炭素原子は、独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｎ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ$_1$－$_6$アルキレン－シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ$_3$－$_8$シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ$_1$－$_6$アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝Ｏ）、または
【化５７７】



で置き換えられてもよく、ここで、ｔ’は、１、２、３、または４であり、
環Ｂは、単環式シクロアルキレンまたは単環式ヘテロシクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、ＮＨ$_2$

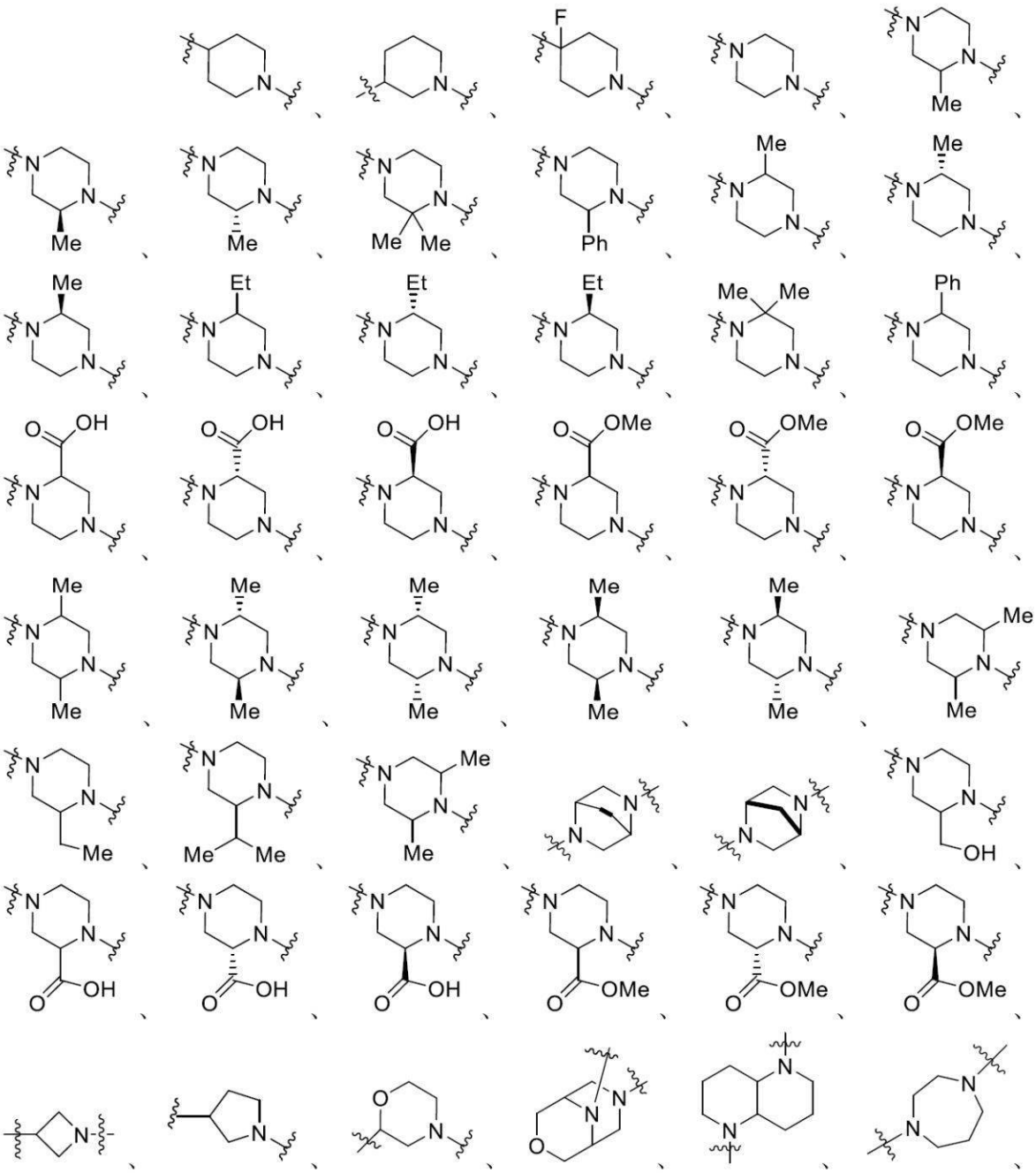
、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換され、
Ｌは、存在しないか、またはＣ１－Ｃ６アルキレンであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２個のメチレン単位は、独立して、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（Ｃ１－６アルキル）で置き換えられてもよく、
Ｒ１は、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＮＲｘＲｙ、もしくはＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で任意に置換される単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、もしくはアミノ保護基であり、前記Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ３－Ｃ８シクロアルキルは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換されるか、またはＲ１は、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、もしくはＮＨ－（Ｃ＝ＮＨ）－ＮＨ２であり、これらのいずれかは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換されてもよく、
Ｒ１は、ＨまたはＮＲｘＲｙであり、ここで、Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＳＯ３、ＣＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－ＮＨ２、またはアミノ保護基であり、
Ｒ２及びＲ３は、各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシからなる群から選択され、
ｍ及びｎは、各々独立して、０、１、２、または３である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項２】
Ｚが、－（Ｃ＝Ｏ）－である、請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項３】
環Ａが、４～８員の単環式ヘテロシクロアルキレンまたは６～１２員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、前記単環式ヘテロシクロアルキレン及び二環式ヘテロシクロアルキレンは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、及び－ＣＯＮＨ２からなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換される、請求項１～２のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項４】
環Ａが、４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、フェニル、ＣＯＯＨ、及びＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）からなる群から独立して選択される最大２個の置換基で置換され、ここで、前記単環式ヘテロシクロアルキレンは、窒素及び酸素から選択される最大２個のヘテロ原子を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項５】
環Ａが、６～１１員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、及び－ＣＯ

ＮＨ２からなる群から選択される最大３個の置換基で置換され、ここで、前記二環式ヘテロシクロアルキレンは、窒素及び酸素から選択される最大３個のヘテロ原子を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

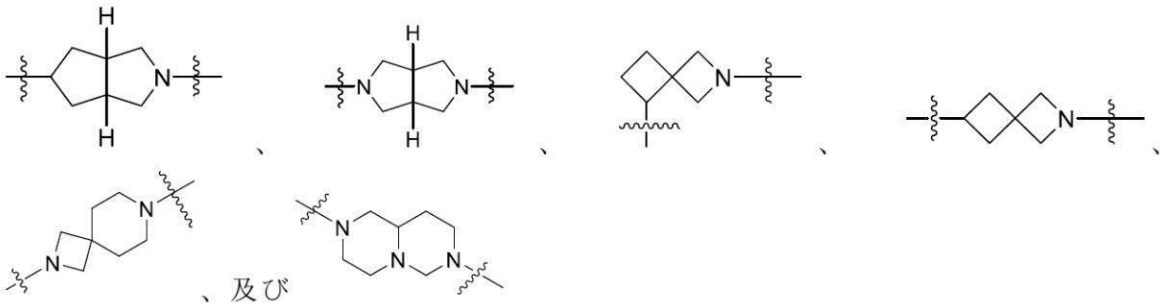
【請求項６】

環Ａが、

【化５７８】



【化５７９】



からなる群から選択される、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項７】

Ｊが存在しない、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項８】

Ｊが、Ｃ１－Ｃ６アルキレン、ヘテロシクロアルキレン、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ヘテロシクロアルキレンまたはＣ１－Ｃ６アルキレン－シクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＮＨ２、ＣＮ、及びＯＨから独立して選択される最大２個の置換基で置換されてもよく、ここで、Ｃ１－Ｃ６アルキレンの出現ごとに、前記Ｃ１－Ｃ６アルキレンの１つまたは２つのメチレン単位は、独立して、任意に、Ｃ＝Ｏまたは

【化５８０】

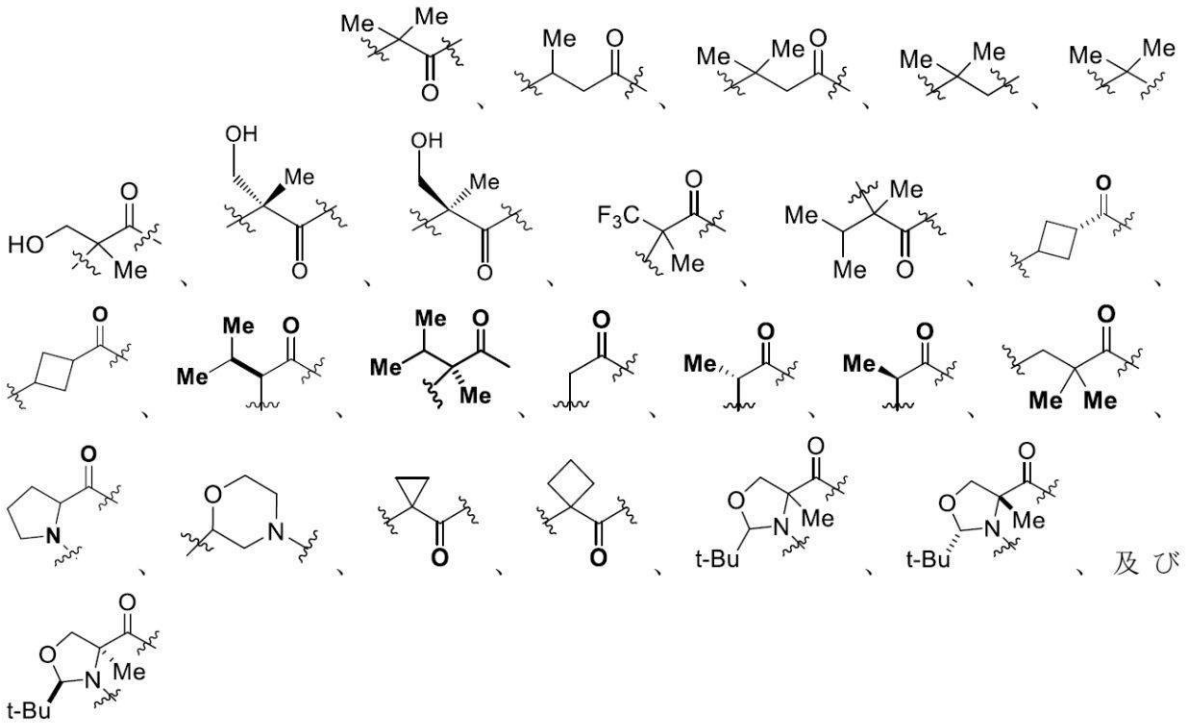


で置き換えられてもよく、ここで、ｔは、１、２、または３である、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項９】

Ｊが、－ＣＨ２－、

【化５８１】



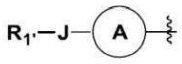
からなる群から選択される、請求項８に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項１０】

Ｒ１が、Ｈ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、またはＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２である、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

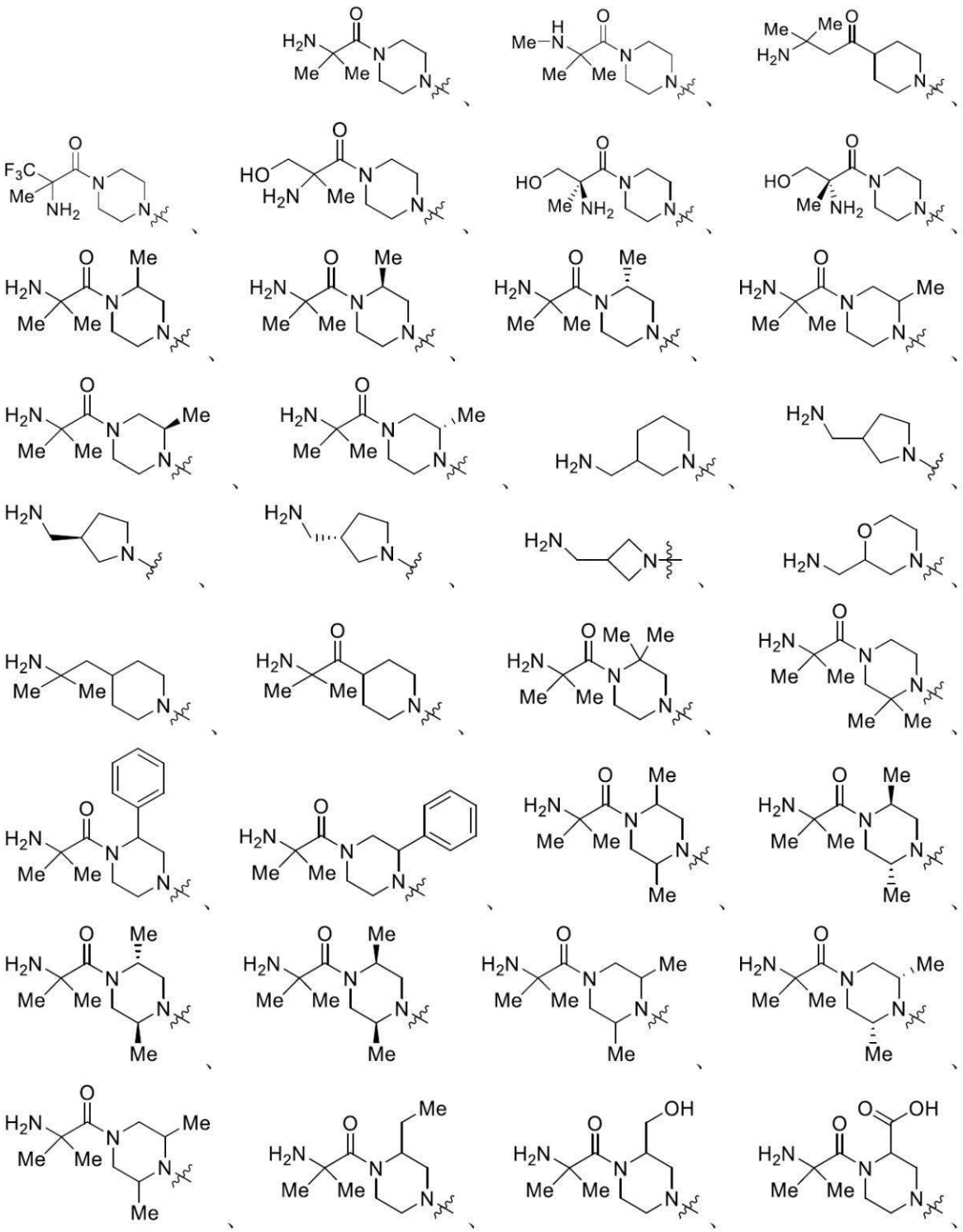
【請求項１１】

【化５８２】

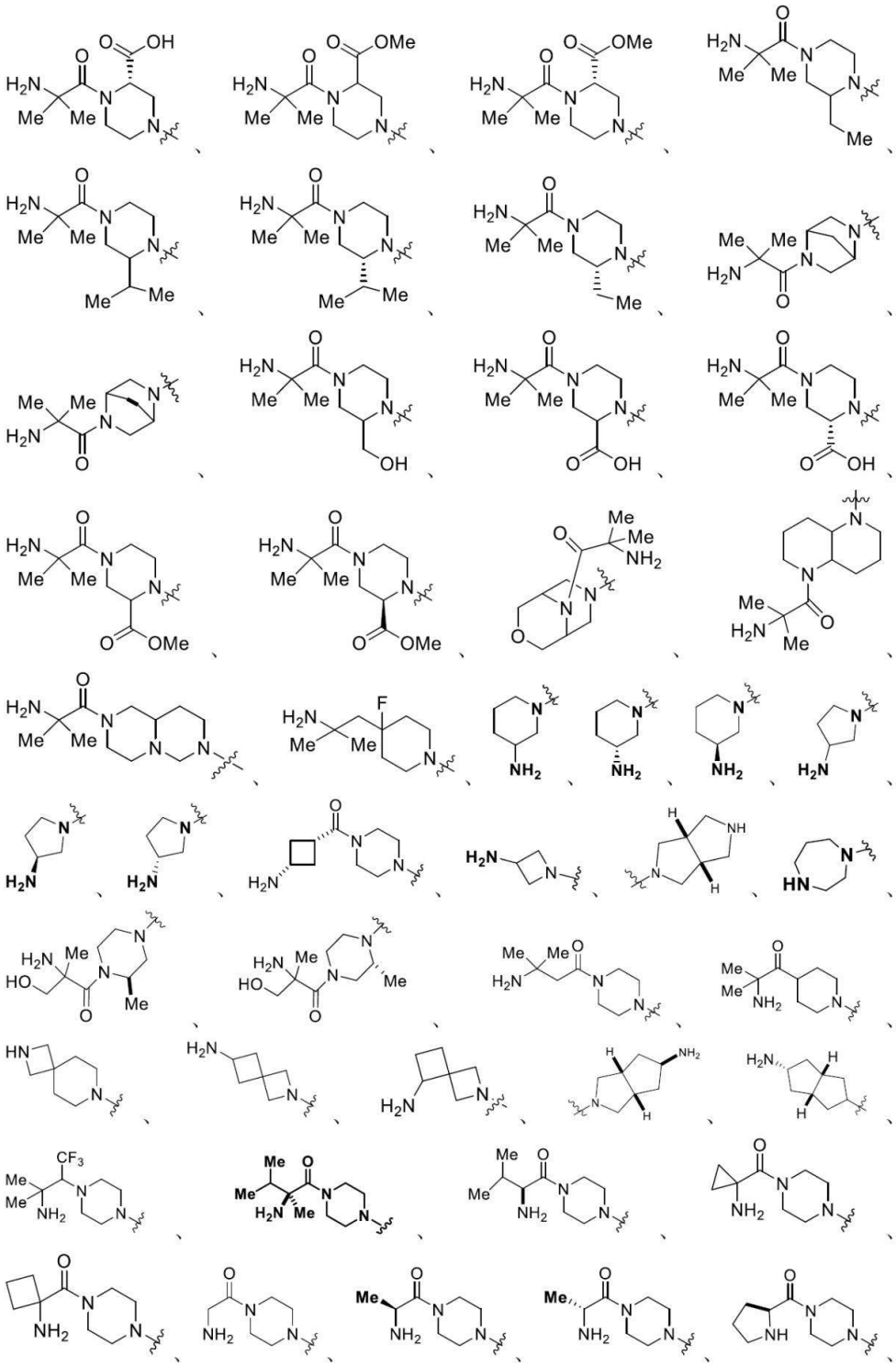


が、

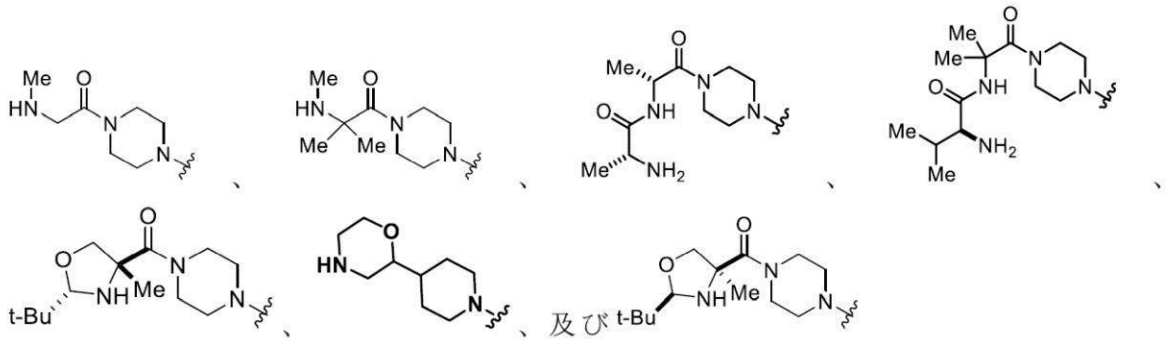
【化５８３】



【化５８４】



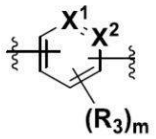
【化５８５】



からなる群から選択される、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

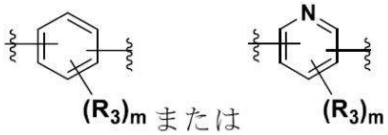
【請求項１２】

【化５８６】



が、

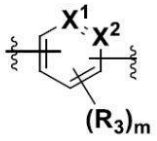
【化５８７】



であり、ここで、各Ｒ３は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、及びＣ１－Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、ここで、ｍは、０、１または２である、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

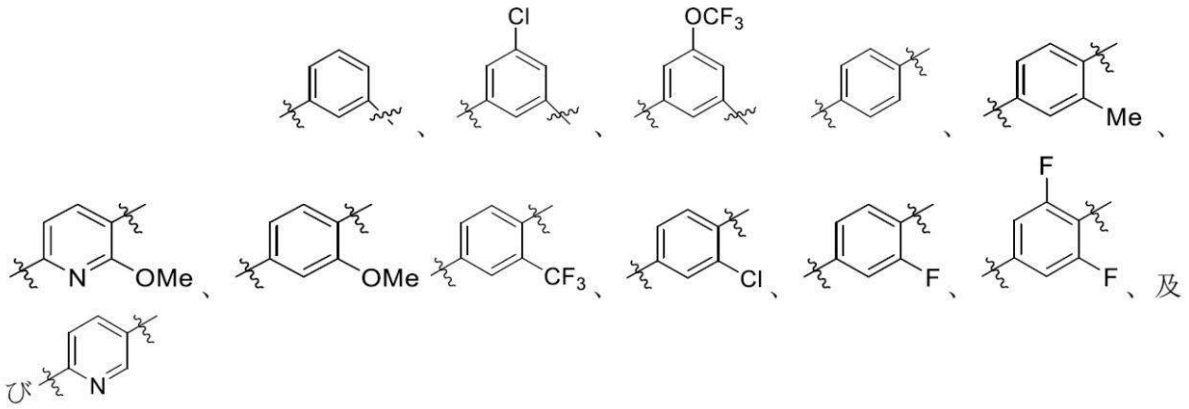
【請求項１３】

【化５８８】



が、

【化５８９】



からなる群から選択される、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項１４】

Ｙが、直鎖Ｃ１－Ｃ８アルキレンであり、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ２、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、ここで、前記Ｃ１－Ｃ８アルキレンの最大２個のメチレン単位は、任意に、独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－Ｃ３－８シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ３－８シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝Ｏ）、または

【化５９０】

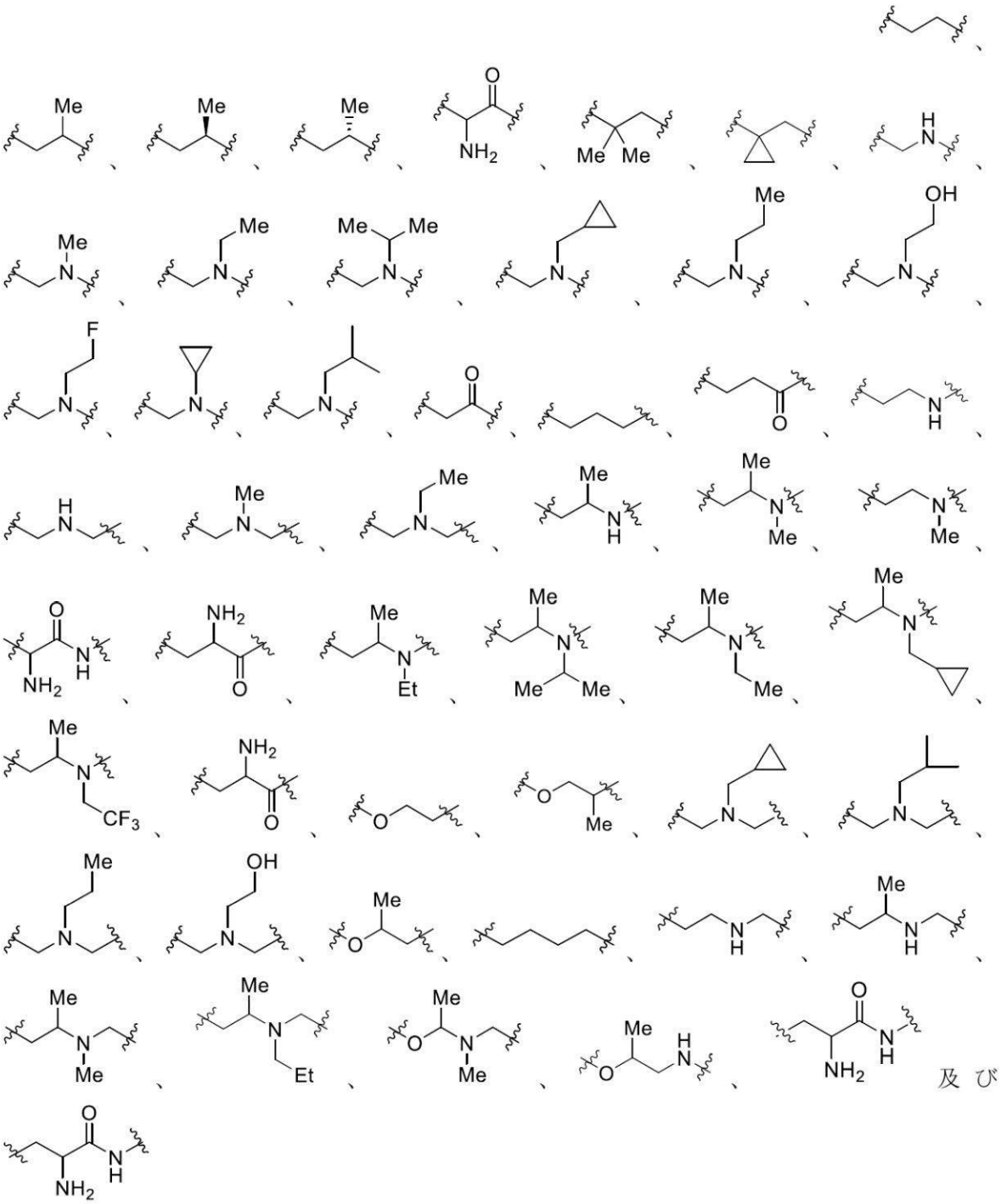


で置き換えられ、ここで、ｔ’は、１または２である、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項１５】

Ｙが、ＣＨ２、ＣＨ（ＣＨ３）、ＣＨ（ＣＯＯＥｔ）、ＣＨ（ＣＯＯＨ）、

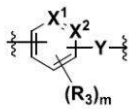
【化５９１】



からなる群から選択される、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

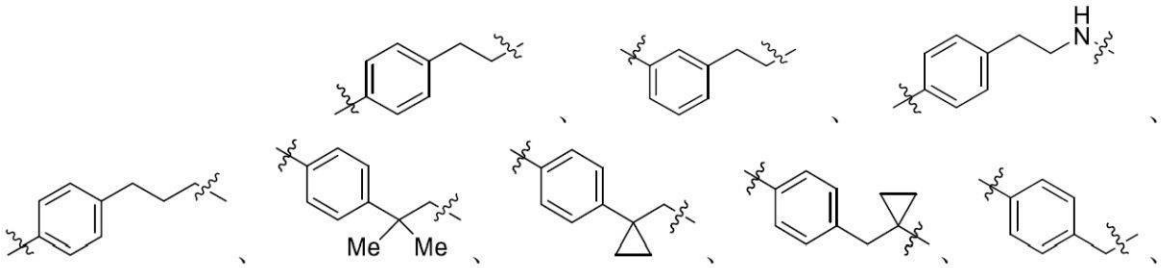
【請求項１６】

【化５９２】

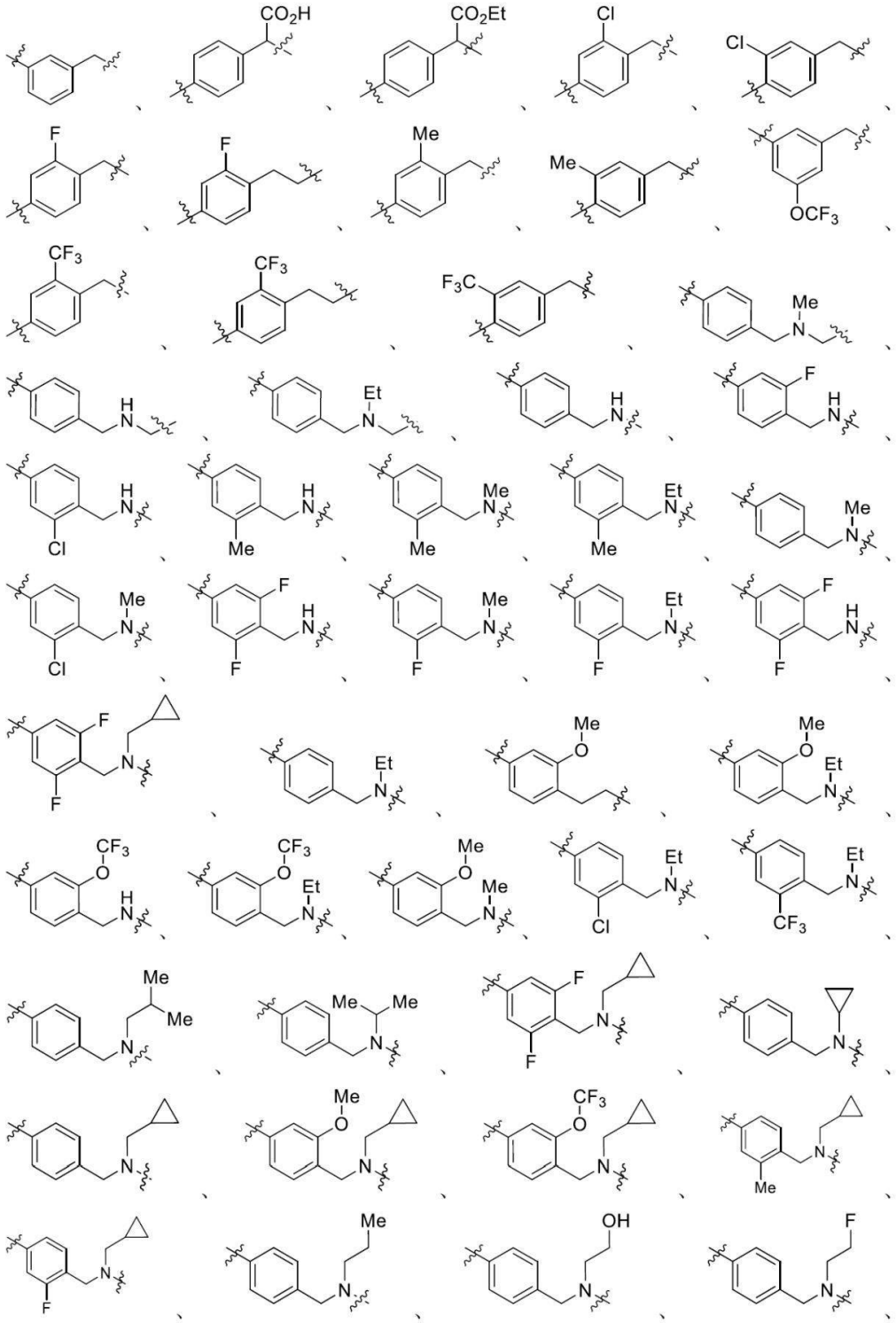


が、

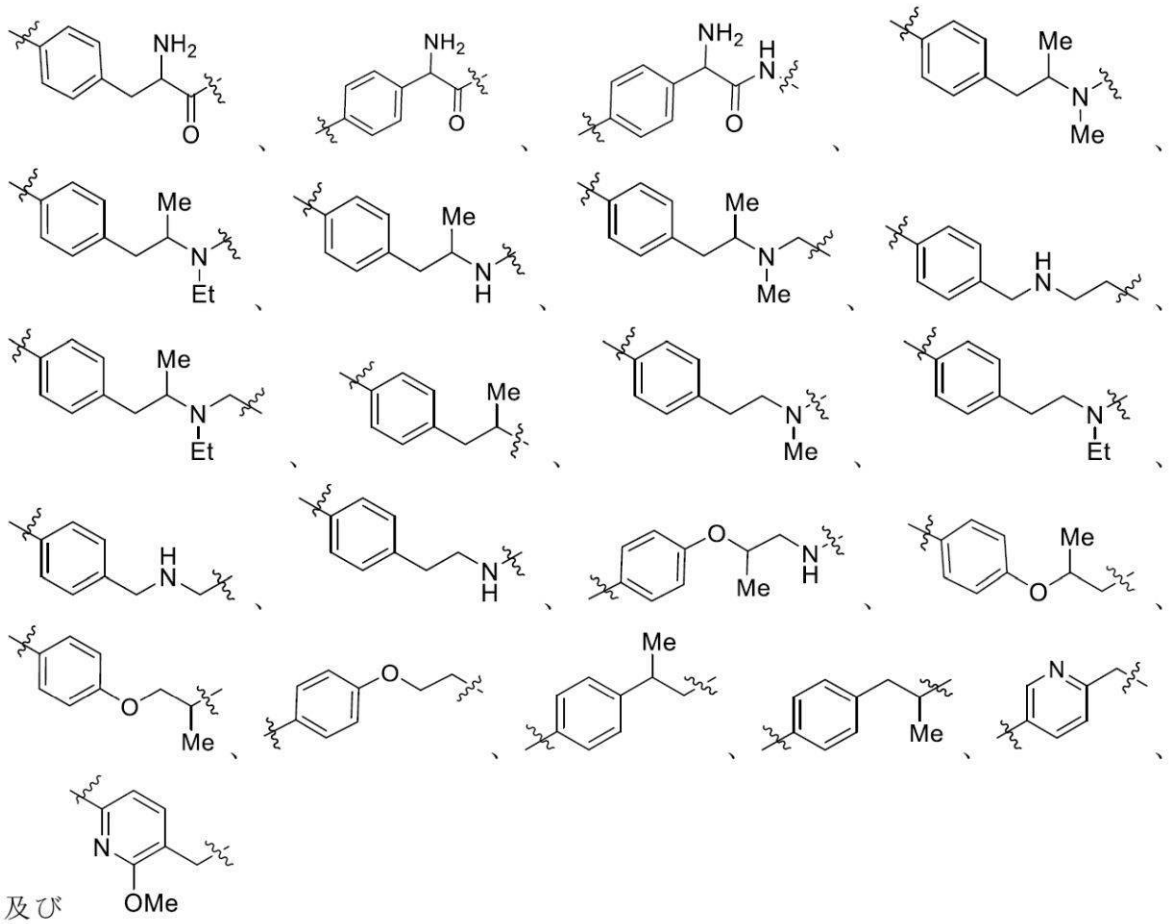
【化５９３】



【化５９４】


CO2H
CO2Et
Cl
Cl
F
F
Me
Me
OCF3
CF3
CF3
F3C
Me
N
H
N
Et
N
H
N
F
H
N
Cl
H
N
Me
Me
Me
N
Me
Et
N
Me
Me
N
Cl
Me
N
F
H
N
F
Me
N
F
Et
N
F
F
H
N
F
F
Et
N
O
Me
Et
N
O
Me
CF3
O
H
N
CF3
O
Et
N
Me
O
Me
N
Et
N
Cl
Et
N
CF3
Me
Me
N
Me
Me
N
F
F
N
N
Me
O
N
CF3
O
N
N
Me
F
N
Me
N
OH
N
F
N

【化５９５】



からなる群から選択される、請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物。

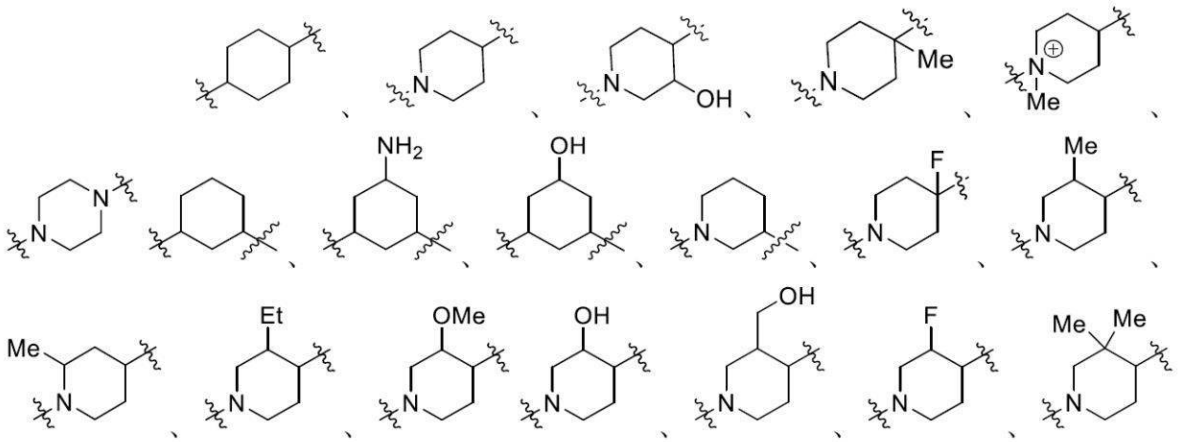
【請求項１７】

環Ｂが、４～７員の単環式シクロアルキレンまたは４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換される、請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

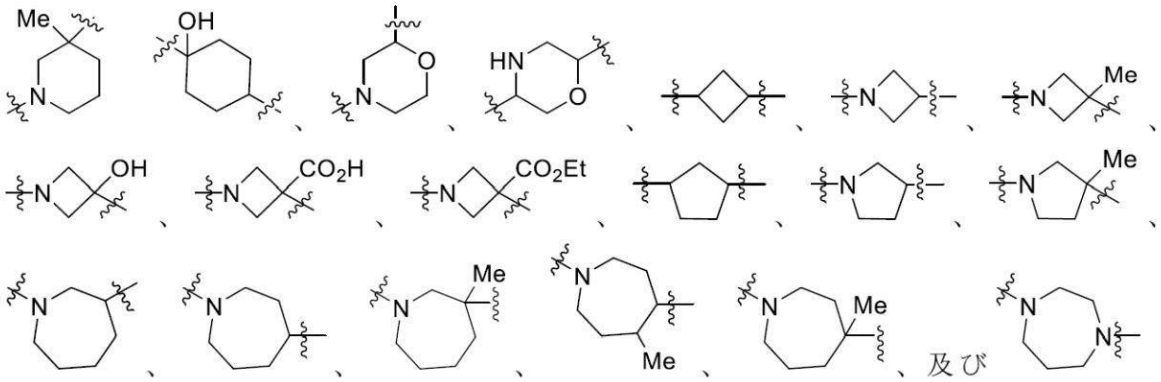
【請求項１８】

環Ｂが、

【化５９６】



【化５９７】



からなる群から選択される、請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項１９】

Ｌが存在しない、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

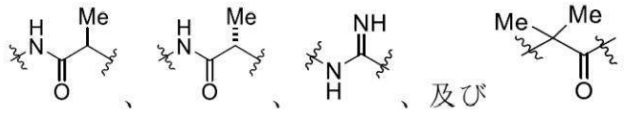
【請求項２０】

Ｌが、直鎖または分岐Ｃ１－Ｃ６アルキレンであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２個のメチレン単位は、任意に、独立して、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（Ｃ１－６アルキル）で置き換えられる、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項２１】

Ｌが、存在しないか、または、ＣＨ２、ＣＨ２ＣＨ２、Ｃ（Ｍｅ）２、ＣＨ（Ｍｅ）、ＣＨ（Ｅｔ）、（Ｃ＝ＮＨ）、

【化５９８】



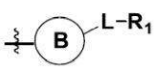
からなる群から選択される、請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項２２】

Ｒ１が、Ｈ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＮＨ（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、ＣＦ３、及びＮＨ２で任意に置換される４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される、請求項１～２１のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

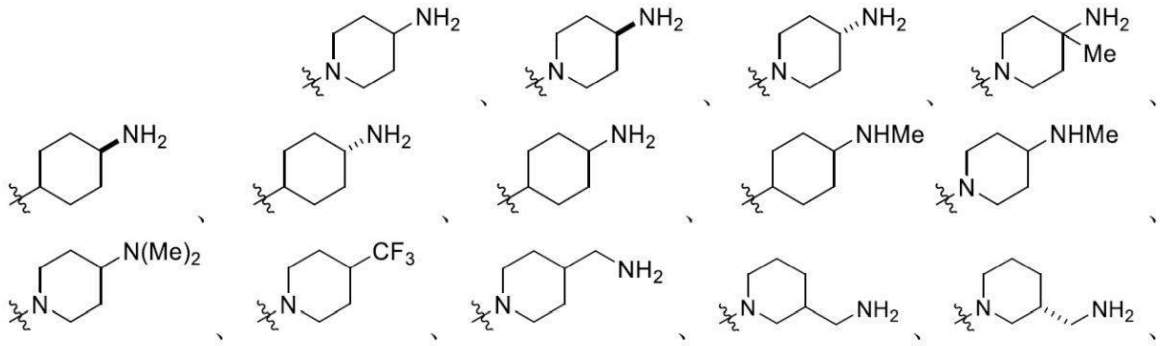
【請求項２３】

【化５９９】

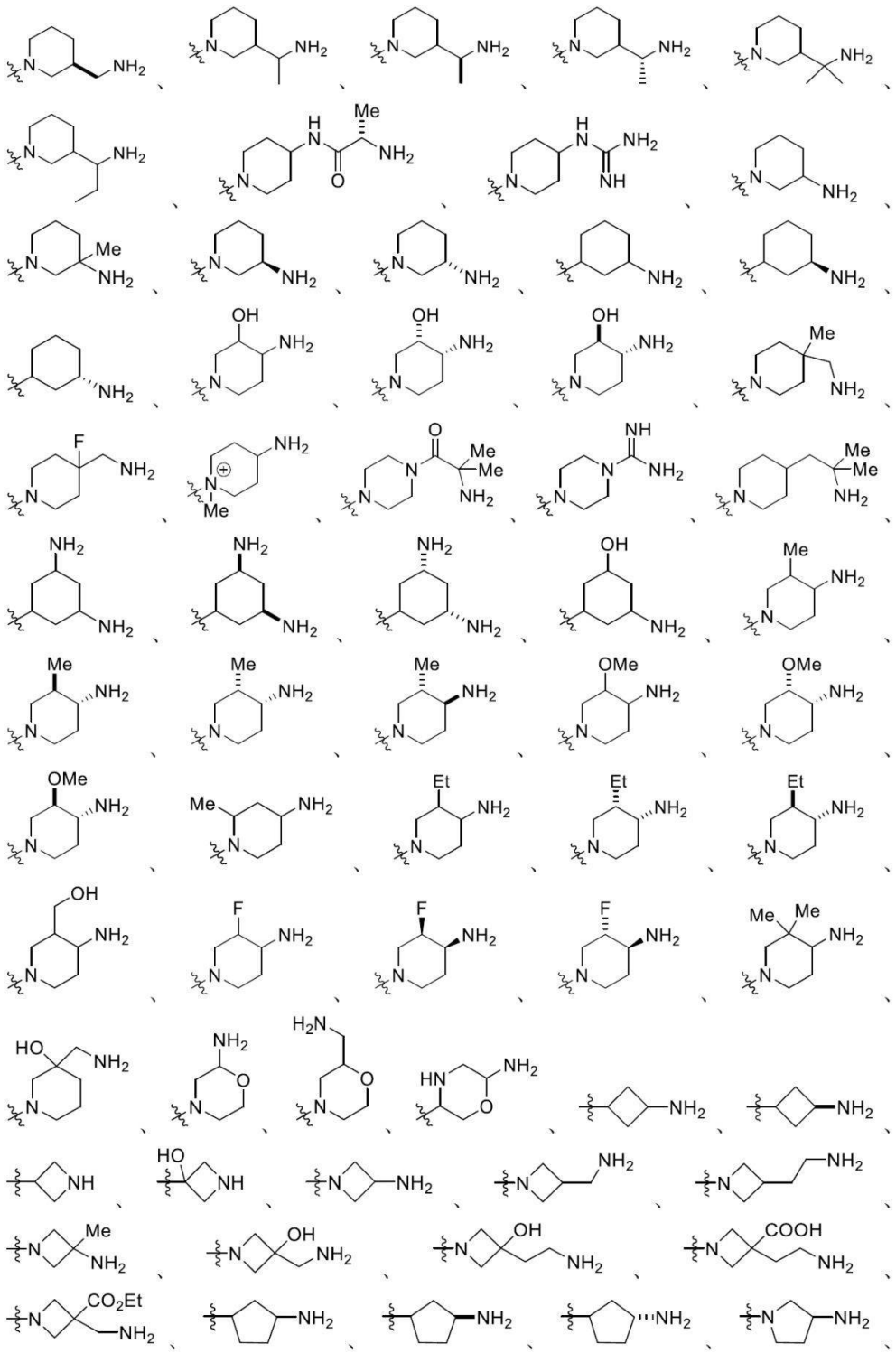


が、

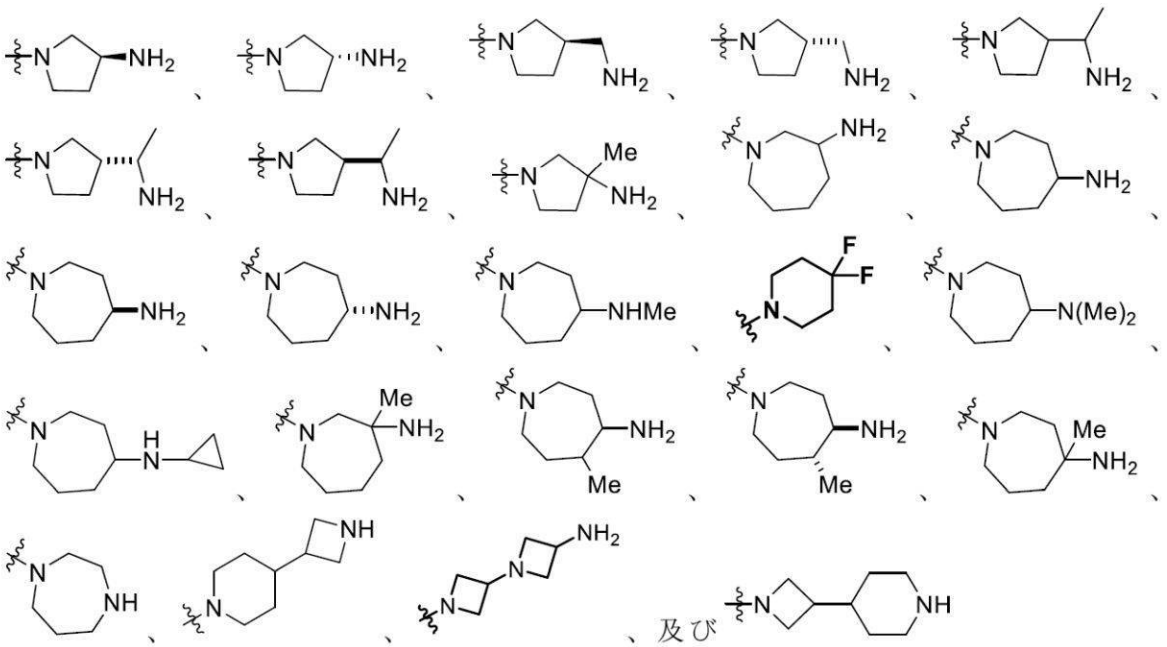
【化６００】


NH2
NH2
NH2
NH2
Me
NH2
NH2
NH2
NHMe
NHMe
N(Me)2
CF3
NH2
NH2
NH2
N
N
N
N
N
N
N
N
N
N

【化６０１】



【化６０２】



からなる群から選択される、請求項１～２２のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項２４】

Ｒ２及びＲ３が、各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、及びＣ１－Ｃ６アルコキシからなる群から選択され、ｍ及びｎは、各々独立して、０、１、または２である、請求項１～２３のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

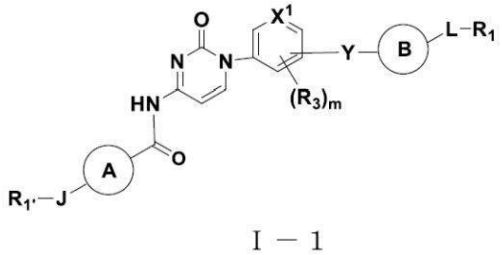
【請求項２５】

各Ｒ３が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、ｍは、０、１、または２であり、ｎは０である、請求項１～２４のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項２６】

式Ｉ－１の化合物：

【化６０３】



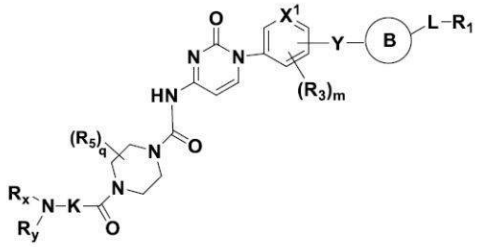
Ｉ－１

である、請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、式中、Ｘ１は、ＣＨまたはＮである、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項２７】

式Ｉ－２の化合物：

【化６０４】



Ｉ－２

である、請求項１～２６のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、式中、Ｋは、Ｃ１－Ｃ５アルキレン、４～７員のヘテロシクロアルキレン、または４～６員のシクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＮＨ２、ＣＮ、またはＯＨから独立して選択される最大２個の置換基で置換されてもよく、ここで、前記Ｃ１－Ｃ５アルキレンの１つのメチレン単位は、任意に、

【化６０５】

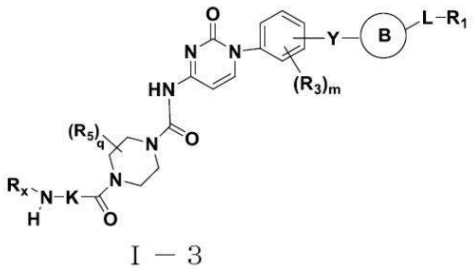


で置き換えられ、ここで、ｔは、１、２、３、または４であり、各Ｒ５は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、またはオキソであり、Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＳＯ３、ＣＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－ＮＨ２であり、ｑは、０、１、２、または３である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項２８】

式Ｉ－３の化合物：

【化６０６】



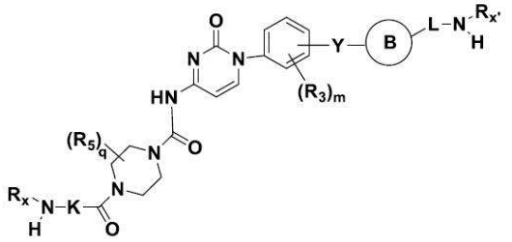
Ｉ－３

である、請求項１～２７のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、式中、Ｋは、Ｃ１－Ｃ４アルキレンであり、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＯＨで置換され、各Ｒ５は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、またはＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、ｑは、０、１、または２である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項２９】

式Ｉ－４の化合物：

【化６０７】



Ｉ－４

である、請求項１～２８のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、式中、Ｙは、直鎖Ｃ１－Ｃ４アルキレンであり、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、またはＮＨ２で置換され、ここで、前記Ｃ１－Ｃ４アルキレンの最大２個のメチレン単位は、任意に、独立して、（Ｃ＝Ｏ）、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－Ｃ３－６シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ３－８シクロアルキル）、または

【化６０８】

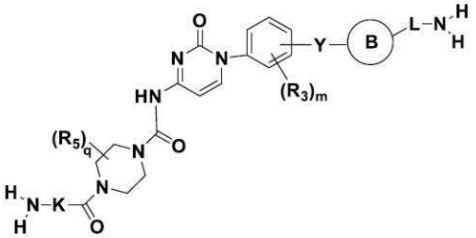


で置き換えられ、ここで、ｔ’は、１または２であり、各Ｒ３は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、ｍは、０、１、または２であり、Ｒｘ及びＲｘ’は、各々独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項３０】

式Ｉ－５の化合物：

【化６０９】



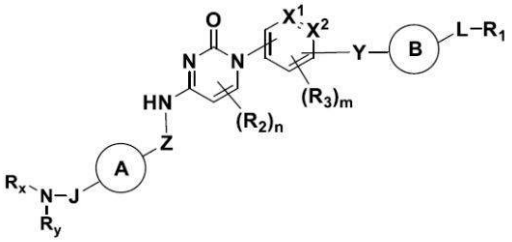
Ｉ－５

である、請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項３１】

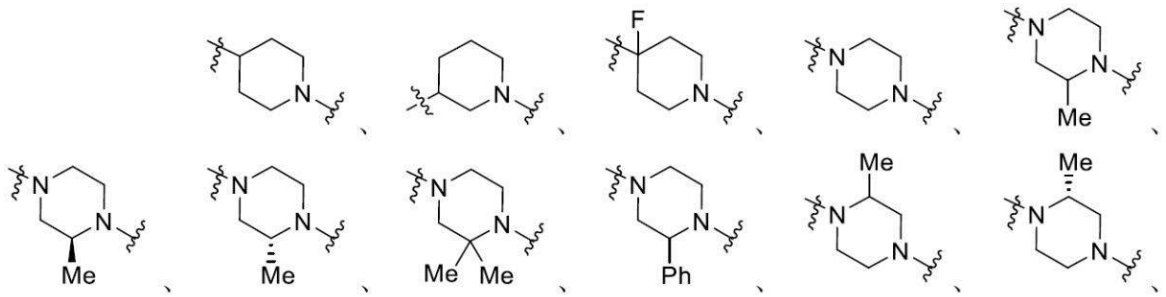
式ＩＩの化合物：

【化６１０】

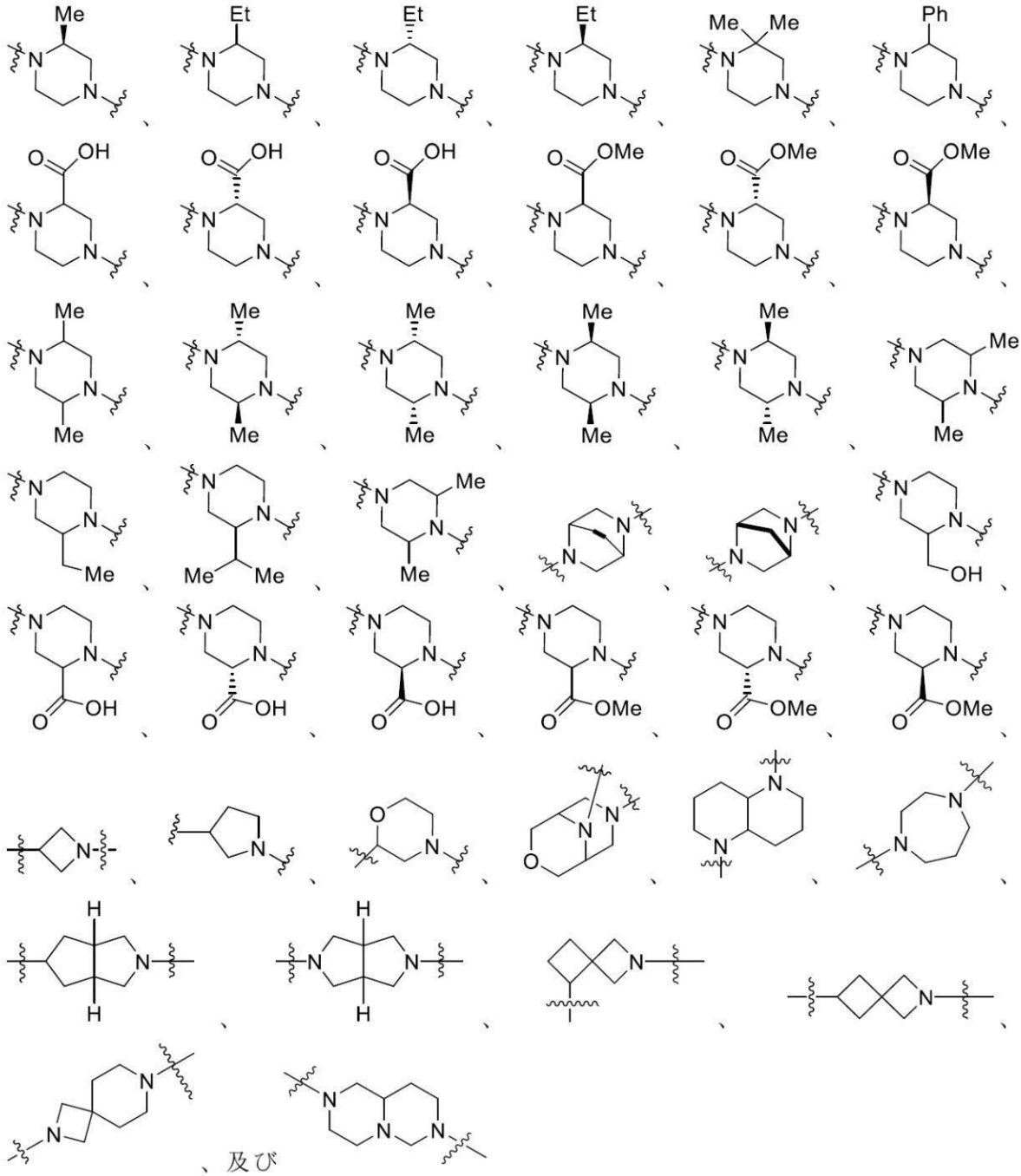


ＩＩ

である、請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、式中、
Ｚは、（Ｃ＝Ｏ）であり、
環Ａは、単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、前記単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキレンは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換され、
Ｊは、Ｃ１－Ｃ６アルキレンであり、任意に、ハロ、ヒドロキシ、またはアルコキシで置換され、前記Ｃ１－Ｃ６アルキレンの１つまたは２つのメチレン単位は、任意に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ２、またはＣ＝Ｏで置き換えられてもよく、
Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはアミノ保護基であり、
Ｙは、直鎖Ｃ１－Ｃ８アルキレン、Ｃ２－Ｃ８アルケニレン、またはＣ２－Ｃ８アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、前記Ｃ２－Ｃ８アルキレン、Ｃ２－Ｃ８アルケニレン、またはＣ２－Ｃ８アルキニレンの最大２個の炭素原子は、独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、または（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられてもよく、
環Ｂは、単環式シクロアルキレンまたは単環式ヘテロシクロアルキレンであり、これは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大３個の置換基で置換され、
Ｒ１は、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＮＲｘ’Ｒｙ’であり、ここで、Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、これは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＯＮＨ２、及びオキソ、もしくは保護基からなる群から選択される最大３個の置換基で置換されてもよく、または、Ｒ１は、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、もしくはＮＨ－（Ｃ＝Ｎ）－ＮＨ２であり、これらのいずれかは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換されてもよく、
Ｒ２及びＲ３は、各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシからなる群から選択される、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項３２】
環Ａが、
【化６１１】



【化６１２】

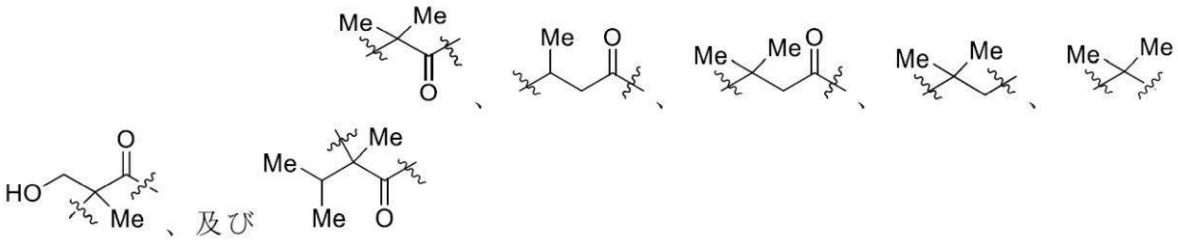


からなる群から選択される、請求項３１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項３３】

Ｊが、－ＣＨ２－、

【化６１３】



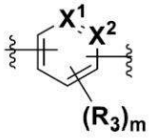
からなる群から選択される、請求項３１もしくは３２に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項３４】

NR_xR_yが、NH_2、NHMe、NHEt、NHPG、$N(Me)_2$、または$N(Et)_2$であり、PGは、前記アミノ保護基である、請求項３１～３３のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

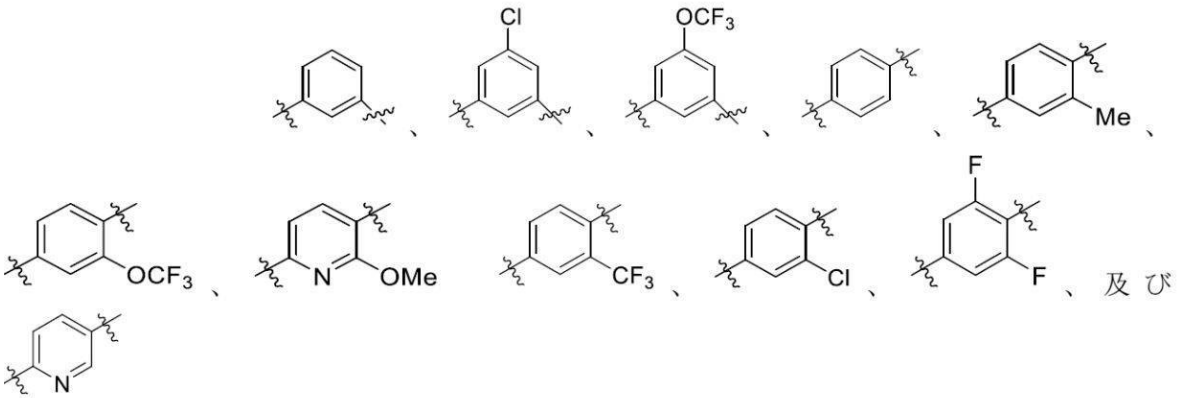
【請求項３５】

【化６１４】



が、

【化６１５】

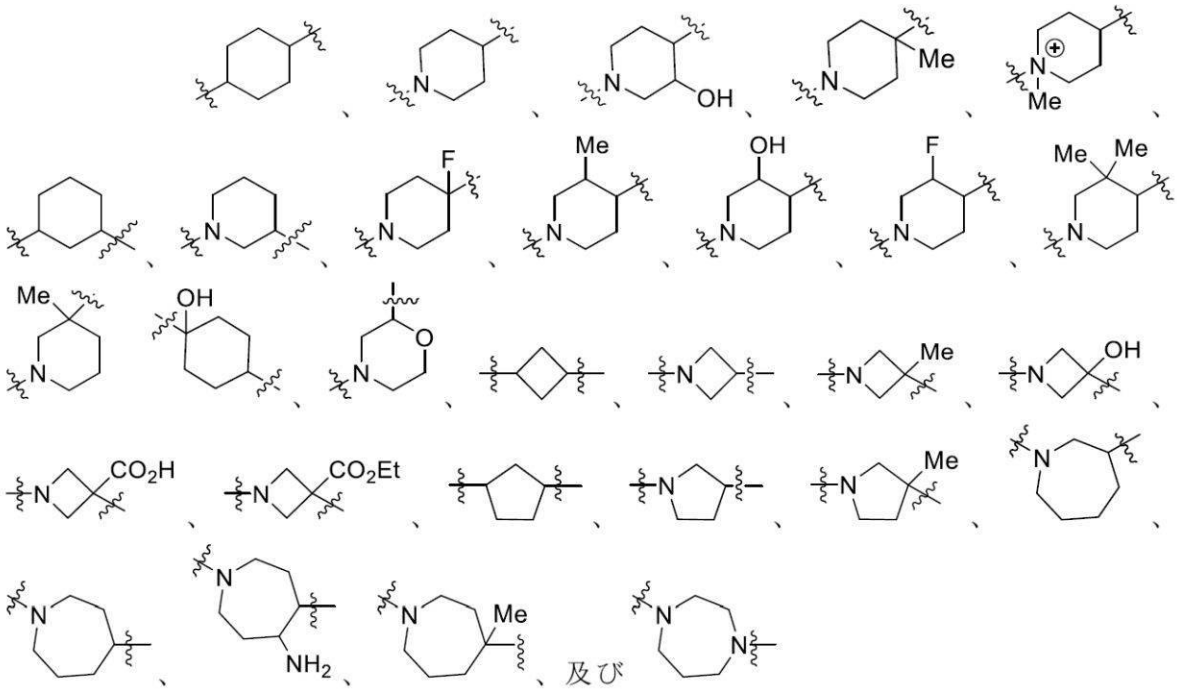


からなる群から選択される、請求項３１～３４のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項３６】

環Ｂが、

【化６１６】



からなる群から選択される、請求項３１～３５のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項３７】

Ｌが存在しない、請求項３１～３６のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項３８】

Ｌが、直鎖もしくは分岐Ｃ１－Ｃ６アルキレンであり、ここで、前記Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２個の炭素原子は、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（Ｃ１－６アルキル）で置き換えられてもよい、請求項３１～３６のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項３９】

Ｒ１が、Ｈ、フルオロ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、またはＮＨ（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）である、請求項３１～３８のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

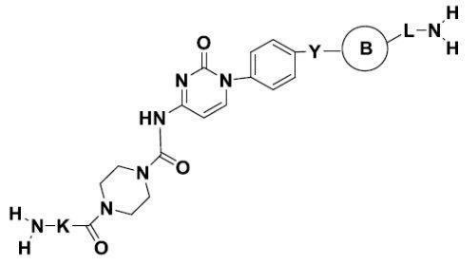
【請求項４０】

Ｒ２及びＲ３が、各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシからなる群から選択され、ｍ及びｎは、各々独立して、０、１、または２である、請求項３１～３９のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項４１】

式ＩＩＡ－９の化合物：

【化６１７】



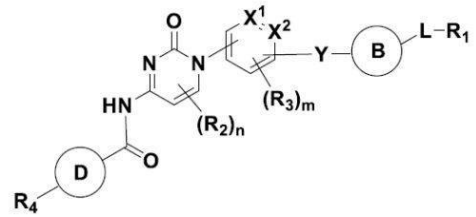
ＩＩＡ－９

である、請求項３１～４０のいずれか１項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、式中、Ｋは、Ｃ１－Ｃ４アルキレンであり、任意に、ヒドロキシまたはアルコキシで置換される、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項４２】

式ＩＩＩの化合物：

【化６１８】



ＩＩＩ

である、請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩であって、式中、

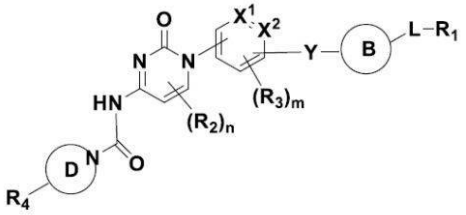
Ｙは、直鎖Ｃ１－Ｃ８アルキレン、Ｃ２－Ｃ８アルケニレン、またはＣ２－Ｃ８アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、前記Ｃ２－Ｃ８アルキレン、Ｃ２－Ｃ８アルケニレン、またはＣ２－Ｃ８アルキニレンの最大２個の炭素原子は、独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、または（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられてもよく、

Ｒ１は、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、もしくはＮＲｘ’Ｒｙ’であり、ここで、Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキルであり、これは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、及びオキソ、もしくは保護基からなる群から選択される最大３個の置換基で置換されてもよく、または、Ｒ１は、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、もしくはＮＨ－（Ｃ＝Ｎ）－ＮＨ２であり、これらのいずれかは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換されてもよく、

環Ｄは、単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、前記二環式ヘテロシクロアルキレン及び二環式ヘテロシクロアルキレンは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換され、

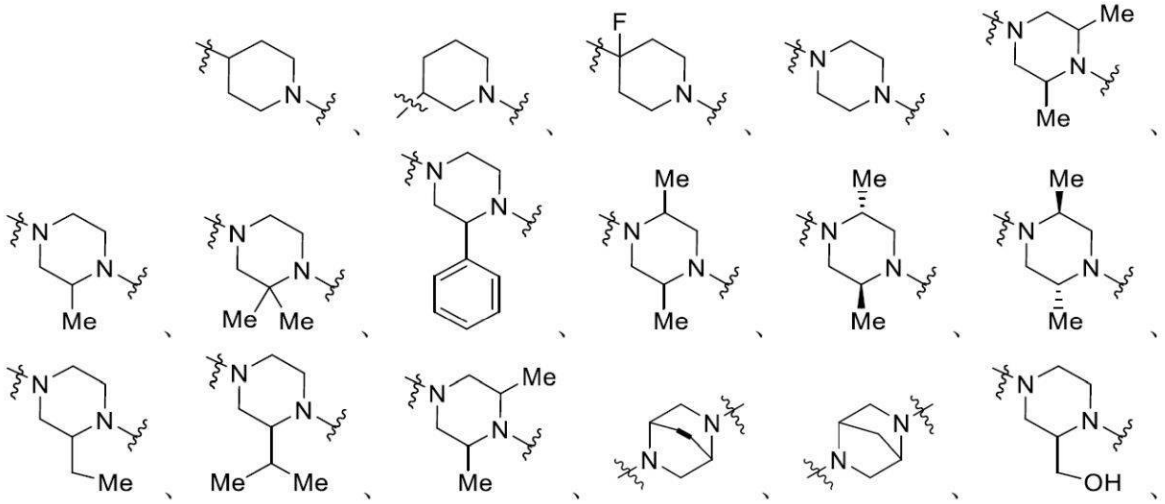
Ｒ２及びＲ３は、各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ

（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシからなる群から選択され、
Ｒ４は、ＨまたはＮＲｘ”Ｒｙ”であり、ここで、Ｒｘ”及びＲｙ”は、各々独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項４３】
式ＩＩＩＡの化合物：
【化６１９】

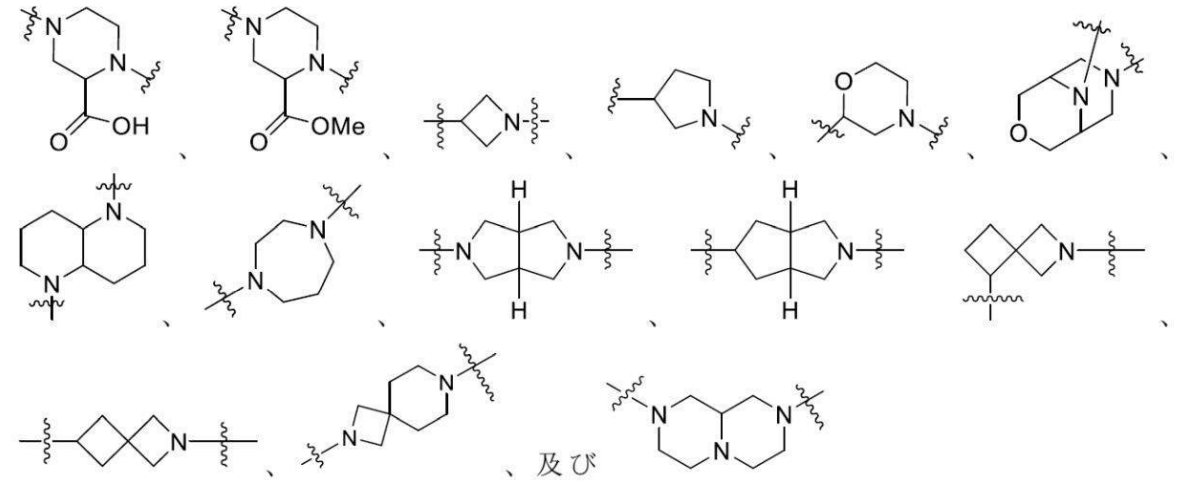


ＩＩＩＡ

である、請求項４２に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項４４】
環Ｄが、
【化６２０】

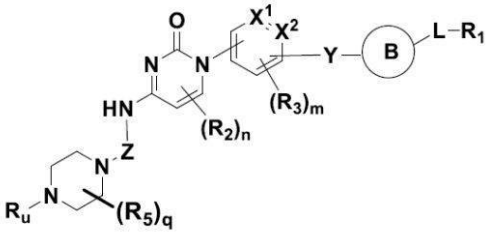


【化６２１】



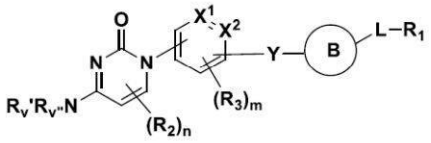
、及び

からなる群から選択される、請求項４２もしくは４３に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項４５】
表１０に記載の化合物から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項４６】
表１１に記載の化合物から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項４７】
式ＩＶの化合物：
【化６２２】



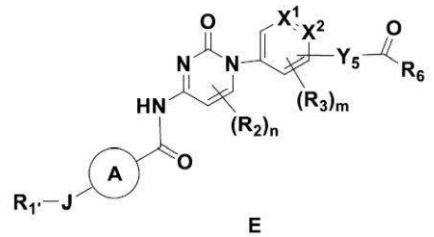
ＩＶ

またはその医薬的に許容される塩であって、式中、前記可変要素は、請求項１～４４のいずれか１項に定義される定義を有し、R_uは、Ｈまたはアミノ保護基である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項４８】
表１２に記載の化合物から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項４９】
式Ｖの化合物：
【化６２３】



Ｖ

またはその医薬的に許容される塩であって、式中、前記可変要素は、請求項１～４４のいずれか１項に定義される定義を有し、R_v及びR_v”の一方はＨであり、R_v及びR_v”の他方は、Ｈまたはアミノ保護基である、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項５０】
表１３に記載の化合物から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項５１】
式Ｅの化合物：
【化６２４】



Ｅ

またはその医薬的に許容される塩であって、式中、環Ａ、環Ｂ、Ｊ、X_1、X_2、R_1’、、R_2、R_3、R_6、ｍ、及びｎは、請求項１～４４のいずれか１項におけるものと同じ定義を有し、Y_5は、結合であるか、または、直鎖C_1－C_7アルキレン、C_2－C_7ア

ルケニレン、もしくはＣ２－Ｃ７アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ２、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、ここで、前記Ｃ２－Ｃ７アルキレン、Ｃ２－Ｃ７アルケニレン、またはＣ２－Ｃ７アルキニレンの最大２個の炭素原子は、独立して、Ｏ、（Ｃ＝Ｏ）、または

【化６２５】



で置き換えられてもよく、ここで、ｔ’は、１、２、３、または４であり、R_6は、ＨまたはC_1－C_6アルキルである、前記化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項５２】

表１４に記載の化合物から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項５３】

請求項１～４６のいずれか１項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項５４】

細菌感染症の治療を必要とする患者におけるかかる治療の方法であって、請求項１～４６のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、または請求項５３に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項５５】

前記細菌感染症が、グラム陽性菌及びグラム陰性菌を含む細菌によって引き起こされる、請求項５４に記載の方法。

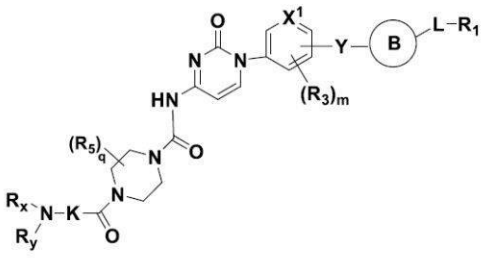
【請求項５６】

前記細菌が、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｍａｌｌｅｉ、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｐｓｅｕｄｏｍａｌｌｅｉ、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒａｃｉｓ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ．Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ、Ｃｉｔｒｏｂａｃｔｅｒ、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ属のｃｅｐａｃｉａ、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ、Ｐｒｏｔｅｕｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ、Ｓｅｒｒａｔｉａ、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ、及びＡｃｉｎｉｔｏｂａｃｔｅｒを含む、請求項５５に記載の方法。

【請求項５７】

式Ｉ－２の化合物：

【化６２６】

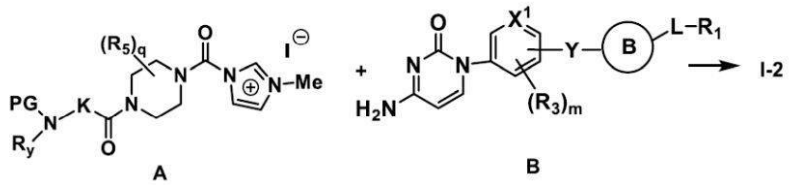


Ｉ－２

またはその医薬的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

式Ａの化合物を式Ｂの化合物とカップリングして式Ｉ－２の化合物を得ることを含む前記プロセスであり：

【化６２７】

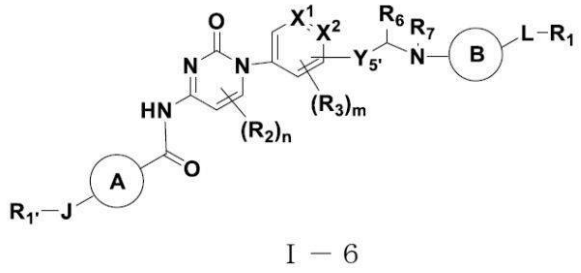


式中、環Ｂ、Ｋ、Ｌ、Ｙ、Ｒ１、Ｒｘ、Ｒｙ、Ｒ５、Ｘ１、ｍ、及びｑは、請求項１～４４のいずれか１項で定義される通りであり、ＰＧは、アミノ保護基である、前記プロセス。

【請求項５８】

式Ｉ－６の化合物：

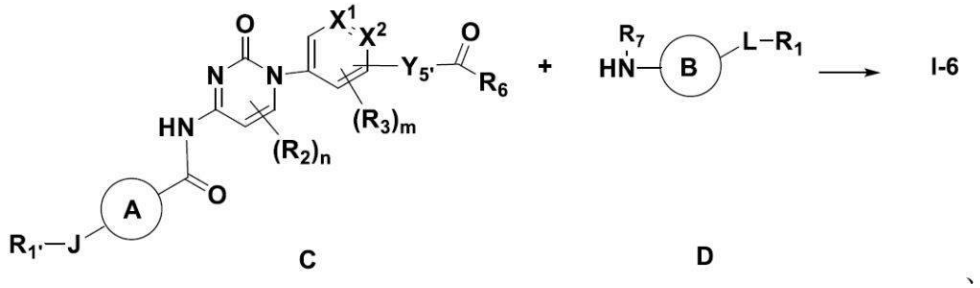
【化６２８】



Ｉ－６

またはその医薬的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、
式Ｃの化合物を式Ｄの化合物と、還元的アミノ化条件下で結合させて式Ｉ－６の化合物を得ることを含む前記プロセスであり：

【化６２９】



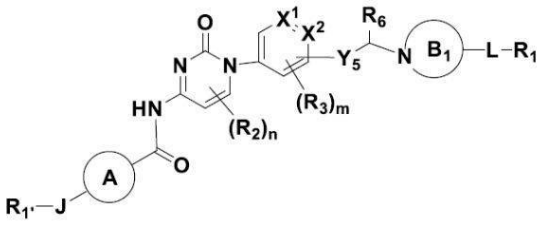
式中、環Ａ、環Ｂ、Ｊ、Ｌ、Ｒ１、Ｒ１’、Ｒ２、Ｒ３、Ｘ１、Ｘ２、ｍ、及びｎは、請求項１～４４のいずれか１項で定義される通りであり、
Ｙ５は、結合であるか、または直鎖Ｃ１－Ｃ６アルキレン、Ｃ２－Ｃ６アルケニレン、もしくはＣ２－Ｃ６アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ２、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、前記Ｃ２－Ｃ８アルキレン、Ｃ２－Ｃ８アルケニレン、またはＣ２－Ｃ８アルキニレンの最大２個の炭素原子は、任意に、独立して、Ｏ、（Ｃ＝Ｏ）、または

【化６３０】



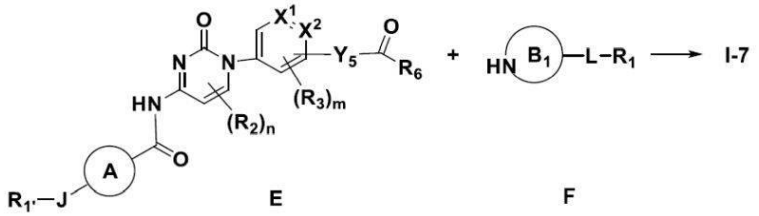
で置き換えられてもよく、ここで、ｔ’は、１、２、３、または４であり、
Ｒ６は、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、
Ｒ７は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルキレン－Ｃ３－Ｃ８シクロアル

キルである、前記プロセス。
【請求項５９】
式Ｉ－７の化合物：
【化６３１】



Ｉ－７

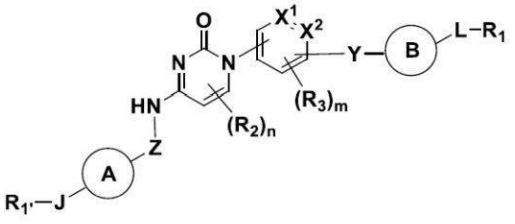
またはその医薬的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、
式Ｅの化合物を式Ｆの化合物と、還元的アミノ化条件下で結合させて式Ｉ－７の化合物を得ることを含む前記プロセスであり、
【化６３２】



Ｅ　　Ｆ

式中、環Ａ、環Ｂ、Ｊ、Ｌ、Ｒ１、Ｒ１'、Ｒ２、Ｒ３、Ｘ１、Ｘ２、ｍ、及びｎは、請求項１～４４のいずれか１項で定義される通りであり、
環Ｂ１は、含窒素単環式ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換され、
Ｙ５は、結合であるか、または、直鎖Ｃ１－Ｃ７アルキレン、Ｃ２－Ｃ７アルケニレン、もしくはＣ２－Ｃ７アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、
Ｒ６は、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである、前記プロセス。
【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、米国仮出願第６２／７９３，２１６号の優先権を主張する。その全内容は、参照することにより本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、抗菌剤として活性な化合物に関する。本開示はまた、本化合物を用いた細菌感染症の治療方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
抗菌耐性は世界的な問題である。グラム陽性菌及びグラム陰性菌のどちらも、抗生物質にますます耐性を有するようになりつつある。
【０００４】
グラム陽性菌、例えば、メチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ（ＭＲＳＡ）は、ペニシリンに関連するほとんどの抗生物質に耐性を有する。ＭＲＳＡ株は通常、医療施設で感染する感染症に関係しており、より大きなコミュニティーで感染症を

引き起こし得る。
【０００５】
グラム陰性菌は、細胞壁が不浸透性であるため、抗生物質に対してグラム陽性菌よりも耐性が高いと考えられる。国立衛生研究所（ＮＩＨ）によると、グラム陰性菌は、多くの種類の感染症を引き起こす可能性があり、様々な方法で人へ広がる。Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉを含めたいくつかの種は、食物媒介疾患の一般的な原因である。コレラの原因菌であるＶｉｂｒｉｏ　ｃｈｏｌｅｒａｅは、水中の病原体である。グラム陰性菌は、呼吸器感染症、例えば、ある特定の種類の肺炎、及び淋病を含めた性行為感染症も引き起こし得る。ペストの原因グラム陰性菌であるＹｅｒｓｉｎｉａ　ｐｅｓｔｉｓは、感染した昆虫に噛まれることまたは感染した動物を扱うことを介して人々に感染する。ｗｗｗ．ｎｉａｉｄ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｒｅｓｅａｒｃｈ／ｇｒａｍ－ｎｅｇａｔｉｖｅ－ｂａｃｔｅｒｉａ（最終表示日２０２０年１月７日）参照。
【０００６】
ある特定の種類のグラム陰性菌は、利用可能な抗生物質にますます耐性を有するようになっている。いくつかの株は、現在、多くの、ほとんどの、またはすべての利用可能な治療に対して耐性を有し、細菌感染による病気の増加及び死亡をもたらし、医療費の高騰の一因となっている。薬剤耐性を示すグラム陰性菌の例としては、尿路感染の原因の大部分を占めるＥ．ｃｏｌｉ、主に医療現場で疾患を引き起こすＡｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ　ｂａｕｍａｎｎｉｉ、入院患者に血流感染及び肺炎を引き起こし、嚢胞性線維症の患者の肺炎の一般的な原因であるＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、肺炎、尿路感染、及び血流感染を含めた多くの種類の医療関連感染を引き起こすＫｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、性行為感染症である淋病を引き起こし、米国で２番目に多く報告されている感染症であるＮｅｉｓｓｅｒｉａ　ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅが挙げられる。
結果的に、グラム陽性菌及びグラム陰性菌感染症に対抗するための新薬が必要である。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００７】
【非特許文献１】ｗｗｗ．ｎｉａｉｄ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｒｅｓｅａｒｃｈ／ｇｒａｍ－ｎｅｇａｔｉｖｅ－ｂａｃｔｅｒｉａ
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００８】
これら及び他の必要性は、本発明によって対応可能である。本発明は、１つの態様において、式Ｉの化合物：
【化１】



I

またはその医薬的に許容される塩を提供する。式中、
Ｚは、（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝Ｓ）、（Ｃ＝ＮＲ$_z$）、（Ｓ＝Ｏ）、またはＳＯ$_2$であり、ここで、Ｒ$_z$は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、またはＣＮであり、
環Ａは、単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、該単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキレンは、任意に、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）

、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換され、
Ｊは、存在しないか、またはＣ１－Ｃ６アルキレン、ヘテロシクロアルキレン、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ヘテロシクロアルキレンもしくはＣ１－Ｃ６アルキレン－シクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＮＨ２、ＣＮ、及びＯＨからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換されてもよく、ここで、Ｃ１－Ｃ６アルキレンの出現ごとに、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２個のメチレン単位は、独立して、任意に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ２、Ｃ＝Ｏ、または
【化２】



で置き換えられてもよく、ここで、ｔは、１、２、３、または４であり、
Ｘ１及びＸ２は、各々独立して、Ｃ－ＨまたはＮであり、
Ｙは、直鎖Ｃ１－Ｃ８アルキレン、Ｃ２－Ｃ８アルケニレン、またはＣ２－Ｃ８アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ２、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、該Ｃ２－Ｃ８アルキレン、Ｃ２－Ｃ８アルケニレン、またはＣ２－Ｃ８アルキニレンの最大２個の炭素原子は、独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ３－８シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝Ｏ）、または
【化３】



で置き換えられてもよく、ここで、ｔ’は、１、２、３、または４であり、
環Ｂは、単環式シクロアルキレンまたは単環式ヘテロシクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、ＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換され、
Ｌは、存在しないか、またはＣ１－Ｃ６アルキレンであり、ここで、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２個のメチレン単位は、独立して、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（Ｃ１－６アルキル）で置き換えられてもよく、
Ｒ１は、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＮＲｘＲｙ、もしくはＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で任意に置換される単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、もしくはアミノ保護基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ３－Ｃ８シクロアルキルは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換されるか、またはＲ１は、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、もしくはＮＨ－（Ｃ＝ＮＨ）－ＮＨ２であり、これらのいずれかは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、及

びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換されてもよく、
Ｒ１は、ＨまたはＮＲｘＲｙであり、ここで、Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＳＯ３、ＣＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－ＮＨ２、またはアミノ保護基であり、
Ｒ２及びＲ３は、各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシからなる群から選択され、
ｍ及びｎは、各々独立して、０、１、２、または３である。

【０００９】

別の態様では、本発明は、細菌感染症の治療のための式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の使用方法を提供する。

【００１０】

別の態様では、本発明は、式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【００１１】

さらなる態様では、本発明は、合成スキームに示す通り、式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の製造プロセス、及びそのプロセスで使用される化合物中間体の製造プロセスを提供する。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと同様または同等の方法及び材料を、本発明の実践または試験で使用することができるが、適切な方法及び材料を以下に記載する。加えて、該材料、方法、及び例は一例にすぎず、限定されることを意図しない。本明細書で言及するすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、米国特許公開第２０１３／００９０３２６号を含め、参照することにより全体として組み込まれる。矛盾する場合には、それらの定義を含め、本明細書が優先する。

【００１３】

本明細書で使用される、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」という用語は、１つの成員の態様を含むだけでなく、複数の成員の態様も含む。

【００１４】

本明細書で使用される、「約」という用語は、「およそ」を意味し、数値を修飾するために使用され、その値の周りの定義された範囲を示す。「Ｘ」がその値の場合、「約Ｘ」は一般に、０．９５Ｘ～１．０５Ｘの値を示す。「約Ｘ」への言及は、具体的には、少なくとも、値Ｘ、０．９５Ｘ、０．９６Ｘ、０．９７Ｘ、０．９８Ｘ、０．９９Ｘ、１．０１Ｘ、１．０２Ｘ、１．０３Ｘ、１．０４Ｘ、及び１．０５Ｘを示す。従って、「約Ｘ」は、例えば、「０．９８Ｘ」の請求項の限定に対して、明細書による支持を教示及び提供することを意図する。量「Ｘ」が、整数値のみを含む場合（例えば、「Ｘ個の炭素」）、「約Ｘ」は、（Ｘ－１）～（Ｘ＋１）を示す。この場合、本明細書で使用される、「約Ｘ」は、具体的には、少なくとも、値Ｘ、Ｘ－１、及びＸ＋１を示す。

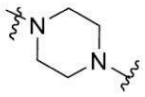
【００１５】

「約」が数値範囲の先頭に適用された場合、それはその範囲の両端に適用される。従って、「約５～２０％」は、「約５％～約２０％」と同等である。値の組の最初の値に「約」が適用された場合、それはその組のすべての値に適用される。従って、「約７、９、または１１％」は、「約７％、約９％、または約１１％」と同等である。

【００１６】

本明細書で使用される、構造に描かれる波線は、その構造の結合点を示すために使用することができる。例えば、

【化４】



では、「
【化５】

」は結合点を示す。

【００１７】

本明細書で使用される、「アシル」という用語は、本明細書で定義されるアルカノイル、アロイル、ヘテロシクロイル、またはヘテロアロイル基を含む。アシル基の例としては、アセチル、ベンゾイル、及びニコチノイルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００１８】

本明細書で使用される、「アルカノイル」という用語は、アルキル－Ｃ（Ｏ）－基を含み、ここで、該アルキル基は、本明細書で定義される通りである。アルカノイル基の例としては、アセチル及びプロパノイルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００１９】

本明細書で使用される、「薬剤」という用語は、組成物に添加された場合に、その組成物の特性に特定の影響を及ぼす傾向がある化合物または化合物の混合物を含む。例えば、増粘剤を含む組成物は、該増粘剤を欠く以外は同一の比較組成物よりも粘性である可能性が高い。

【００２０】

本明細書で使用される、「アルキル」という用語は、直鎖でも分岐鎖でもよい脂肪族炭化水素鎖を含む。その鎖は、示された炭素原子数を含み得る。例えば、Ｃ１－Ｃ１０は、その基が、１～１０（両端を含む）個の炭素原子をその中に含み得ることを示す。特に明記しない限り、アルキル基は、１～約２０個の炭素原子を含む。いくつかの態様では、アルキル基は、１～約１０個の炭素原子を有する。いくつかの態様では、アルキル基（「低級アルキル」）は、１～８、１～６、または１～３個の炭素原子を鎖中に有する。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル（ｉＰｒ）、１－ブチル、２－ブチル、イソブチル（ｉＢｕ）、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、２－メチルブチル、１，１－ジメチルプロピル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドセシル（ｄｏｃｅｃｙｌ）、シクロペンチル、またはシクロヘキシルが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【００２１】

アルキル基は、非置換のアルキル基でも、任意に置換されるアルキル基でもよい。任意に置換される場合、該アルキル基の１つ以上の水素原子（例えば、１～４、１～２、または１個）は、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から独立して選択される部分で置換され得る。いくつかの態様では、該アルキル基は、非置換のアルキル基であるか、または任意に置換されるアルキル基ではない。

【００２２】

本明細書で使用される、「アルキレン」は、２点で置換されているアルキル基を含む。例としては、メチレン（－ＣＨ２－）、プロピレン（－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－）等である。

【００２３】

本明細書で使用される、「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素間二重結合を含む直鎖または分岐鎖炭化水素を含む。その鎖は、示された炭素原子数を含み得る。例えば、「Ｃ１－Ｃ１２アルケニル」は、その基が、１～１２（両端を含む）個の炭素原子

及び少なくとも１つの炭素間二重結合を有し得ることを示す。示された炭素原子数が１の場合、Ｃ$_i$アルケニルは、炭素に対して二重結合している（すなわち、オキソ基に相当する炭素）。ある特定の態様では、該鎖は、１～１２、約２～１５、約２～１２、約２～８、または約２～６個の炭素原子を含む。アルケニル基は、好ましくは、１つの立体異性体（すなわち、ｃｉｓ－または、代替的に、ｔｒａｎｓ－）であり得る。アルケニル基の例としては、エテニル（すなわち、ビニル）、アリル、プロペニル、ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ドデセニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、２－イソペンテニル、アレニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、３－（１，４－ペンタジエニル）、及びヘキサジエニルが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【００２４】

アルケニル基は、非置換のアルケニル基でも、任意に置換されるアルケニル基でもよい。任意に置換される場合、該アルケニル基の１つ以上の水素原子（例えば、１～４、１～２、または１個）は、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から独立して選択される部分で置換され得るが、炭素間二重結合の水素原子置換基は、ヒドロキシ、アミノ、またはチオ基では置換されない。いくつかの態様では、該アルケニル基は、非置換のアルケニル基であるか、または任意に置換されるアルケニル基ではない。

【００２５】

本明細書で使用される、「アルケニレン」は、２点で置換されているアルケニル基を含む。例としては、ブタ－２－エニレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$－）等である。

【００２６】

本明細書で使用される、「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの炭素間三重結合を含む直鎖、分岐、または環状炭化水素を含む。例としては、エチニル、プロパルギル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、またはデシニルが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【００２７】

アルキニル基は、非置換のアルキニル基でも、任意に置換されるアルキニル基でもよい。任意に置換される場合、該アルキニル基の１つ以上の水素原子（例えば、１～４、１～２、または１個）は、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から独立して選択される部分で置換され得るが、ｓｐ混成軌道の水素原子置換基は、ヒドロキシ、アミノ、またはチオ基では置換されない。いくつかの態様では、該アルキニル基は、非置換のアルキニル基であるか、または任意に置換されるアルキニル基ではない。

【００２８】

本明細書で使用される、「アルキニレン」は、２点で置換されているアルキニル基を含む。例としては、２－ブチニレン（－ＣＨ$_2$ＣＣＣＨ$_2$－）等である。

【００２９】

本明細書で使用される、「アルコキシ」という用語は、少なくとも１つの酸素原子をエーテル基に含む直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和炭化水素を含む（例えば、ＥｔＯ－）。その鎖は、示された炭素原子数を含み得る。例えば、「Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$アルコキシ」は、その基が、１～１２（両端を含む）個の炭素原子及び少なくとも１つの酸素原子を有し得ることを示す。Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ｎ－ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、及びヘキソキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３０】

アルコキシ基は、非置換のアルコキシ基でも、任意に置換されるアルコキシ基でもよい。任意に置換される場合、該アルコキシ基の１つ以上の水素原子（例えば、１～４、１～２、または１個）は、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から独立して選択される部分で置換され得

るが、エーテル酸素に対してアルファの水素原子は、ヒドロキシ、アミノ、またはチオ基では置換されない。いくつかの態様では、該アルコキシ基は、非置換のアルコキシ基であるか、または任意に置換されるアルコキシ基ではない。

【００３１】

本明細書で使用される、「アリール」という用語は、６～１８個の炭素を含む環状芳香族炭素環系を含む。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、テトラセニル、ビフェニル及びフェナントレニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３２】

本明細書で使用される、「シクロアルキル」という用語は、示された炭素原子数を含み得る非芳香族飽和単環式または多環式環系を含む。例えば、Ｃ３－Ｃ１２は、その基が、３～１２（両端を含む）個の炭素原子をその中に有し得ることを示す。特に明記しない限り、シクロアルキル基は、約３～約２０個の炭素原子を含む。いくつかの態様では、シクロアルキル基は、３～約１２個の炭素原子をその基に有する。いくつかの態様では、シクロアルキル基は、３～約７個の炭素原子をその基に有する。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、４，４－ジメチルシクロヘキシル、及びシクロヘプチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。「シクロアルキル」という用語はまた、多環式環、例えば二環式シクロアルキル、または三環式シクロアルキルも含み、これは、縮合配置でも、架橋配置でも、スピロ配置でもよい。

【００３３】

本明細書で使用される、「シクロアルキレン」という用語は、２点で置換されているシクロアルキル基を含む。

【００３４】

「障害」及び「疾患」という用語は、本明細書では、対象の状態に関して同義で使用される。障害は、対象の体の正常な機能に影響を及ぼす攪乱または混乱である。疾患は、感染、遺伝的欠陥、または環境ストレス等の様々な原因から生じる確認できる一群の症状を特徴とする、器官、体の部位、または系の病的状態である。障害または疾患は、疾患関連の細菌増殖を特徴とするバイオフィルム関連の障害または浮遊細菌の表現型によって引き起こされる障害を指す場合もある。

【００３５】

本明細書で使用される、「有効量」または「有効用量」という用語は、所望の結果を達成するのに十分な量を含み、従って、成分及びその所望の結果に依存する。とはいえ、所望の効果が確認された後は、有効量の特定は、当業者が備えている技能の範囲内である。

【００３６】

本明細書で使用される、「フルオロアルキル」は、そのアルキル基が１つ以上のフルオロ置換基を含むアルキル基を含む。例としては、トリフルオロメチルが挙げられるが、これに限定されない。

【００３７】

本明細書で使用される、「ジェミナル」置換は、同じ原子に直接結合している２つ以上の置換基を含む。例としては、シクロヘキシルまたはスピロシクロヘキシル環の３，３－ジメチル置換である。

【００３８】

本明細書で使用される、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを含む。

【００３９】

本明細書で使用される、「ヘテロシクロアルキル」は、約３～約１２個の環原子（例えば、５～約１０個の環原子、３～約８個の環原子、または３～約６個の環原子）の非芳香族飽和環を含み、該環系の１つ以上の原子は、炭素以外の元素（複数可）、例えば、窒素、酸素または硫黄である。ヘテロシクロアルキル基は、任意に、少なくとも１つのｓｐ^{2}混成原子（例えば、カルボニル、環内オレフィン、または環外オレフィンを組み込んだ環）を含む。いくつかの実施形態では、該ヘテロシクロアルキルの窒素または硫黄原子は、任

意に、対応するＮ－オキシド、Ｓ－オキシド、またはＳ，Ｓ－ジオキシドに酸化される。単環式ヘテロ環とは、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から独立して選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含む３、４、５、６、７、または８員環を意味する。３員環または４員環は、０または１個の二重結合、ならびにＯ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１個のヘテロ原子を含む。５員環は、０または１個の二重結合、ならびにＯ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１、２または３個のヘテロ原子を含む。６員環は、０、１または２個の二重結合、ならびにＯ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１、２または３個のヘテロ原子を含む。７員環及び８員環は、０、１、２、または３個の二重結合、ならびにＯ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１、２または３個のヘテロ原子を含む。単環式ヘテロシクロアルキルの代表的な例としては、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、１，３－ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、１，３－ジチオラニル、１，３－ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピリダジン－３（２Ｈ）－オンイル、ピリジン－２（１Ｈ）－オンイル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル、及びトリチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４０】

本明細書で使用される、「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、２点で置換されているヘテロシクロアルキル基を含む。

【００４１】

「ヘテロシクロアルキル」という用語はまた、多環式環、例えば、二環式ヘテロ環、または三環式ヘテロ環も含み、これは、縮合配置でも、架橋配置でも、スピロ配置でもよい。二環式ヘテロ環は、フェニル基に縮合した単環式ヘテロ環、または単環式シクロアルキルに縮合した単環式ヘテロ環、または単環式シクロアルケニルに縮合した単環式ヘテロ環、または単環式ヘテロ環に縮合した単環式ヘテロ環、あるいは、環の２つの非隣接原子が、１、２、３、もしくは４個の炭素原子のアルキレン架橋によって、または、２、３、もしくは４個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されている架橋単環式ヘテロ環系である。二環式ヘテロ環の代表的な例としては、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン、（３ａＲ，６ａＳ）－ヘキサヒドロ－１Ｈ－２λ$_2$－シクロペンタ［ｃ］ピロール、（３ａＲ，７ａＳ）－オクタヒドロ－２λ$_2$－イソインドールが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４２】

三環式ヘテロ環は、フェニル基に縮合した二環式ヘテロ環、または単環式シクロアルキルに縮合した二環式ヘテロ環、または単環式シクロアルケニルに縮合した二環式ヘテロ環、または単環式ヘテロ環に縮合した二環式ヘテロ環、あるいは、二環式環の２つの非隣接原子が、１、２、３、もしくは４個の炭素原子のアルキレン架橋によって、または、２、３、もしくは４個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されている二環式ヘテロ環によって例示される。

【００４３】

ヘテロシクロアルキル基は、非置換のヘテロシクロアルキル基でも、任意に置換されるヘテロシクロアルキル基でもよい。任意に置換される場合、該基の１つ以上の水素原子（例えば、１～４、１～２、または１個）は、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から独立して選択される部分で置換され得る。いくつかの態様では、置換ヘテロシクリル基は、環外または環内アルケンを組み込むことができる（例えば、シクロヘキサ－２－エン－１－イル）。い

くつかの態様では、該ヘテロシクロアルキル基は、非置換のヘテロシクロアルキル基であるか、または任意に置換されるヘテロシクロアルキル基ではない。

【００４４】

単環式、二環式、及び三環式ヘテロ環は、当該環内に含まれる任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して親分子部分に接続され、非置換でも置換されてもよい。

【００４５】

本明細書で使用される、「親水性部分」または「親水性基」という用語は、水に対して強い親和性を有する部分または官能基を含む。例としては、荷電部分、例えば、カチオン性部分もしくはアニオン性部分、または極性非荷電部分、例えば、アルコキシ基もしくはアミン基が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【００４６】

本明細書で使用される、「ヒドロキシアルキル」という用語は、少なくとも１つの水素置換基がアルコール（－ＯＨ）基で置き換えられているアルキル基を含む。ある特定の態様では、該ヒドロキシアルキル基は、１つのアルコール基を有する。ある特定の態様では、該ヒドロキシアルキル基は、１つまたは２つの各々が異なる炭素原子上にあるアルコール基を有する。ある特定の態様では、該ヒドロキシアルキル基は、１、２、３、４、５、または６個のアルコール基を有する。例としては、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、及び１－ヒドロキシエチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【００４７】

選択肢のリストから任意の２つの置換基または同じ置換基の任意の２つの例が「独立して選択」される場合、それらの基は、同じでも異なってもよい。例えば、Ｒａ及びＲｂが、独立して、アルキル、フルオロ、アミノ、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される場合、２つのＲａ基及び２つのＲｂ基を有する分子は、すべての基がアルキル基（例えば、４つの異なるアルキル基）の可能性がある。代替的に、第一のＲａがアルキルであり、第二のＲａがフルオロであり、第一のＲｂがヒドロキシアルキルであり、第二のＲｂがアミノ（または該群から取った任意の他の置換基）であってもよい。代替的に、両Ｒａ及び第一のＲｂがフルオロであり、第二のＲｂがアルキルでもよい（すなわち、一部の置換基のペアが同じであり、他のペアが異なってもよい）。

【００４８】

「アミノ保護基」は、アミノ窒素での望ましくない反応を阻止するのに適した保護基である。代表的なアミノ保護基としては、ホルミル、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えば、アセチル及びトリフルオロアセチル、アルコキシカルボニル基、例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、アリールメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）及び９－フルオレニルメトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、アリールメチル基、例えば、ベンジル（Ｂｎ）、トリチル（Ｔｒ）、及び１，１－ジ－（４’－メトキシフェニル）メチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４９】

「ヒドロキシル保護基」は、ヒドロキシル酸素での望ましくない反応を阻止するのに適した保護基である。代表的なヒドロキシ保護基としては、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えば、アセチル、アリールメチル基、例えば、ベンジル（Ｂｎ）、トリチル（Ｔｒ）、及び１，１－ジ－（４’－メトキシフェニル）メチル、シリル基、例えば、トリメチルシリル（ＴＭＳ）及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）等が挙げられるが、これらに限定されない。

【００５０】

本明細書で使用される、「医薬的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー反応等を起こさずに、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに適するとともに、合理的な利益／リスク比と釣り合う塩を指す。医薬的に許容される塩は当技術分野で周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ ｅｔａｌ．は、参照することにより本明細書に組み込まれるＪ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７， ６６， １－１９において、医薬的に許容される塩

を詳細に記載している。本発明の化合物の医薬的に許容される塩としては、適切な無機及び有機酸ならびに塩基に由来するものが挙げられる。医薬的に許容される非毒性の酸付加塩の例としては、アミノ基の塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸等の無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸等の有機酸と形成される塩、あるいは、イオン交換等の当技術分野で使用される他の方法を使用して形成される塩である。他の医薬的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が挙げられる。

【００５１】

「医薬的に許容される酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的効果を保持する塩であるとともに生物学的にも他の点でも好ましくないものではない塩を指し、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、及び有機酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、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、桂皮酸、マンデル酸、オロチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸等で形成される。

【００５２】

「医薬的に許容される塩基付加塩」としては、無機塩基から得られるもの、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩等が挙げられる。例示的な塩は、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である。医薬的に許容される有機非毒性塩基から得られる塩としては、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含めた置換アミン、環状アミンならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂等の塩が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである。（例えば、参照することにより本明細書に組み込まれるＳ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ，ｅｔ　ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ，”Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，１９７７；６６：１－１９を参照されたい。）

【００５３】

本明細書で使用される、「または」は概して、非排他的に解釈されるものとする。例えば、「ＡまたはＢを含む組成物」の実施形態は、通常、Ａ及びＢの両方を含む組成物の態様を示す。「または」は、しかしながら、矛盾なく組み合わせることができない提示の態様を除外すると解釈されるものとする（例えば、ｐＨ９～１０または７～８の組成物）。

【００５４】

本明細書で使用される、「スピロ二環式シクロアルキル」は、炭素原子上のジェミナル置換基が、１，１－置換環の形成に参加するように置き換えられているシクロアルキルを含む。例えば、限定されないが、より長い炭素鎖の一部であった－Ｃ（Ｒ１）（Ｒ２）－基

の場合、Ｒ１及びＲ２が、Ｒ１及びＲ２が結合する炭素を組み込んでシクロプロピル環を形成するように結合した場合、これは、スピロ二環式シクロアルキル基（すなわち、スピロシクロプロピル）である。

【００５５】

本明細書で使用される、「スピロ二環式シクロアルキレン」という用語は、２点で置換されているスピロ二環式シクロアルキル基を含む。

【００５６】

本明細書で使用される、「スピロ二環式ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子上のジェミナル置換基が、１，１－置換環の形成に参加するように置き換えられているヘテロシクロアルキルを含む。例えば、限定されないが、より長い炭素鎖の一部であった－Ｃ（Ｒ１）（Ｒ２）－基の場合、Ｒ１及びＲ２が、Ｒ１及びＲ２が結合する炭素を組み込んでピロリジン環を形成するように結合した場合、これは、スピロ二環式ヘテロシクロアルキル基である。

【００５７】

本明細書で使用される、「スピロ二環式ヘテロシクロアルキレン」という用語は、２点で置換されているスピロ二環式ヘテロシクロアルキル基を含む。

【００５８】

本明細書に開示するいくつかの化合物は、アミノ官能基の存在を特徴とする。従って、当業者には、化合物が、そのアミノ官能基の窒素が四級化された塩として単離され得ることが理解されよう。

【００５９】

本明細書で使用される、「治療する」、「治療すること」、または「治療」という用語は、組成物（例えば、本明細書に記載の組成物）を、障害もしくはその症状を改善するのに有効な、または障害もしくはその症状の進行を妨害するもしくは減速するのに有効な量、方法（例えば、投与スケジュール）、及び様式（例えば、投与経路）で、投与することまたは適用することを含む。かかる改善としては、１つ以上の症状または状態の軽減または改善、疾患の程度の縮小、病状の安定化（すなわち、悪化させない）、疾患進行の遅延または減速、病状の改善または緩和、疾患の再発の減少、ならびに部分または完全にかかわらず、及び検出可能か不能かにかかわらず寛解を挙げることができるが、これらに限定されない。

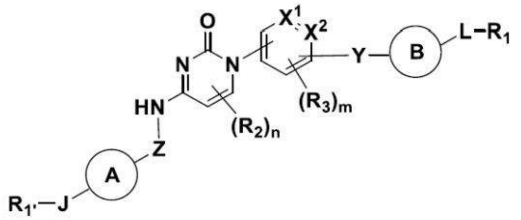
【００６０】

実施形態

化合物

第一の態様では、本開示は、式Ｉの化合物：

【化６】



Ｉ

またはその医薬的に許容される塩を提供する。式中、

Ｚは、（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝Ｓ）、（Ｃ＝ＮＲｚ）、（Ｓ＝Ｏ）、またはＳＯ２であり、ここで、Ｒｚは、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣＮであり、

環Ａは、単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、該単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキレンは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）

、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換され、
Ｊは、存在しないか、またはＣ１－Ｃ６アルキレン、ヘテロシクロアルキレン、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ヘテロシクロアルキレンもしくはＣ１－Ｃ６アルキレン－シクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＮＨ２、ＣＮ、及びＯＨからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換されてもよく、ここで、Ｃ１－Ｃ６アルキレンの出現ごとに、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２個のメチレン単位は、独立して、任意に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ２、Ｃ＝Ｏ、または
【化７】



で置き換えられてもよく、ここで、ｔは、１、２、３、または４であり、
Ｘ１及びＸ２は、各々独立して、Ｃ－ＨまたはＮであり、
Ｙは、直鎖Ｃ１－Ｃ８アルキレン、Ｃ２－Ｃ８アルケニレン、またはＣ２－Ｃ８アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ２、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、該Ｃ２－Ｃ８アルキレン、Ｃ２－Ｃ８アルケニレン、またはＣ２－Ｃ８アルキニレンの最大２個の炭素原子は、独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ３－８シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝Ｏ）、または
【化８】



で置き換えられてもよく、ここで、ｔ’は、１、２、３、または４であり、
環Ｂは、単環式シクロアルキレンまたは単環式ヘテロシクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、ＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換され、
Ｌは、存在しないか、またはＣ１－Ｃ６アルキレンであり、ここで、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２個のメチレン単位は、独立して、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（Ｃ１－６アルキル）で置き換えられてもよく、
Ｒ１は、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＮＲｘ’Ｒｙ’、もしくはＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で任意に置換される単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、もしくはアミノ保護基であり、該Ｃ１－Ｃ６アルキル及びＣ３－Ｃ８シクロアルキルは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換されるか、またはＲ１は、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、もしくはＮＨ－（Ｃ＝ＮＨ）－ＮＨ２であり、これらのいずれかは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アル

キル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換されてもよく、
Ｒ１は、ＨまたはＮＲｘＲｙであり、ここで、Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＳＯ３、ＣＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－ＮＨ２、またはアミノ保護基であり、
Ｒ２及びＲ３は、各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシからなる群から選択され、
ｍ及びｎは、各々独立して、０、１、２、または３である。

【００６１】
式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の１つの実施形態では、Ｚは、（Ｃ＝Ｓ）、（Ｃ＝ＮＲｚ）、Ｓ＝Ｏ、またはＳＯ２であり、ここで、Ｒｚは、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣＮである。

【００６２】
式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｚは、Ｃ＝ＮＨ、Ｃ＝Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、またはＣ＝Ｎ－ＣＮである。

【００６３】
式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｚは、－（Ｃ＝Ｏ）－である。

【００６４】
式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、環Ａは、４～８員の単環式ヘテロシクロアルキレンまたは６～１２員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、該単環式ヘテロシクロアルキレン及び二環式ヘテロシクロアルキレンは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、及びＣＯＮＨ２からなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換される。

【００６５】
別の実施形態では、環Ａは、４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、フェニル、ＣＯＯＨ、及びＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）からなる群から選択される最大３個の置換基で置換される。別の実施形態では、環Ａは、４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、フェニル、ＣＯＯＨ、及びＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）からなる群から独立して選択される最大２個の置換基で置換され、ここで、該単環式ヘテロシクロアルキレンは、窒素及び酸素から選択される最大２個のヘテロ原子を含む。別の実施形態では、環Ａは、２つの窒素原子を含む。別の実施形態では、環Ａは、６員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、フェニル、ＣＯＯＨ、またはＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）で置換され、ここで、該単環式ヘテロシクロアルキレンは、２つの窒素原子を含む。

【００６６】
別の実施形態では、環Ａは、６～１２員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、及び－ＣＯＮＨ２からなる群から選択される最大３個の置換基で置換される。別の実施形態では、環Ａは、６～１１員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、及び－ＣＯＮＨ２からなる群から選択される最大３個の置換基で置換され、ここで

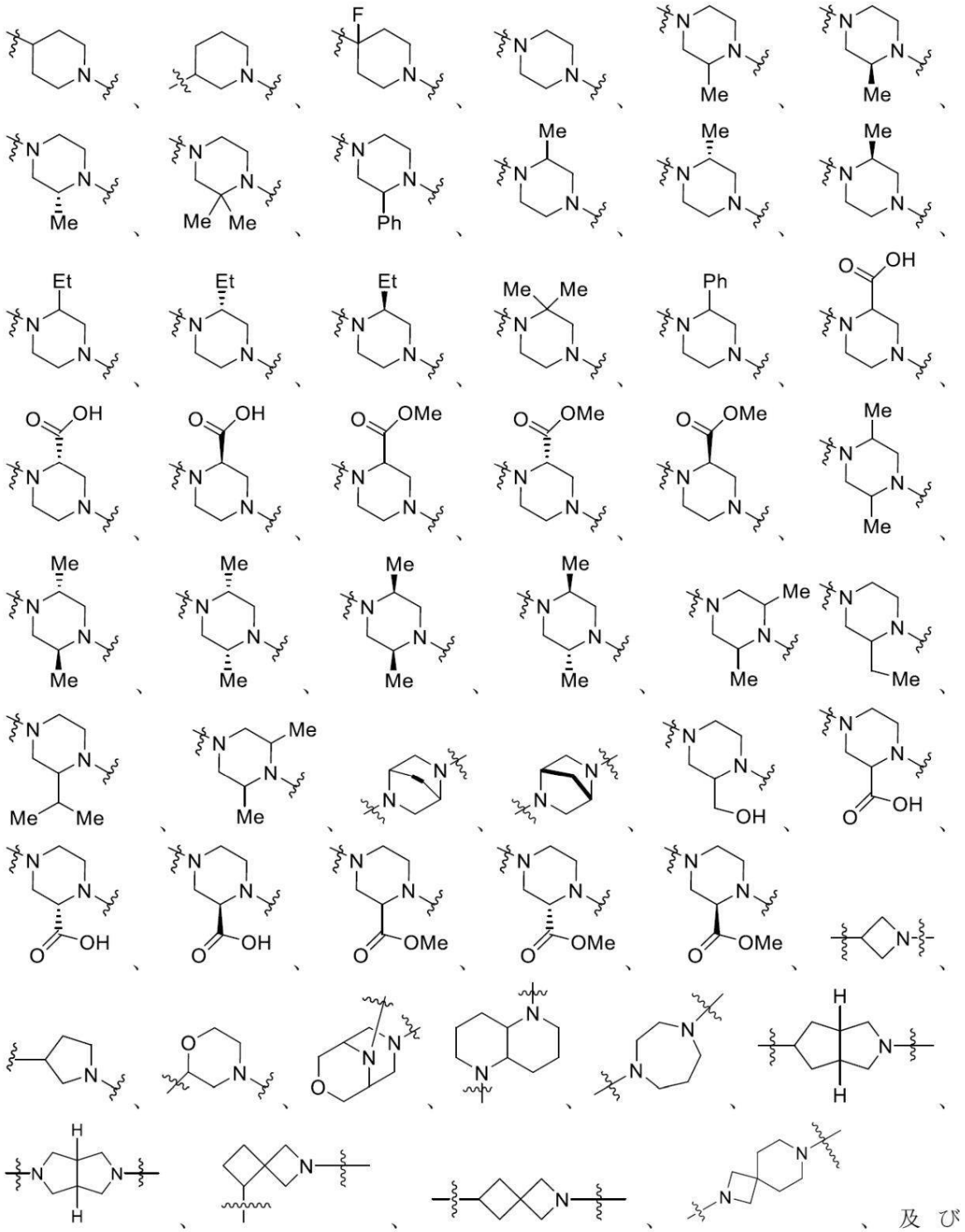
、該二環式ヘテロシクロアルキレンは、窒素及び酸素から選択される最大３個のヘテロ原子を含む。別の実施形態では、環Ａは、６～１０員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、窒素及び酸素から選択される最大３個のヘテロ原子を含む。別の実施形態では、環Ａは、６～１０員の縮合、スピロ、または架橋二環式ヘテロシクロアルキレンであり、窒素及び酸素から選択される最大３個のヘテロ原子を含む。

【００６７】

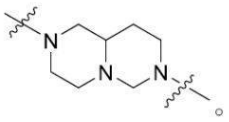
式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、環Ａは、表１に示す部分のいずれかから選択される：

表１

【表１－１】



【表１－２】



【００６８】
式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｊは存在しない。
【００６９】
式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｊは、Ｃ１－Ｃ６アルキレン、ヘテロシクロアルキレン、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ヘテロシクロアルキレンまたはＣ１－Ｃ６アルキレン－シクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＮＨ２、ＣＮ、またはＯＨから独立して選択される最大２個の置換基で置換されてもよく、ここで、Ｃ１－Ｃ６アルキレンの出現ごとに、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの１つまたは２つのメチレン単位は、独立して、任意に、（Ｃ＝Ｏ）または
【化９】

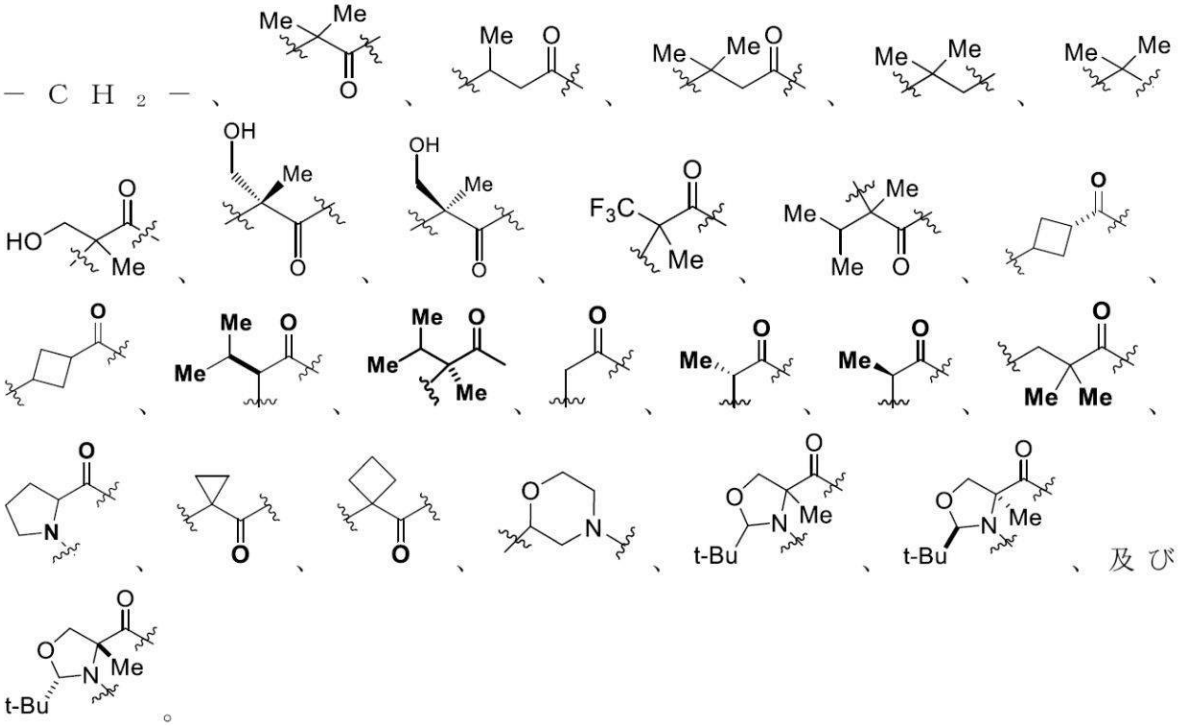


で置き換えられてもよく、ここで、ｔは、１、２、または３である。
【００７０】
別の実施形態では、Ｊは、Ｃ１－Ｃ６アルキレン、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ヘテロシクロアルキレンまたはＣ１－Ｃ６アルキレン－シクロアルキレンであり、ここで、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの１つのメチレン単位は、（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられてもよい。別の実施形態では、Ｊは、Ｃ１－Ｃ６アルキレンであり、ここで、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの１つのメチレン単位は、（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられてもよい。別の実施形態では、Ｊは、（Ｃ＝Ｏ）－ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、該ヘテロシクロアルキレンは、５または６員の含窒素ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、最大２個のＣ１－Ｃ６アルキルで置換される。別の実施形態では、Ｊは、（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキレン）である。
【００７１】
別の実施形態では、Ｊは、Ｃ１－Ｃ６アルキレンであり、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＯＨで置換され、ここで、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの１つのメチレン単位は、（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられてもよい。別の実施形態では、Ｊは、Ｃ１－Ｃ６アルキレンであり、ここで、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの１つのメチレン単位は、（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられてもよく、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの別のメチレン単位は、
【化１０】



で置き換えられてもよく、ここで、ｔは、１、２、３、または４である。別の実施形態では、ｔは、１または２である。
【００７２】
別の実施形態では、Ｊは、Ｃ１－Ｃ６アルキレンであり、任意に、ＣＦ３またはＯＨで置換され、ここで、該任意に置換されるＣ１－Ｃ６アルキレンの１つのメチレン単位は、－（Ｃ＝Ｏ）－で置き換えられてもよい。
【００７３】
式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｊは、表２に示す部分のいずれかから選択される：

表２
【表２】



【００７４】
式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｒ１ は、ＨまたはＮＲｘＲｙであり、ここで、Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＳＯ３、ＣＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、またはＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－ＮＨ２である。別の実施形態では、Ｒ１ は、Ｈ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＮＨ－ＣＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、またはＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－ＮＨ２である。別の実施形態では、Ｒ１ は、Ｈ、ＮＨ２、またはＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。別の実施形態では、Ｒ１，は、ＨまたはＮＨ２である。別の実施形態では、Ｒ１ はＨである。別の実施形態では、Ｒ１ はＮＨ２である。
【００７５】
Ｒ１ は、ＨまたはＮＲｘＲｙであり、ここで、Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＳＯ３、ＣＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－ＮＨ２、またはアミノ保護基である。
【００７６】
式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｚは、（Ｃ＝Ｏ）であり、環Ａは、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、フェニル、ＣＯＯＨ、及びＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）からなる群から独立して選択される最大２個の置換基で任意に置換される４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、該単環式ヘテロシクロアルキレンは、窒素または酸素から選択される最大２個のヘテロ原子を含み、Ｊは、Ｃ１－Ｃ６アルキレン、Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ヘテロシクロアルキレンまたはＣ１－Ｃ６アルキレン－シクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＮＨ２、ＣＮ、またはＯＨから独立して選択される最大２個の置換基で置換されてもよく、ここで、Ｃ１－Ｃ６アルキレンの出現ごとに、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの１つまたは２つのメチレン単位は、独立して、任意に、Ｃ＝Ｏまたは

【化１１】

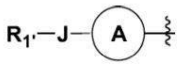


で置き換えられてもよく、ここで、ｔは、１、２、または３であり、Ｒ１は、Ｈ、ＮＨ２、またはＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。別の実施形態では、Ｚは、（Ｃ＝Ｏ）であり、環Ａは、表１に示す部分のいずれかから選択され、Ｊは、表２に示す部分のいずれかから選択され、Ｒ１は、Ｈ、ＮＨ２、またはＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。

【００７７】

式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、

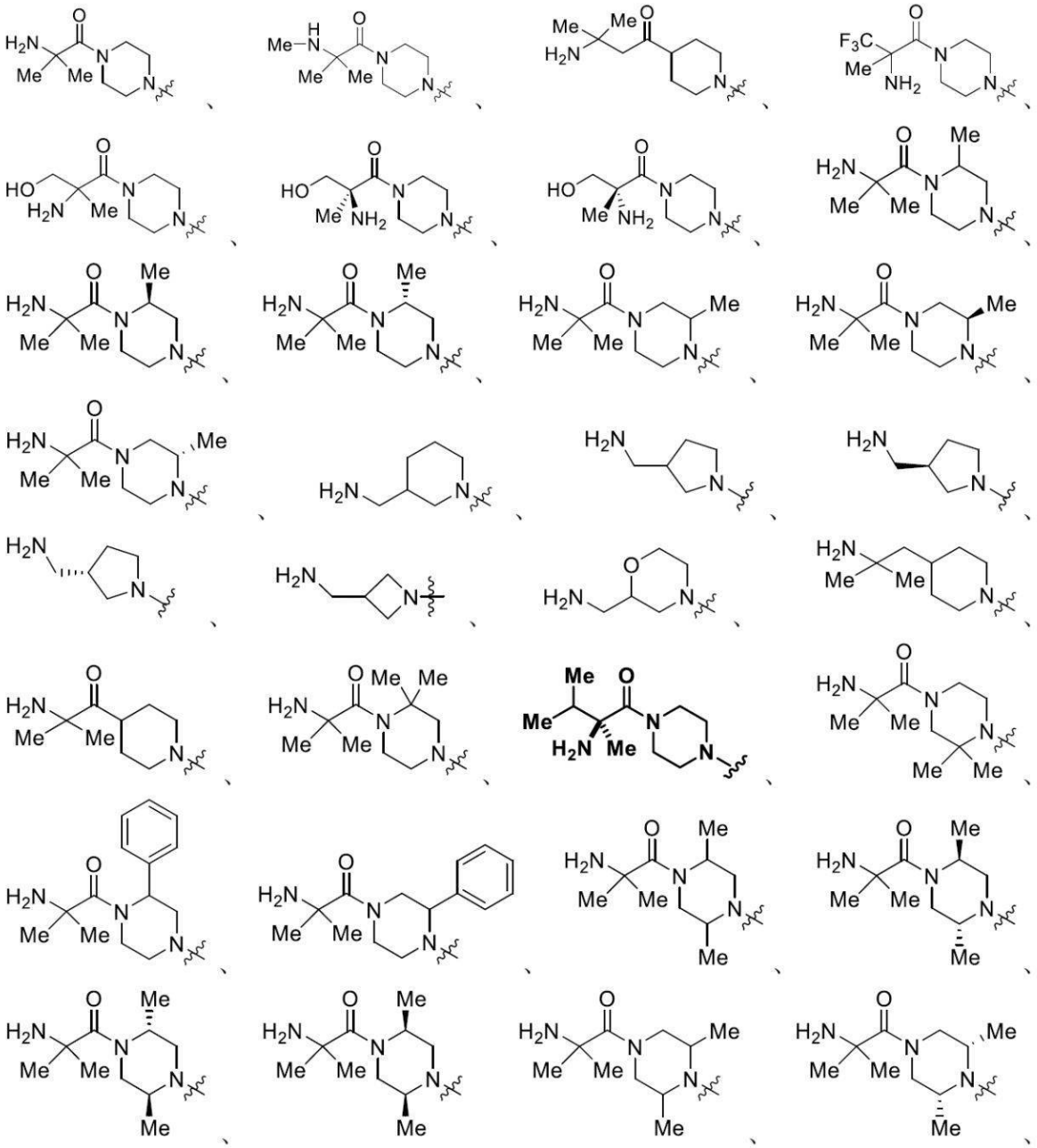
【化１２】



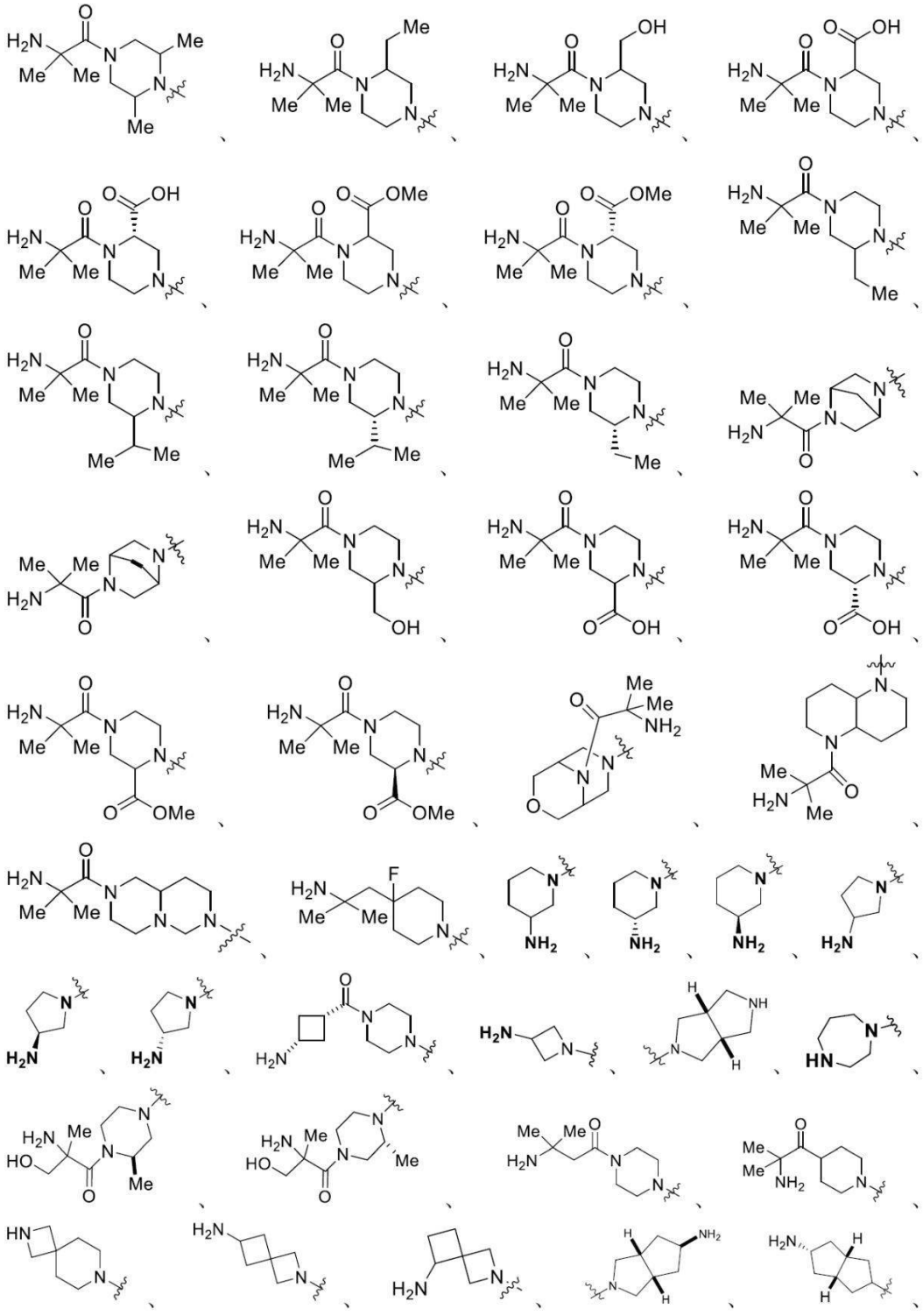
は、表３に示す部分のいずれかから選択される：

表３

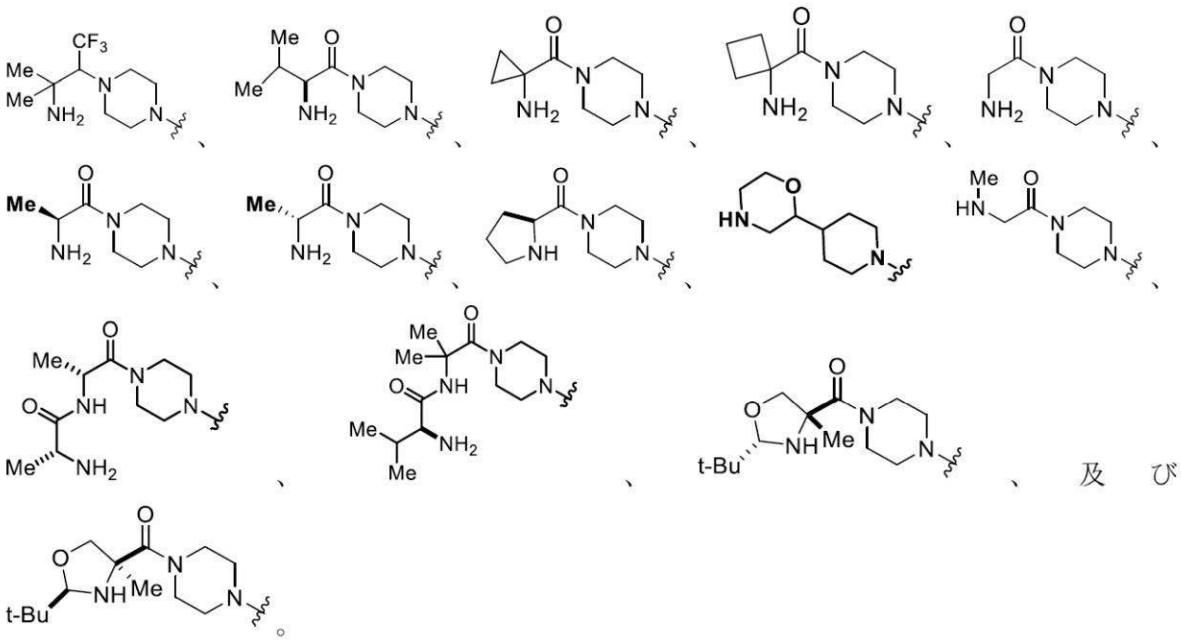
【表３－１】



【表３－２】



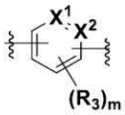
【表３－３】



【００７８】

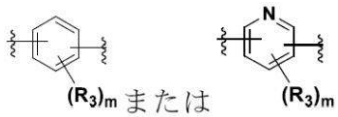
式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、

【化１３】



は、

【化１４】

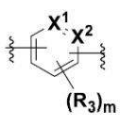


であり、ここで、各Ｒ３は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、ここで、ｍは、０、１、２、または３である。別の実施形態では、各Ｒ３は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、及びＣ１－Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、ここで、ｍは、０、１、または２である。

【００７９】

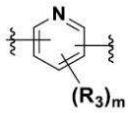
別の実施形態では、

【化１５】



は

【化１６】

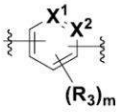


である。

【００８０】

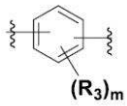
別の実施形態では、

【化１７】



は

【化１８】

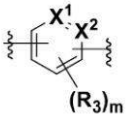


である。

【００８１】

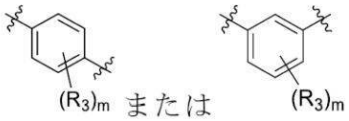
別の実施形態では、

【化１９】



は、

【化２０】

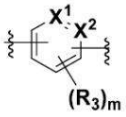


であり、ここで、各Ｒ３は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、及びＣ１－Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、ここで、ｍは、０、１または２である。

【００８２】

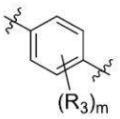
別の実施形態では、

【化２１】



は

【化２２】

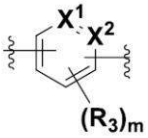


であり、ここで、各Ｒ３は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、及びＣ１－Ｃ６ハロアルキルであり、ここで、ｍは、０、１、または２である。

【００８３】

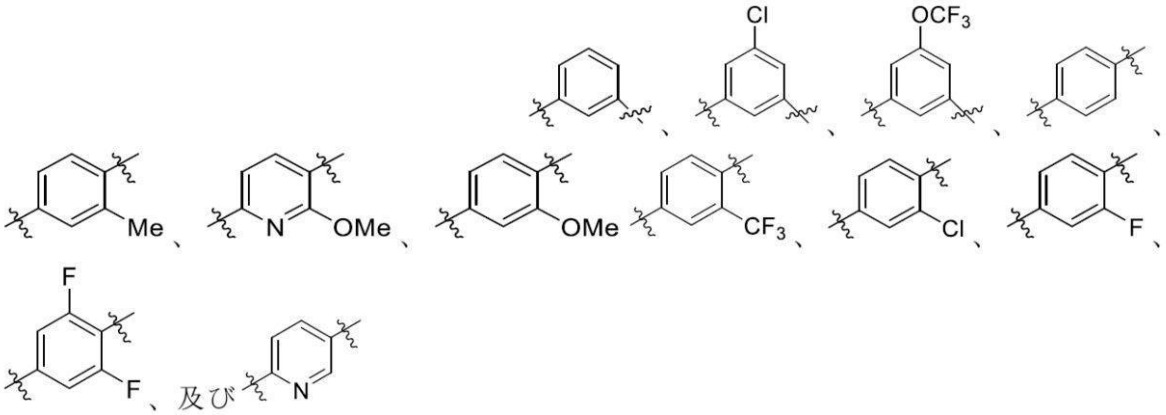
別の実施形態では、

【化２３】



は、

【化２４】

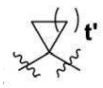


からなる群から選択される。

【００８４】

式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の１つの実施形態では、Ｙは、直鎖Ｃ１－Ｃ８アルキレンであり、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ２、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、ここで、該Ｃ１－Ｃ８アルキレンの最大２個のメチレン単位は、任意に、独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－Ｃ３－８シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ３－８シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝Ｏ）、または

【化２５】



で置き換えられ、ここで、ｔ’は、１または２である。

【００８５】

別の実施形態では、Ｙは、直鎖Ｃ１－Ｃ６アルキレンであり、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ２、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、ここで、該Ｃ１－Ｃ８アルキレンの最大２個のメチレン単位は、任意に、独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１

－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－Ｃ３－８シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ３－８シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝Ｏ）、または

【化２６】



で置き換えられ、ここで、ｔ’は、１または２である。

【００８６】

別の実施形態では、Ｙは、直鎖Ｃ１－Ｃ４アルキレンであり、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ２、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、ここで、該Ｃ１－Ｃ８アルキレンの最大２個のメチレン単位は、任意に、独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－Ｃ３シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ３シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝Ｏ）、または

【化２７】



で置き換えられ、ここで、ｔ’は、１または２である。

【００８７】

別の実施形態では、Ｙは、ＣＲｉＲｉｉであり、ここで、Ｒｉ及びＲｉｉは、各々独立して、Ｈ、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ２、またはＣ１－Ｃ６アルコキシである。別の実施形態では、Ｒｉ及びＲｉｉは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、またはＣＯＯＨである。別の実施形態では、ＣＲｉＲｉｉは、ＣＨ２、ＣＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｃ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＨＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）及びＣＨＣＯＯＨである。別の実施形態では、ＣＲｉＲｉｉは、ＣＨ２、ＣＨ（ＣＨ３）、ＣＨ（ＣＯＯＥｔ）、またはＣＨ（ＣＯＯＨ）である。別の実施形態では、ＣＲｉＲｉｉはＣＨ２である。

【００８８】

別の実施形態では、Ｙは、－Ｃ（ＲｉＲｊ）－Ｃ（Ｒｉ’Ｒｊ’）－であり、ここで、Ｒｉ、Ｒｊ、Ｒｉ’、Ｒｊ’は、各々独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｃ（ＲｉＲｊ）及びＣ（Ｒｉ’Ｒｊ’）は、各々独立して、任意に、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－Ｃ３－８シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ３－８シクロアルキル）、

【化２８】

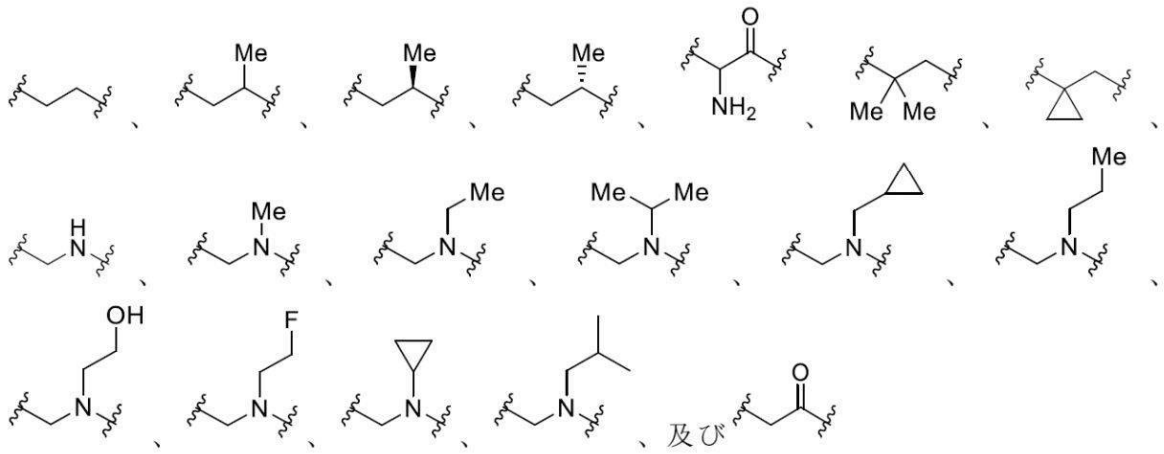


、または（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられ、ここで、ｔ’は、１または２である。

【００８９】

別の実施形態では、Ｙは、Ｃ－（ＲｉＲｊ）－Ｃ（Ｒｉ’Ｒｊ’）－であり、これは、

【化２９】



からなる群から選択される。

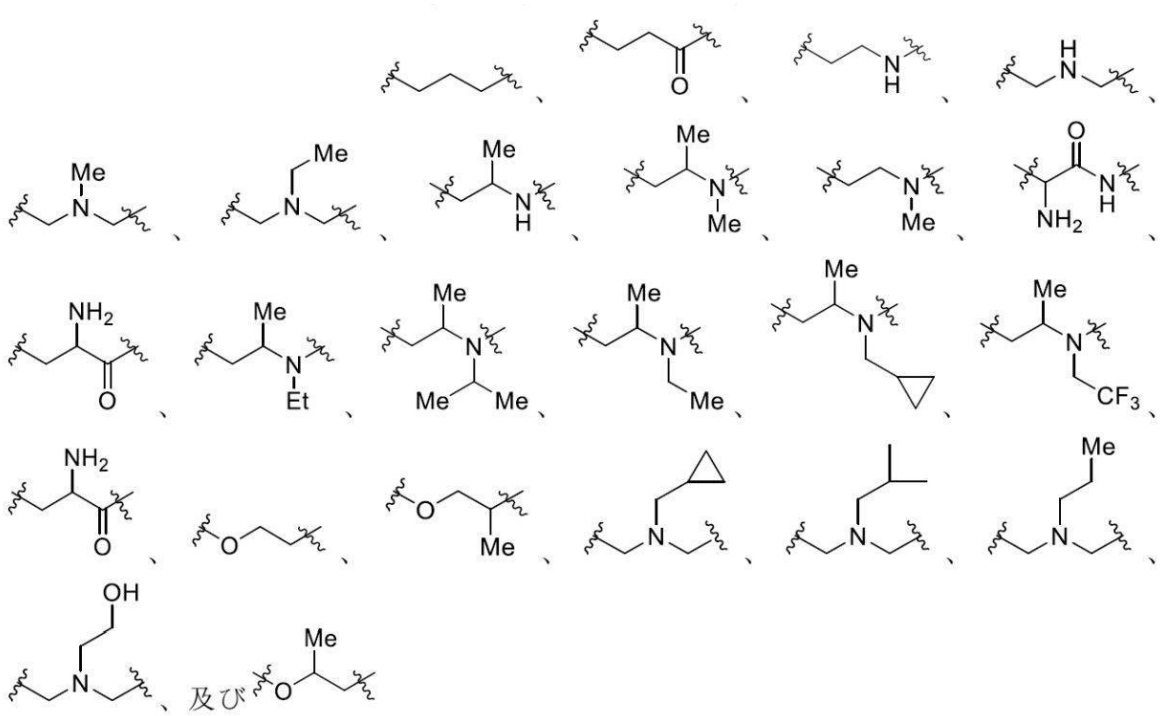
【００９０】

別の実施形態では、Ｙは、直鎖Ｃ３アルキレン、Ｃ３アルケニレン、またはＣ３アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、ここで、該Ｃ３アルキレン、Ｃ３アルケニレン、またはＣ３アルキニレンの１つまたは２つの炭素原子は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－Ｃ３－８シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）－、または（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられる。別の実施形態では、Ｙは、直鎖Ｃ３アルキレンであり、任意に、ＮＨ２またはＣ１－Ｃ６アルキルで置換され、ここで、該直鎖Ｃ３アルキレンの最大２個１個のメチレン単位は、任意に、独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－Ｃ３－８シクロアルキル）、または（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられる。

【００９１】

別の実施形態では、Ｙは、該任意に置換される及び置き換えられる直鎖Ｃ３アルキレンであり、これは、

【化３０】



からなる群から選択される。

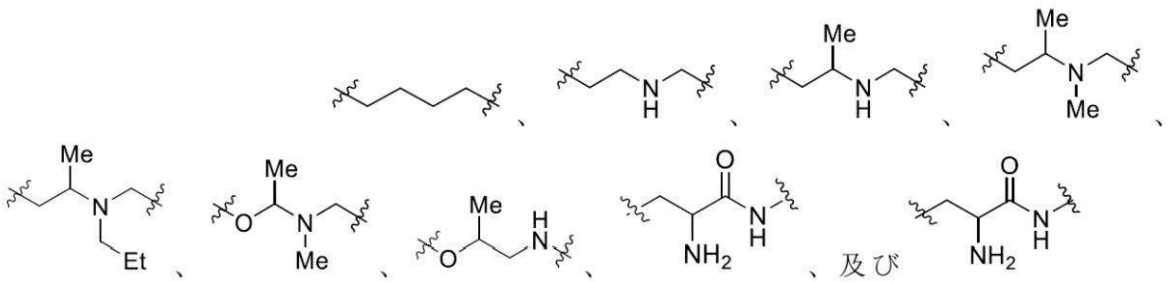
【００９２】

別の実施形態では、Ｙは、直鎖Ｃ４アルキレン、Ｃ４アルケニレン、またはＣ４アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、ここで、該Ｃ４アルキレン、Ｃ４アルケニレン、またはＣ４アルキニレンの１つまたは２つの炭素原子は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）－、または（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられる。別の実施形態では、Ｙは、直鎖Ｃ４アルキレンであり、任意に、ＮＨ２またはＣ１－Ｃ６アルキルで置換され、ここで、該直鎖Ｃ３アルキレンの最大２個１個のメチレン単位は、任意に、独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられる。

【００９３】

別の実施形態では、Ｙは、該任意に置換される及び置き換えられる直鎖Ｃ４アルキレンであり、これは、

【化３１】



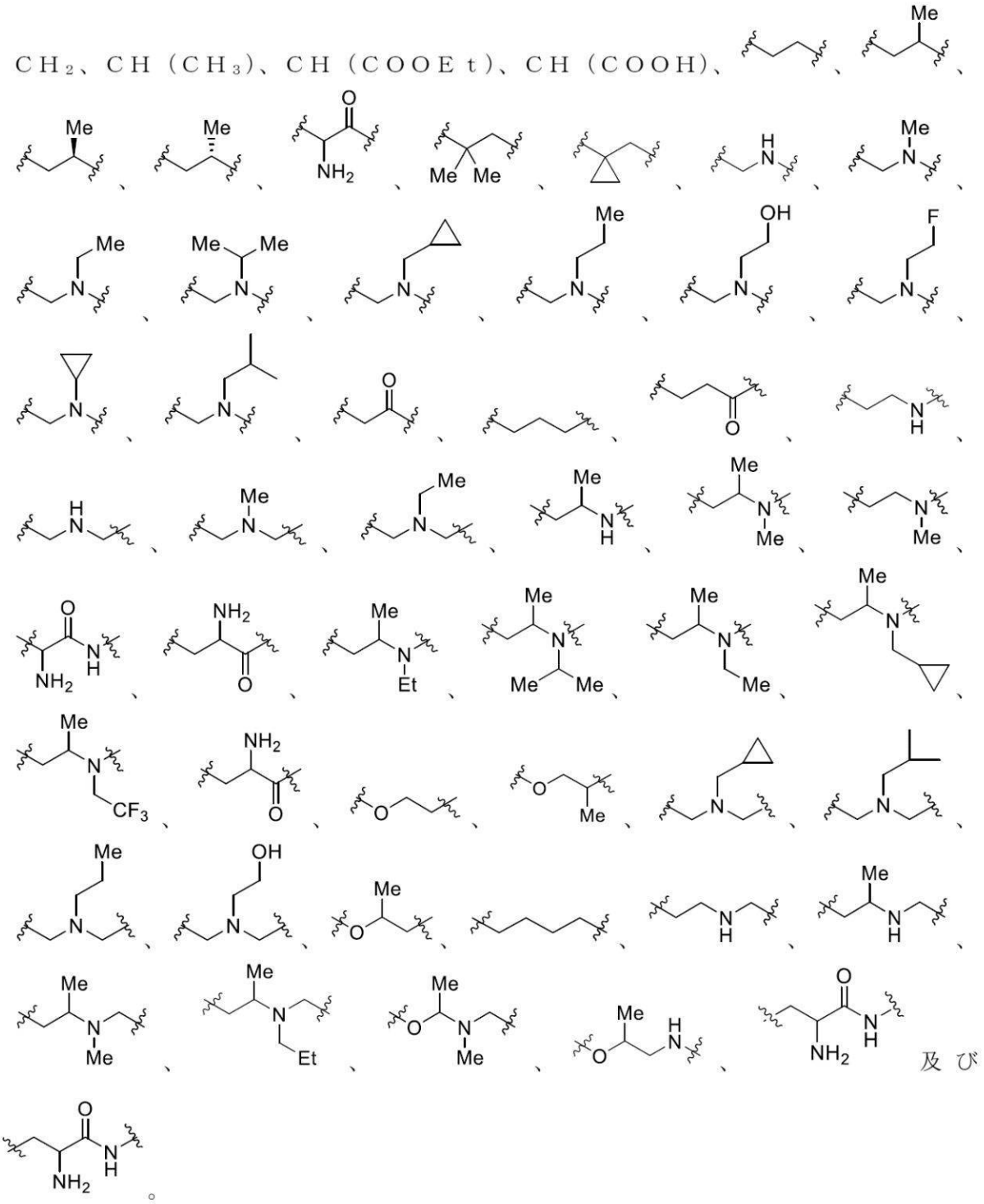
からなる群から選択される。

【００９４】

別の実施形態では、Ｙは、表４に示す任意の部分のいずれかから選択される：

表４

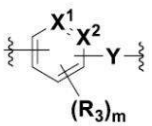
【表４】



【００９５】

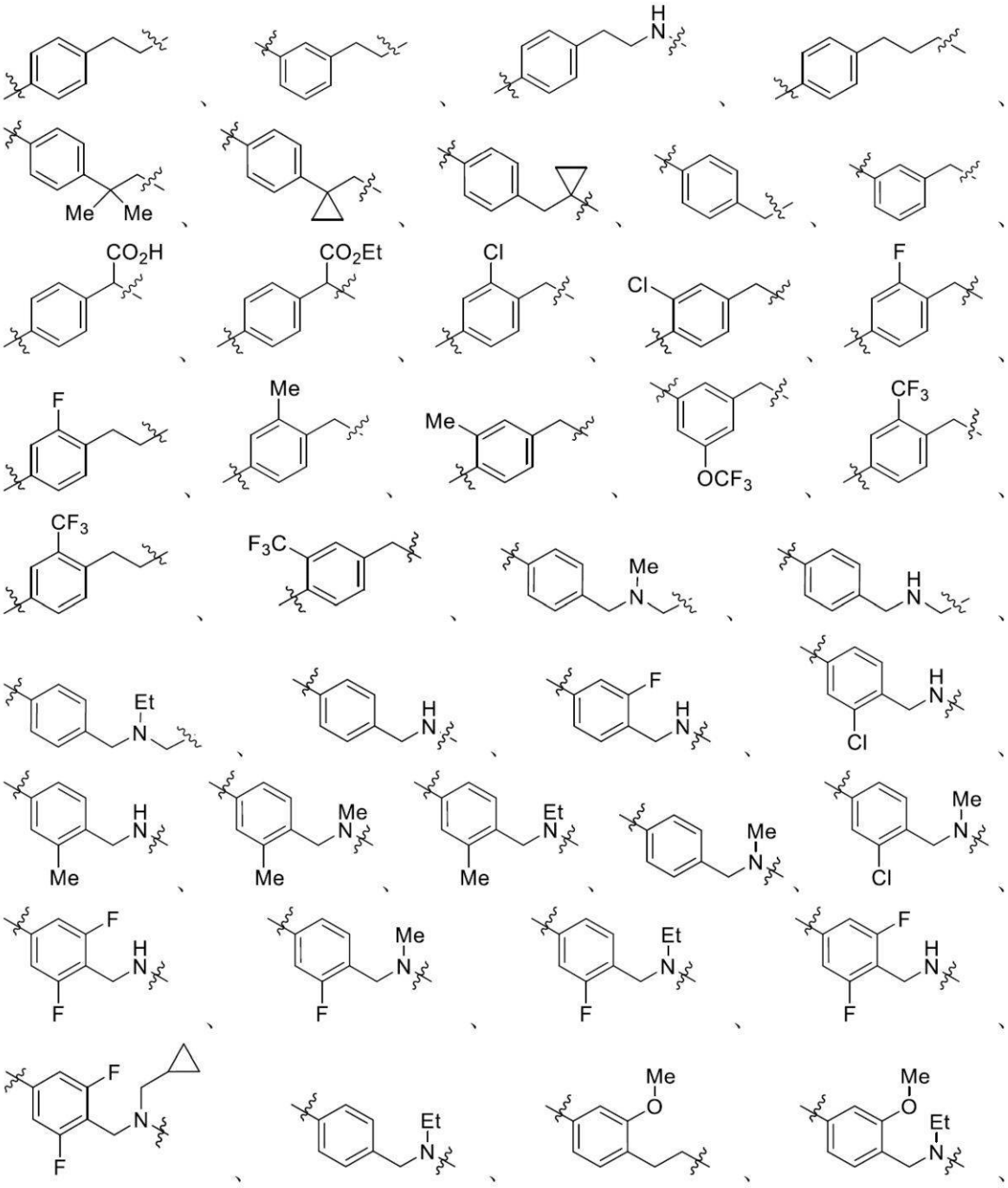
式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、

【化３２】

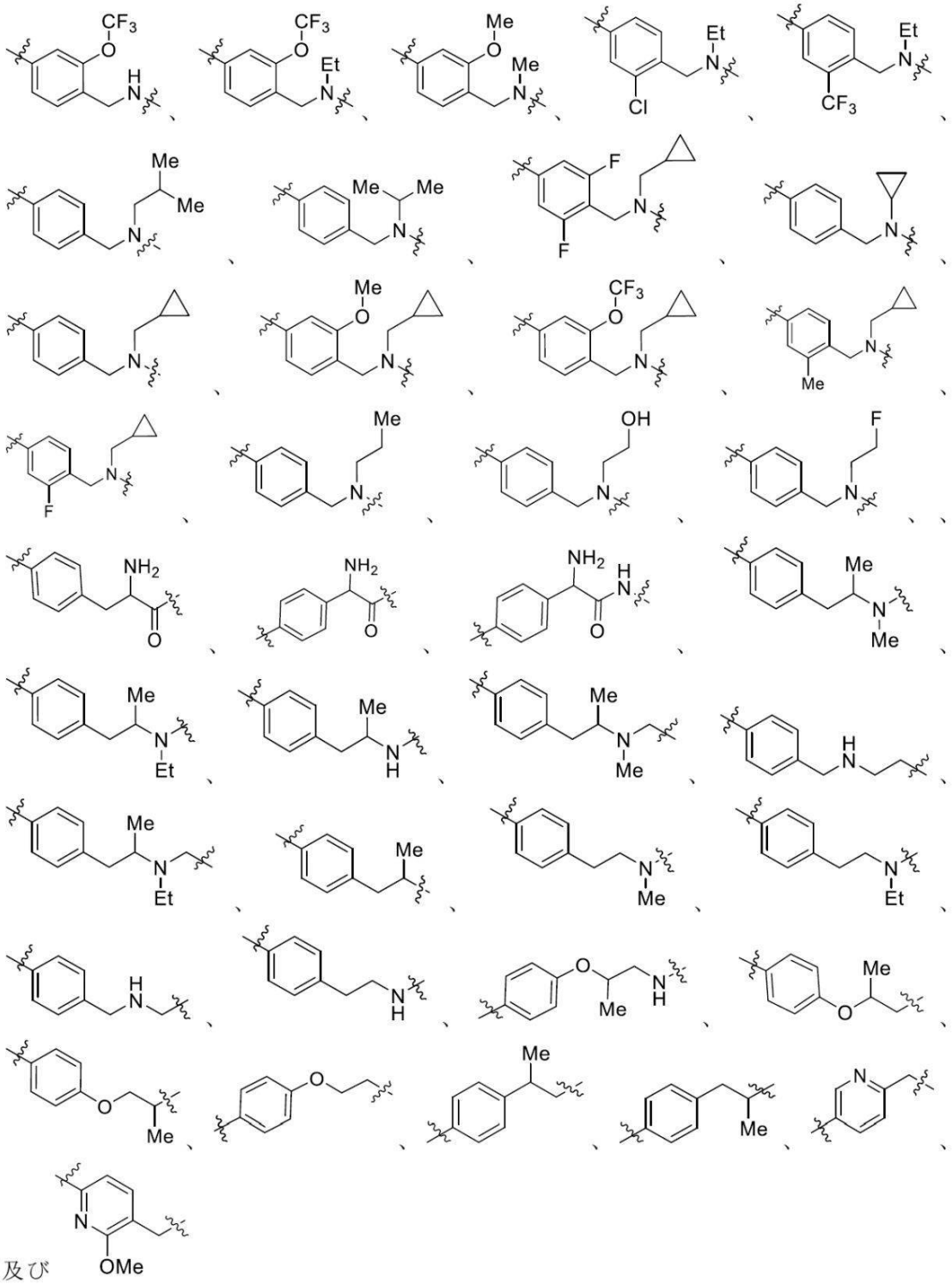


は、

【化３３】


H
N
Me
Me
CO2H
CO2Et
Cl
Cl
F
F
Me
Me
CF3
OCF3
CF3
F3C
Me
N
H
N
Et
N
H
N
F
H
N
Cl
H
N
Me
H
N
Me
Me
N
Et
N
Me
Me
N
Cl
F
H
N
F
Me
N
F
Et
N
F
F
H
N
F
F
N
F
Et
N
Me
O
Me
O
Et
N

【化３４】



からなる群から選択される。

【００９６】

式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、環Ｂは、４～７員の単環式シクロアルキレンまたは４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大３個の置換基で置換される。

【００９７】

別の実施形態では、環Ｂは、４～６員の単環式シクロアルキレンであり、任意に、Ｃ１－

Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大２個の置換基で置換される。別の実施形態では、環Ｂは、４～６員の単環式シクロアルキレンである。

【００９８】

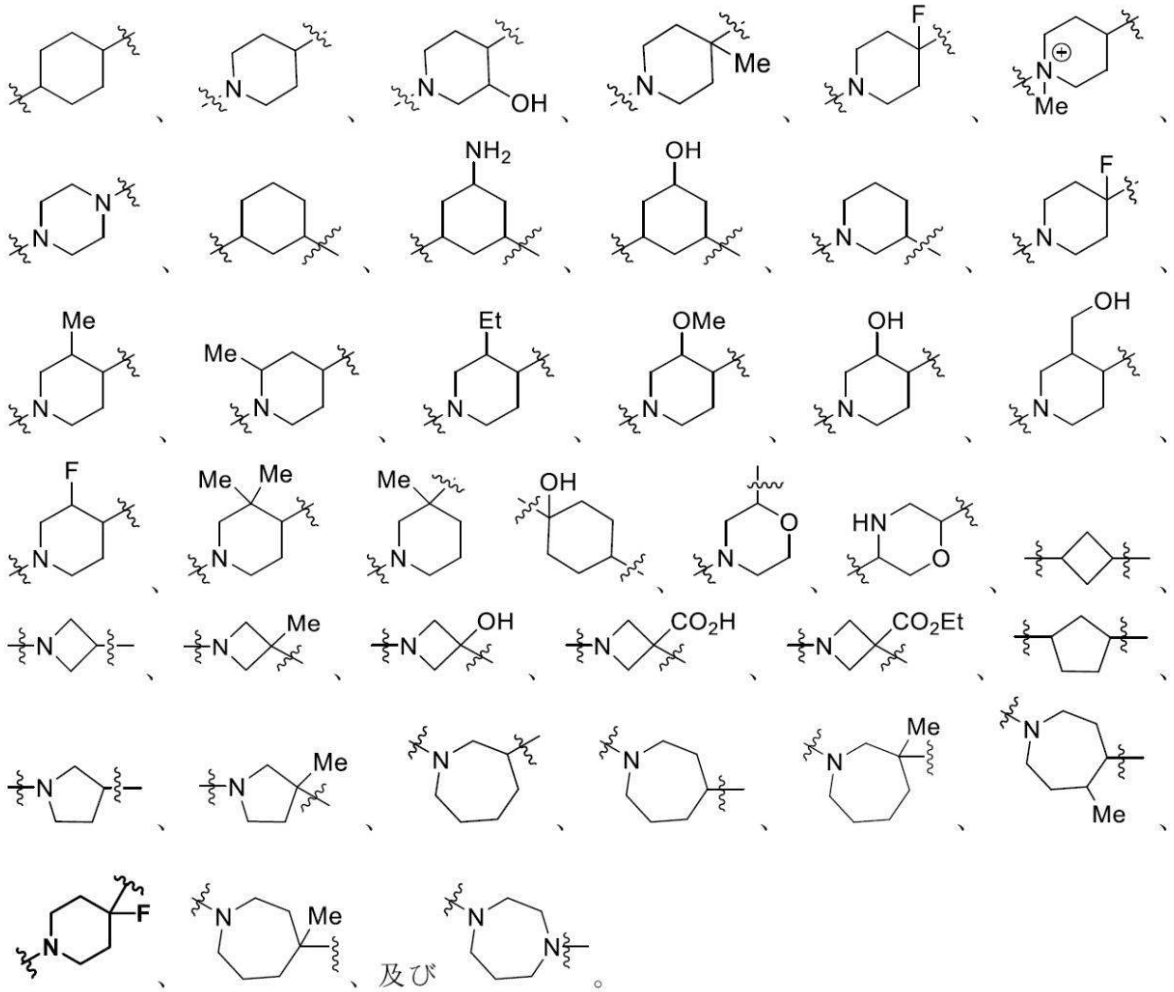
別の実施形態では、環Ｂは、４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大２個の置換基で置換され、ここで、該単環式ヘテロシクロアルキレンは、窒素及び酸素から選択される最大２個のヘテロ原子を含む。別の実施形態では、環Ｂは、５または６員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大２個の置換基で置換され、ここで、該単環式ヘテロシクロアルキレンは、窒素及び酸素から選択される最大２個のヘテロ原子を含む。

【００９９】

別の実施形態では、環Ｂは、表５に示す部分のいずれかから選択される：

表５

【表５】



【０１００】

式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｌは存在しない。

【０１０１】

式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｌは、直鎖または分岐Ｃ１－Ｃ６アルキレンであり、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、またはＣＯＮＨ２で置換され、ここで、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２個のメチレン単位は、任意に、独立して、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（Ｃ１－６アルキル）で置き換えられる。別の実施形態では、Ｌは、直鎖または分岐Ｃ１－Ｃ６アルキレンであり、ここで、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２個のメチレン単位は、任意に、独立して、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（Ｃ１－６アルキル）で置き換えられる。

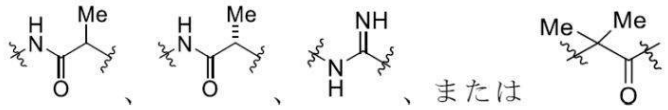
【０１０２】

別の実施形態では、Ｌは、直鎖または分岐Ｃ１－Ｃ４アルキレンであり、ここで、該Ｃ１－Ｃ４アルキレンの最大２個のメチレン単位は、任意に、独立して、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（Ｃ１－６アルキル）で置き換えられる。別の実施形態では、Ｌは、直鎖または分岐Ｃ１－Ｃ４アルキレンであり、任意に、ＯＨまたはＮＨ２で置換され、ここで、該Ｃ１－Ｃ４アルキレンの１つのメチレン単位は、（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられてもよい。別の実施形態では、Ｌは、Ｃ１－Ｃ４アルキレンである。

【０１０３】

別の実施形態では、Ｌは、存在しないか、またはＣＨ２、ＣＨ２ＣＨ２、Ｃ（Ｍｅ）２、ＣＨ（Ｍｅ）、ＣＨ（Ｅｔ）、（Ｃ＝ＮＨ）、

【化３５】



である。

【０１０４】

別の実施形態では、Ｌは、存在しないか、またはＣＨ２である。

【０１０５】

式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｒ１は、Ｈ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＮＲｘ’Ｒｙ’、またはＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２で任意に置換される単環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、またはアミノ保護基である。別の実施形態では、Ｒ１は、Ｈ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＮＨ（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、ＣＦ３、またはＮＨ２で任意に置換される４～６員の単環式ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、Ｒ１は、ＨまたはＮＨ２である。別の実施形態では、Ｒ１はＨである。別の実施形態では、Ｒ１はＮＨ２である。

【０１０６】

別の実施形態では、Ｒ１は、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、またはＮＨ－（Ｃ＝ＮＨ）－ＮＨ２であり、これらのいずれかは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換されてもよい。別の実施形態では、Ｒ１は、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、またはＮＨ－（Ｃ＝ＮＨ）－ＮＨ２である。

【０１０７】

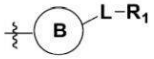
式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｙは、表４に示す部分のいずれか１つであり、環Ｂは、表５に示す部分のいずれか１つであり、Ｌは、直鎖ま

たは分岐Ｃ１－Ｃ４アルキレンであり、ここで、該Ｃ１－Ｃ４アルキレンの最大２個のメチレン単位は、任意に、独立して、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（Ｃ１－６アルキル）で置き換えられ、Ｒ１は、Ｈ、ＮＨ２、またはＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）である。別の実施形態では、Ｙは、表４に示す部分のいずれか１つであり、環Ｂは、表５に示す部分のいずれか１つであり、Ｌは、存在しないか、またはＣ１－Ｃ４アルキレンであり、Ｒ１は、ＨまたはＮＨ２である。

【０１０８】

式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、

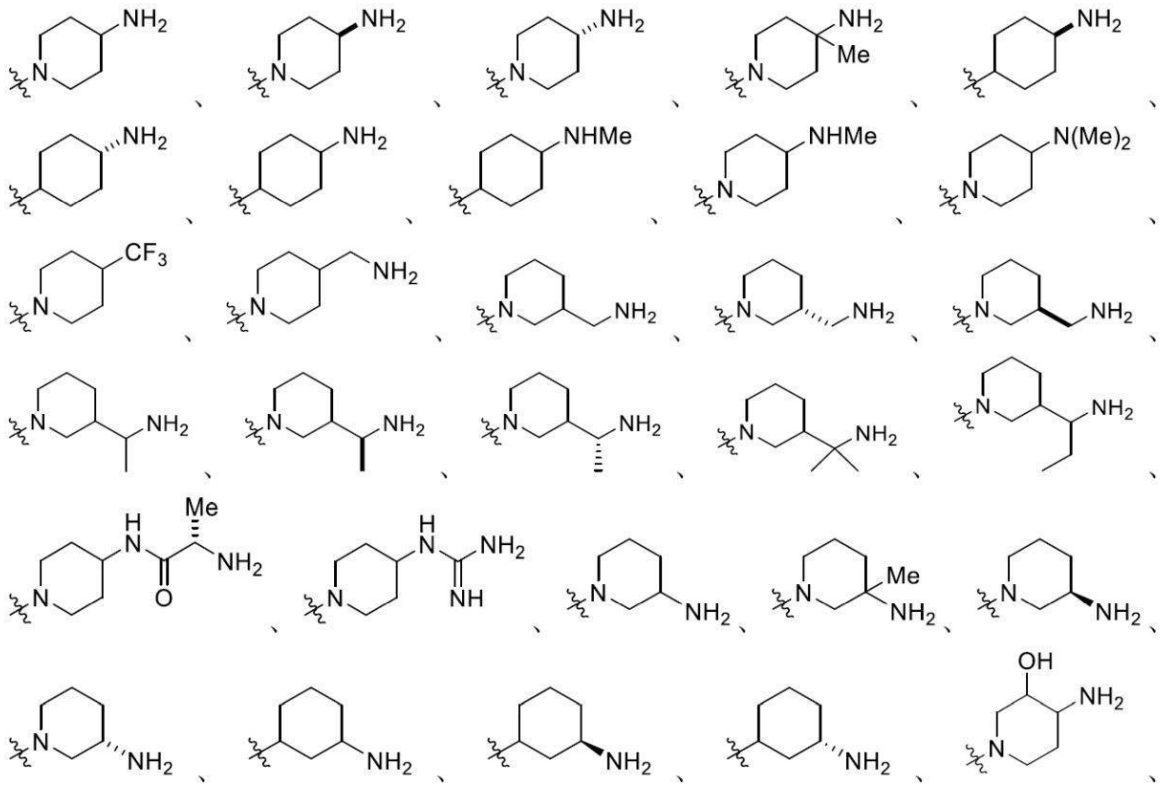
【化３６】



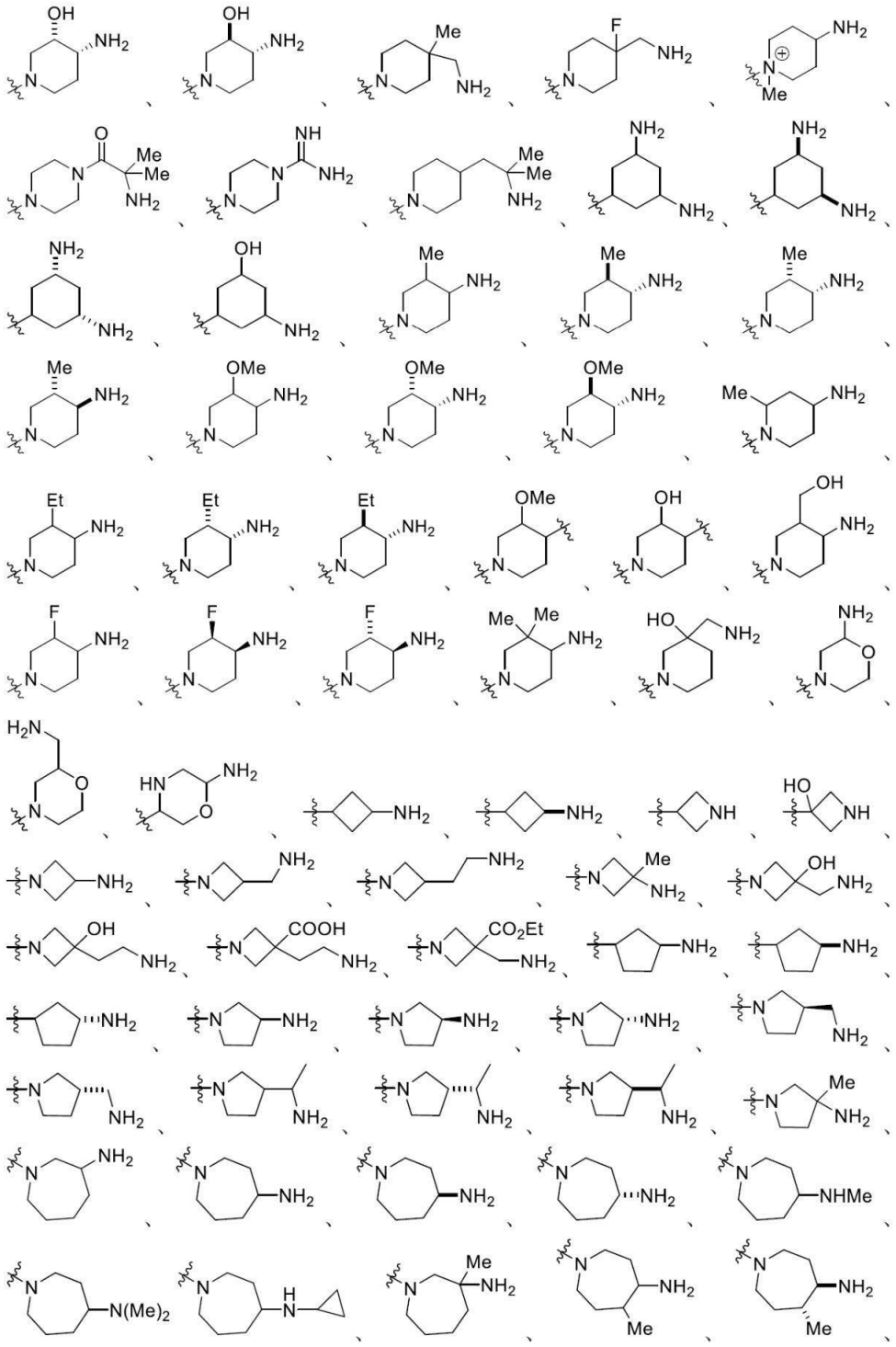
は、表６に示す部分のいずれかから選択される：

表６

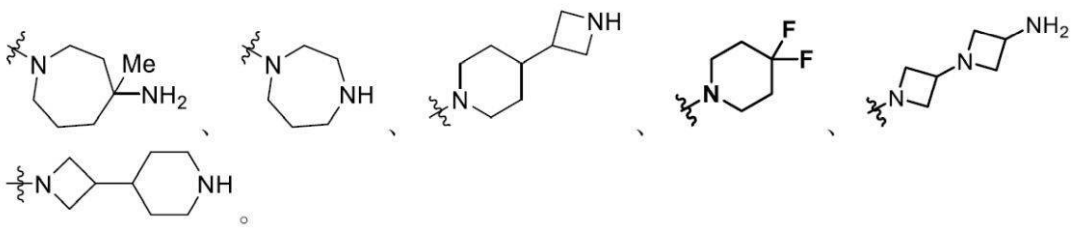
【表６－１】



【表６－２】



【表６－３】



、及び

【０１０９】

式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、各Ｒ２及びＲ３は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、及びＣ１－Ｃ６アルコキシからなる群から選択され、ｍ及びｎは、各々独立して、０、１、または２である。別の実施形態では、各Ｒ３は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、ｍは、０、１、または２である。

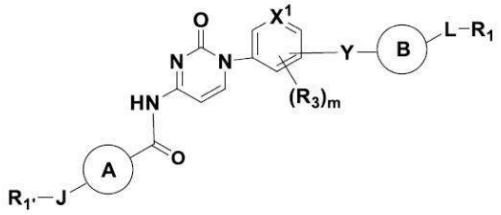
【０１１０】

式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、ｎは０であり、ｍは、０、１または２であり、各Ｒ３は、独立して、ＣＨ３、Ｃｌ、Ｆ、ＯＣＨ３、ＯＣＦ３、及びＣＦ３からなる群から選択される。

【０１１１】

別の実施形態では、式Ｉの化合物は、式Ｉ－１の化合物：

【化３７】



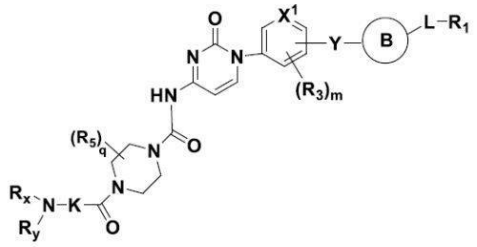
Ｉ－１

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、環Ａ、環Ｂ、Ｊ、Ｌ、Ｙ、Ｒ１、Ｒ１’、Ｒ３、Ｘ１、及びｍは、本明細書で定義されるものと同じである。

【０１１２】

別の実施形態では、式Ｉまたは式Ｉ－１の化合物は、式Ｉ－２の化合物：

【化３８】



Ｉ－２

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、環Ｂ、Ｌ、Ｙ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒｘ、Ｒｙ、Ｘ１、及びｍは、本明細書で定義されるものと同じであり、Ｋは、Ｃ１－Ｃ５アルキレン、４～７員のヘテロシクロアルキレン、または４～６員のシクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＮＨ２、ＣＮ、またはＯＨから独立して選択される最大２個の置換基で置換されてもよく、ここで、該Ｃ１－Ｃ５アルキレンの１つのメチレン単位は、任意に、

【化３９】



で置き換えられ、ここで、ｔは、１、２、３、または４であり、各Ｒ５は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ

（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、またはオキソであり、Ｒｘ及びＲｙは、各々独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＳＯ３、ＣＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキレン）－ＮＨ２であり、ｑは、０、１、２、または３である。

【０１１３】

式Ｉ－２の化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｋは、Ｃ１－Ｃ５アルキレンであり、任意に、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＮＨ２、またはＯＨで置換され、ここで、該Ｃ１－Ｃ５アルキレンの１つのメチレン単位は、任意に、

【化４０】

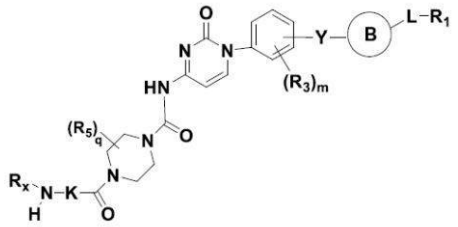


で置き換えられ、ここで、ｔは、１または２であり、各Ｒ５は、独立して、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、フェニル、ＣＯＯＨ、及びＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、ｑは、０、１、または２である。

【０１１４】

別の実施形態では、式Ｉ、Ｉ－１、またはＩ－２の化合物は、式Ｉ－３の化合物：

【化４１】



Ｉ－３

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、環Ｂ、Ｌ、Ｙ、Ｋ、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ５、Ｒｘ、ｑ、及びｍは、本明細書で定義されるものと同じである。

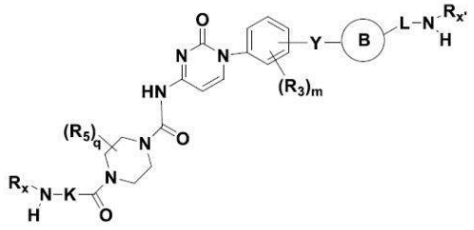
【０１１５】

式Ｉ－３の化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｋは、Ｃ１－Ｃ４アルキレンであり、任意に、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＯＨで置換され、各Ｒ５は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、またはＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、ｑは、０、１、または２である。

【０１１６】

別の実施形態では、式Ｉ、Ｉ－１、Ｉ－２、またはＩ－３の化合物は、式Ｉ－４の化合物：

【化４２】



Ｉ－４

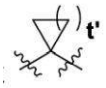
またはその医薬的に許容される塩であり、式中、環Ｂ、Ｌ、Ｙ、Ｋ、Ｒｘ、Ｒｘ’、Ｒ３、Ｒ５、ｑ、及びｍは、本明細書で定義されるものと同じである。

【０１１７】

式Ｉ－４の化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｙは、直鎖Ｃ１

－Ｃ４アルキレンであり、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、またはＮＨ２で置換され、ここで、該Ｃ１－Ｃ４アルキレンの最大２個のメチレン単位は、任意に、独立して、（Ｃ＝Ｏ）、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－Ｃ３－６シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ３－８シクロアルキル）、または

【化４３】

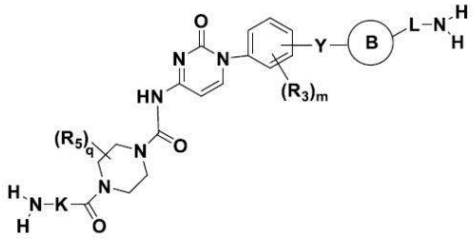


で置き換えられ、ここで、ｔ’は、１または２であり、各R_3は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、またはＣ１－Ｃ６アルコキシであり、ｍは、０、１、または２であり、R_x及びR_xは、各々独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０１１８】

別の実施形態では、式Ｉ、Ｉ－１、Ｉ－２、Ｉ－３、またはＩ－４の化合物は、式Ｉ－５の化合物：

【化４４】



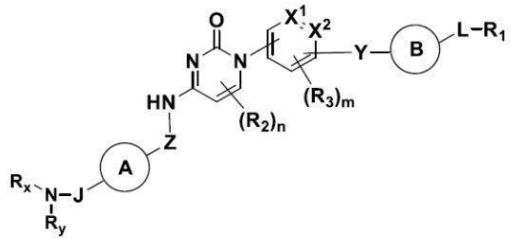
Ｉ－５

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、環Ｂ、Ｌ、Ｙ、Ｋ、Ｒ３、Ｒ５、ｑ、及びｍは、本明細書で定義されるものと同じである。

【０１１９】

別の態様では、本開示は、式ＩＩの化合物：

【化４５】



ＩＩ

またはその医薬的に許容される塩を提供する。式中、

Ｚは、－（Ｃ＝Ｏ）－であり、

環Ａは、単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、該単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキレンは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＯＮＨ２、及びオキソからなる群から選択される最大３個の置換基で置換され、

Ｊは、Ｃ１－Ｃ６アルキレンであり、任意に、ハロ、ヒドロキシ、またはアルコキシで置換され、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの１つまたは２つの炭素は、任意に、Ｏ、Ｓ、ＳＯ２、

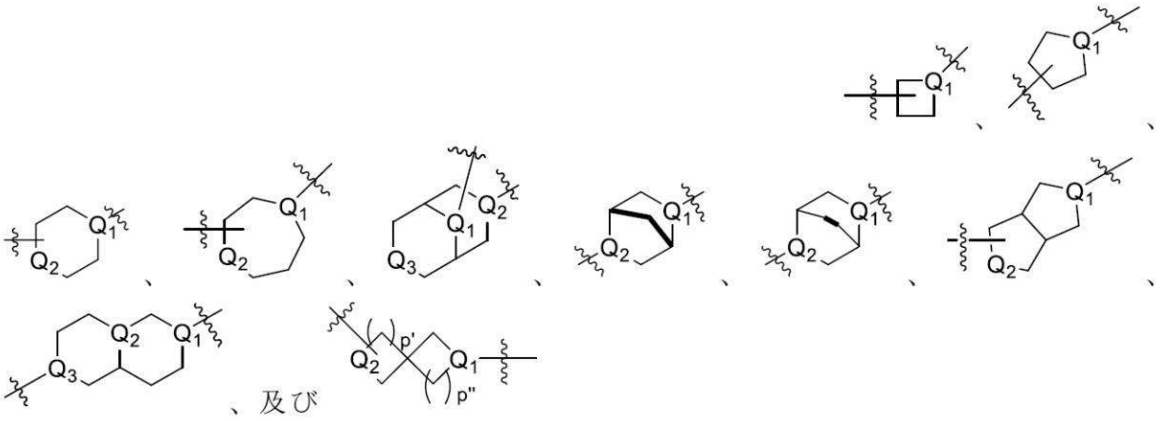
またはＣ＝Ｏで置き換えられてもよく、
R_x及びR_yは、各々独立して、Ｈ、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル、または保護基であり、
X^1及びX^2は、各々独立して、Ｃ－ＨまたはＮであり、
Ｙは、直鎖$Ｃ_1$－$Ｃ_8$アルキレン、$Ｃ_2$－$Ｃ_8$アルケニレン、または$Ｃ_2$－$Ｃ_8$アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、$ＮＨ_2$、ハロ、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル、または$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルコキシで置換され、ここで、該$Ｃ_2$－$Ｃ_8$アルキレン、$Ｃ_2$－$Ｃ_8$アルケニレン、または$Ｃ_2$－$Ｃ_8$アルキニレンの最大２個の炭素原子は、独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル）、Ｎ－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$ハロアルキル）、Ｎ－（$Ｃ_{1-6}$アルキレン－シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（$Ｃ_{1-6}$アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、または（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられてもよく、
環Ｂは、単環式シクロアルキレンまたは単環式ヘテロシクロアルキレンであり、これは、任意に、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$ハロアルキル、ＯＨ、－ＣＯＯ（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル）、－ＣＯＯ$ＮＨ_2$、及び$Ｃ_1$－$Ｃ_6$ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大３個の置換基で置換され、
Ｌは、存在しないか、または$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキレンであり、ここで、該$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキレンの最大２個の炭素原子は、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（$Ｃ_{1-6}$アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（$Ｃ_{1-6}$アルキル）で置き換えられてもよく、
R_1は、Ｈ、ハロ、ハロアルキル、$ＮR_xR_y$であり、ここで、R_x及びR_yは、各々独立して、Ｈ、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキルであり、これは、任意に、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、$ＮＨ_2$、ＮＨ（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル）、Ｎ（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル）$_2$、－ＣＯＯ（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル）、－ＣＯＯ$ＮＨ_2$、及びオキソからなる群から選択される最大３個の置換基で置換されてもよく、または保護基、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$）アルキル、もしくはＮＨ－（Ｃ＝Ｎ）－$ＮＨ_2$でよく、これは、任意に、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、$ＮＨ_2$、ＮＨ（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル）、Ｎ（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル）$_2$、－ＣＯＯ（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル）、－ＣＯＯ$ＮＨ_2$、及びオキソからなる群から選択される最大３個の置換基で置換されてもよく、
R_2及びR_3は、各々独立して、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、$ＮＨ_2$、ＮＨ（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル）、Ｎ（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル）$_2$、－ＣＯＯ（$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル）、－ＣＯＯ$ＮＨ_2$、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$ハロアルキル、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルコキシ、及び$Ｃ_1$－$Ｃ_6$ハロアルコキシからなる群から選択され、
ｍ及びｎは、各々独立して、０、１、２、または３である。
【０１２０】
式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｚは、－（Ｃ＝Ｏ）－である。
【０１２１】
式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、環Ａは、単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキエン（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｏａｌｋｙｅｎｅ）であり、ここで、該単環式ヘテロシクロアルキレン及び二環式ヘテロシクロアルキレンは、任意に、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、$ＮＨ_2$、及びオキソからなる群から選択される最大３個の置換基で置換される。
【０１２２】
別の実施形態では、環Ａは、単環式ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、$ＮＨ_2$、及びオキソからなる群から選択される最大３個の置換基で置換される。
【０１２３】
別の実施形態では、環Ａは、二環式ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルキル、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、$Ｃ_1$－$Ｃ_6$ハロアルキル、フェニル、Ｏ

Ｈ、ＮＨ２、及びオキソからなる群から選択される最大３個の置換基で置換される。

【０１２４】

別の実施形態では、環Ａは、単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキエン（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｏａｌｋｙｅｎｅ）であり、ここで、該単環式ヘテロシクロアルキレン及び二環式ヘテロシクロアルキレンは、

【化４６】

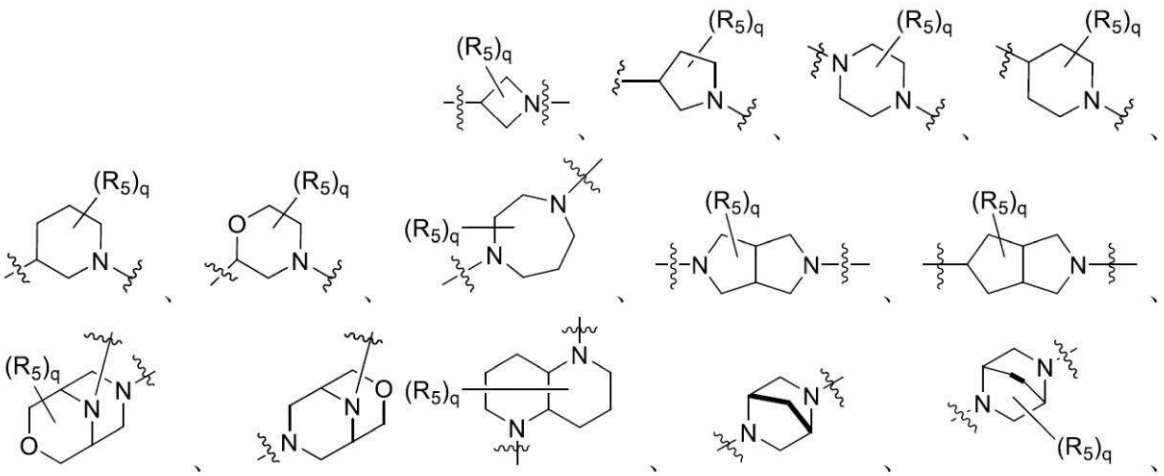


からなる群から選択され、ここで、Ｑ１は、Ｎであり、Ｑ２及びＱ３は、各々独立して、Ｃ、Ｎ、Ｓ、またはＯからなる群から選択され、ここで、該単環式ヘテロシクロアルキレン及び二環式ヘテロシクロアルキレンは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２Ｍｅ、－ＣＯ２Ｅｔ、及びオキソからなる群から選択される最大３個の置換基で置換されてもよい。

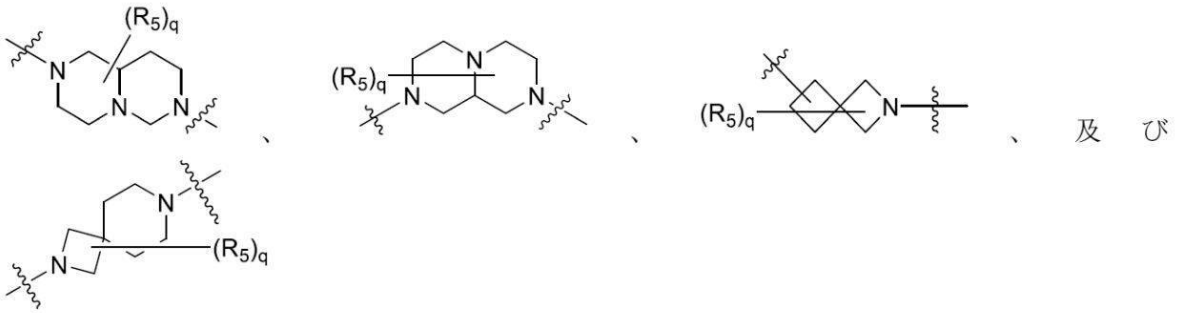
【０１２５】

別の実施形態では、環Ａは、

【化４７】



【化４８】

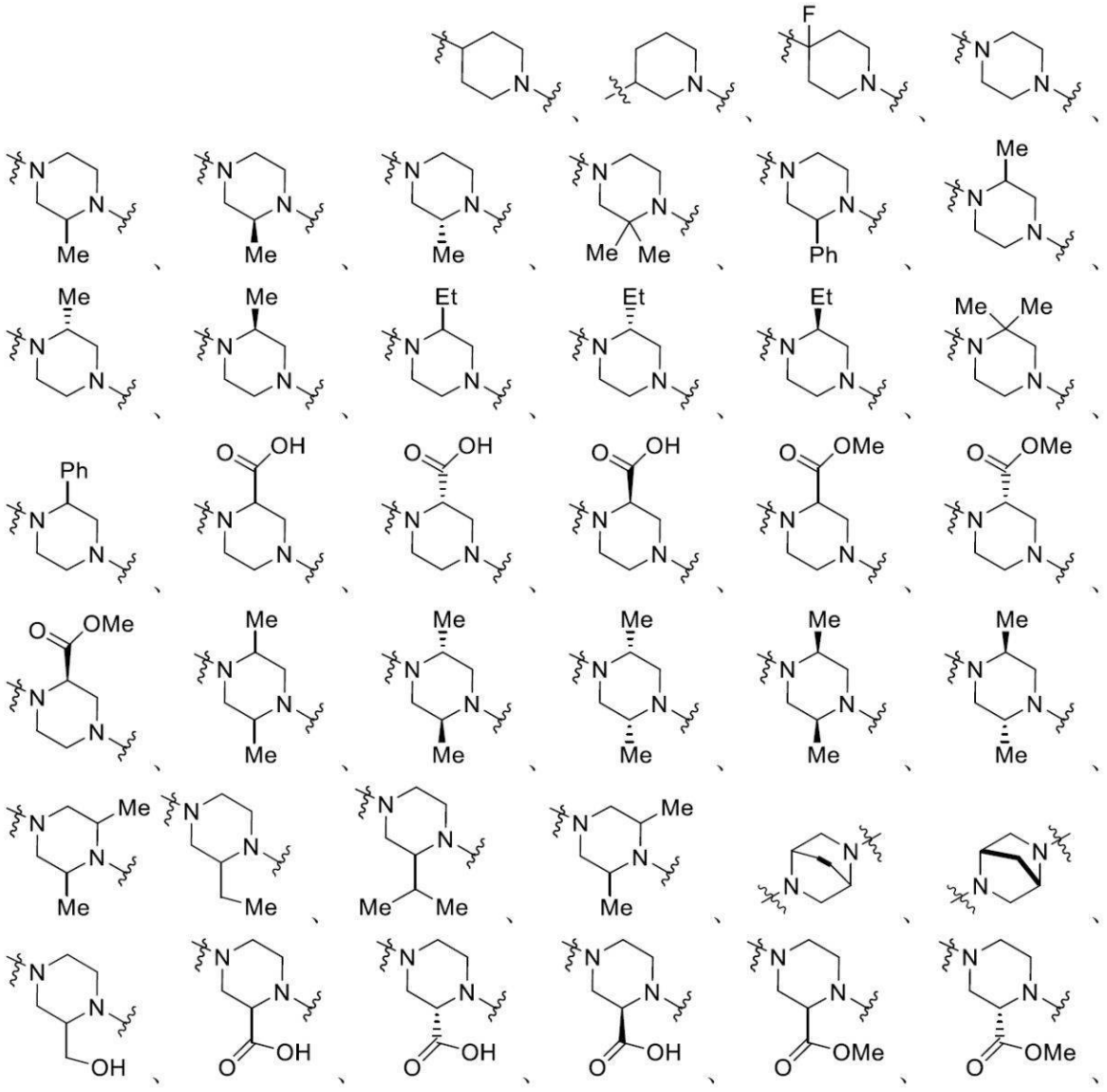


からなる群から選択され、ここで、各Ｒ５は、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、及びオキソからなる群から独立して選択され、ここで、ｑは、１、２、または３である。

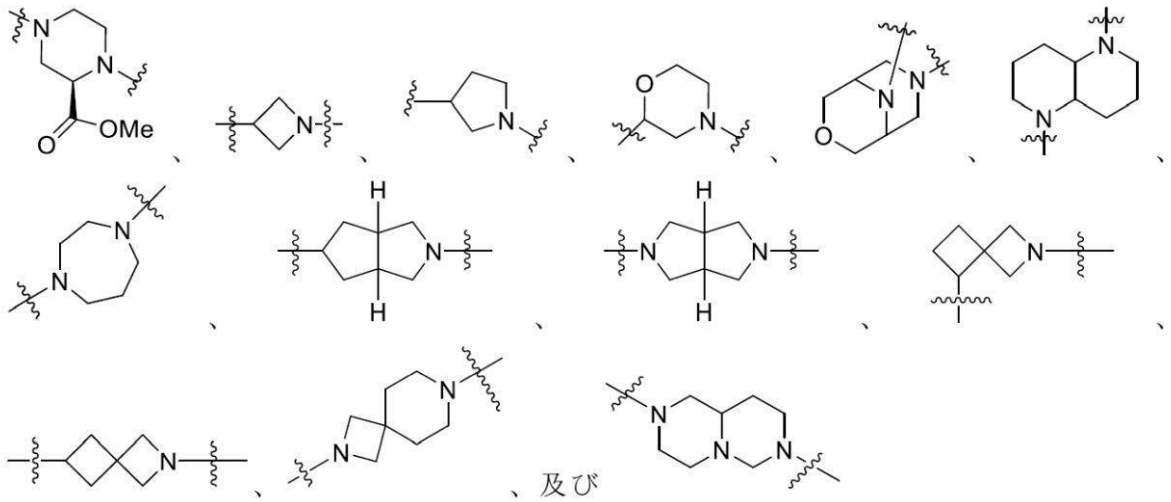
【０１２６】

別の実施形態では、環Ａは、

【化４９】



【化５０】



からなる群から選択される。

【０１２７】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、ＪのＣ１－Ｃ６アルキレン炭素の１つは、－（Ｃ＝Ｏ）－である。

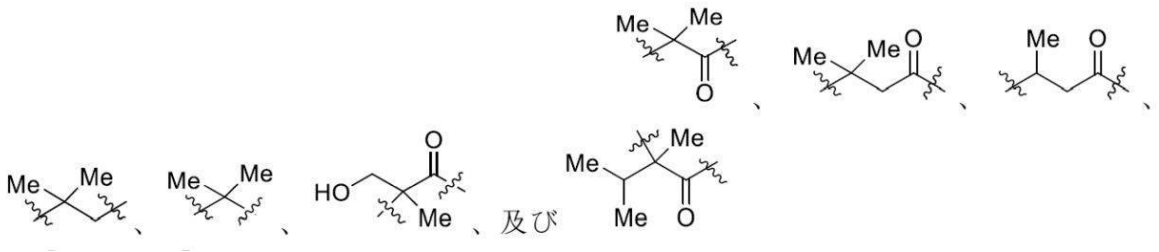
【０１２８】

別の実施形態では、Ｊは、任意に、－ＯＨで置換される。

【０１２９】

別の実施形態では、Ｊは、ＣＨ２、

【化５１】

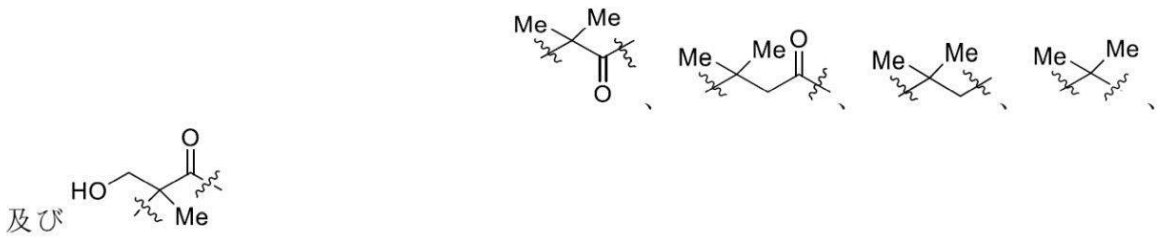


からなる群から選択される。

【０１３０】

別の実施形態では、Ｊは、ＣＨ２、

【化５２】

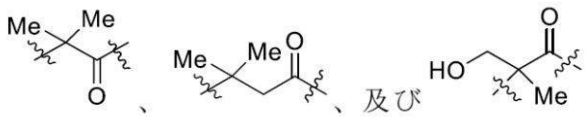


からなる群から選択される。

【０１３１】

別の実施形態では、Ｊは、ＣＨ２、

【化５３】

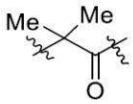


からなる群から選択される。

【０１３２】

別の実施形態では、Ｊは

【化５４】



である。

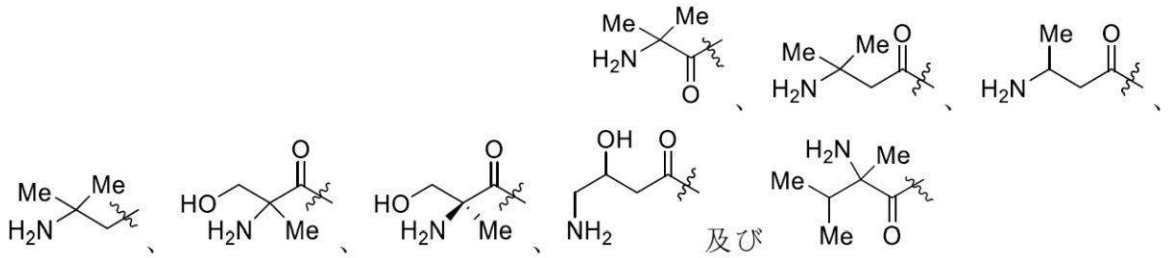
【０１３３】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、ＮＲｘＲｙは、ＮＨ２、ＮＨＭｅ、ＮＨＥｔ、ＮＨＰＧ、Ｎ（Ｍｅ）２、及びＮ（Ｅｔ）２からなる群から選択される。

【０１３４】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、（ＲｘＲｙ）ＮＪは、Ｈ２Ｎ－ＣＨ２－、

【化５５】

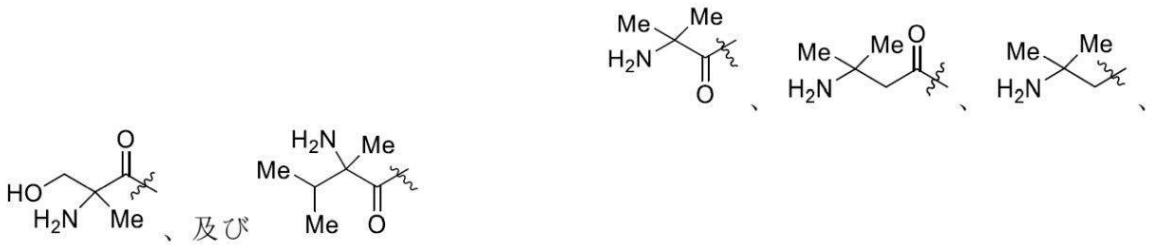


からなる群から選択される。

【０１３５】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、（ＲｘＲｙ）ＮＪは、Ｈ２Ｎ－ＣＨ２－、

【化５６】

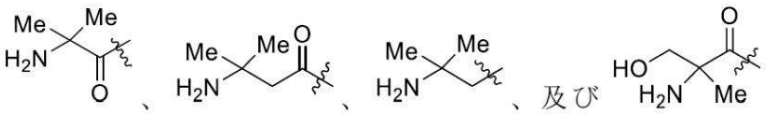


からなる群から選択される。

【０１３６】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、（ＲｘＲｙ）ＮＪは、Ｈ２Ｎ－ＣＨ２－、

【化５７】

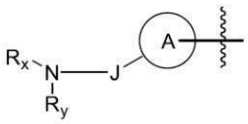


からなる群から選択される。

【０１３７】

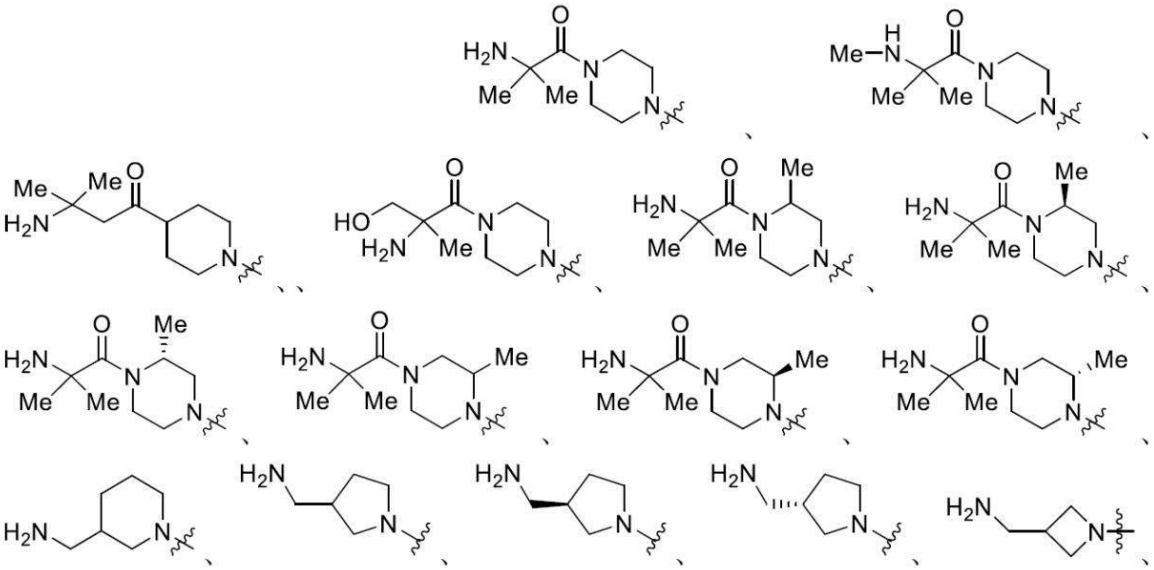
式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、

【化５８】

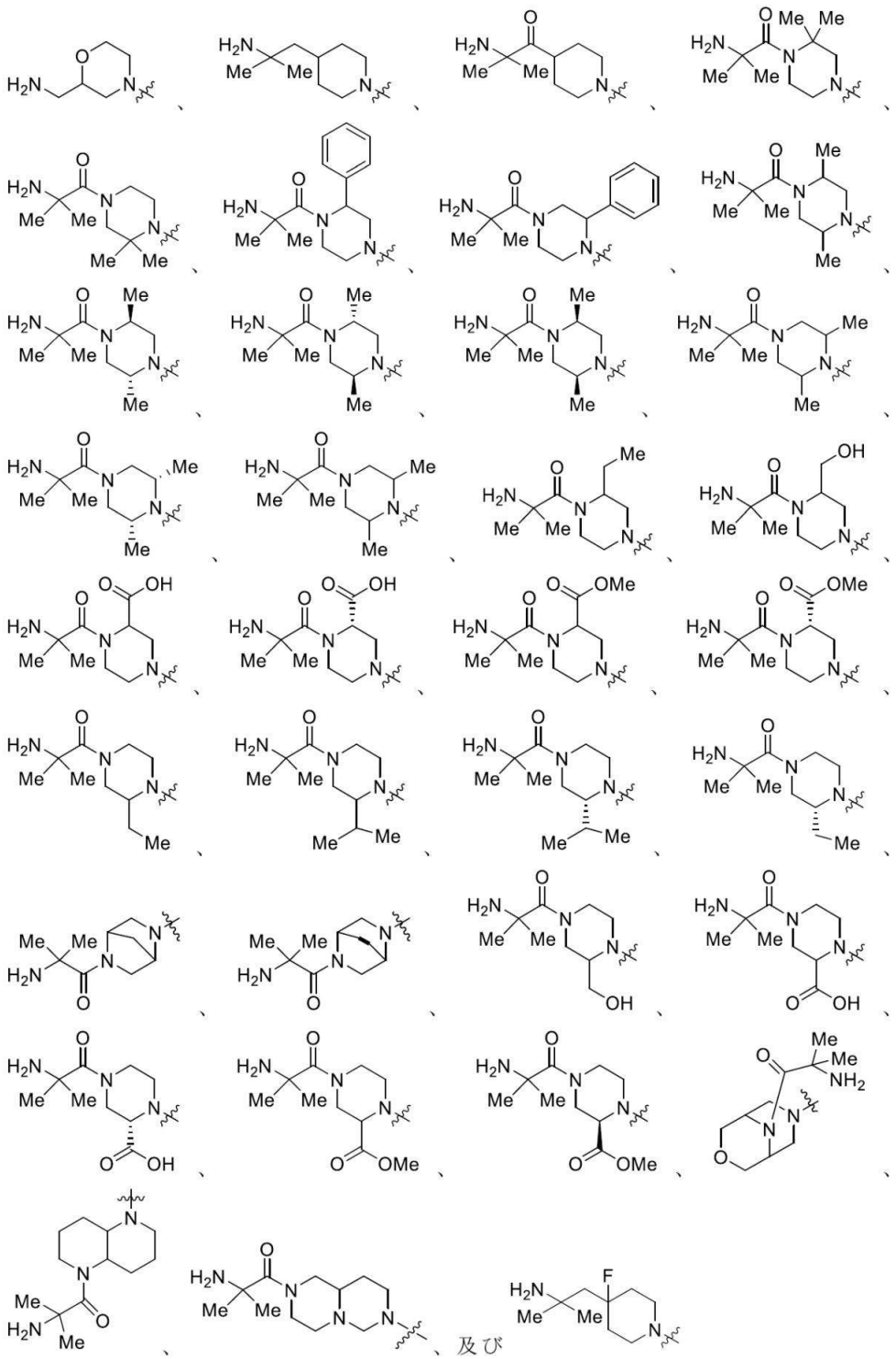


は、

【化５９】



【化６０】

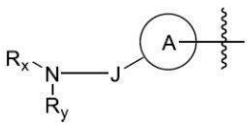


からなる群から選択される。

【０１３８】

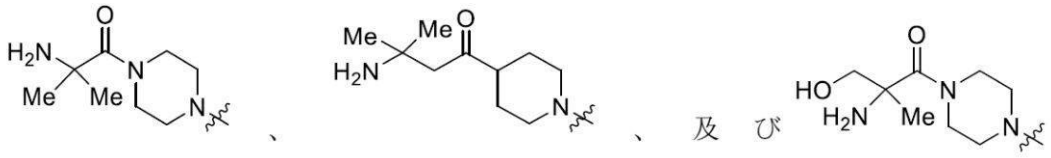
式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、

【化６１】



は、

【化６２】

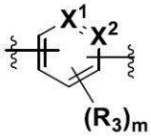


からなる群から選択される。

【０１３９】

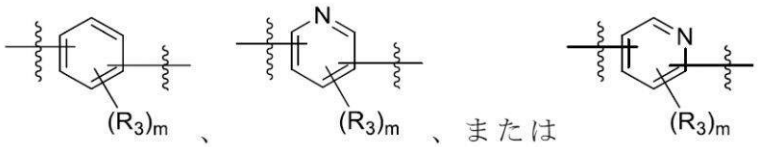
式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、

【化６３】



は、

【化６４】

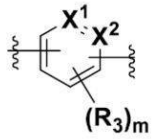


であり、ここで、各Ｒ４は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、ここで、ｍは、０、１、または２である。

【０１４０】

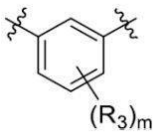
別の実施形態では、

【化６５】



は

【化６６】

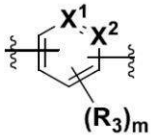


である。

【０１４１】

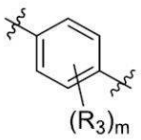
別の実施形態では、

【化６７】



は

【化６８】

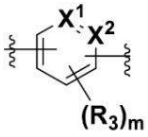


であり、ここで、各Ｒ３は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキルからなる群から選択され、ここで、ｍは、０、１、または２である。

【０１４２】

別の実施形態では、

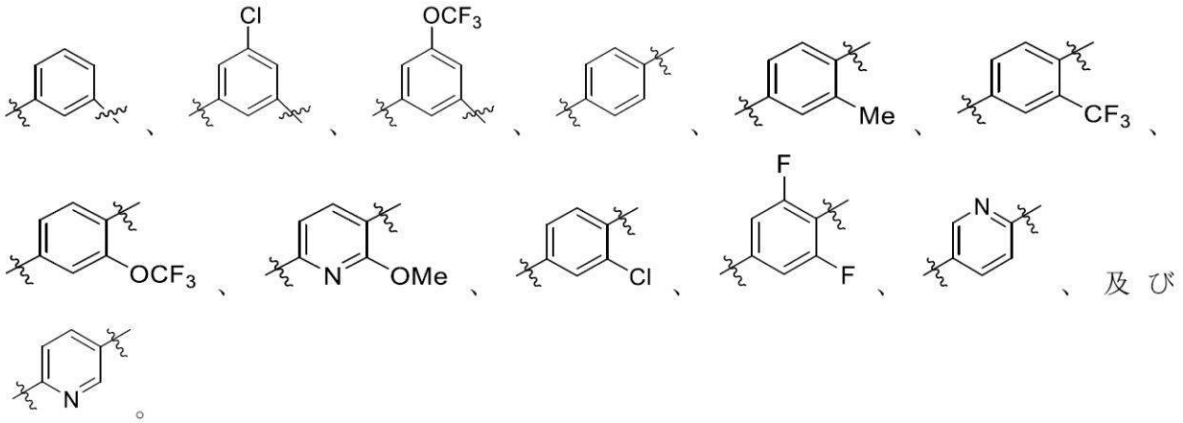
【化６９】



は、表７に示す部分のいずれかから選択される：

表７

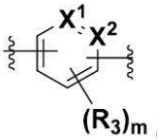
【表７】



【０１４３】

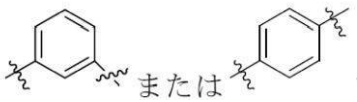
別の実施形態では、

【化７０】



は、

【化７１】



である。

【０１４４】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、ＹはＹ１であり、Ｙ１は－Ｃ（ＲｉＲｊ）－であり、ここで、Ｒｉ、及びＲｉ゛は、各々独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、これは、任意に、ハロ、またはヒドロキシで置

換されてもよく、Ｃ（ＲｉＲｊ）またはＣ（Ｒｉ’Ｒｊ’）は、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）、または（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられてもよい。

【０１４５】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、ＹはＹ１であり、Ｙ１はＣＲｉＲｉｉであり、これは、ＣＨ２、ＣＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｃ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＨ－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）及びＣＨＣＯＯＨからなる群から選択される。

【０１４６】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｙ１は、ＣＨ２、ＣＨ（ＣＨ３）、ＣＨ（ＣＯＯＥｔ）及びＣＨ（ＣＯＯＨ）からなる群から選択される。

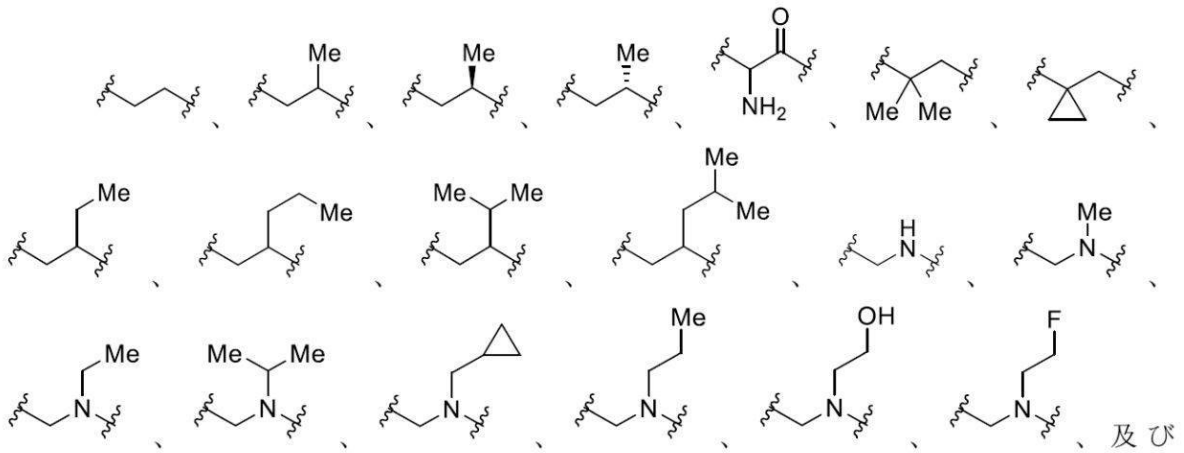
【０１４７】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、ＹはＹ２であり、Ｙ２は－Ｃ（ＲｉＲｊ）－Ｃ（Ｒｉ’Ｒｊ’）－であり、ここで、Ｒｉ、Ｒｊ、Ｒｉ’、Ｒｊ’は、各々独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、任意に、ＯＨまたはハロで置換され、ここで、Ｃ（ＲｉＲｊ）またはＣ（Ｒｉ’Ｒｊ’）は、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）、または（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられてもよい。

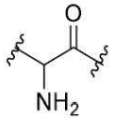
【０１４８】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｙ２は、

【化７２】



【化７３】

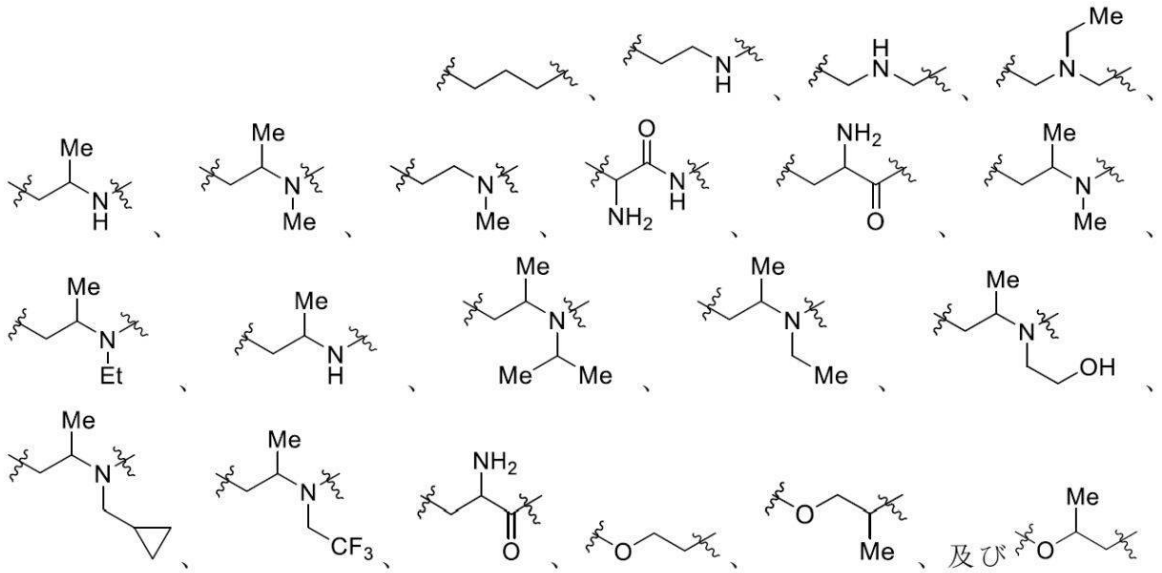


からなる群から選択される。

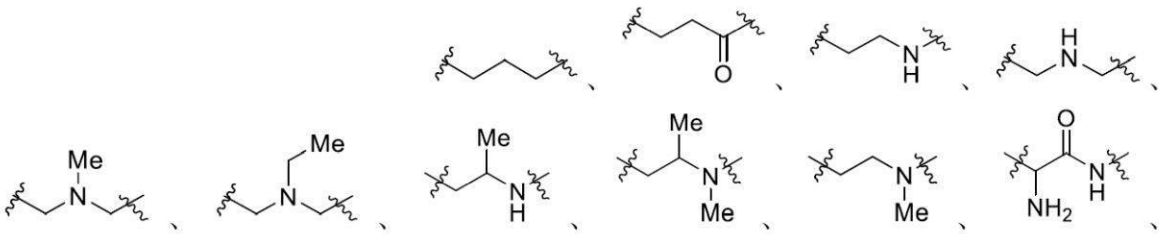
【０１４９】

別の実施形態では、ＹはＹ３であり、Ｙ３は、直鎖Ｃ３アルキレン、Ｃ３アルケニレン、またはＣ３アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、ここで、該Ｃ３アルキレン、Ｃ３アルケニレン、またはＣ３アルキニレンの１つまたは２つの炭素原子は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－シクロアルキル）、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－、－Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）－、－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－、または－（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられる。

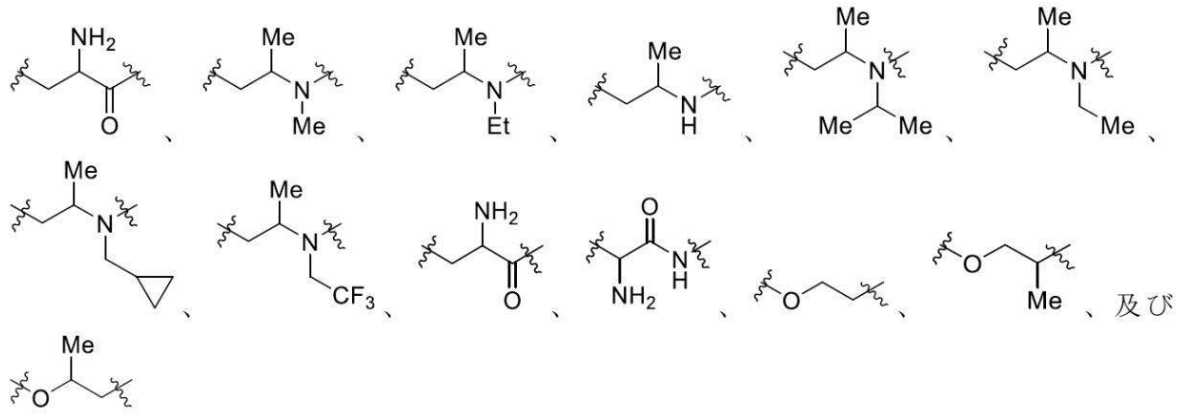
【０１５０】
別の実施形態では、Ｙ３は、Ｃ３アルキレン、またはＣ３アルケニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、ここで、該Ｃ３アルキレン、Ｃ３アルケニレンの１つまたは２つの炭素原子は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－シクロアルキル）、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－、－Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）－、－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－、または－（Ｃ＝Ｏ）－で置き換えられる。
【０１５１】
別の実施形態では、Ｙ３は、
【化７４】



からなる群から選択される。
【０１５２】
別の実施形態では、Ｙ３は、
【化７５】



【化７６】



からなる群から選択される。

【０１５３】

別の実施形態では、ＹはＹ４であり、Ｙ４は、直鎖Ｃ４アルキレン、Ｃ４アルケニレン、またはＣ４アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、ここで、該Ｃ４アルキレン、Ｃ４アルケニレン、またはＣ４アルキニレンの１つまたは２つの炭素原子は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－シクロアルキル）、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－、－Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）－、－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－、または－（Ｃ＝Ｏ）－で置き換えられる。

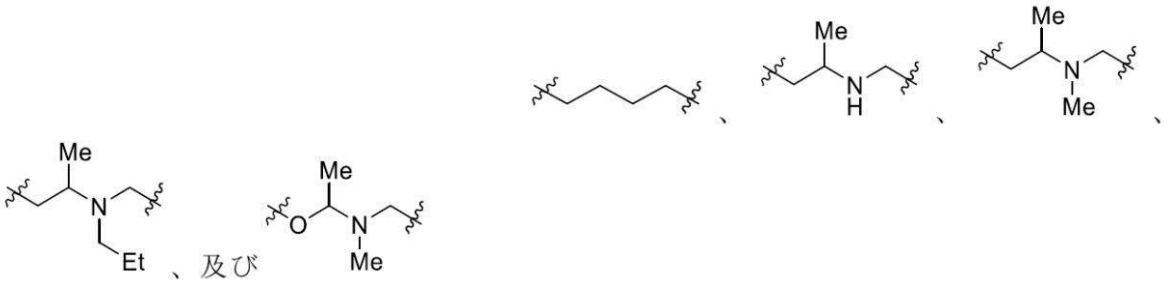
【０１５４】

別の実施形態では、Ｙ４は、Ｃ４アルキレン、またはＣ４アルケニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、ここで、該Ｃ３－Ｃ８アルキレン、Ｃ３－Ｃ８アルケニレンの１つまたは２つの炭素原子は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－シクロアルキル）、－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－、－Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）－、－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）－、または－（Ｃ＝Ｏ）－で置き換えられる。

【０１５５】

別の実施形態では、Ｙ４は、

【化７７】

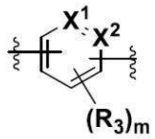


からなる群から選択される。

【０１５６】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、

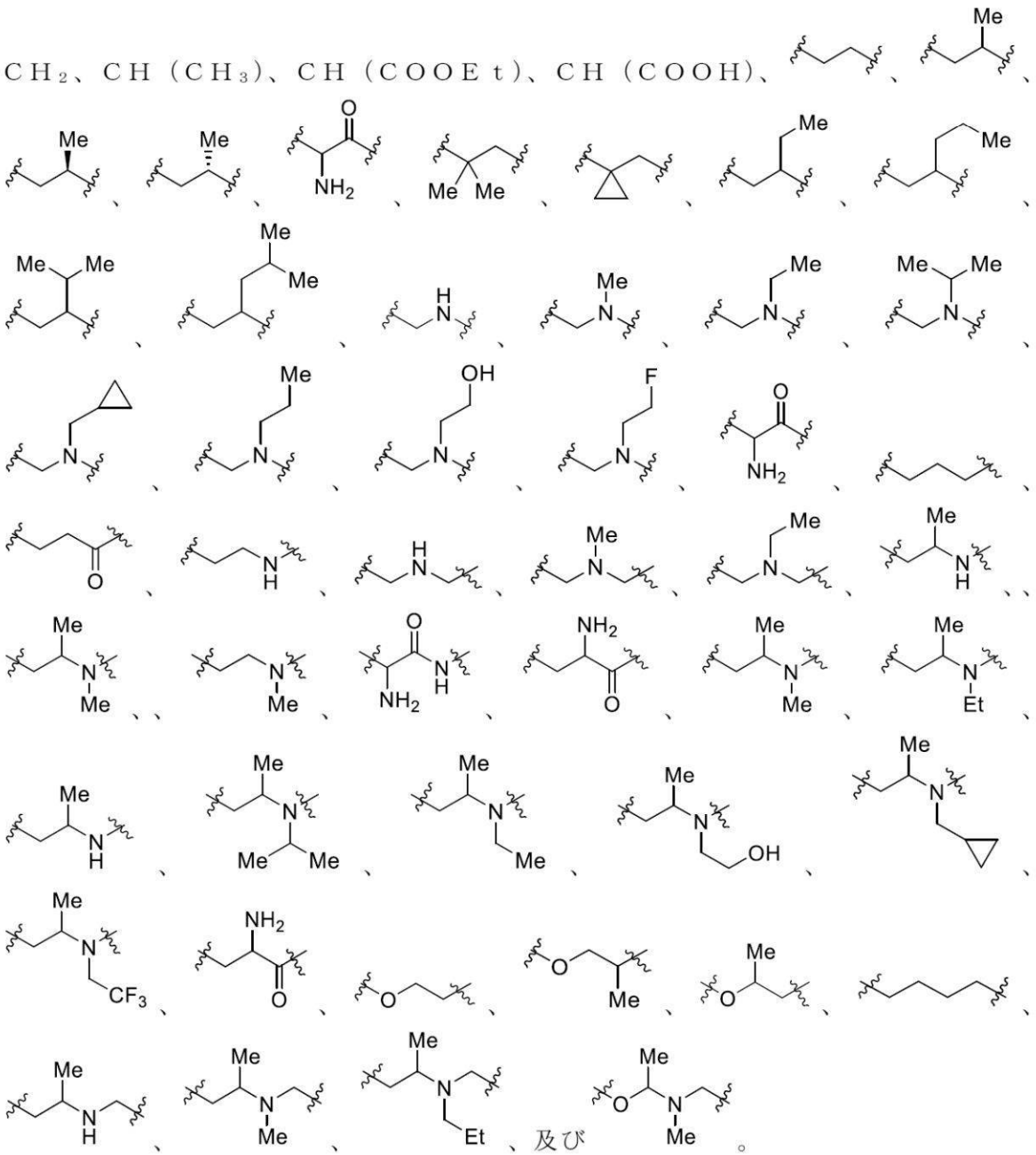
【化７８】



は、表７に示す部分のいずれかから選択され、Ｙは、表８に示す部分のいずれかから選択される：

表８

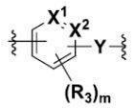
【表８】



【０１５７】

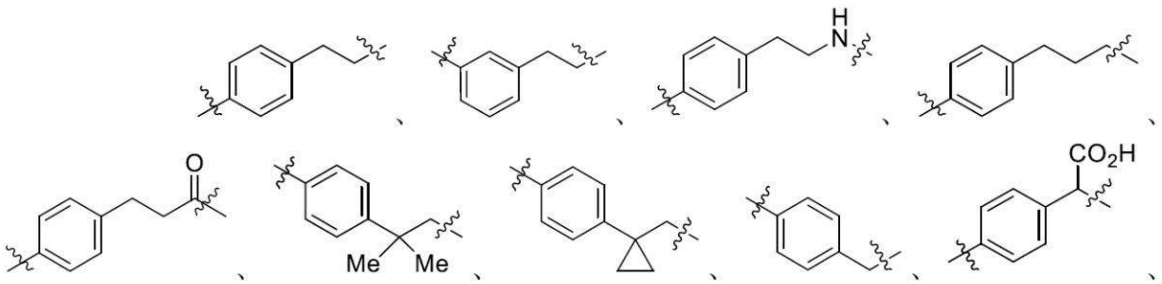
式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、

【化７９】

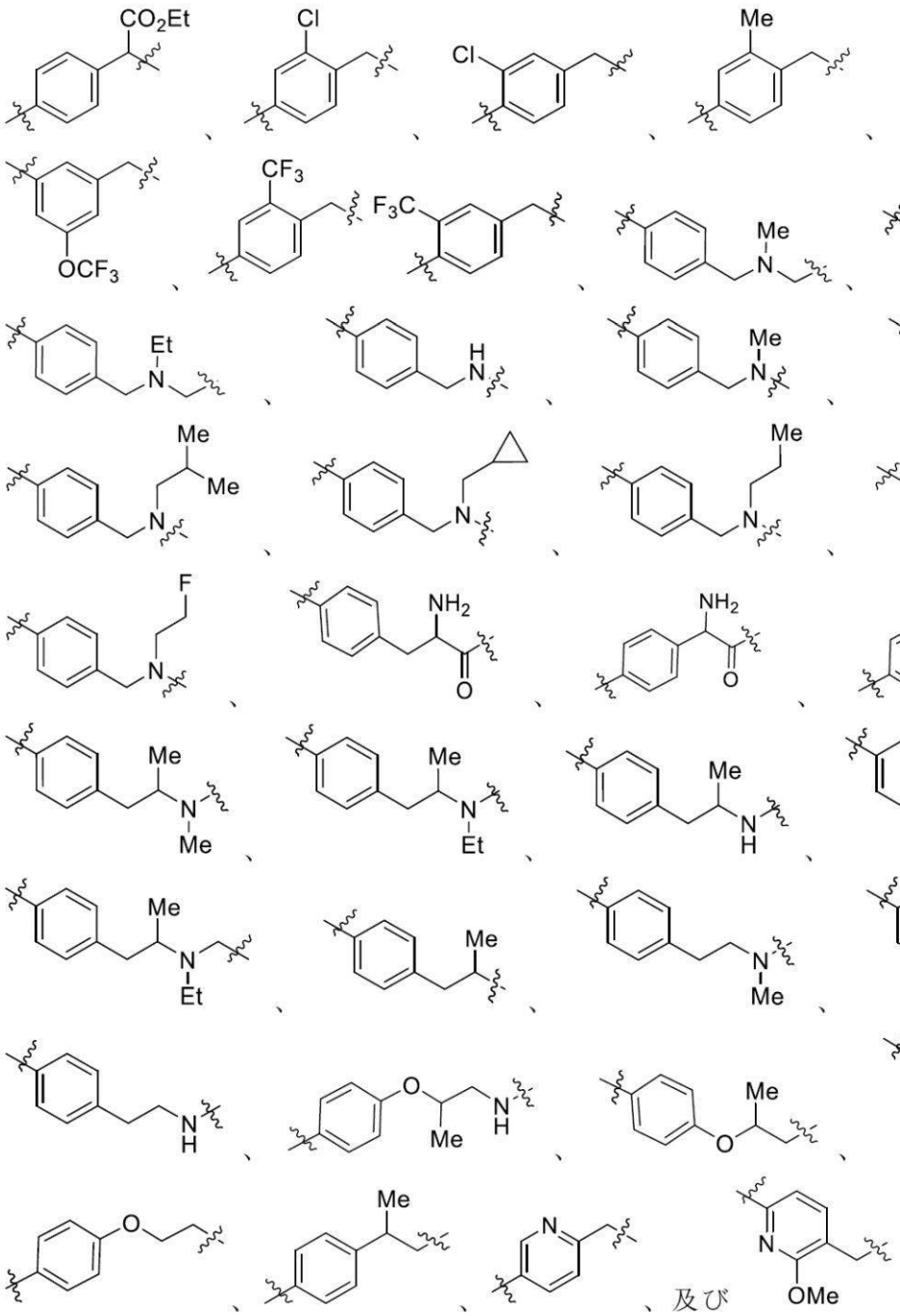


は、

【化８０】



【化８１】



からなる群から選択される。

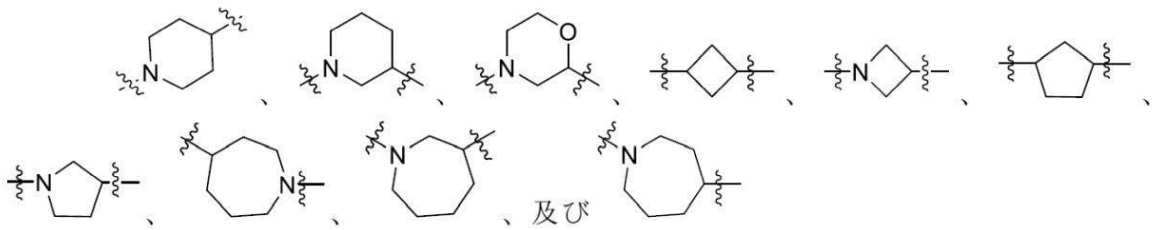
【０１５８】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、環Ｂは、４～７員の単環式シクロアルキレンまたは４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、これらのいずれかは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＯＮＨ２、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大３個の置換基で置換される。

【０１５９】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、環Ｂは、

【化８２】



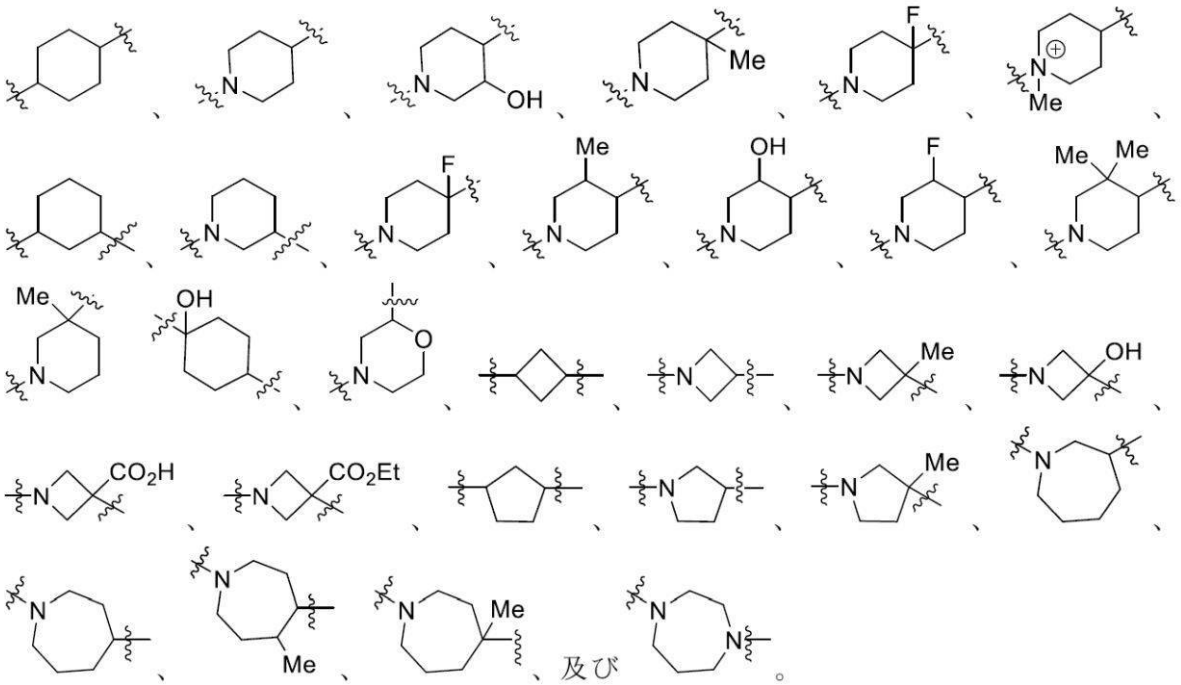
からなる群から選択され、これらのいずれかは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＯＮＨ２、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から選択される最大３個の置換基で置換される。

【０１６０】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、環Ｂは、表９に示す部分のいずれかから選択される：

表９

【表９】



【０１６１】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｌは存在しない。

【０１６２】

別の実施形態では、Ｌは、直鎖もしくは分岐Ｃ１－Ｃ６アルキレンであり、ここで、該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２個の炭素原子は、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（Ｃ１－６アルキル）で置き換えられてもよい。

【０１６３】

別の実施形態では、Ｌは－ＣＨ２－である。

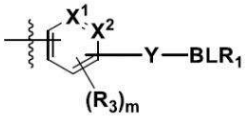
【０１６４】

別の実施形態では、Ｌは－ＣＨ（Ｍｅ）－である

【０１６５】

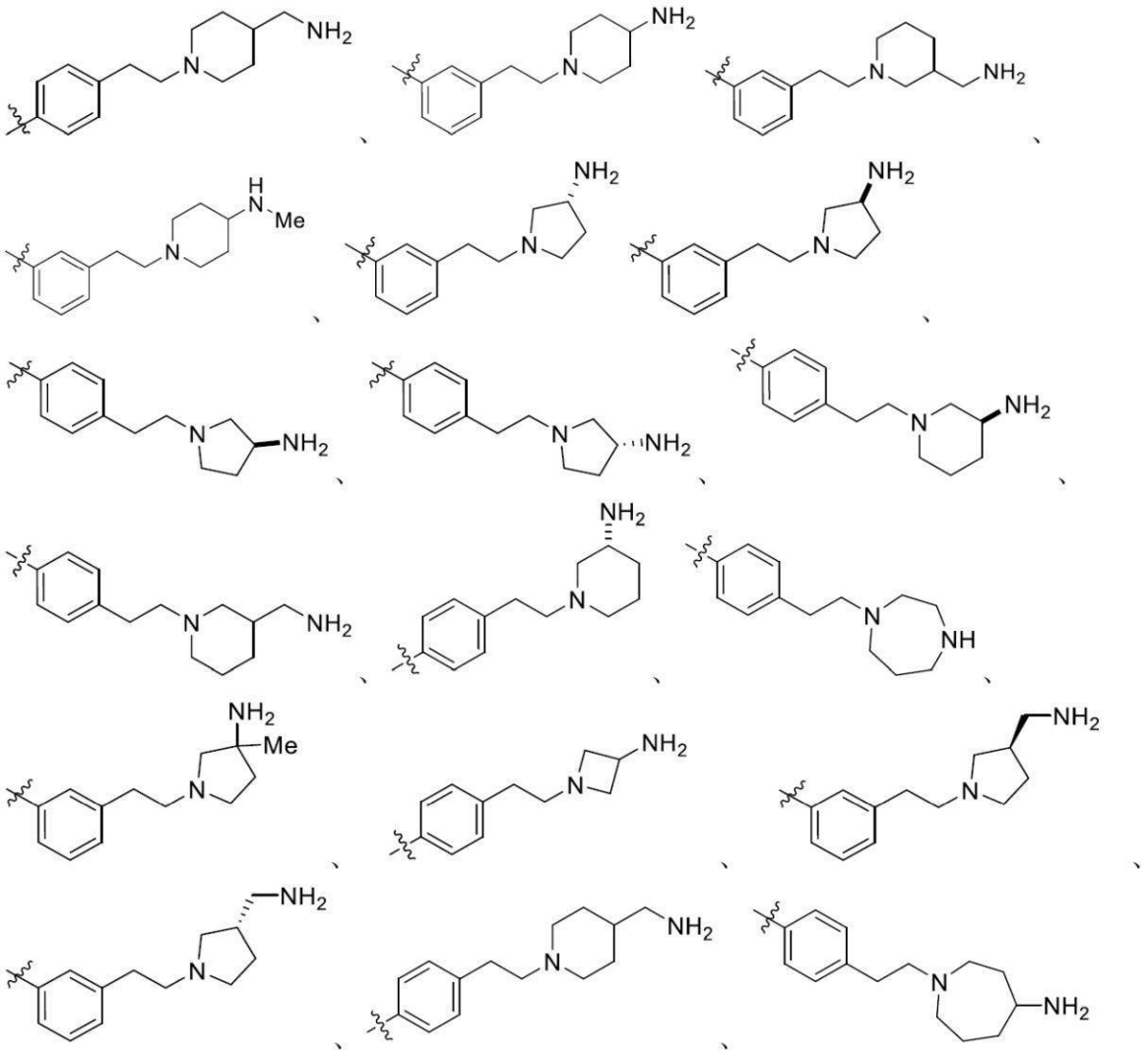
別の実施形態では、Ｌは－ＣＨ（Ｅｔ）－である。

【０１６６】
別の実施形態では、ＬはＣ＝Ｏである。
【０１６７】
式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｒ１は、Ｈ、フルオロ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）　ＮＨ（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）、または保護基である。
【０１６８】
式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｒ１は、Ｈ、Ｆ、ＣＦ３、Ｈ、ＮＨ２、ＮＨＣＨ３、ＮＨ－シクロプロピル、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＮＨ２、またはＮＨ（Ｃ＝Ｎ）ＮＨ２である。
【０１６９】
別の実施形態では、Ｒ１は、ＨまたはＮＨ２である。
【０１７０】
式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、
【化８３】

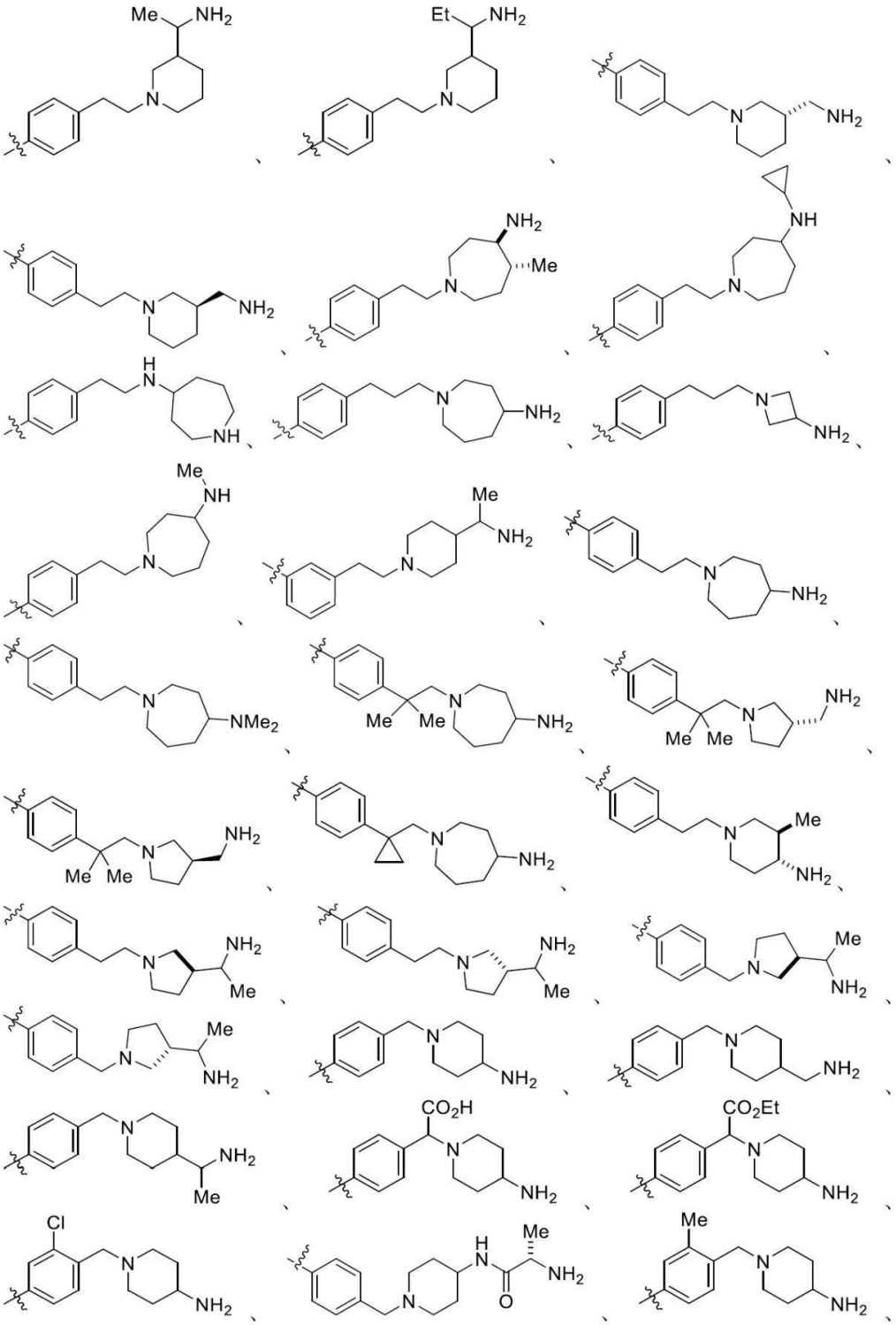


は、以下からなる群から選択される：

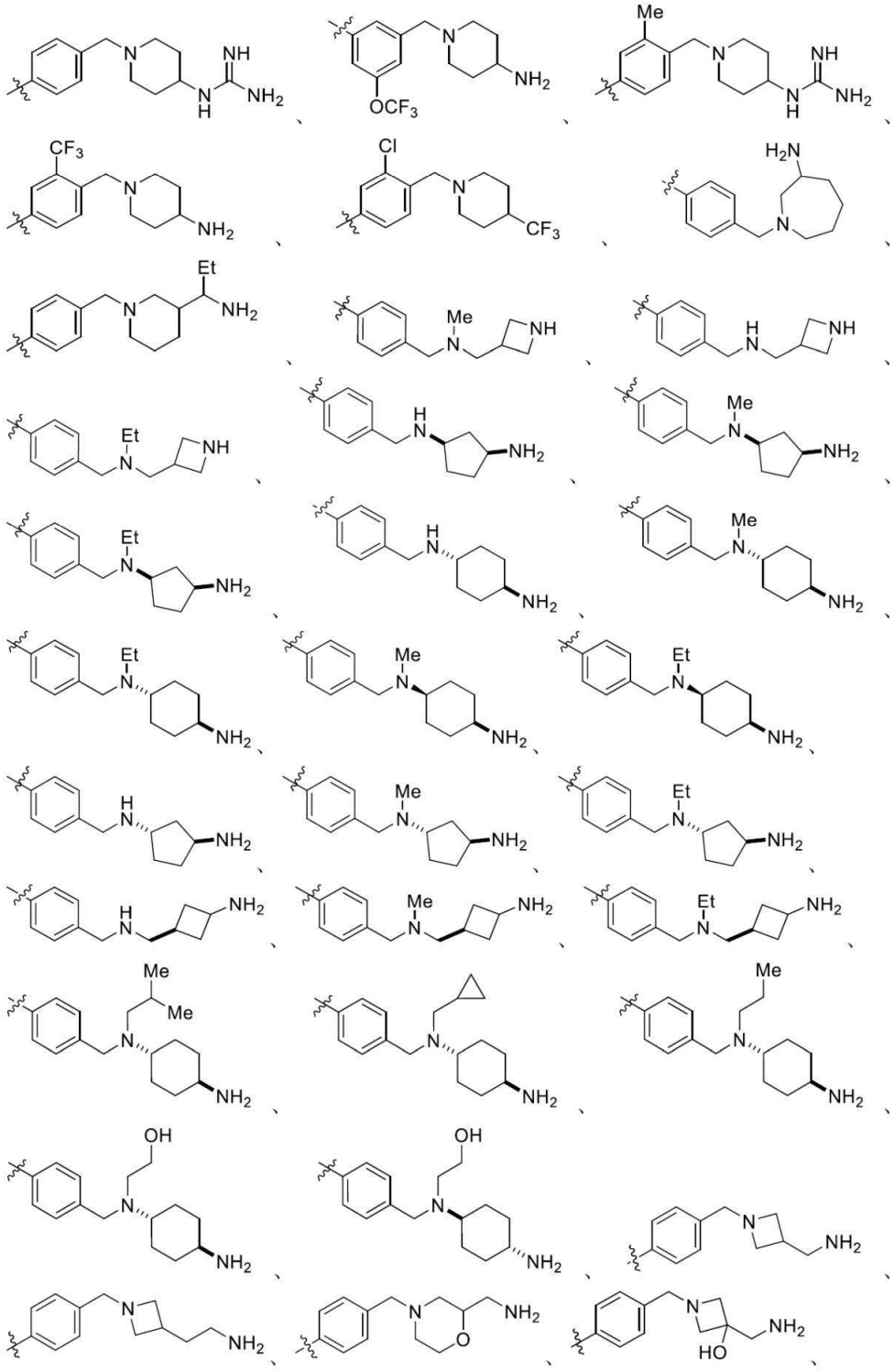
【化８４】



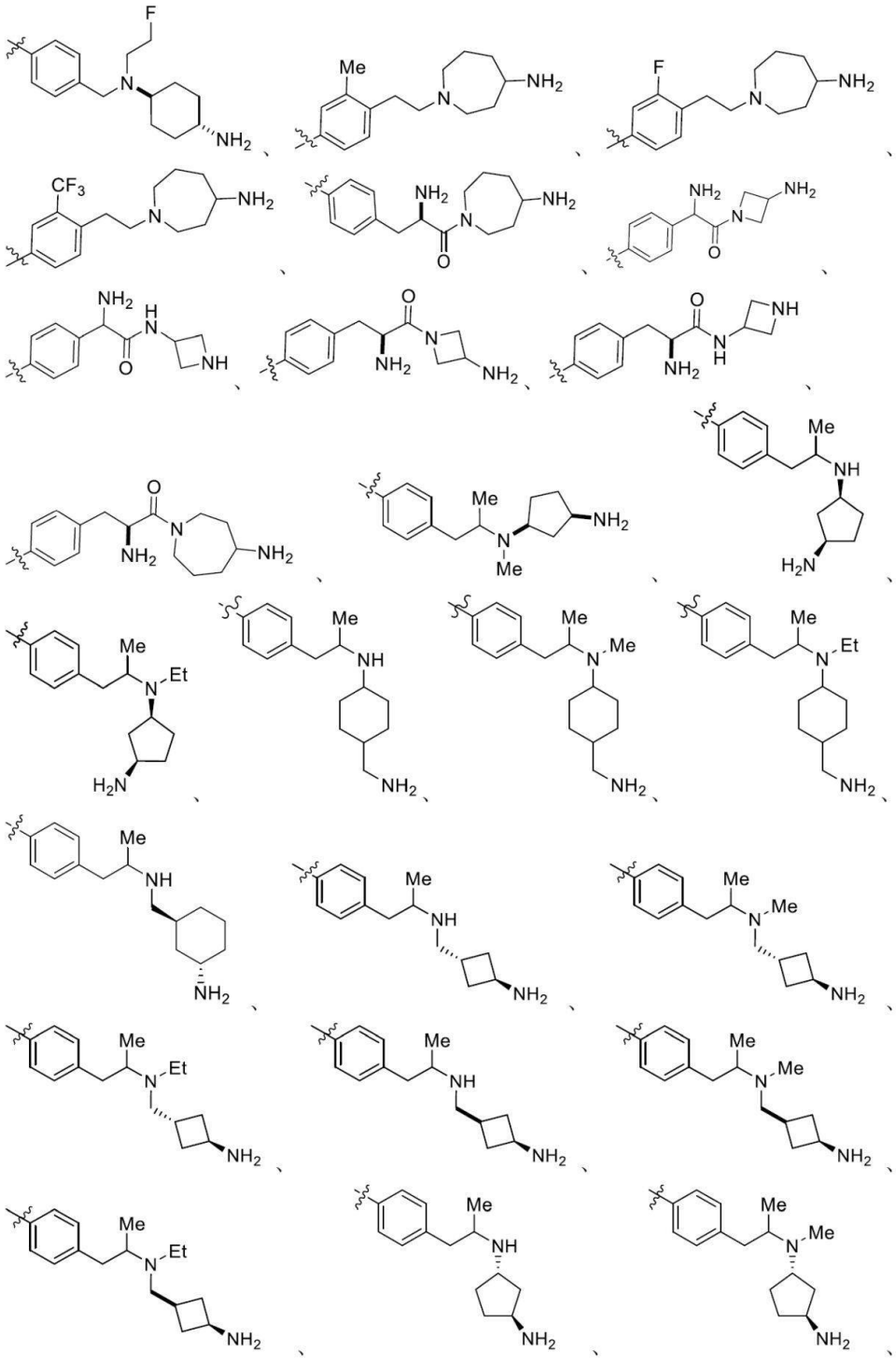
【化８５】



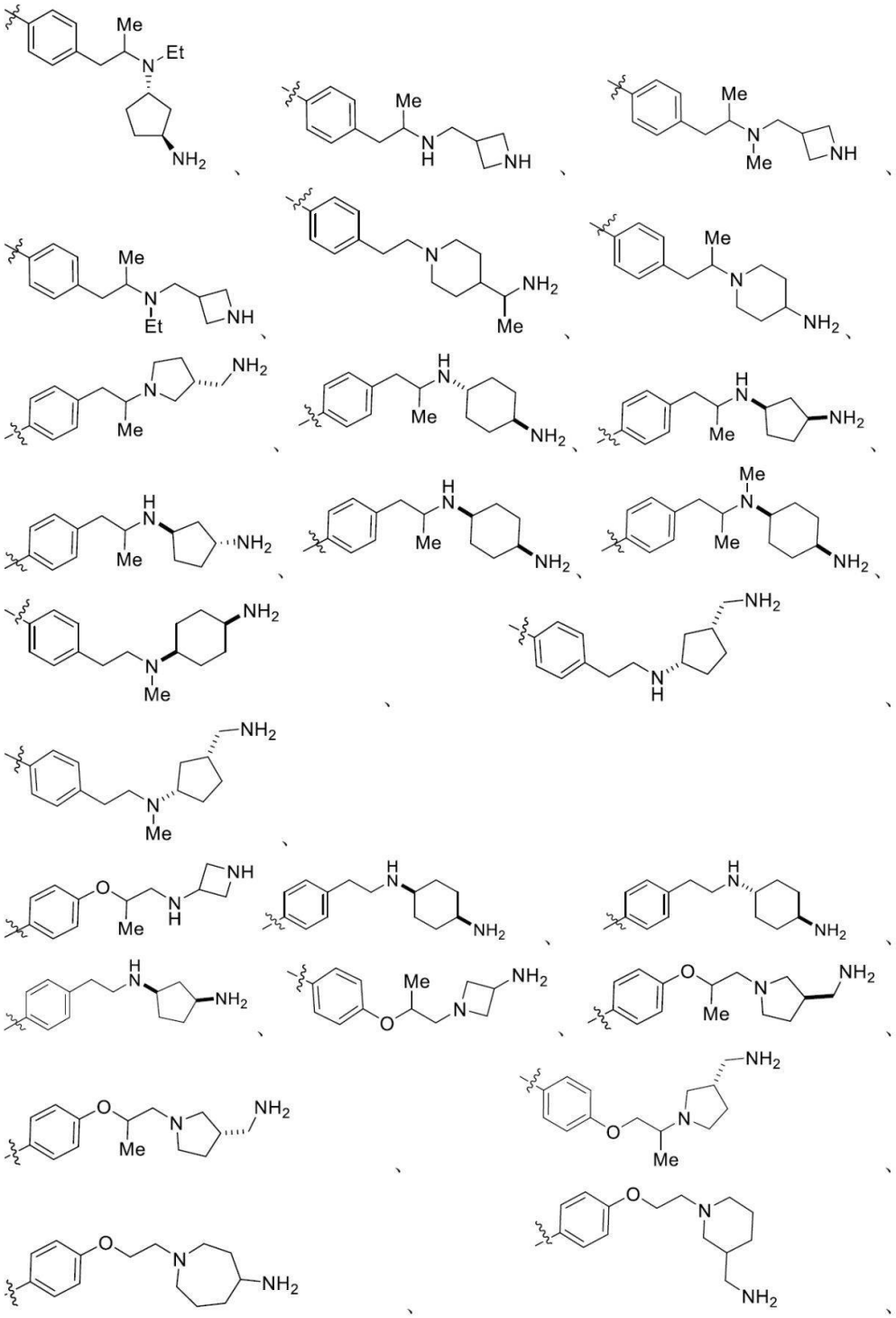
【化８６】



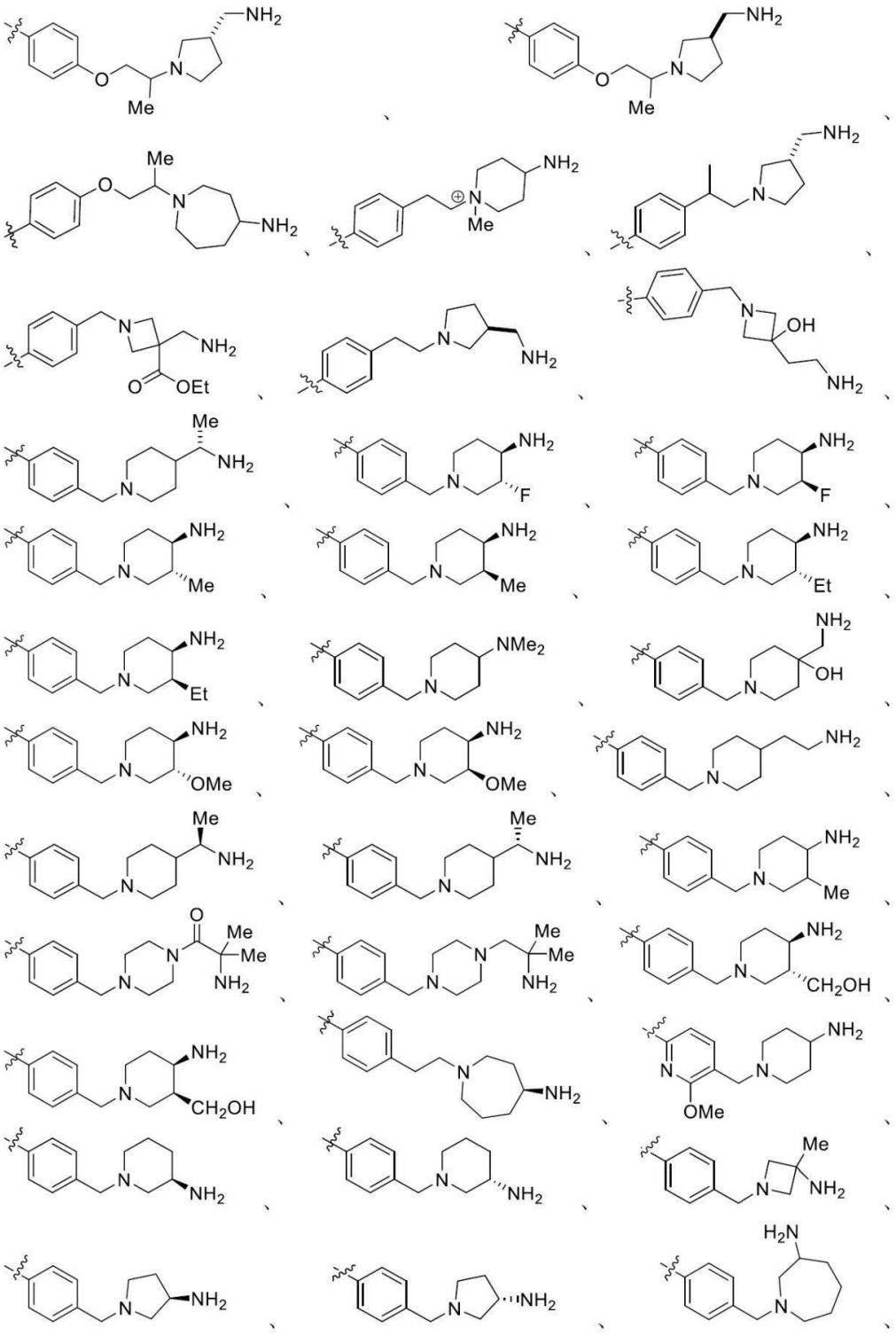
【化８７】



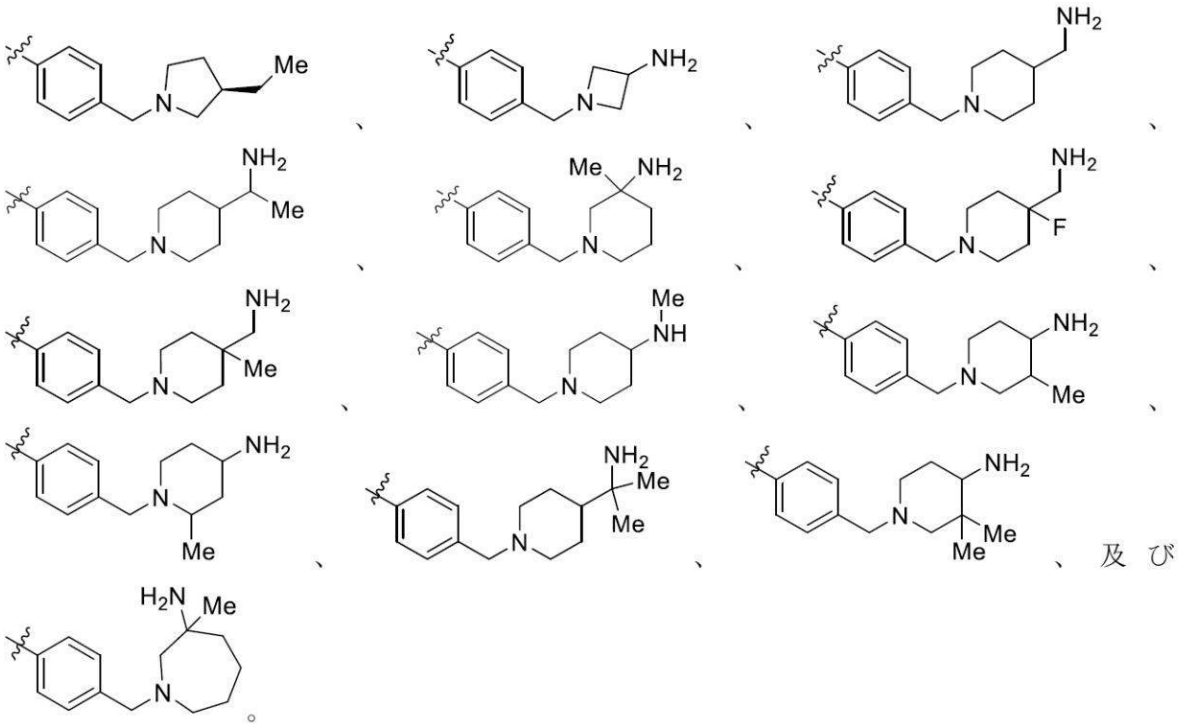
【化８８】



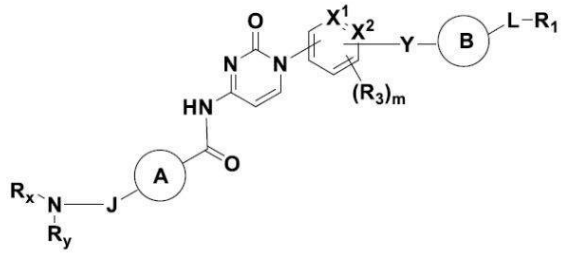
【化８９】



【化９０】



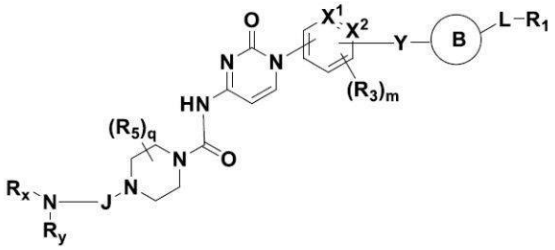
【０１７１】
式ＩもしくはＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｒ２及びＲ３は、各々独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシからなる群から選択され、ｍ及びｎは、各々独立して、０、１、または２である。
【０１７２】
別の実施形態では、Ｒ２及びＲ３は、各々独立して、ＣＨ３、Ｃｌ、Ｆ、ＯＣＨ３、ＣＨ３、及びＣＦ３からなる群から選択され、ｍ及びｎは、各々独立して、０または１である。
【０１７３】
別の実施形態では、式ＩまたはＩＩの化合物は、式ＩＩＡ－１の化合物：
【化９１】



ＩＩＡ－１

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、可変要素は、本明細書に記載される。
【０１７４】
別の実施形態では、式ＩまたはＩＩの化合物は、式ＩＩＡ－２の化合物：

【化９２】



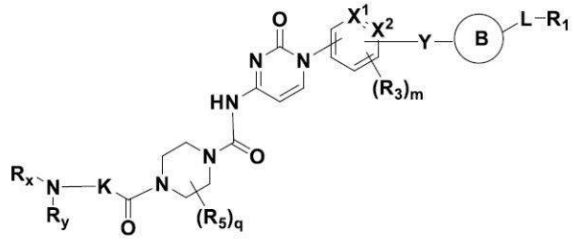
ＩＩＡ－２

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、可変要素は、本明細書に記載され、Ｒ５は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、及びオキソからなる群から選択され、ｑは、０、１、２、または３である。

【０１７５】

別の実施形態では、式ＩまたはＩＩの化合物は、式ＩＩＡ－３の化合物：

【化９３】



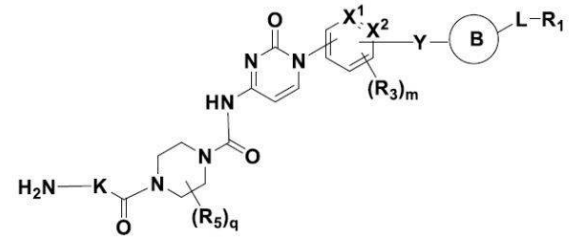
ＩＩＡ－３

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、可変要素は、本明細書に記載される。別の実施形態では、Ｋは、Ｃ１－Ｃ４アルキレンであり、任意に、ヒドロキシまたはアルコキシで置換される。

【０１７６】

別の実施形態では、式ＩまたはＩＩの化合物は、式ＩＩＡ－４の化合物：

【化９４】



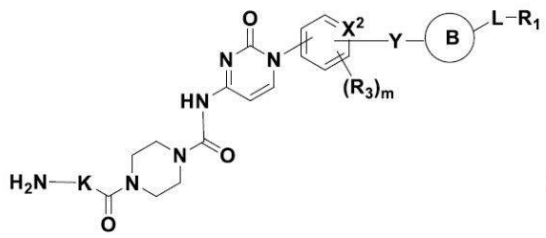
ＩＩＡ－４

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、可変要素は、本明細書に記載される。

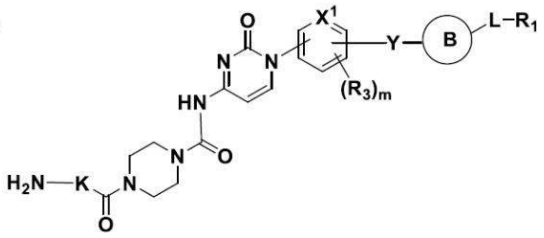
【０１７７】

別の実施形態では、式ＩまたはＩＩの化合物は、式ＩＩＡ－４ａもしくはＩＩＡ－４ｂの化合物：

【化９５】



ＩＩＡ－４ａ



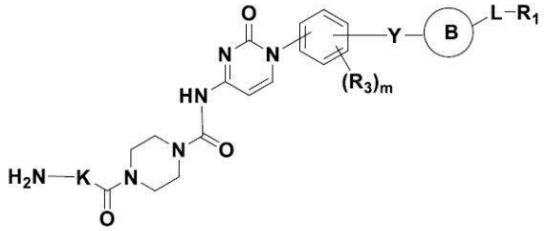
ＩＩＡ－４ｂ

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、可変要素は、本明細書に記載される。

【０１７８】

別の実施形態では、式ＩまたはＩＩの化合物は、式ＩＩＡ－５の化合物：

【化９６】



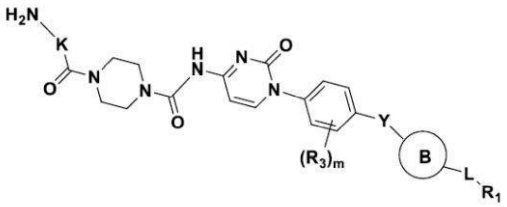
ＩＩＡ－５

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、可変要素は、本明細書に記載される。別の実施形態では、Ｒ３は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、及びＣ１－Ｃ６アルコキシからなる群から選択され、ｍは、０、１、または２である。

【０１７９】

別の実施形態では、式ＩまたはＩＩの化合物は、式ＩＩＡ－６の化合物：

【化９７】



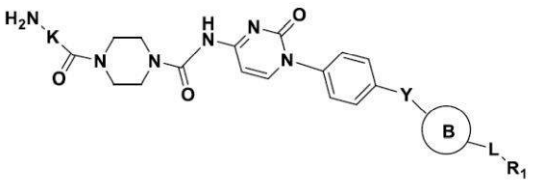
ＩＩＡ－６

またはその医薬的に許容される塩である。

【０１８０】

別の実施形態では、式ＩまたはＩＩの化合物は、式ＩＩＡ－７の化合物：

【化９８】



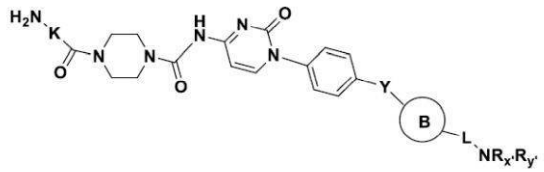
ＩＩＡ－７

またはその医薬的に許容される塩である。

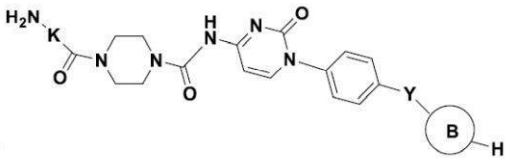
【０１８１】

別の実施形態では、式ＩまたはＩＩの化合物は、式ＩＩＡ－８ａもしくはＩＩＡ－８ｂの化合物：

【化９９】



ＩＩＡ－８



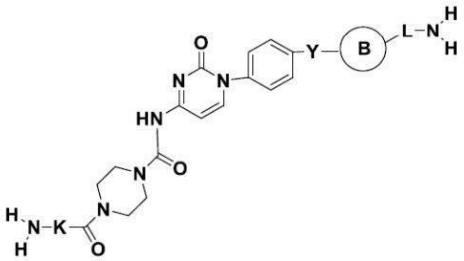
ＩＩＡ－８ｂ

またはその医薬的に許容される塩である。

【０１８２】

別の実施形態では、式ＩまたはＩＩの化合物は、式ＩＩＡ－９の化合物：

【化１００】



ＩＩＡ－９

またはその医薬的に許容される塩である。

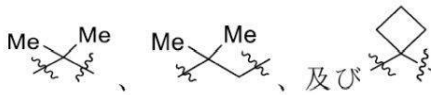
【０１８３】

式ＩＩＡ－９の化合物またはその医薬的に許容される塩の実施形態では、環Ｂは、表９に示す部分のいずれかから選択される。

【０１８４】

式ＩＩＡ－３～ＩＩＡ－９の化合物またはその医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｋは、

【化１０１】



からなる群から選択される。

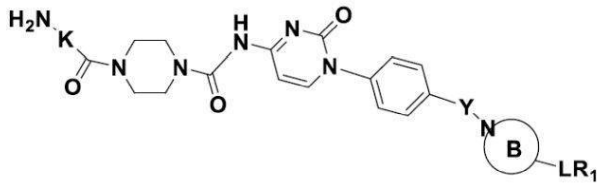
【０１８５】

化合物ＩＩＡ－１～ＩＩＡ－９の別の実施形態では、Ｙは、表８に示す部分のいずれかから選択される。

【０１８６】

別の実施形態では、式ＩまたはＩＩの化合物は、式ＩＩＡ－１０の化合物：

【化１０２】



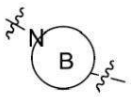
ＩＩＡ－１０

またはその医薬的に許容される塩である。

【０１８７】

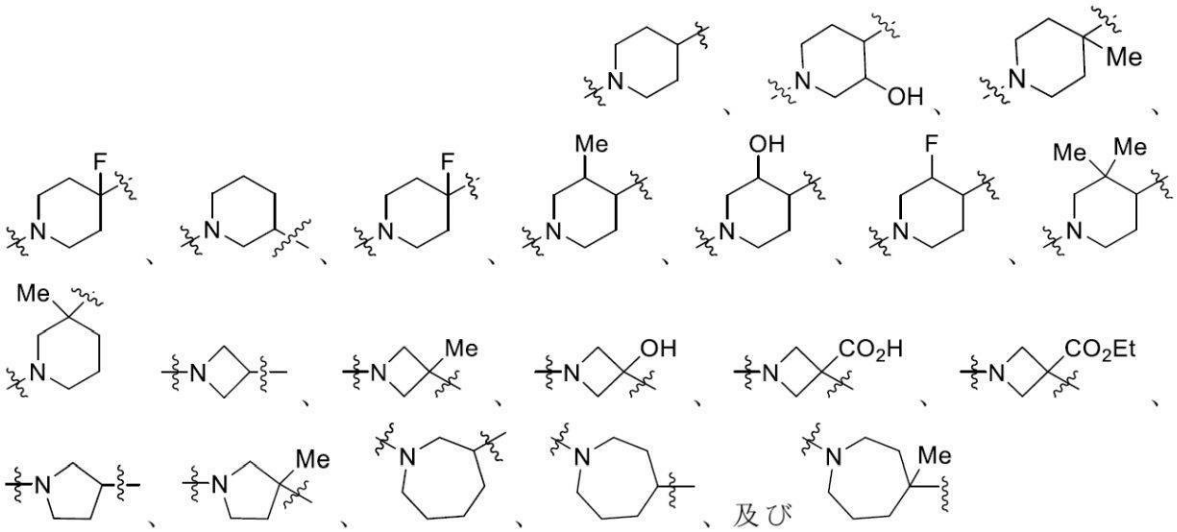
別の実施形態では、

【化１０３】



は、

【化１０４】

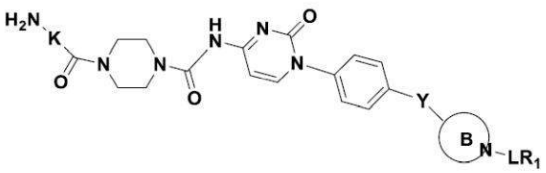


からなる群から選択される。

【０１８８】

別の実施形態では、式ＩまたはＩＩの化合物は、式ＩＩＡ－１１の化合物：

【化１０５】



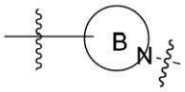
ＩＩＡ－１１

またはその医薬的に許容される塩である。

【０１８９】

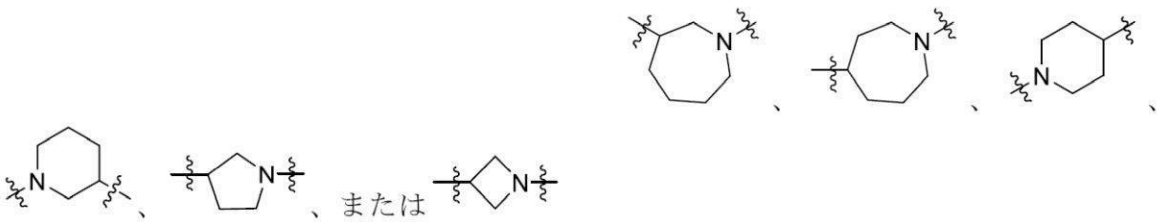
別の実施形態では、

【化１０６】

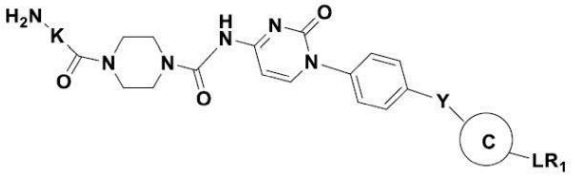


は、

【化１０７】

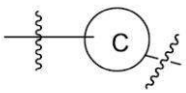


である。
【０１９０】
別の実施形態では、式ＩまたはＩＩの化合物は、式ＩＩＡ－１２の化合物：
【化１０８】

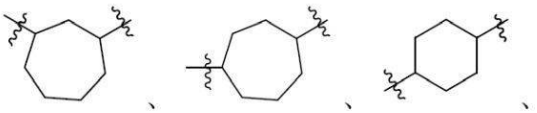


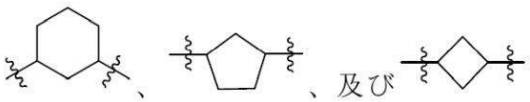
ＩＩＡ－１２

またはその医薬的に許容される塩であり、式中、環Ｃは、任意に置換されるＣ３－Ｃ７シクロアルキレンである。
【０１９１】
別の実施形態では、
【化１０９】

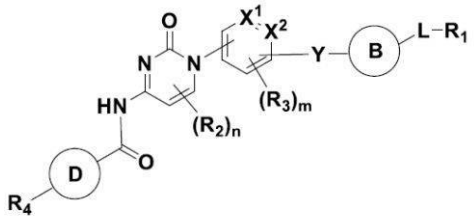


は、
【化１１０】





からなる群から選択される。
【０１９２】
別の態様では、本開示は、式ＩＩＩの化合物：
【化１１１】



ＩＩＩ

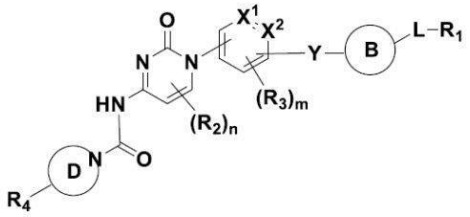
またはその医薬的に許容される塩を提供する。式中、
Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｘ１、Ｘ２、Ｙ、環Ｂ、Ｌ、ｍ、及びｎは、本明細書で定義されるものと同じであり、
環Ｄは、単環式ヘテロシクロアルキレンまたは二環式ヘテロシクロアルキレンであり、ここで、該二環式ヘテロシクロアルキレン及び二環式ヘテロシクロアルキレンは、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、－ＣＯＯＮＨ２、及びオキソからなる群から選択される最大３個の置換基で置換され、

Ｒ４は、ＨまたはＮＲｘ”Ｒｙ”であり、ここで、Ｒｘ”及びＲｙ”は、各々独立して、ＨまたはC_1－C_6アルキルである。

【０１９３】

１つの実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、式ＩＩＩＡの化合物：

【化１１２】



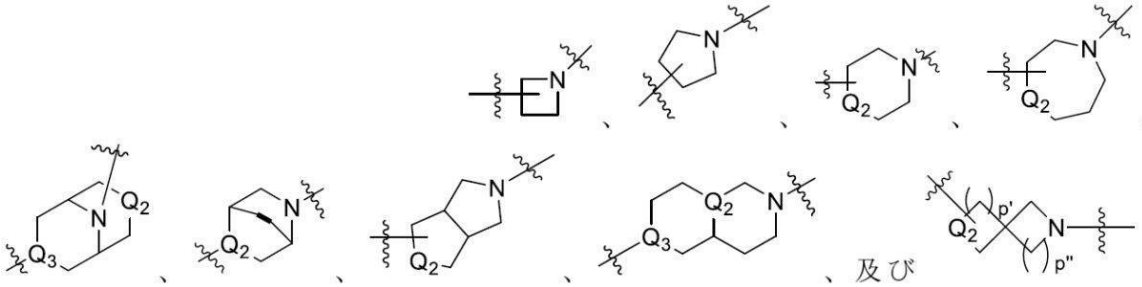
ＩＩＩＡ

またはその医薬的に許容される塩である。

【０１９４】

別の実施形態では、環Ｄは、

【化１１３】

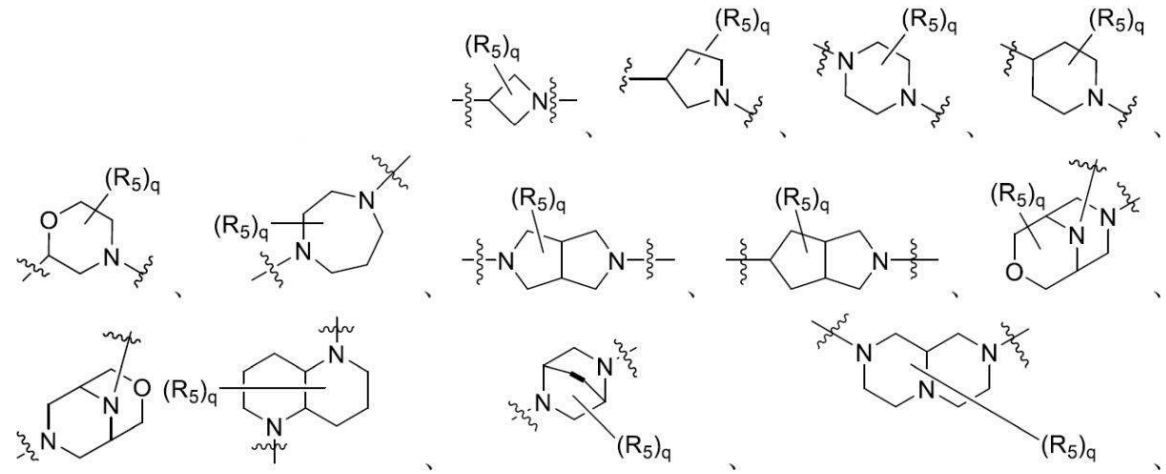


からなる群から選択され、ここで、ｐ’及びｐ”は、各々独立して、０、１、２、３、４、または５であり、Q_1はＮであり、Q_2及びQ_3は、独立して、Ｃ、Ｎ、Ｓ、またはＯからなる群から選択され、ここで、該単環式ヘテロシクロアルキレン及び二環式ヘテロシクロアルキレンは、任意に、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロ、ＣＮ、C_1－C_6ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、NH_2、－CO_2H、－CO_2Me、－CO_2Et、及びオキソからなる群から選択される最大３個の置換基で置換されてもよい。

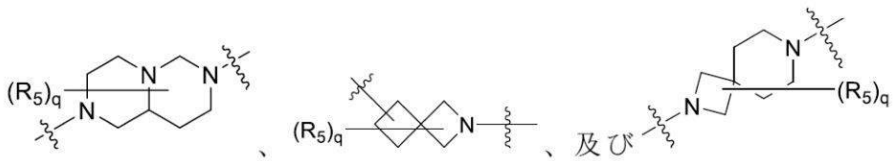
【０１９５】

別の実施形態では、環Ｄは、

【化１１４】



【化１１５】

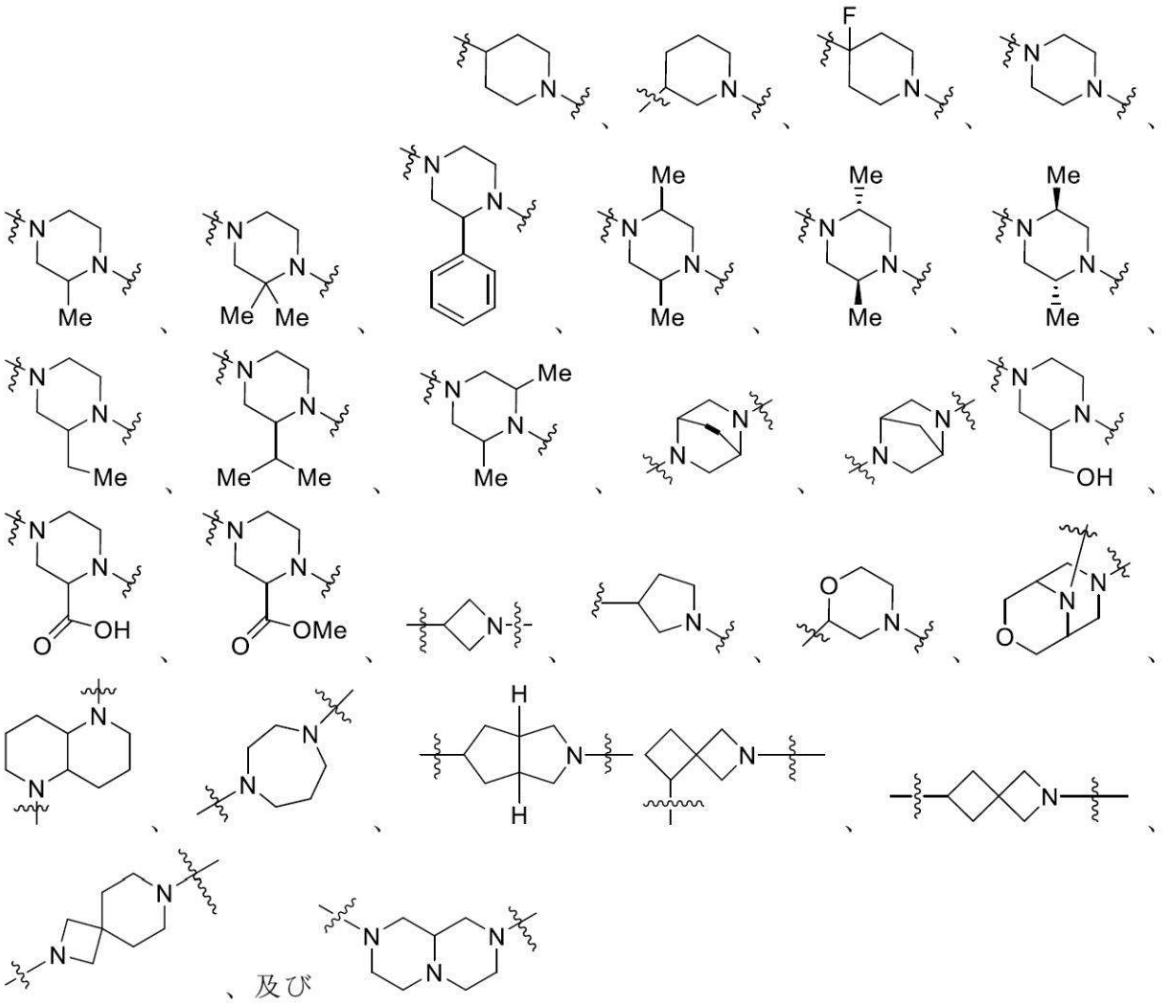


からなる群から選択され、ここで、各Ｒ５は、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、及びオキソからなる群から選択され、ここで、ｑは、１、２、または３である。

【０１９６】

別の実施形態では、環Ｄは、

【化１１６】



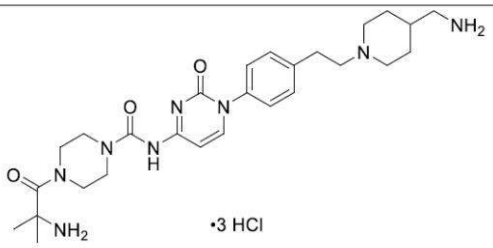
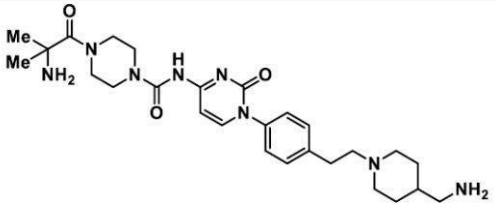
からなる群から選択される。

【０１９７】

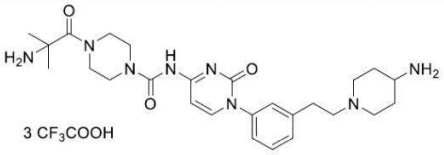
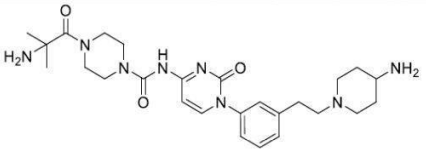
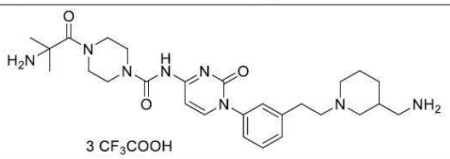
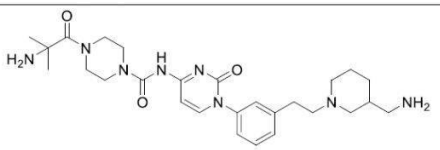
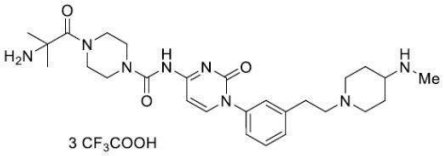
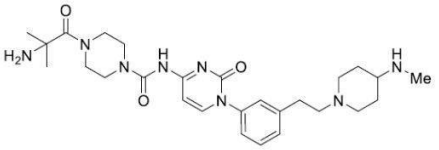
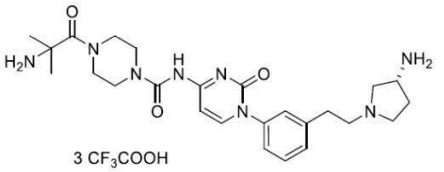
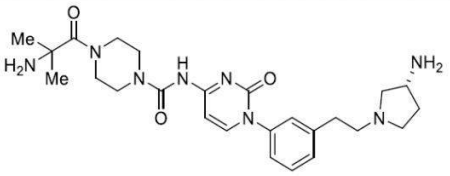
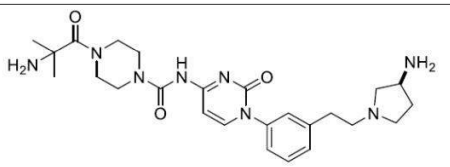
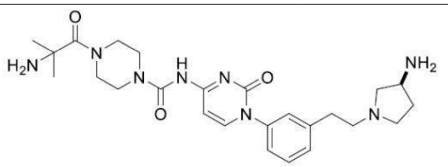
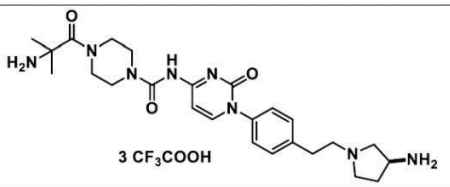
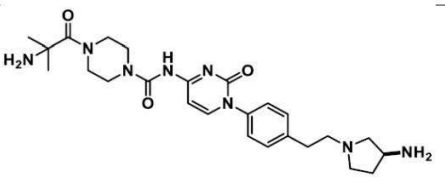
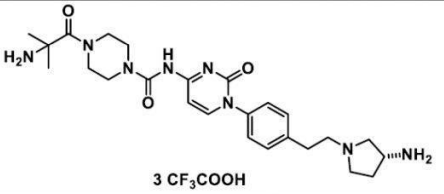
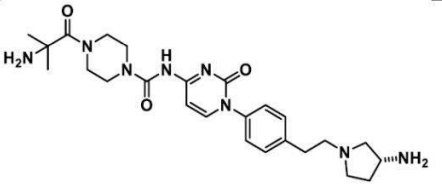
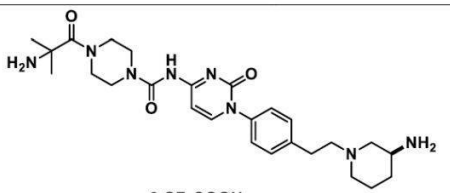
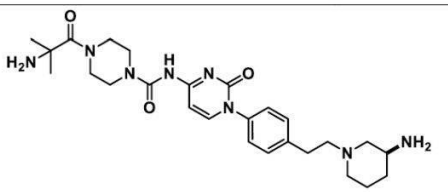
別の態様では、本開示は、表１０に示す化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。表１０では、本発明の化合物の遊離塩基及び塩の構造を示す。

表１０　式Ｉの化合物

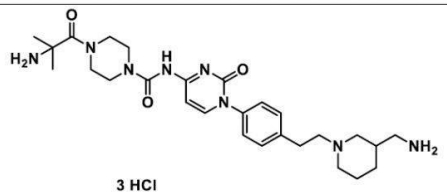
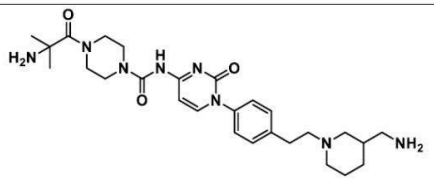
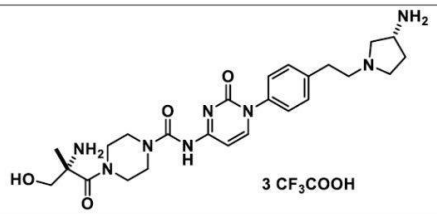
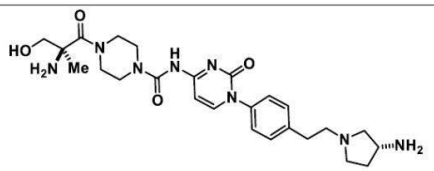
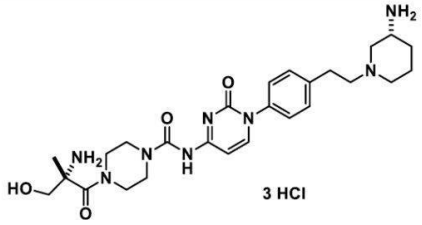
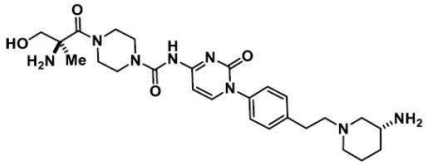
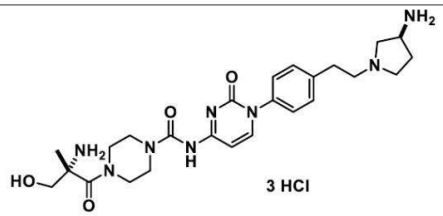
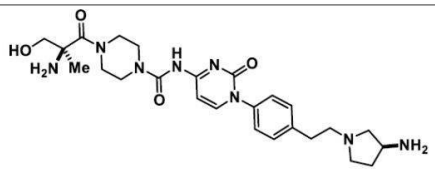
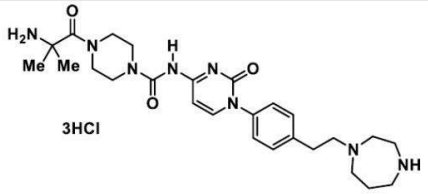
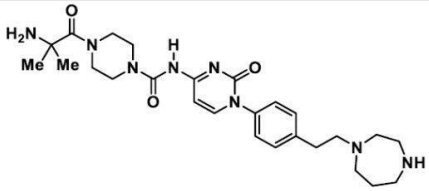
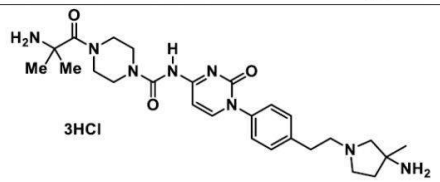
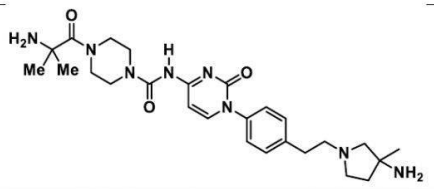
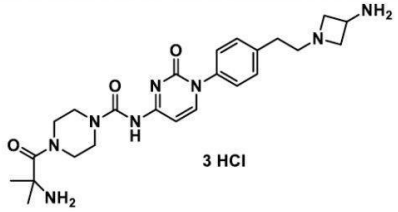
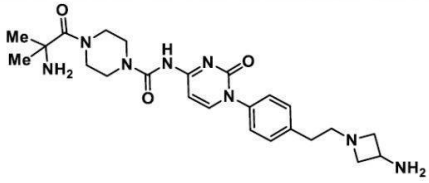
【表１０－１】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
1		

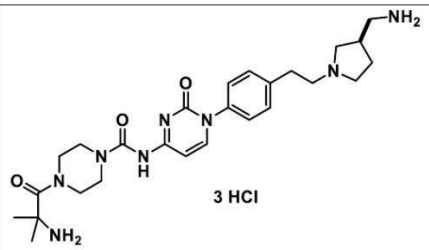
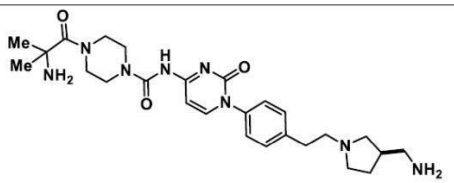
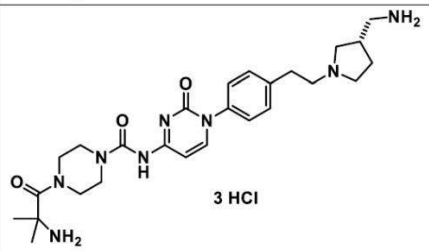
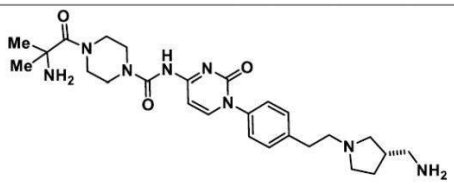
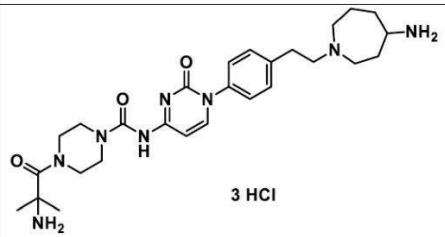
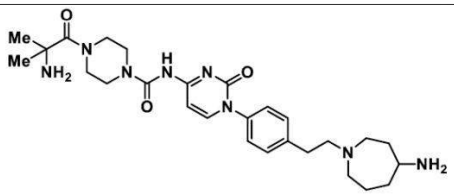
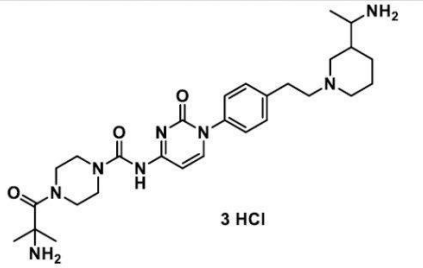
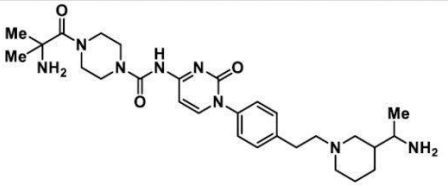
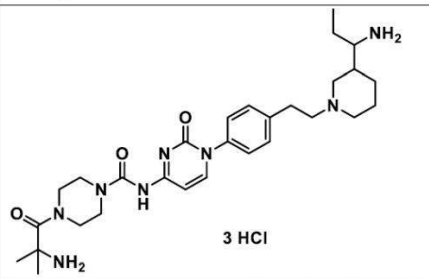
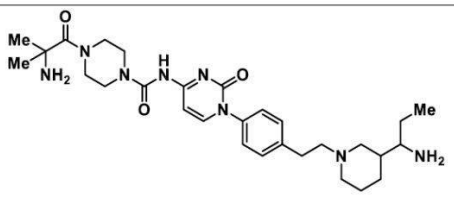
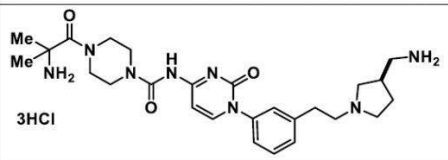
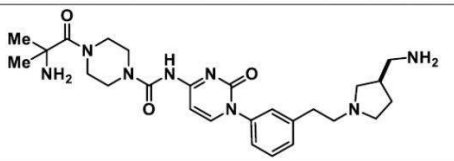
【表１０－２】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

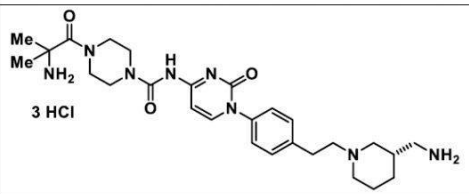
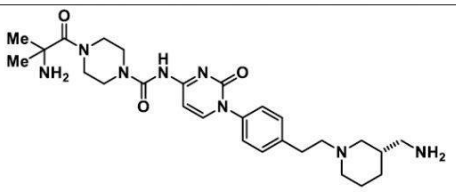
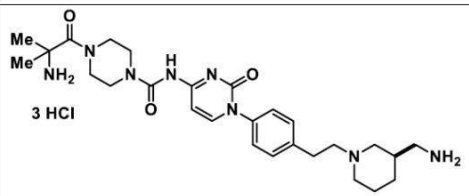
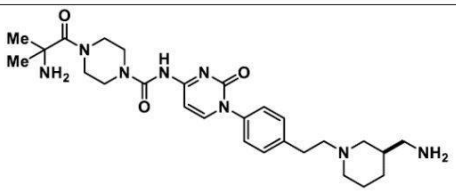
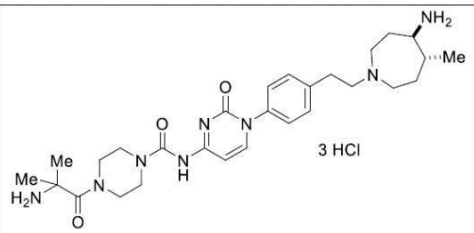
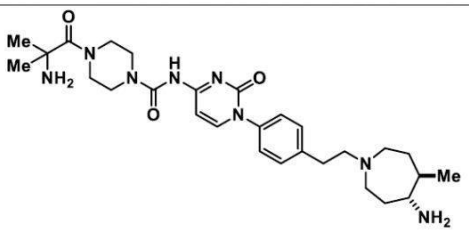
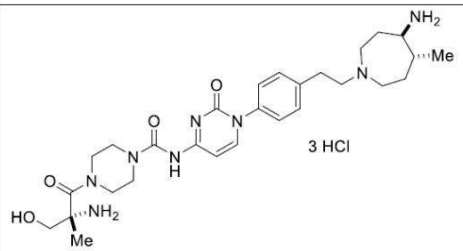
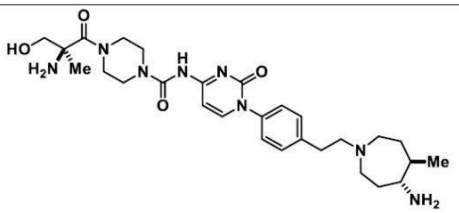
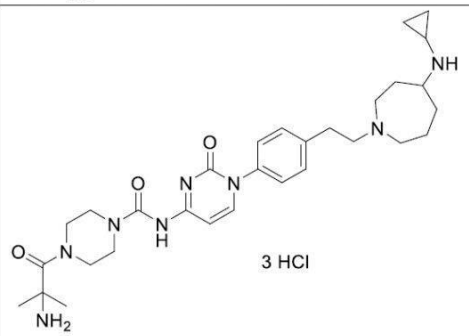
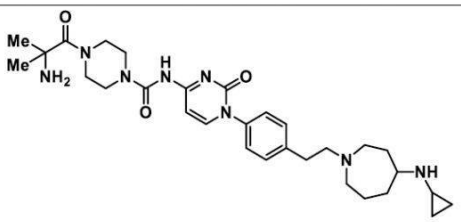
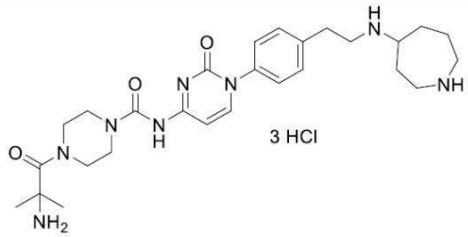
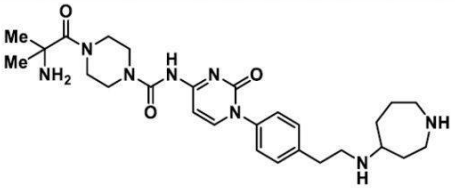
【表１０－３】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１０		
１１		
１２		
１３		
１４		
１５		
１６		

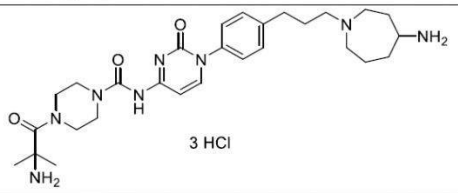
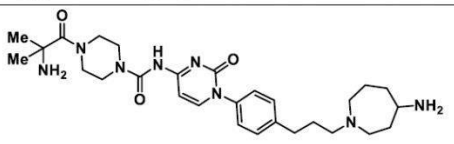
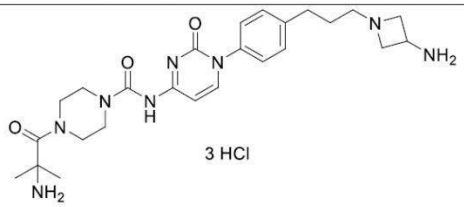
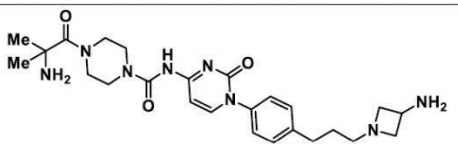
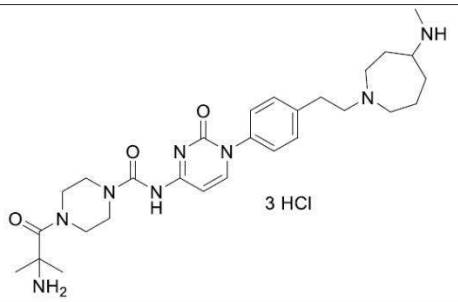
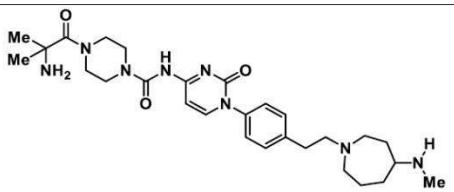
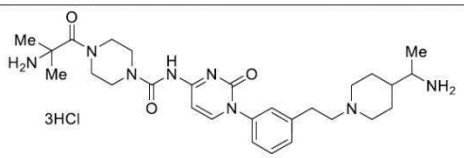
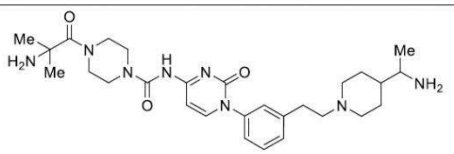
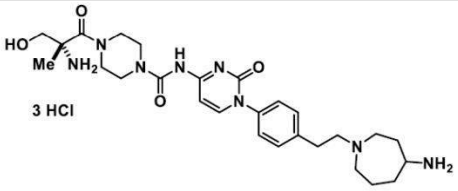
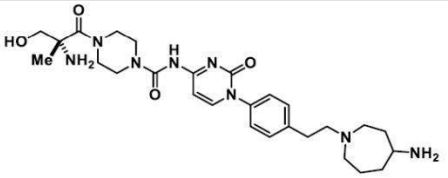
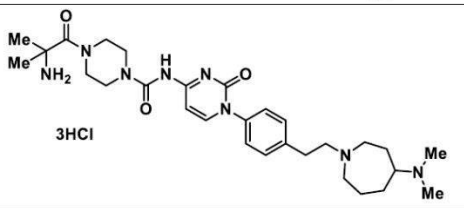
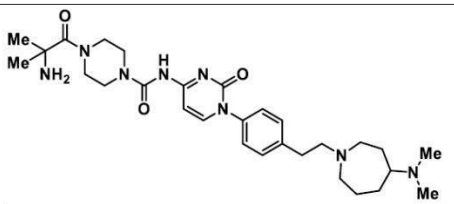
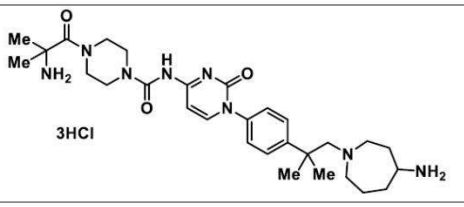
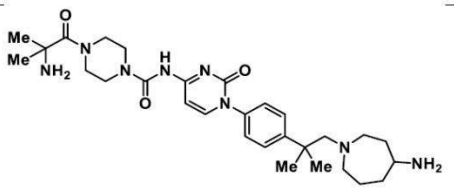
【表１０－４】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１７		
１８		
２１		
２２		
２３		
２４		

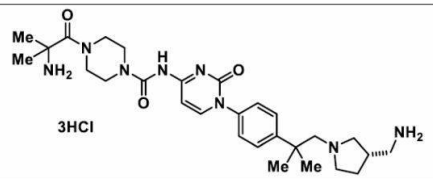
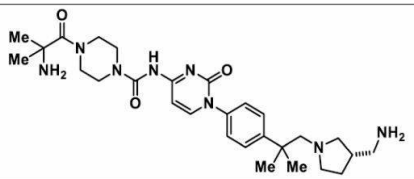
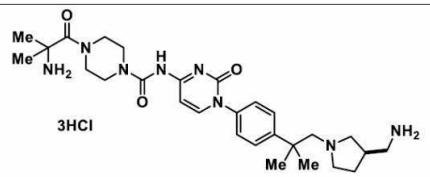
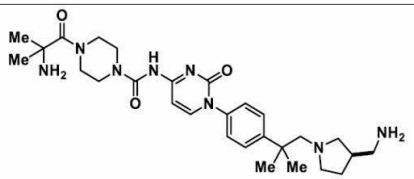
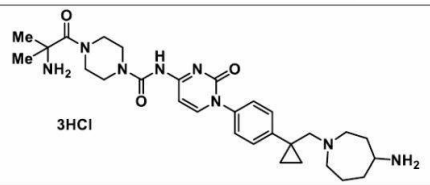
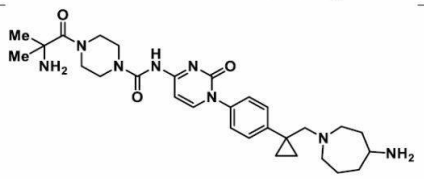
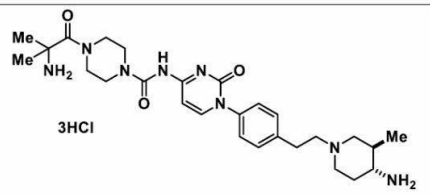
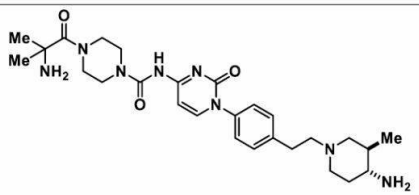
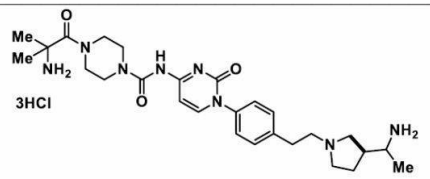
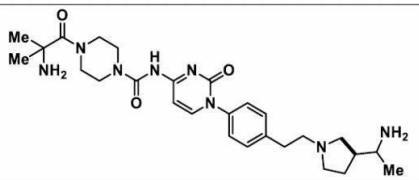
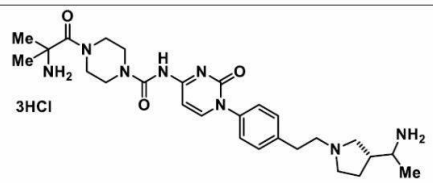
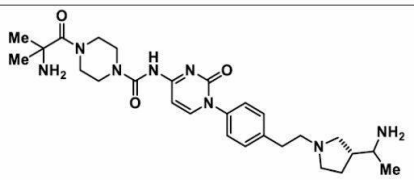
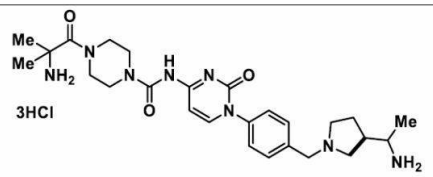
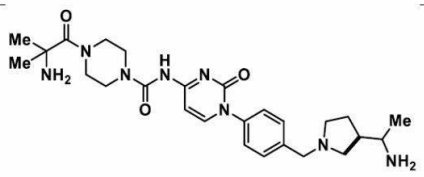
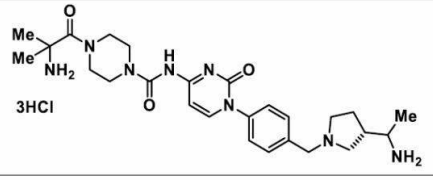
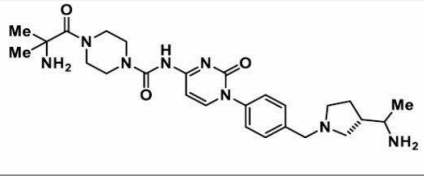
【表１０－５】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
２５		
２６		
２７		
２８		
２９		
３０		

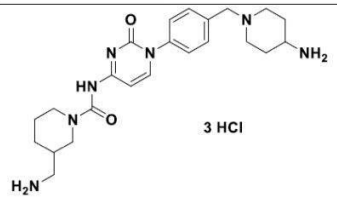
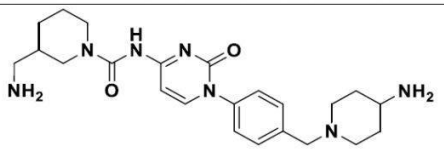
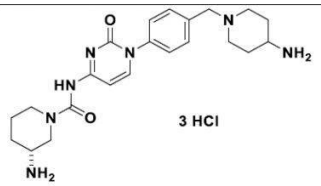
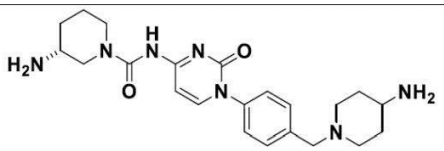
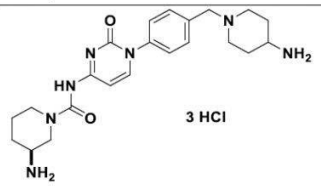
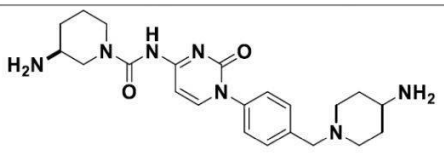
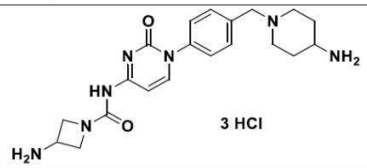
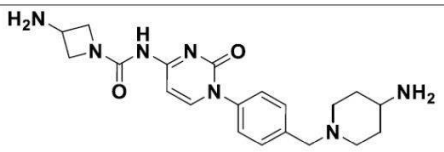
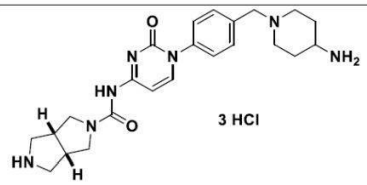
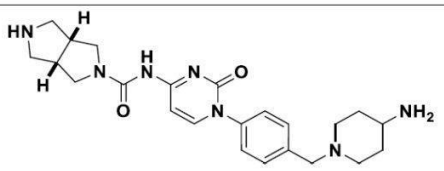
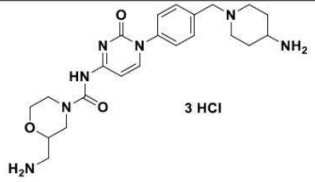
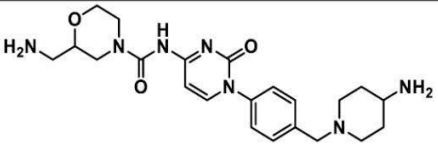
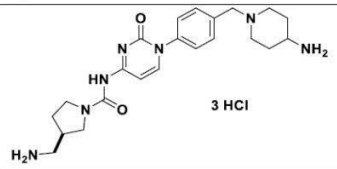
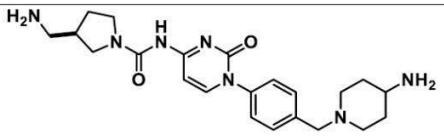
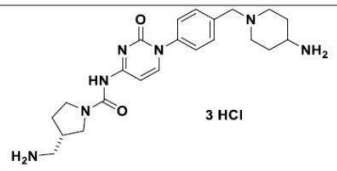
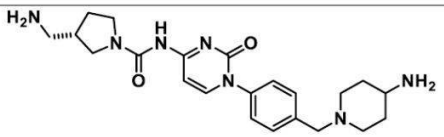
【表１０－６】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
３１		
３２		
３３		
３４		
３５		
３６		
３７		

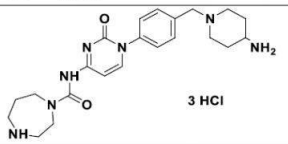
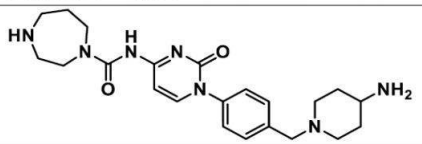
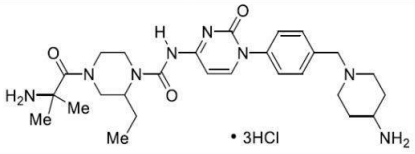
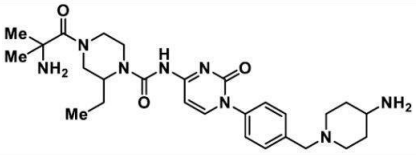
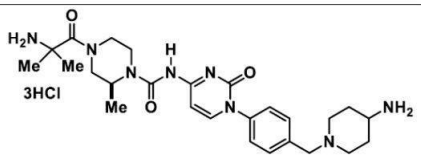
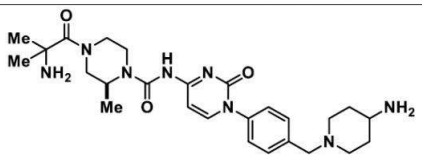
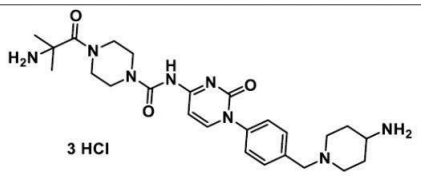
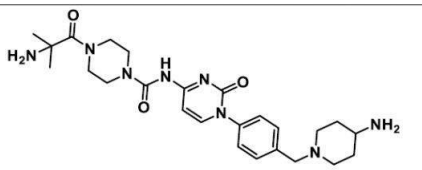
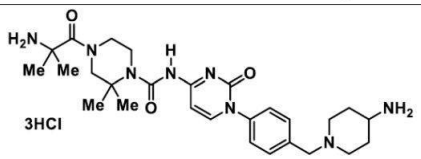
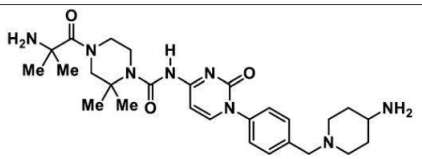
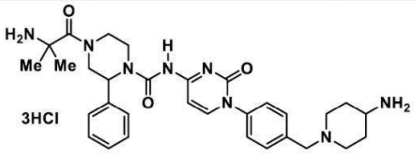
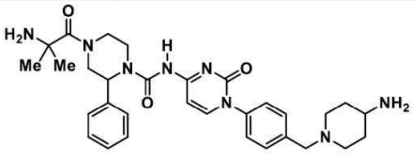
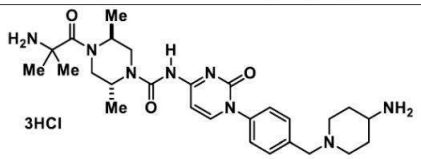
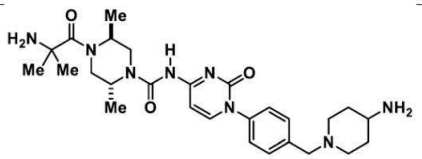
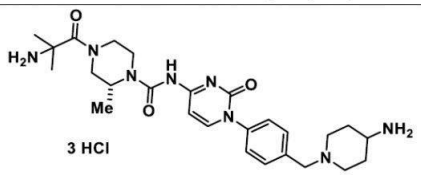
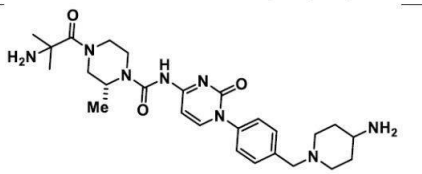
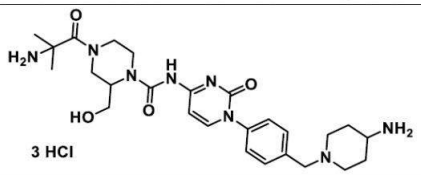
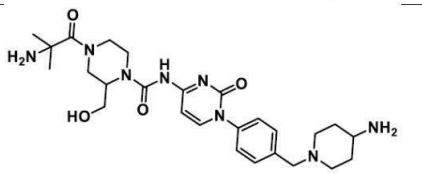
【表１０－７】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
３８		
３９		
４０		
４１		
４２		
４３		
４４		
４５		

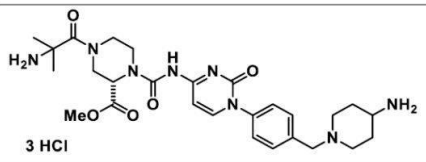
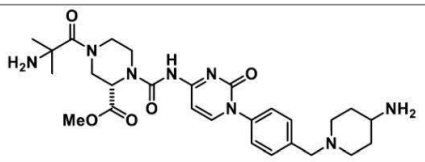
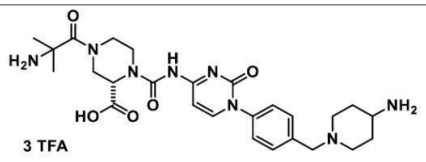
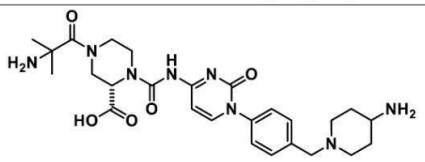
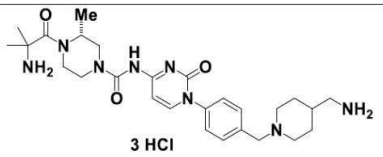
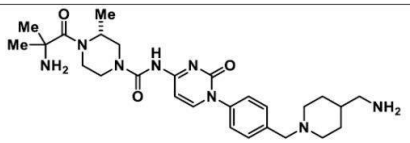
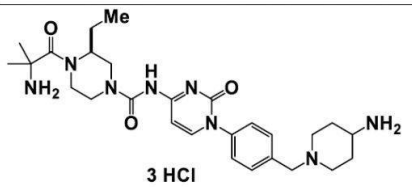
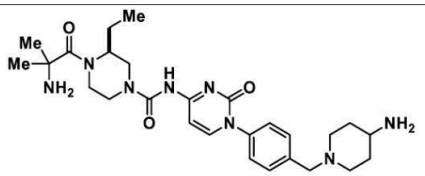
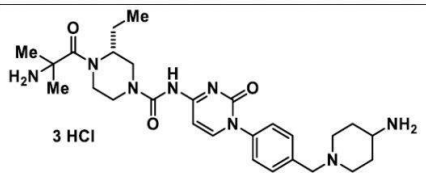
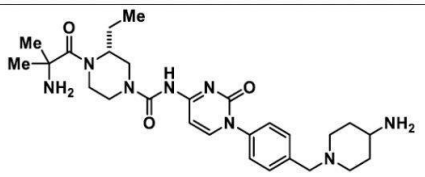
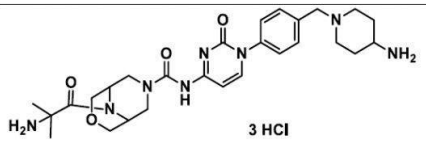
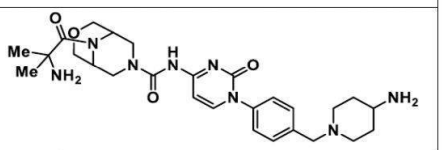
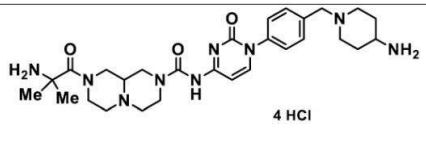
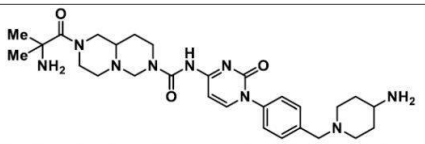
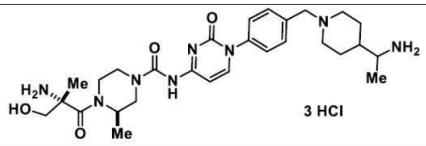
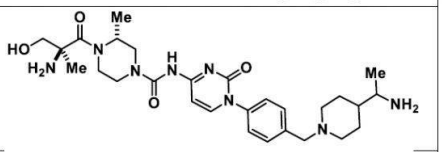
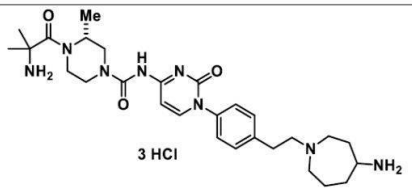
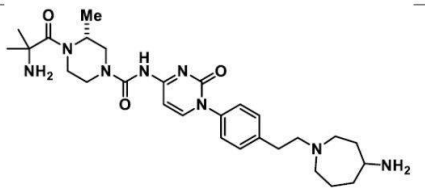
【表１０－８】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
４６		
４７		
４８		
４９		
５０		
５１		
５２		
５３		

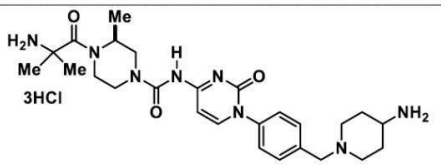
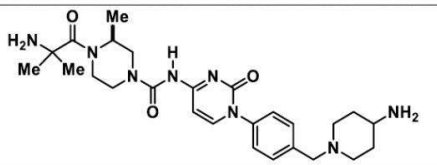
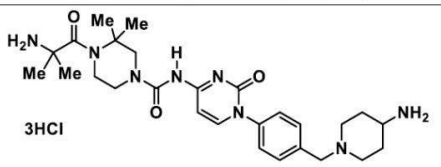
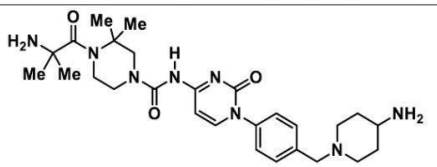
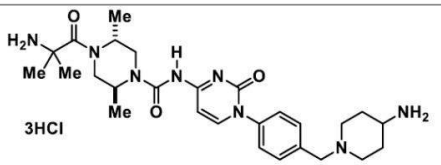
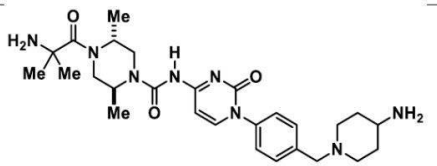
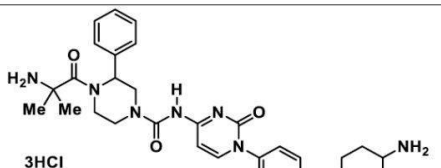
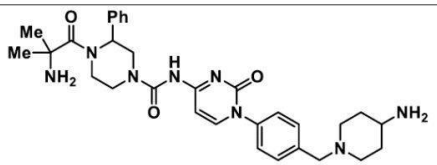
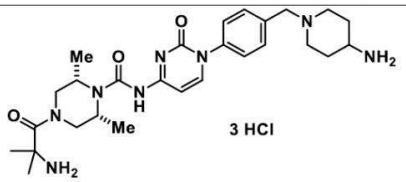
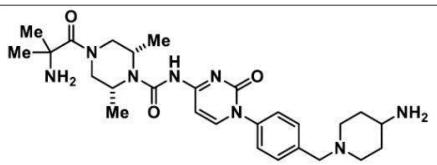
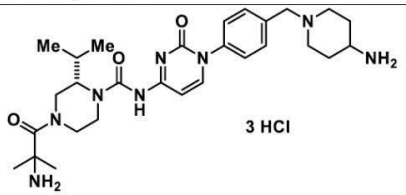
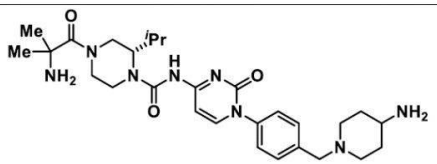
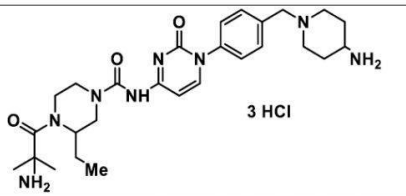
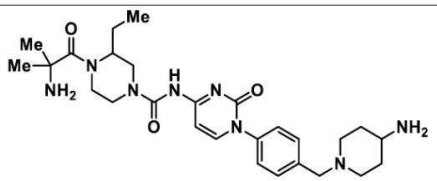
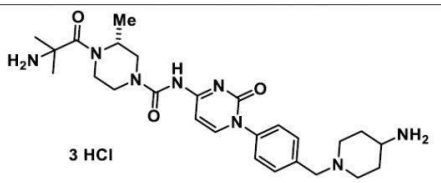
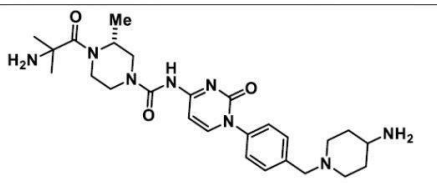
【表１０－９】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
５４		
５５		
５６		
５７		
５８		
５９		
６０		
６１		
６２		

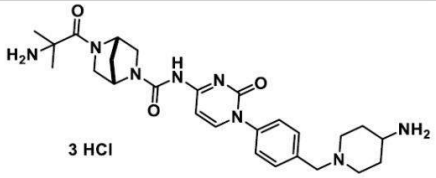
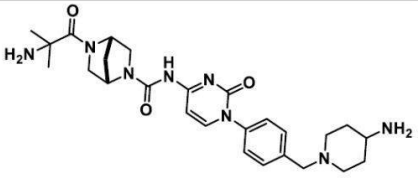
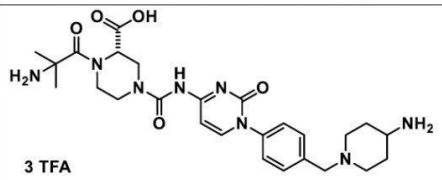
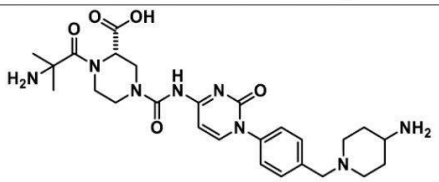
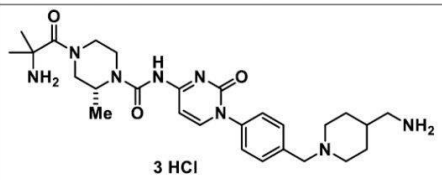
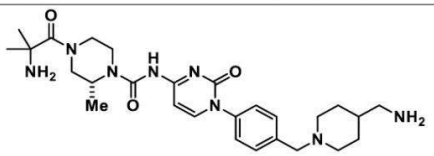
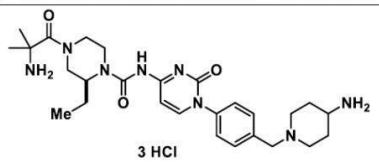
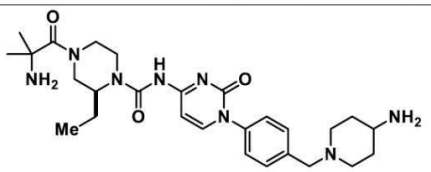
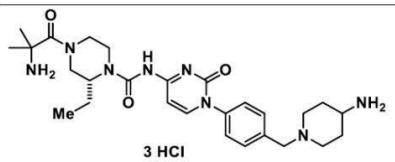
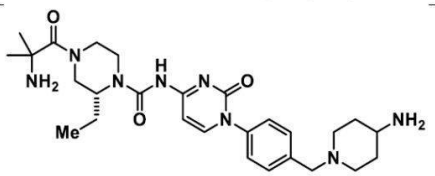
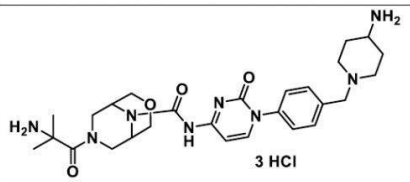
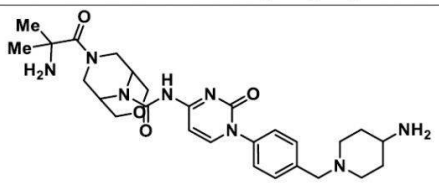
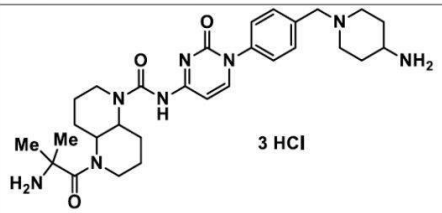
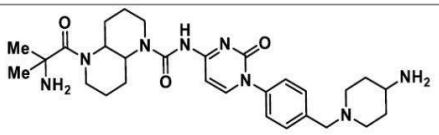
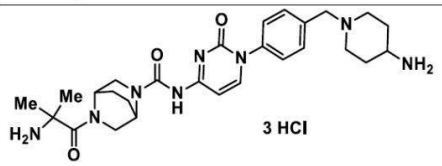
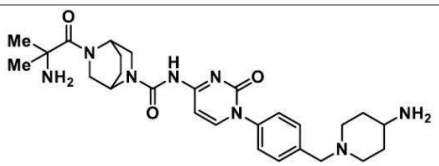
【表１０－１０】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
６３		
６４		
６５		
６６		
６７		
６８		
６９		
７０		
７１		

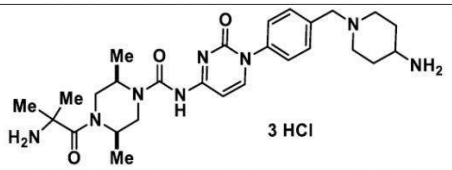
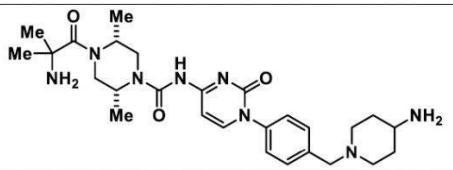
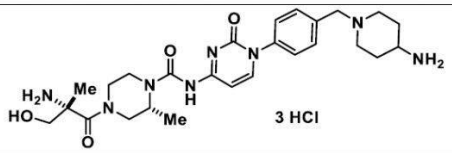
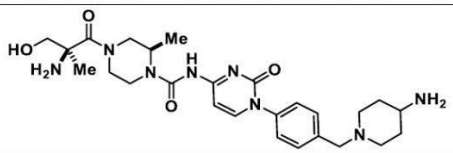
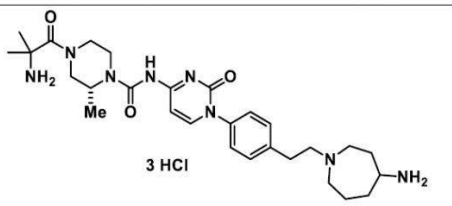
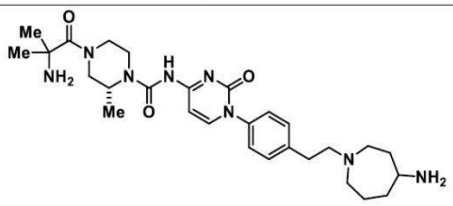
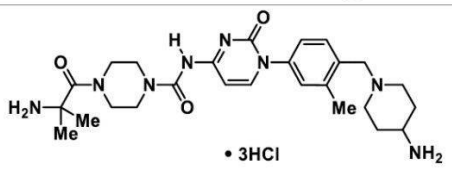
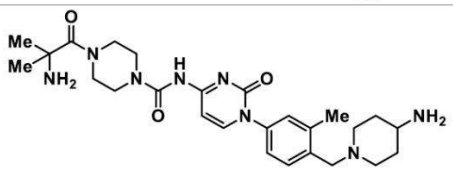
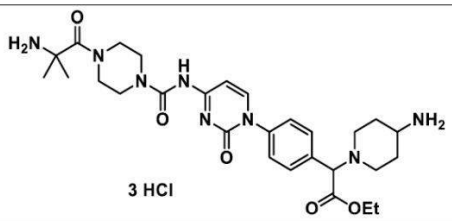
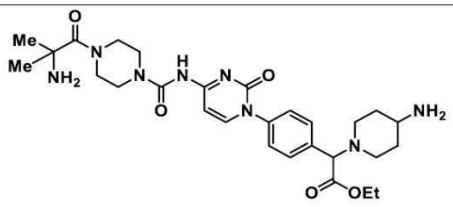
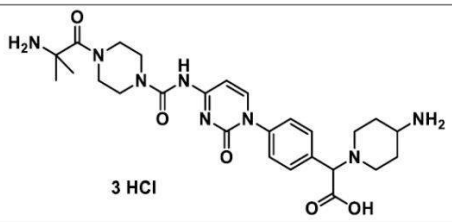
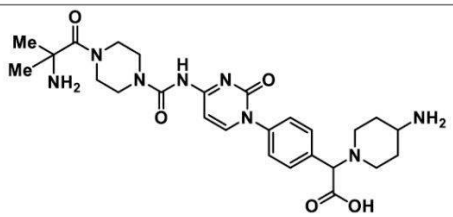
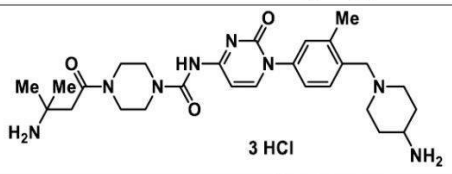
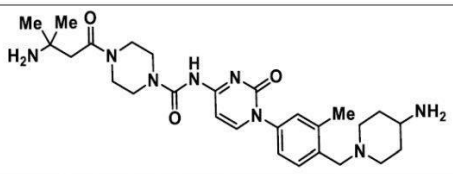
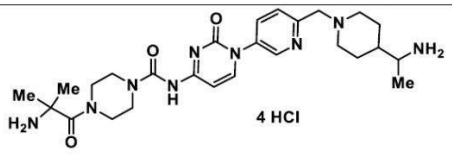
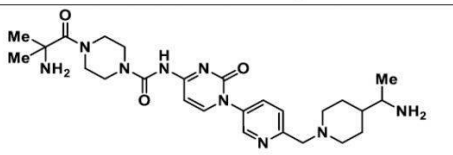
【表１０－１１】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
７２		
７３		
７４		
７５		
７６		
７７		
７８		
７９		

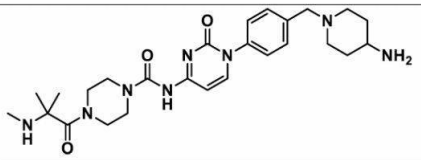
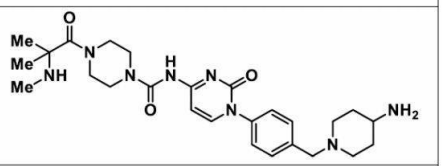
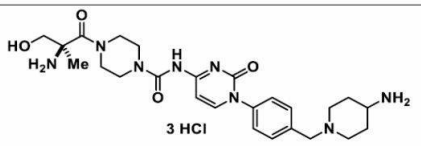
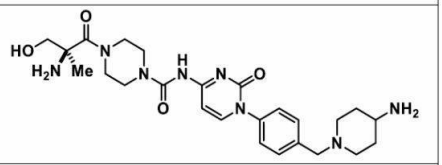
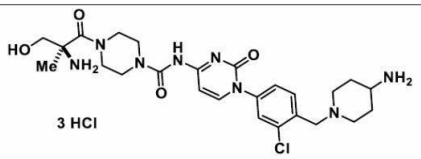
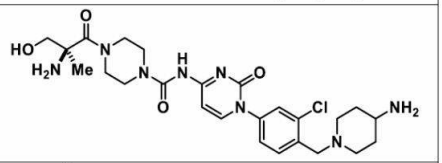
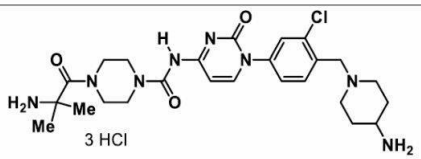
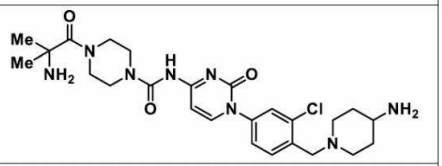
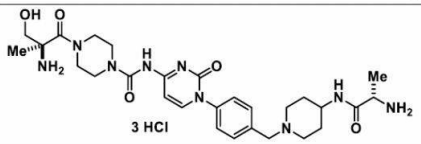
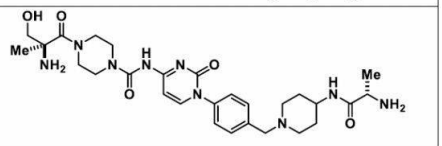
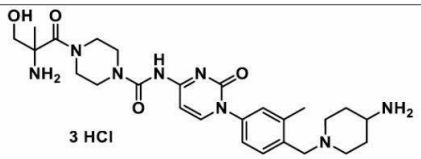
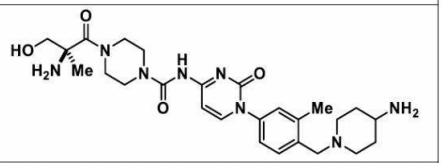
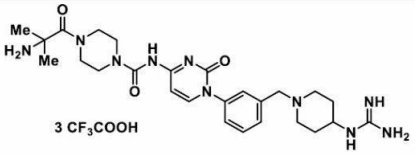
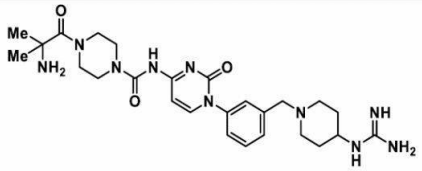
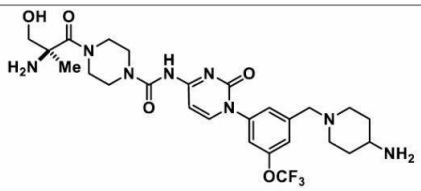
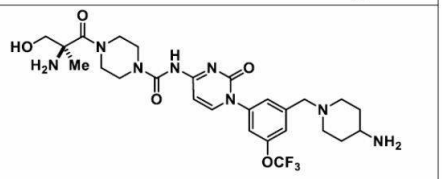
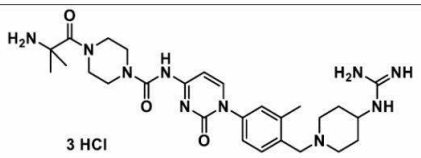
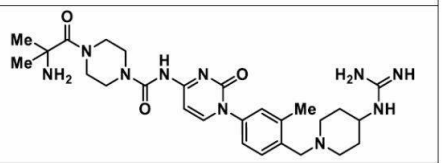
【表１０－１２】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
８０		
８１		
８２		
８３		
８４		
８５		
８６		
８７		

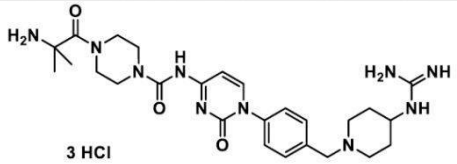
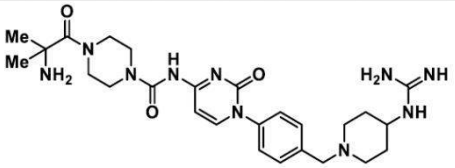
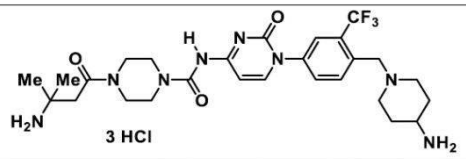
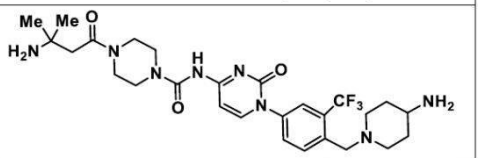
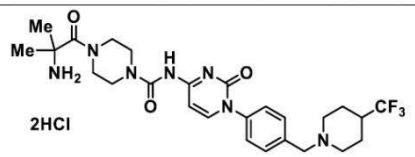
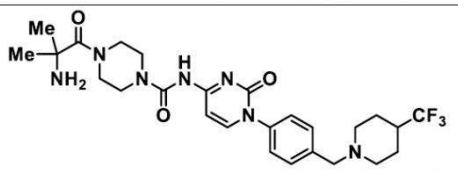
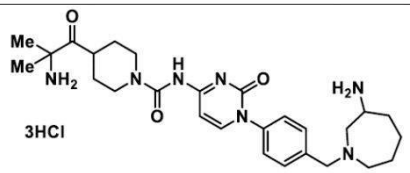
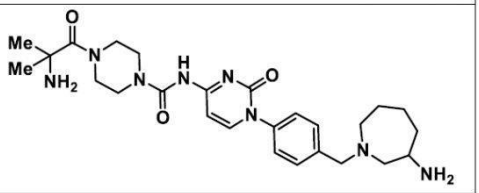
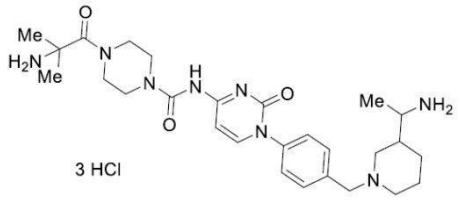
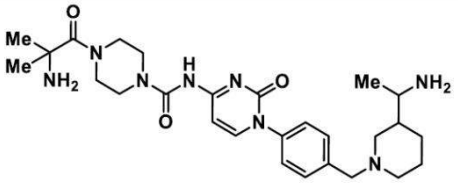
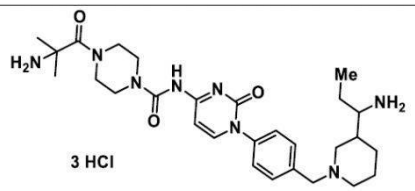
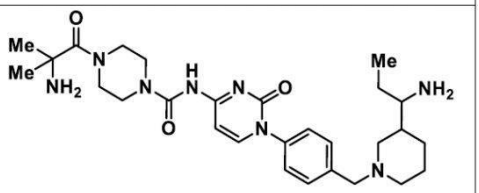
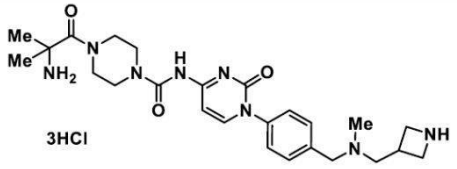
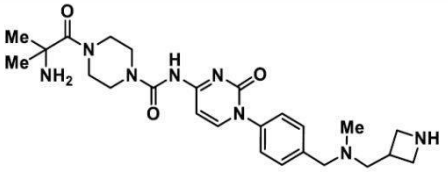
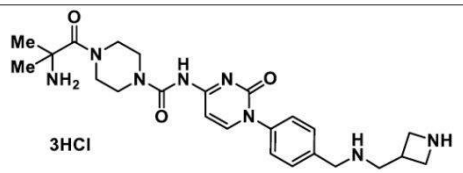
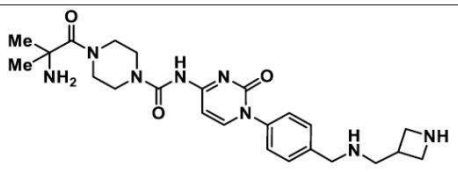
【表１０－１３】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
８８		
８９		
９０		
９１		
９２		
９３		
９４		
９５		

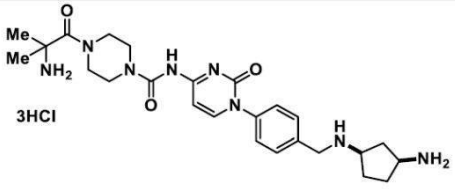
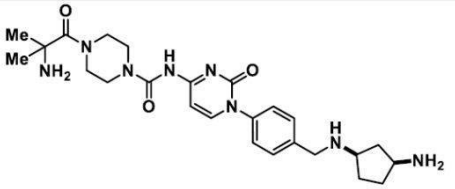
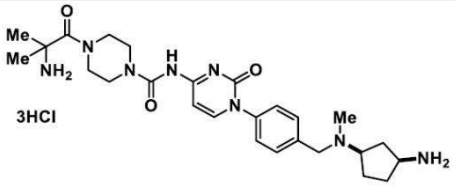
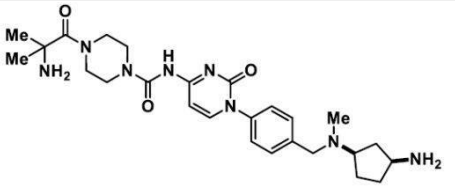
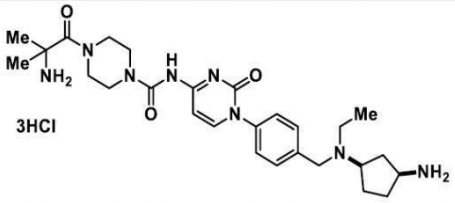
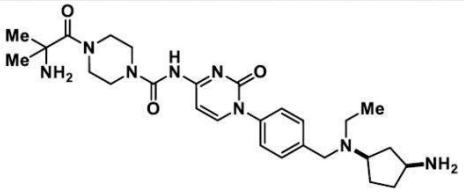
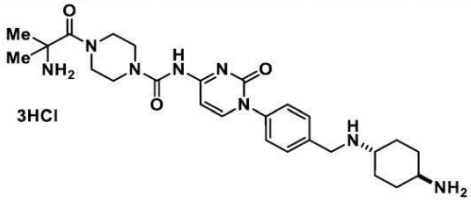
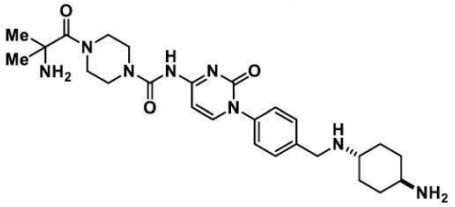
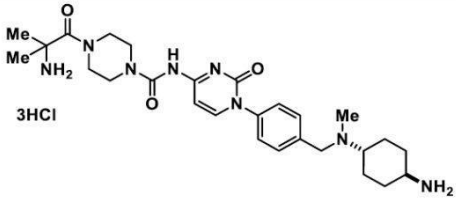
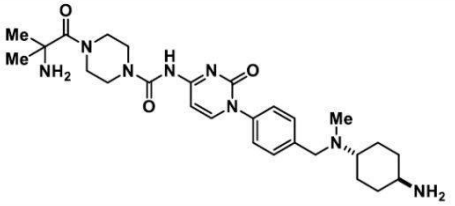
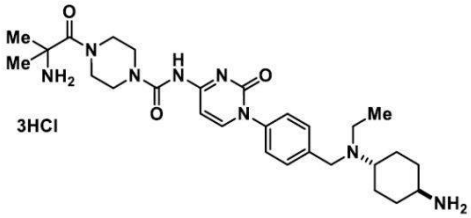
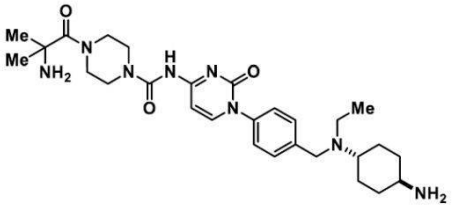
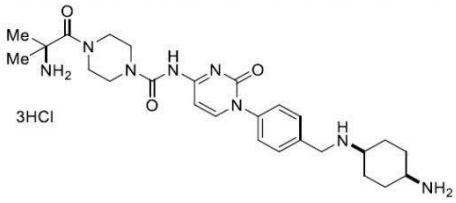
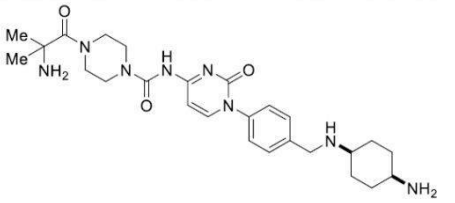
【表１０－１４】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
９６		
９７		
９８		
９９		
１００		
１０１		
１０２		
１０３		
１０４		

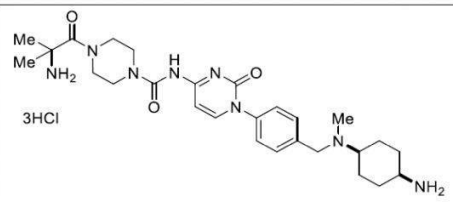
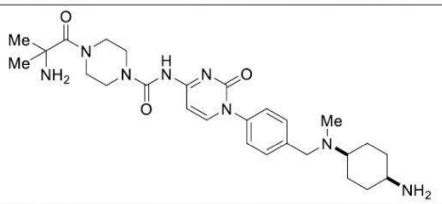
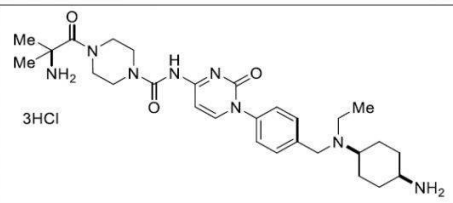
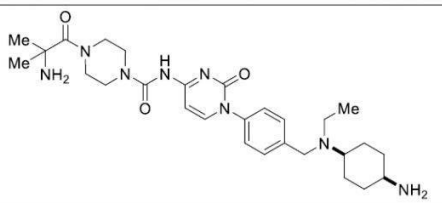
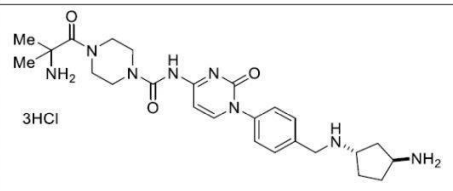
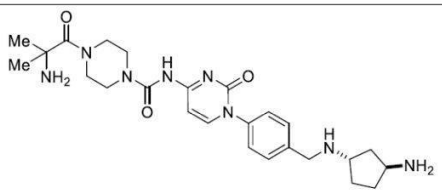
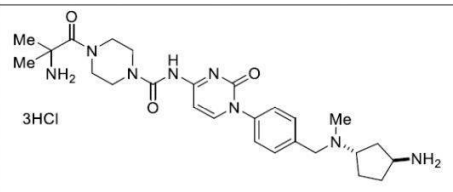
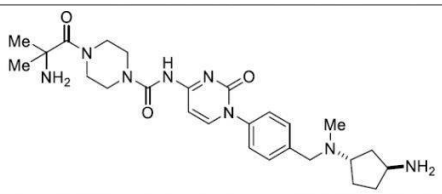
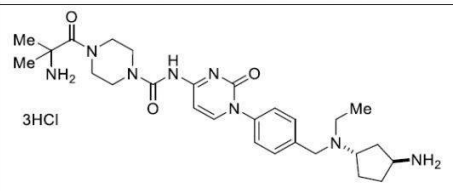
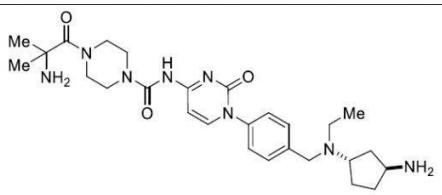
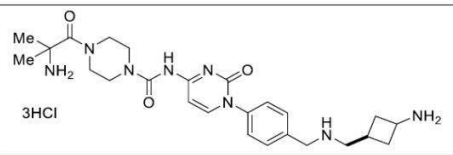
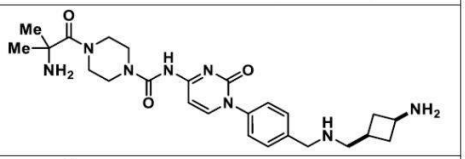
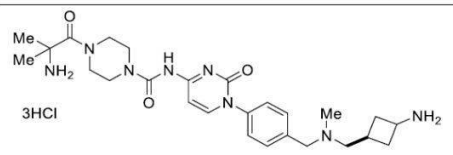
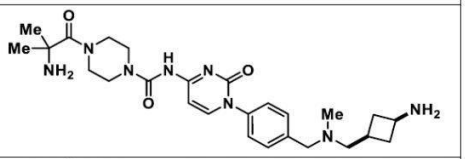
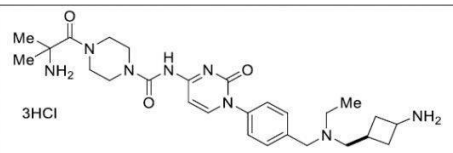
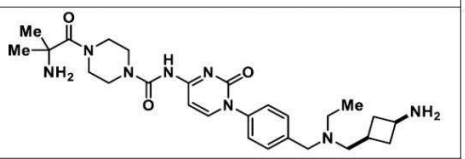
【表１０－１５】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１０５		
１０６		
１０７		
１０８		
１０９		
１１０		
１１１		
１１２		

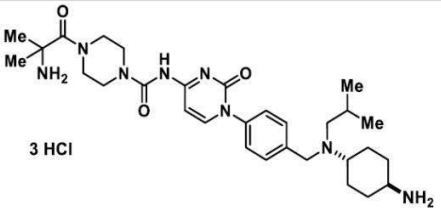
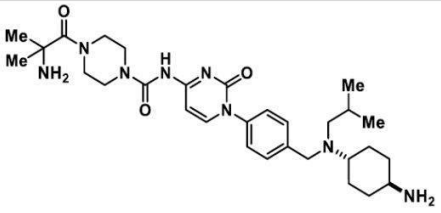
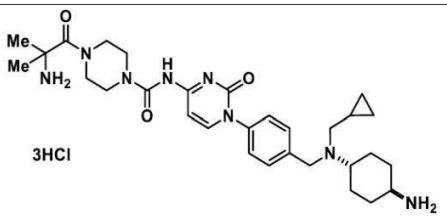
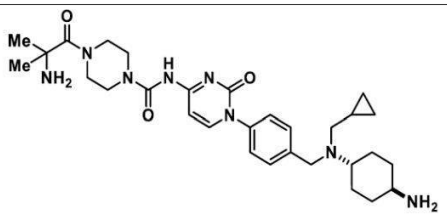
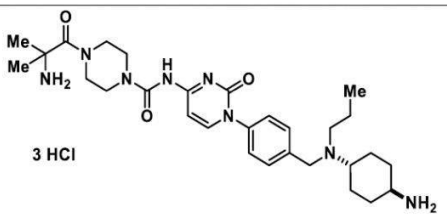
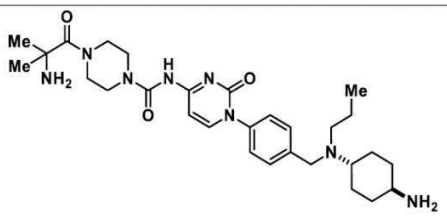
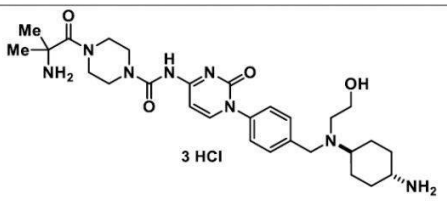
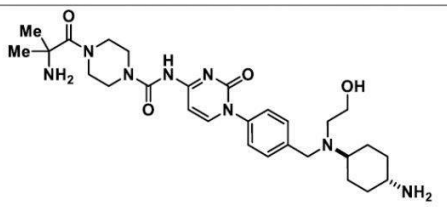
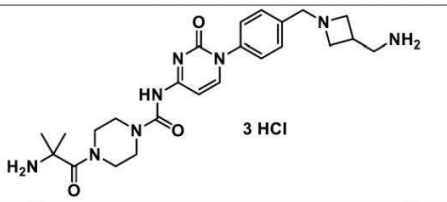
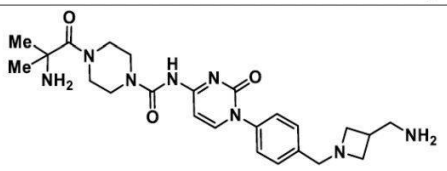
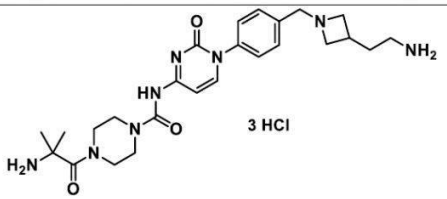
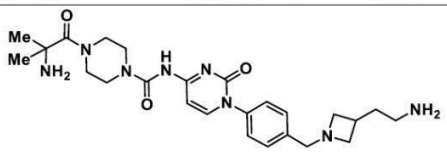
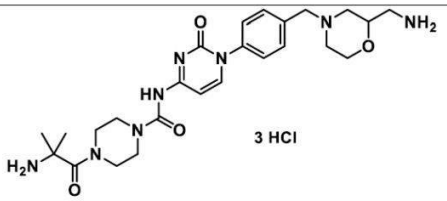
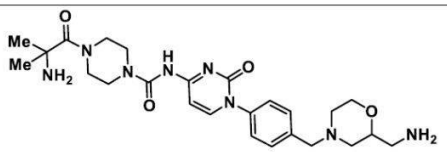
【表１０－１６】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１１４		
１１５		
１１６		
１１７		
１１８		
１１９		
１２０		

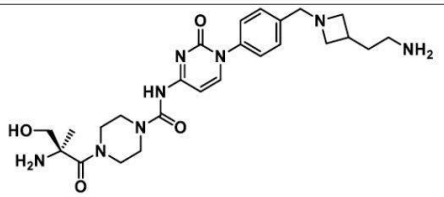
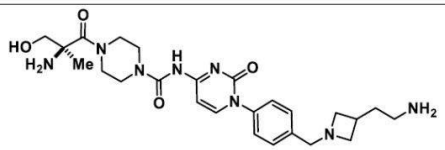
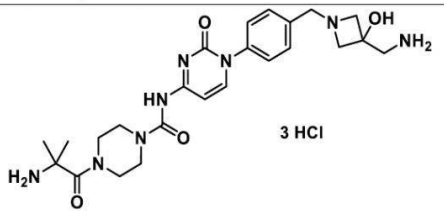
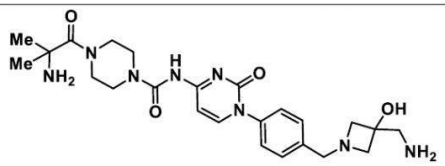
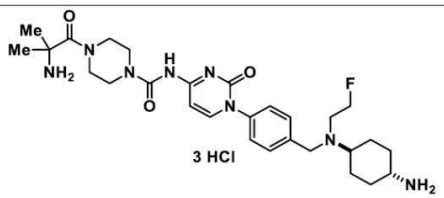
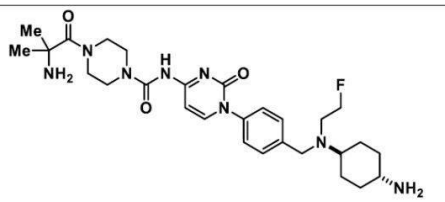
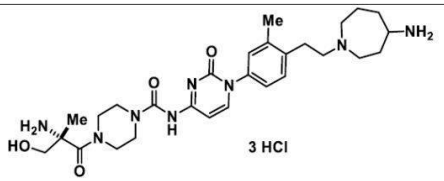
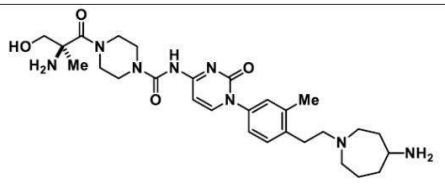
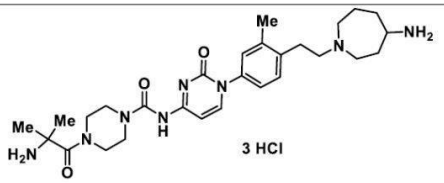
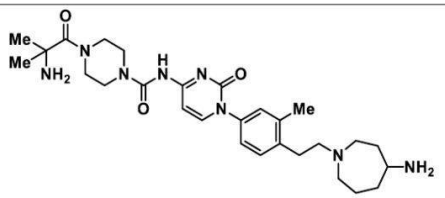
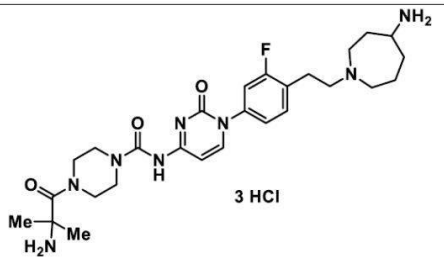
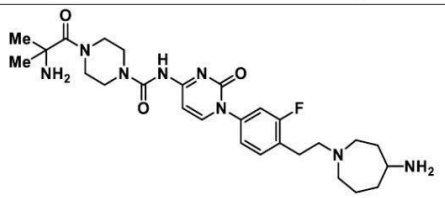
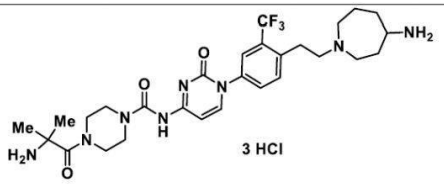
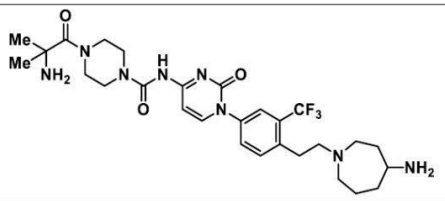
【表１０－１７】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１２１		
１２２		
１２３		
１２４		
１２５		
１２６		
１２７		
１２８		

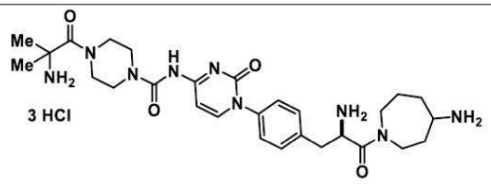
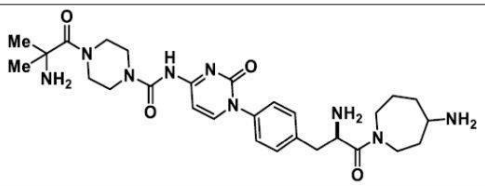
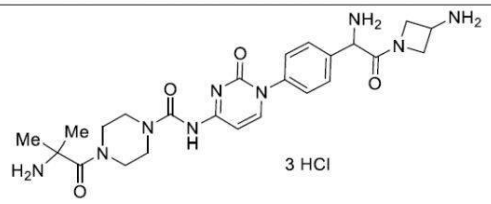
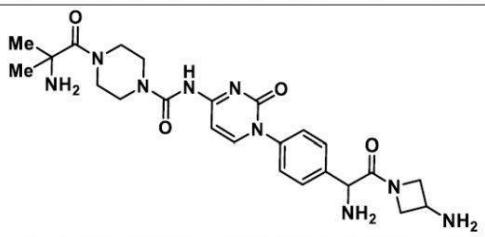
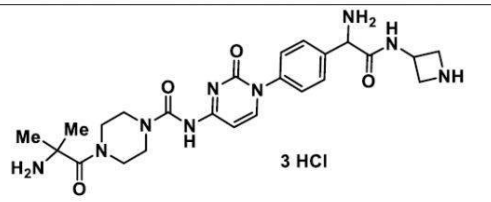
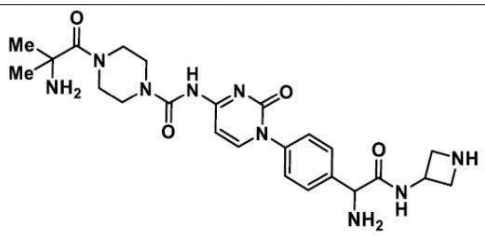
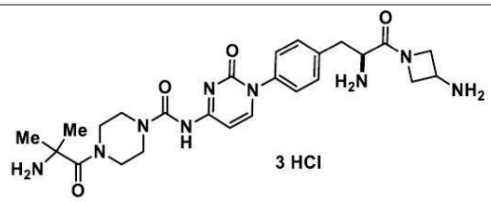
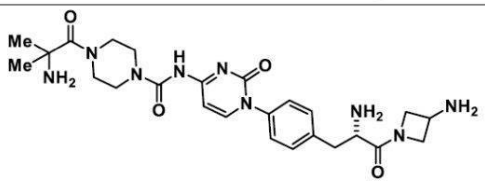
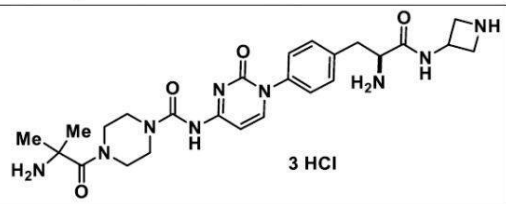
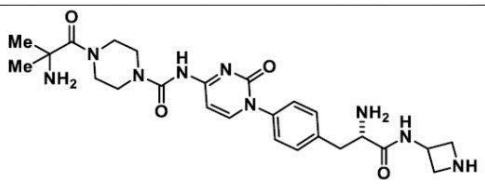
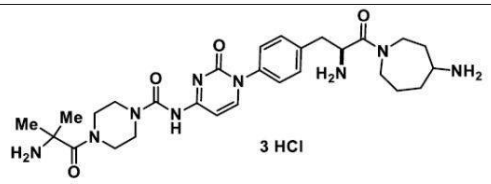
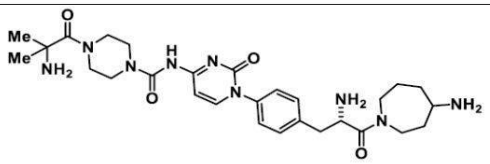
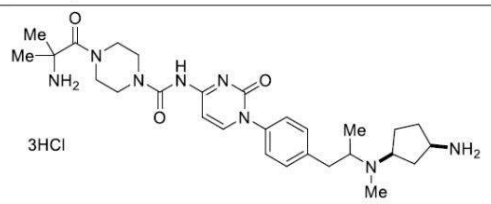
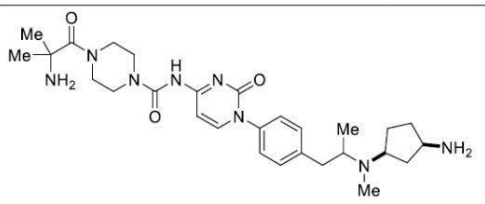
【表１０－１８】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１２９		
１３０		
１３１		
１３２		
１３３		
１３４		
１３５		

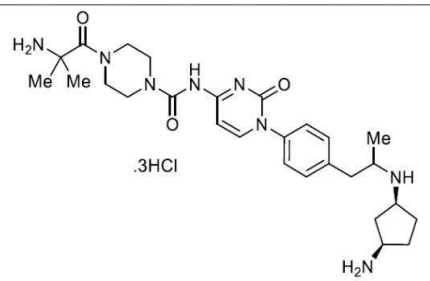
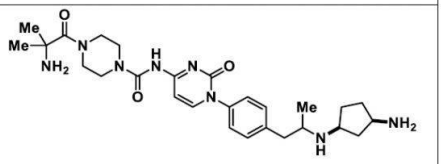
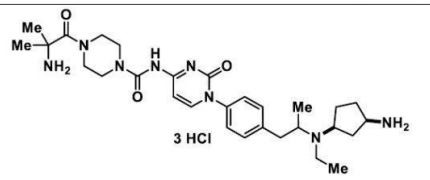
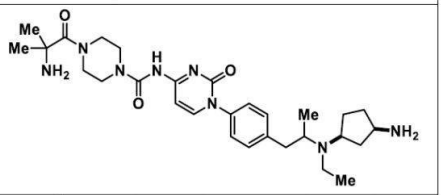
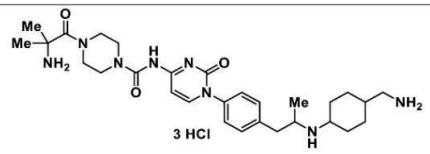
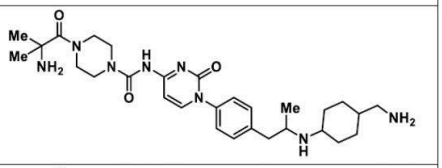
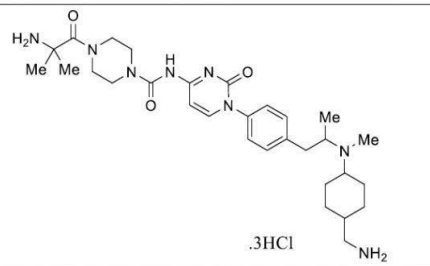
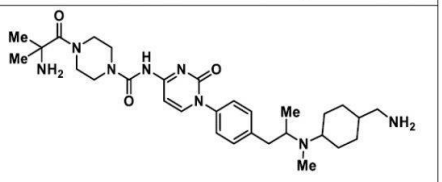
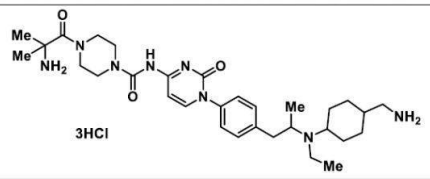
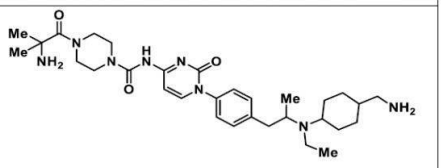
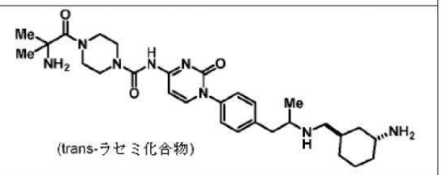
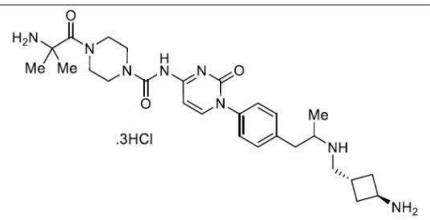
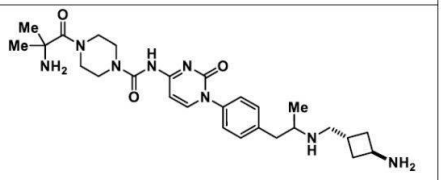
【表１０－１９】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１３６		
１３７		
１３８		
１３９		
１４０		
１４１		
１４２		

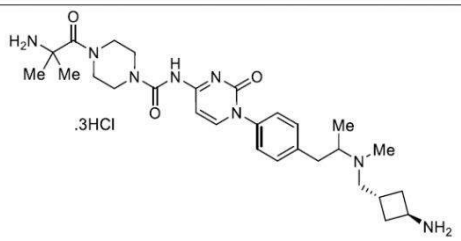
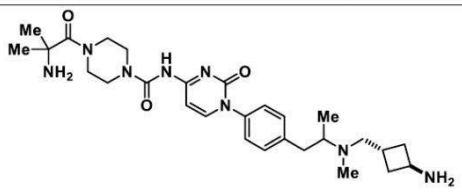
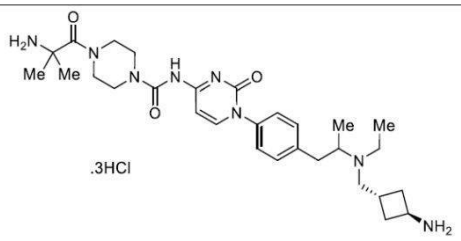
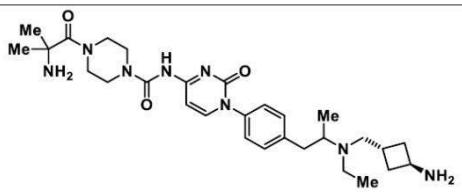
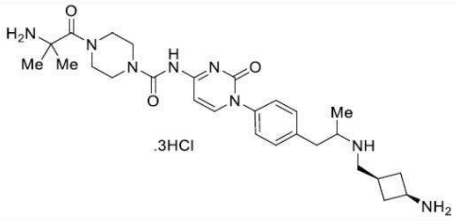
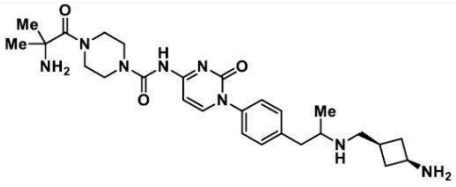
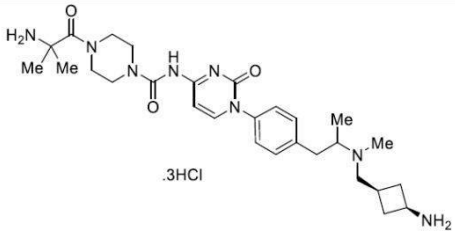
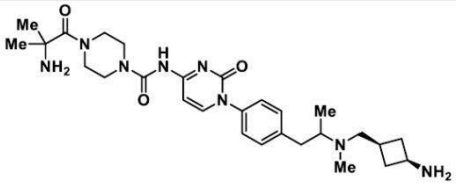
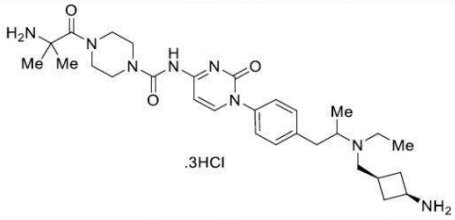
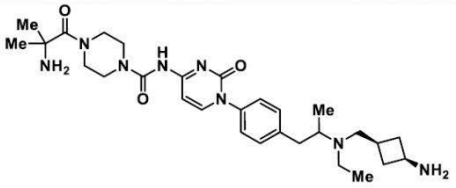
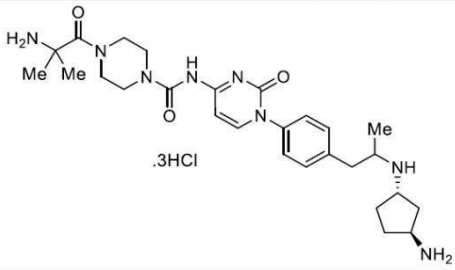
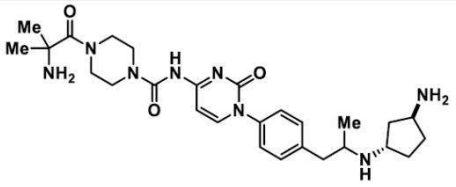
【表１０－２０】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１４３		
１４４		
１４５		
１４６		
１４７		
１４８		
１４９		

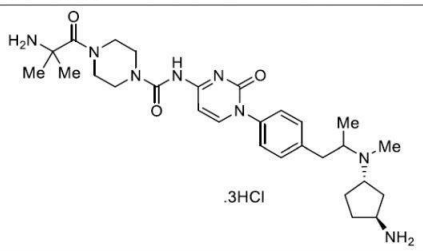
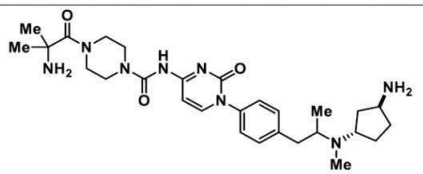
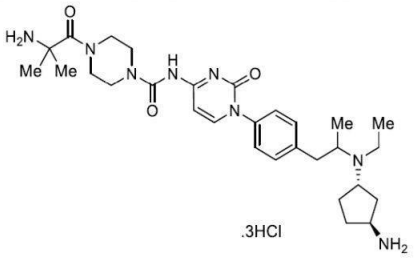
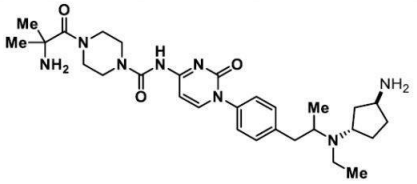
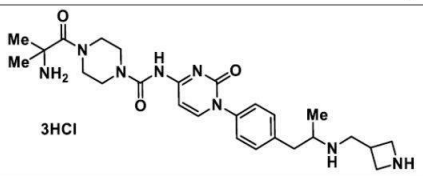
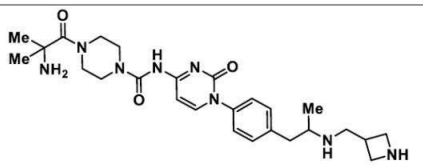
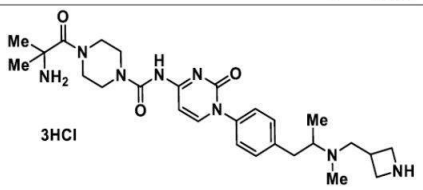
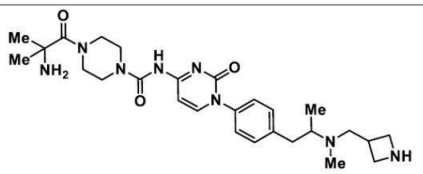
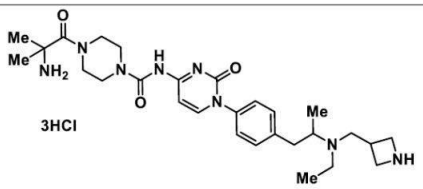
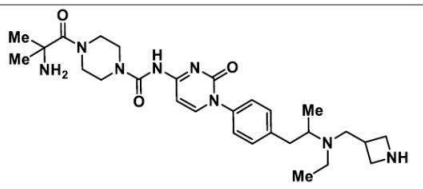
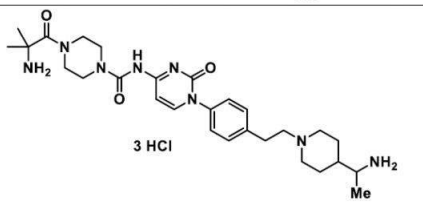
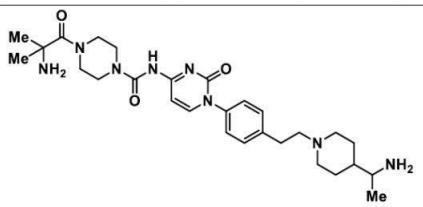
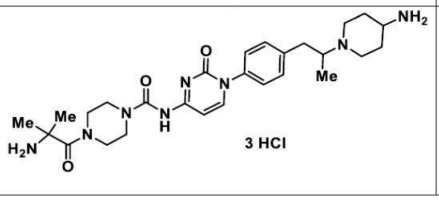
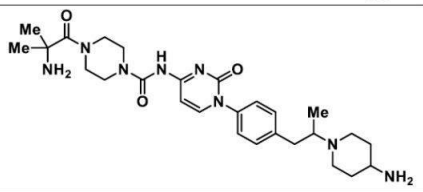
【表１０－２１】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１５０		
１５１		
１５２		
１５３		
１５４		
１５５		
１５６		

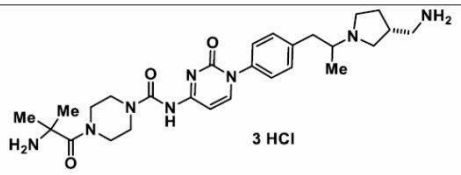
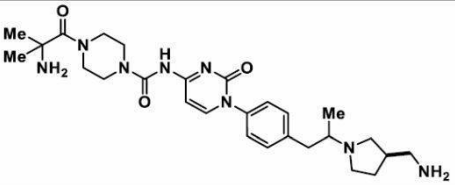
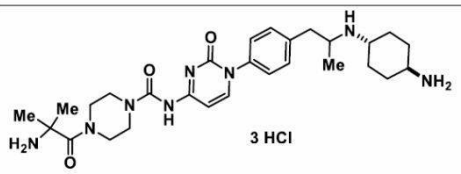
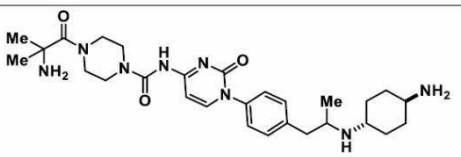
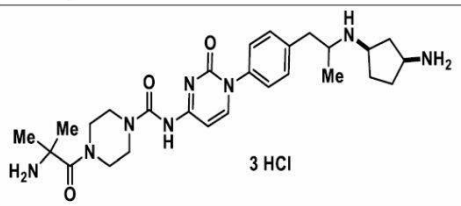
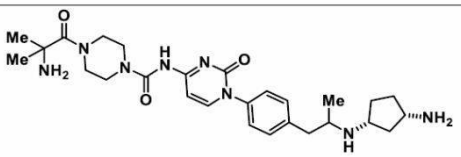
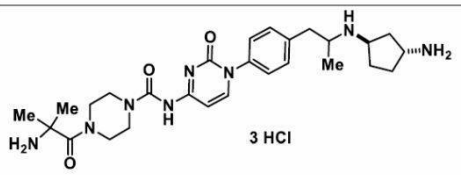
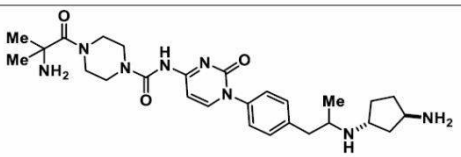
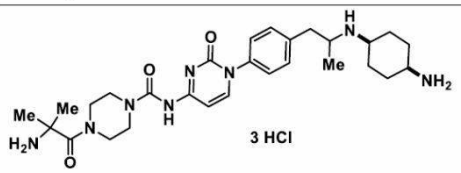
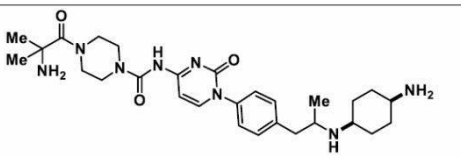
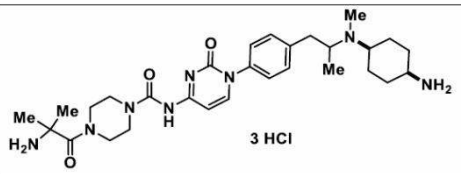
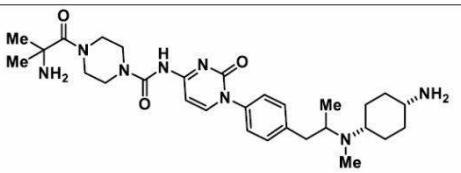
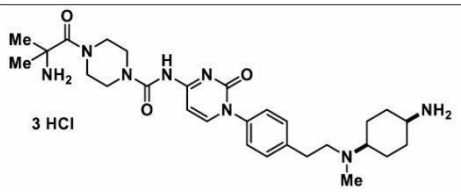
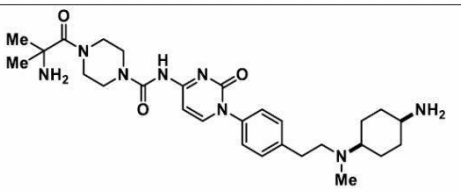
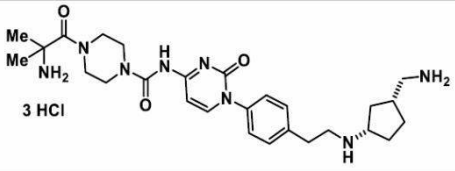
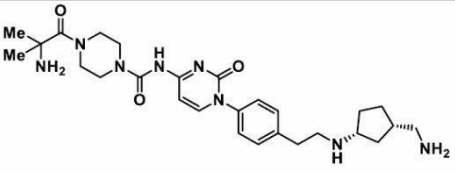
【表１０－２２】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１５７		
１５８		
１５９		
１６０		
１６１		
１６２		

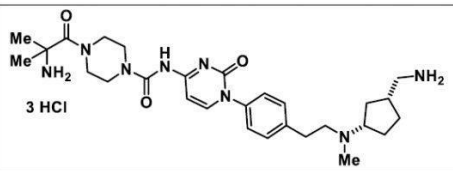
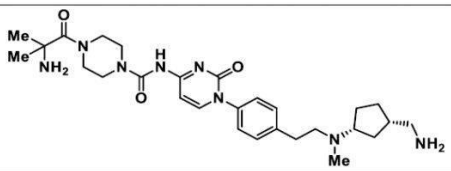
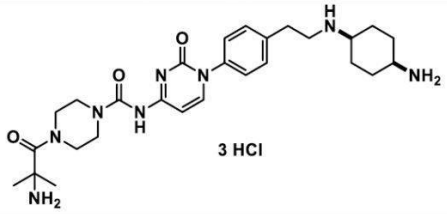
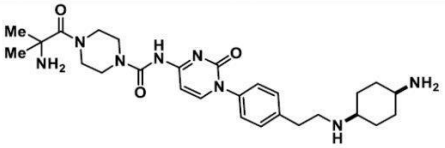
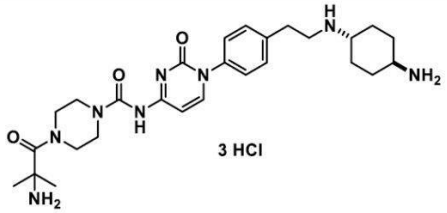
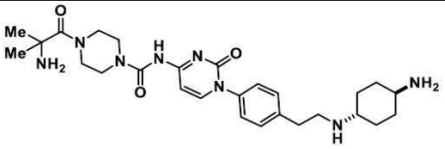
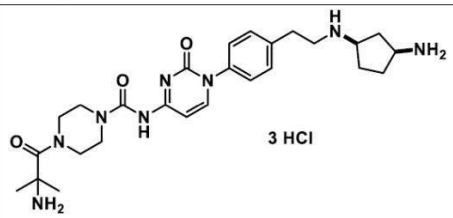
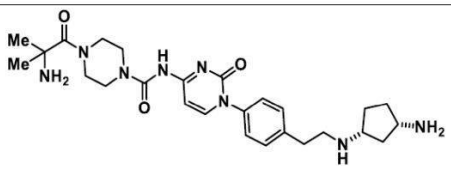
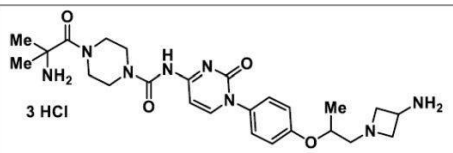
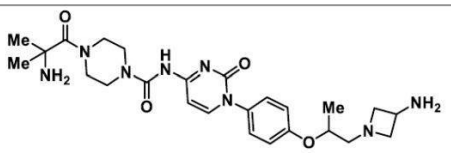
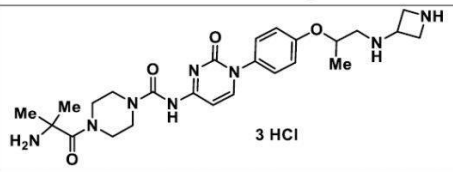
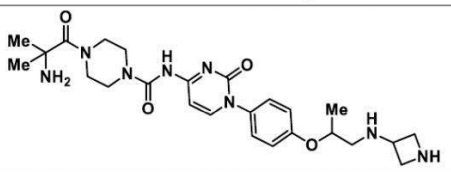
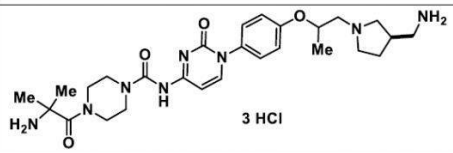
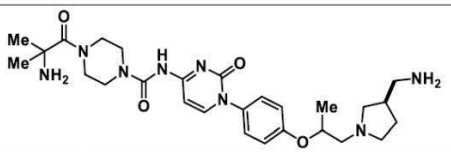
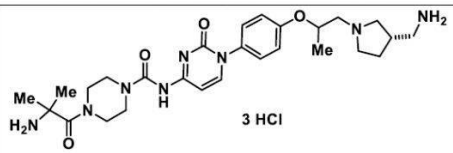
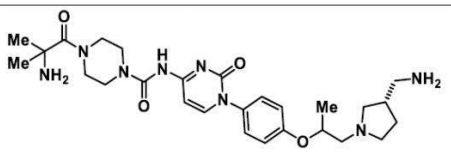
【表１０－２３】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１６３		
１６４		
１６５		
１６６		
１６７		
１６８		
１６９		

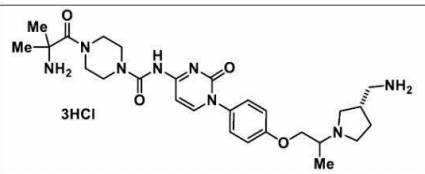
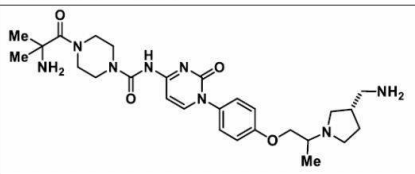
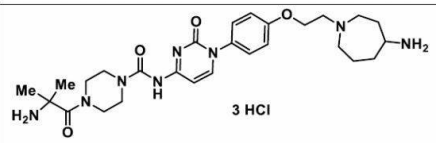
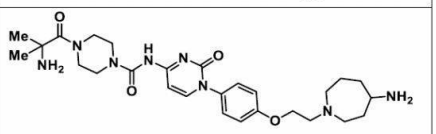
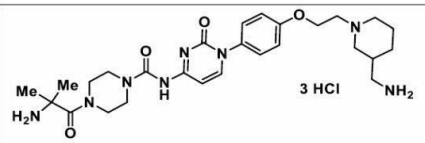
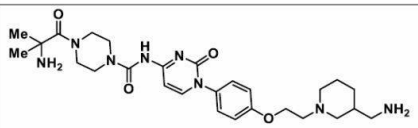
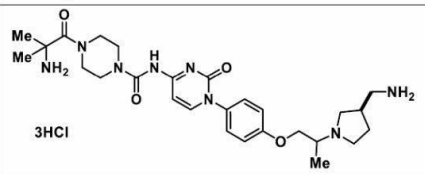
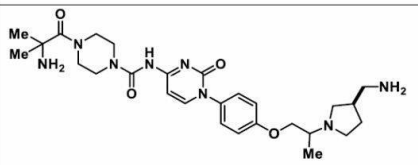
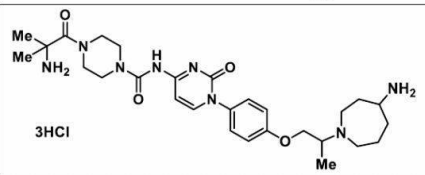
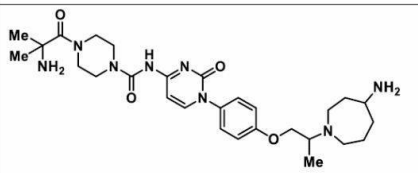
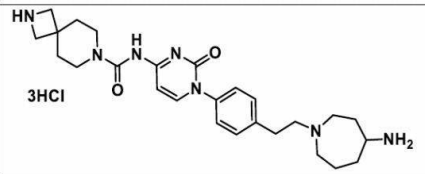
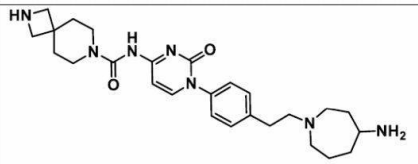
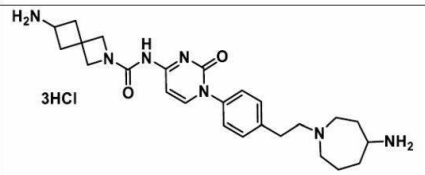
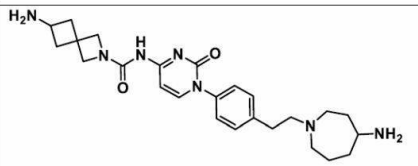
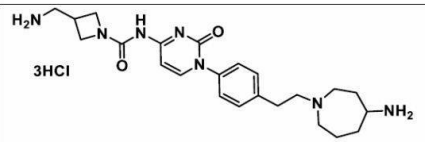
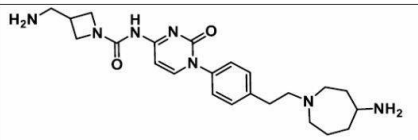
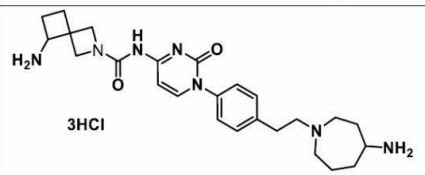
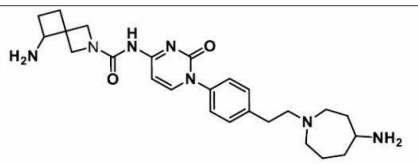
【表１０－２４】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１７０		
１７１		
１７２		
１７３		
１７４		
１７５		
１７６		
１７７		

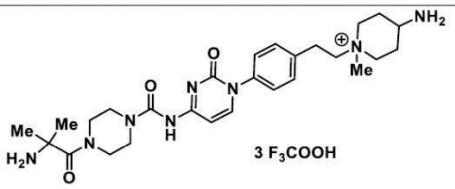
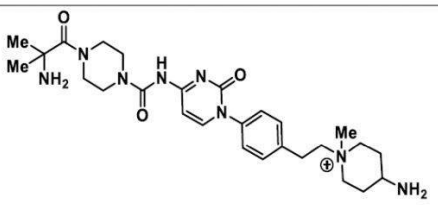
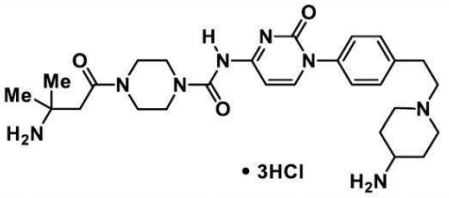
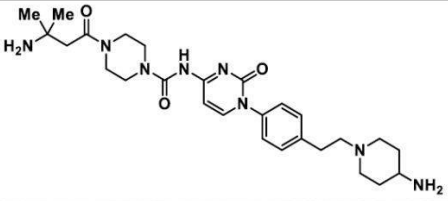
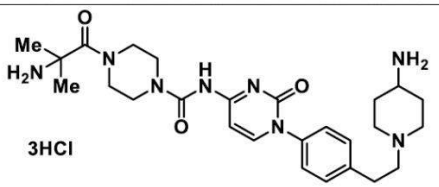
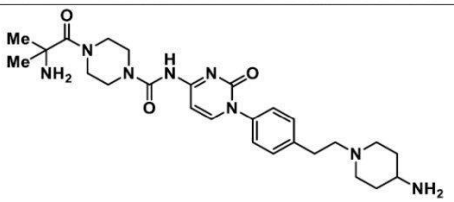
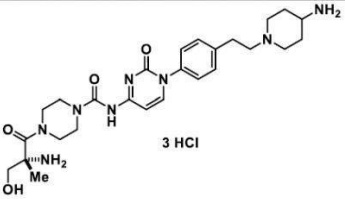
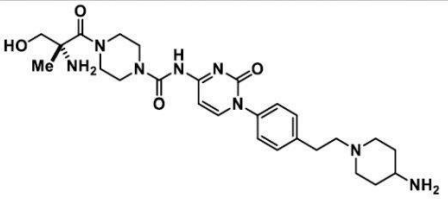
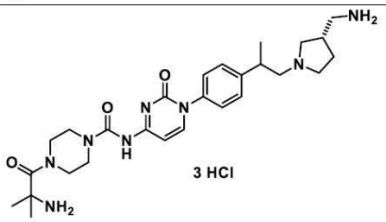
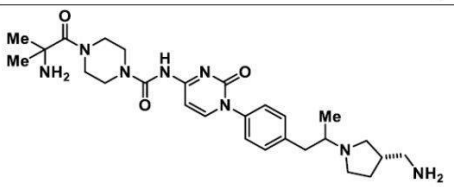
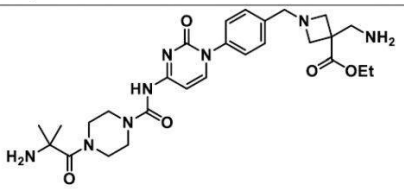
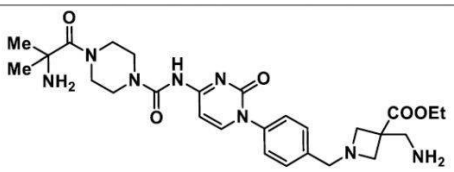
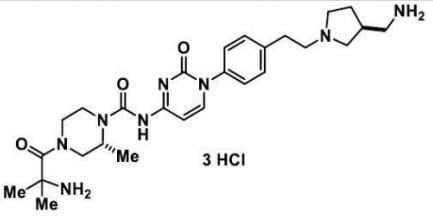
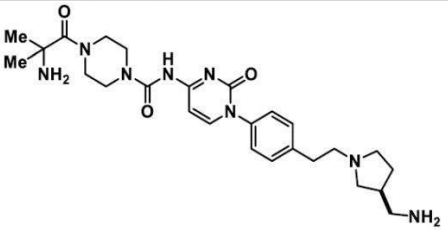
【表１０－２５】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
178		
179		
180		
181		
182		
183		
184		
185		

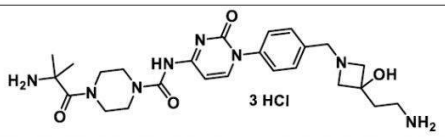
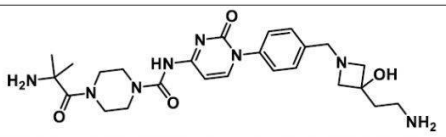
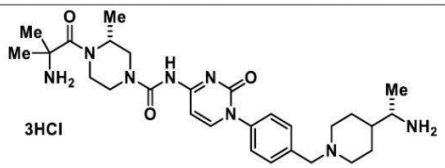
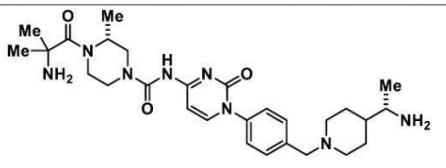
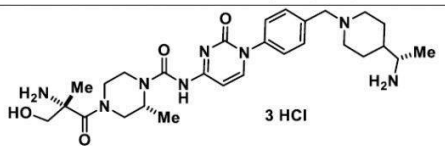
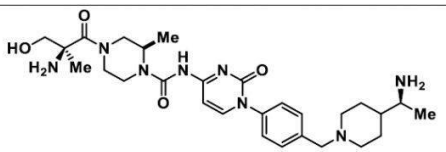
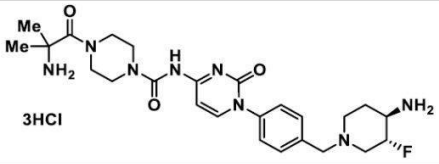
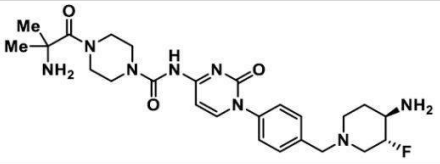
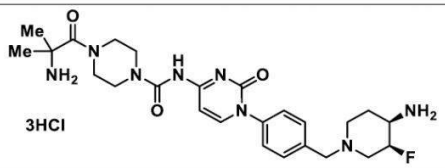
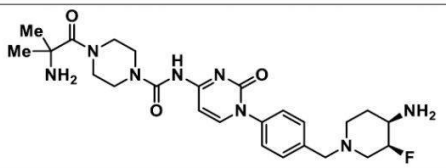
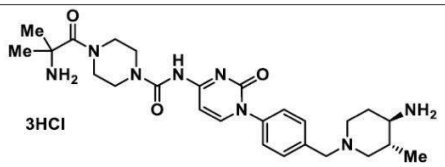
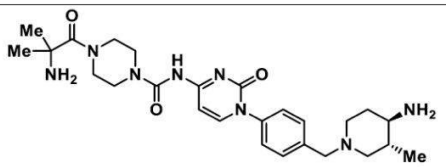
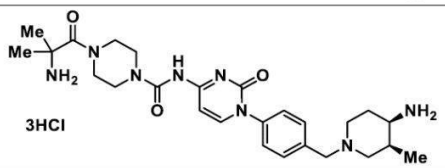
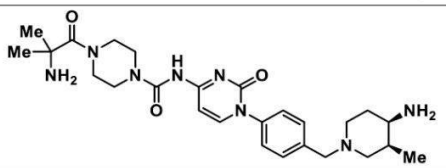
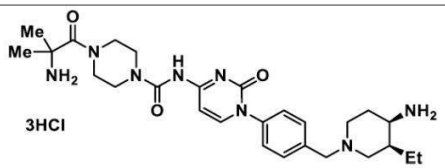
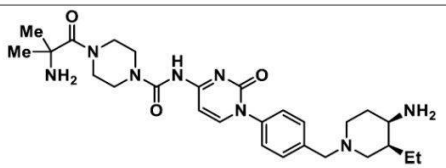
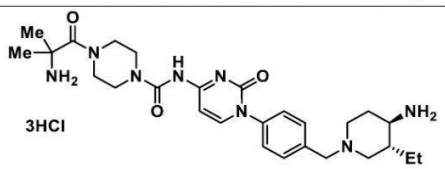
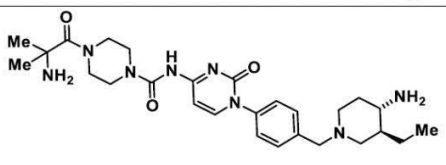
【表１０－２６】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
186		
187		
188		
190		
191		
192		
193		
194		
195		

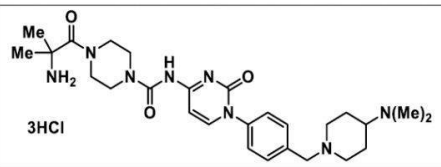
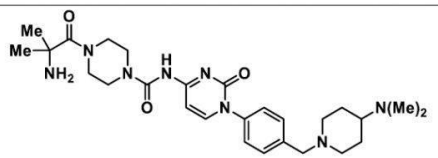
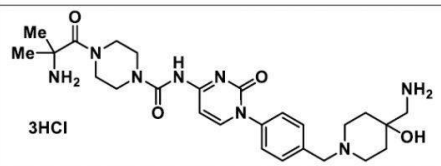
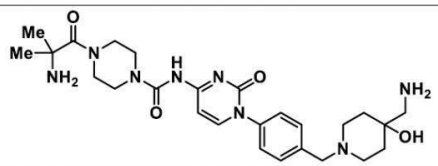
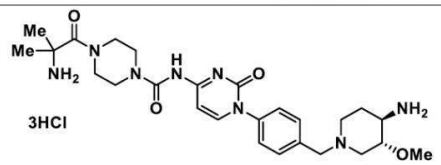
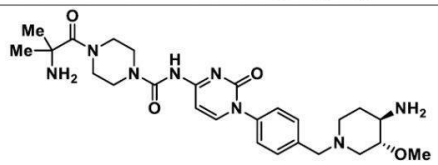
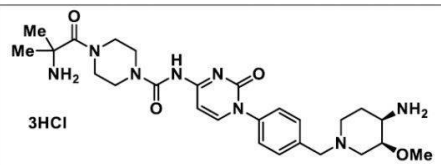
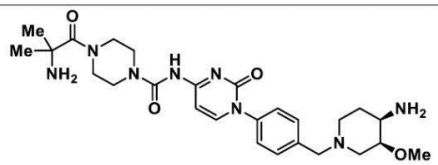
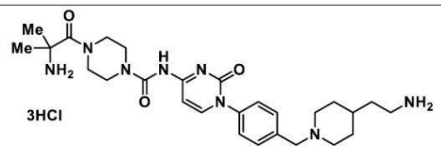
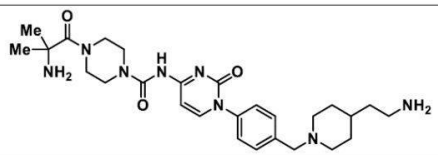
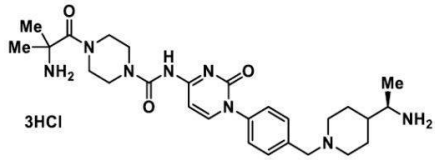
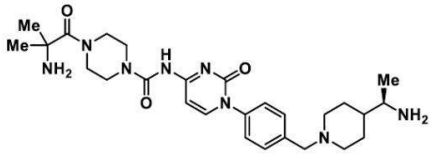
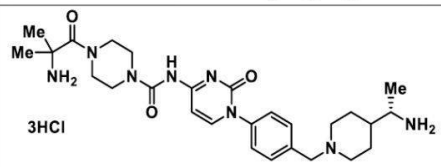
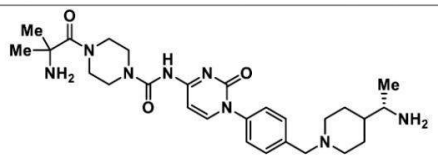
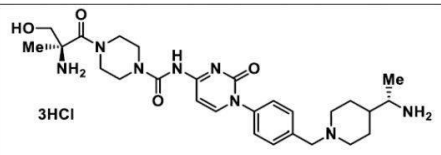
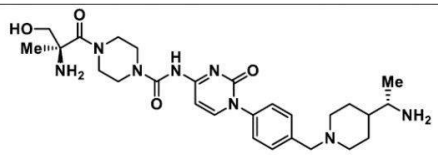
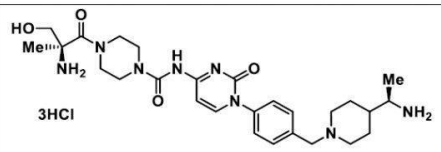
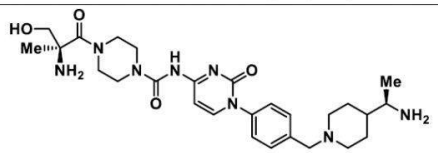
【表１０－２７】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１９６		
１９７		
１９８		
１９９		
２００		
２０１		
２０４		

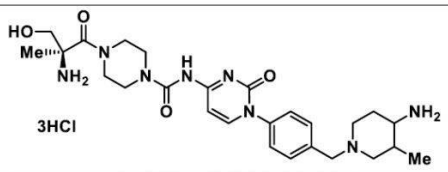
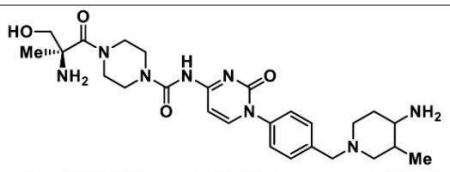
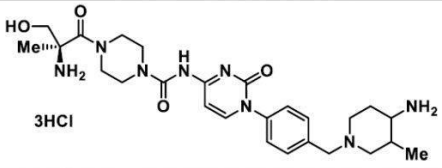
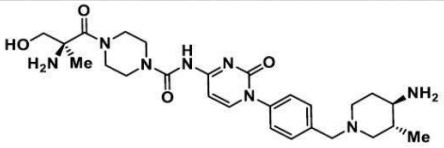
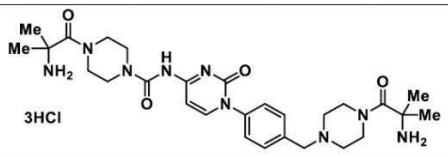
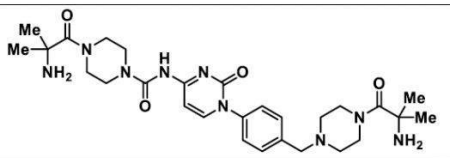
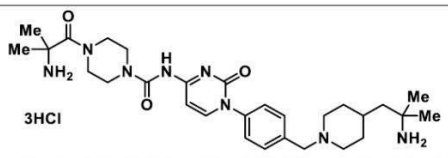
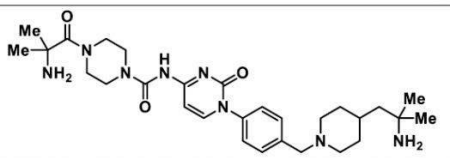
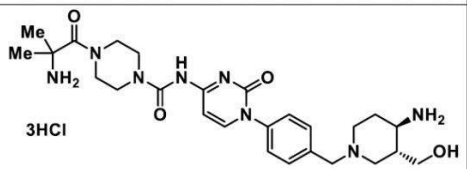
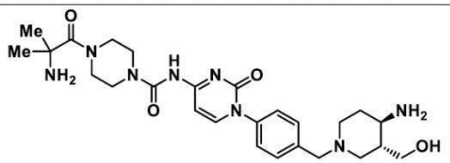
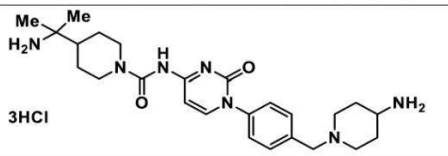
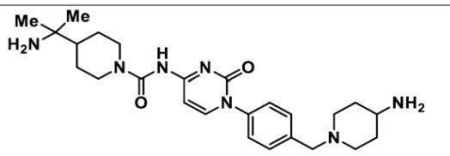
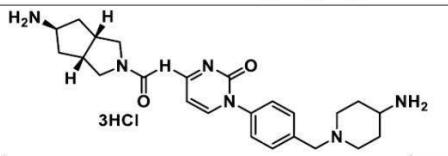
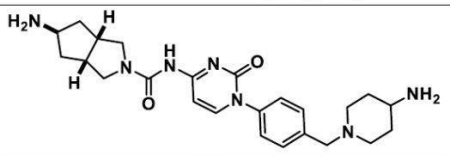
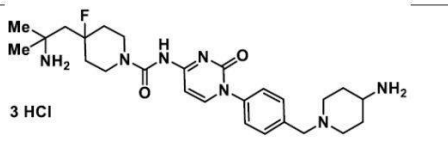
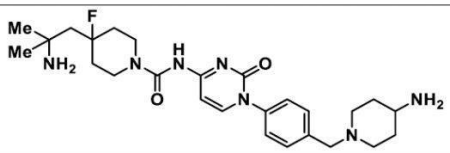
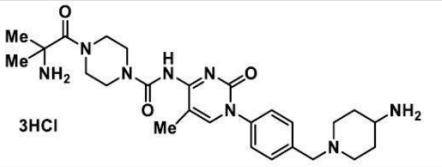
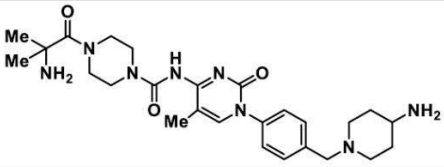
【表１０－２８】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
205		
206		
207		
208		
209		
210		
211		
212		
213		

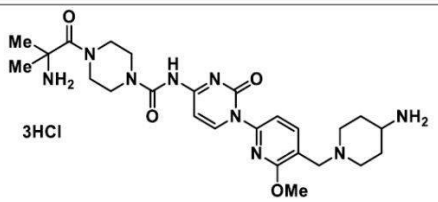
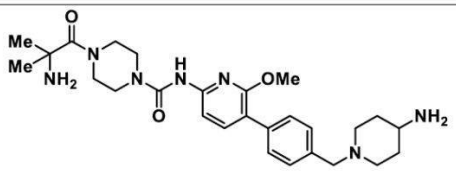
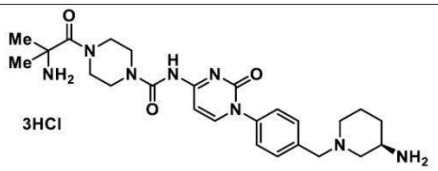
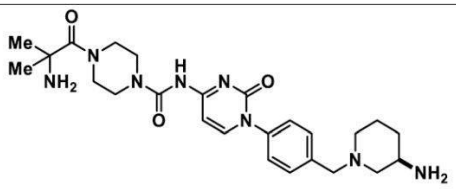
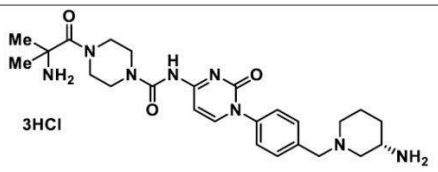
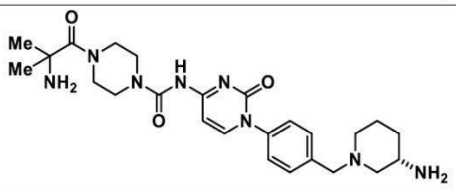
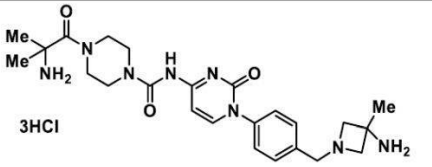
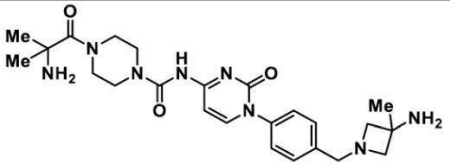
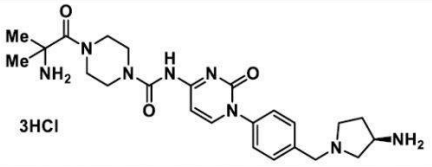
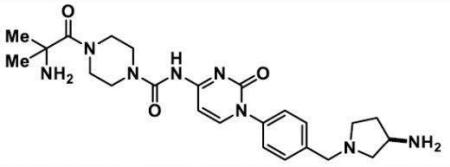
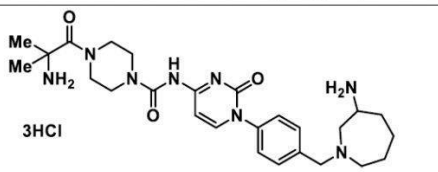
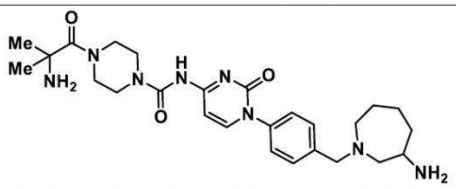
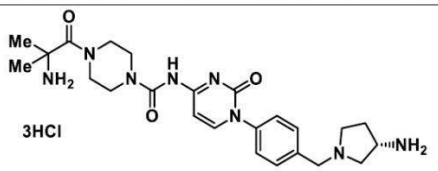
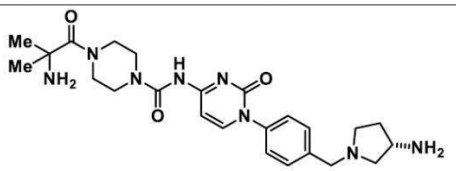
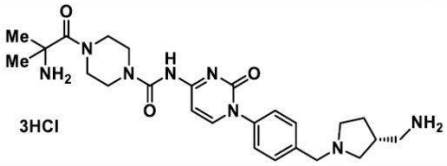
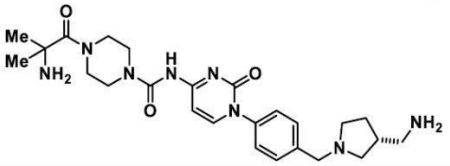
【表１０－２９】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
214		
215		
216		
217		
218		
219		
220		
221		
222		

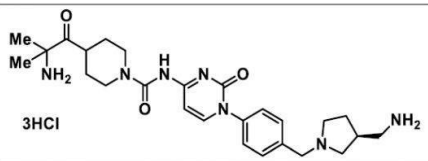
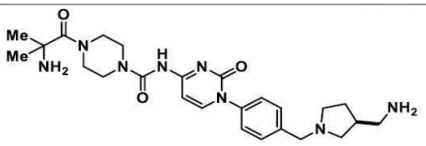
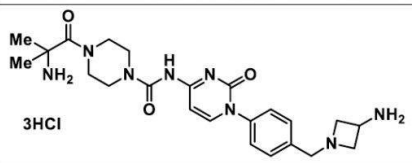
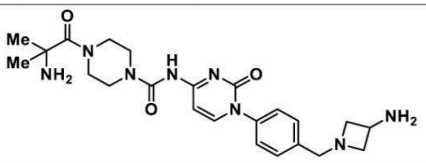
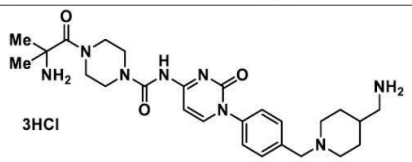
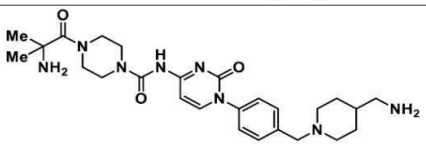
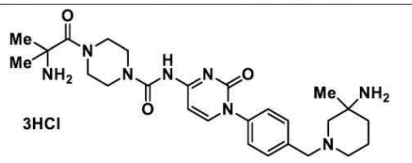
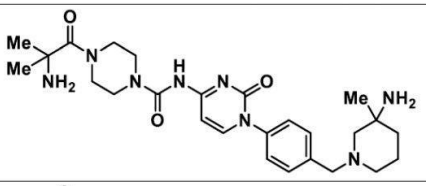
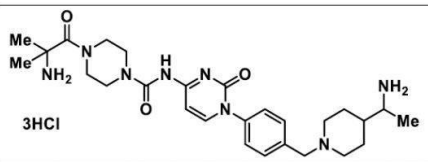
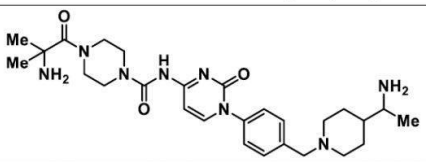
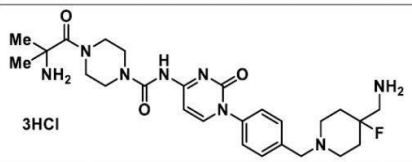
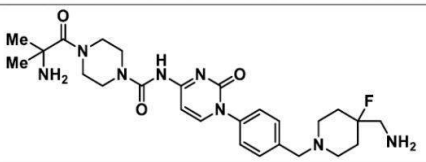
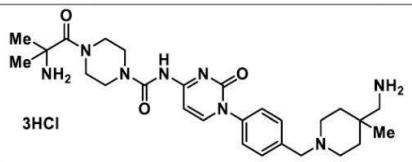
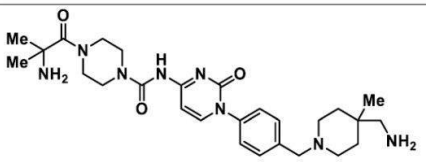
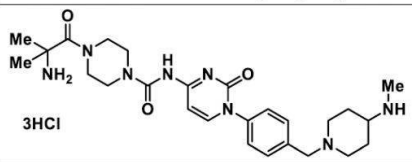
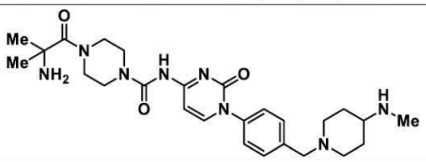
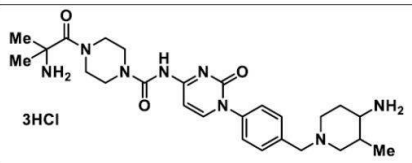
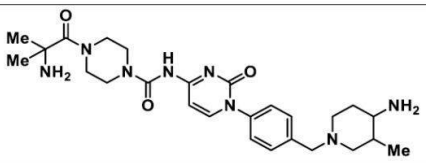
【表１０－３０】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
223		
224		
225		
226		
227		
230		
231		
233		
234		

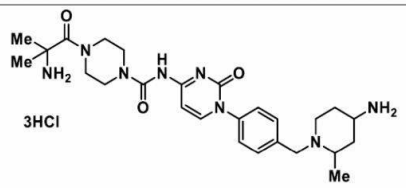
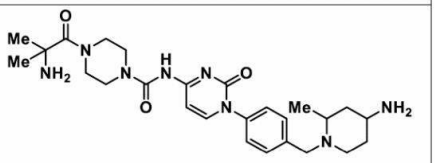
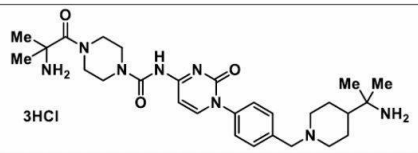
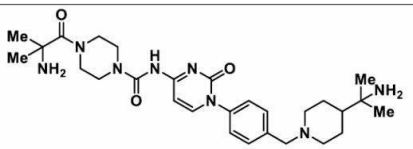
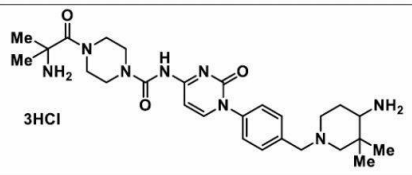
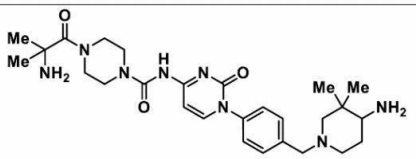
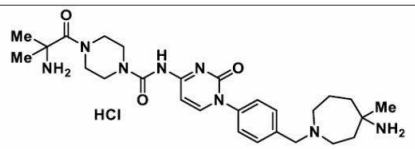
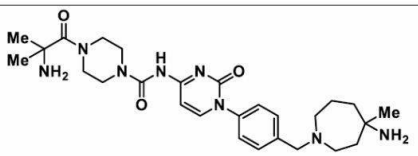
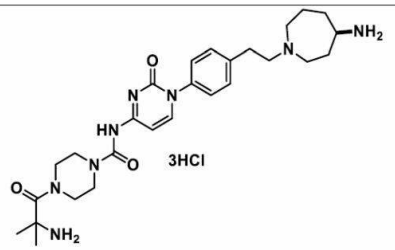
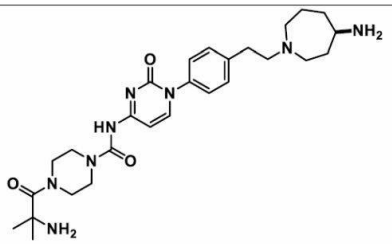
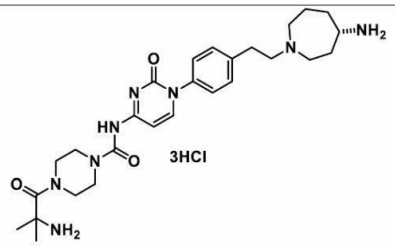
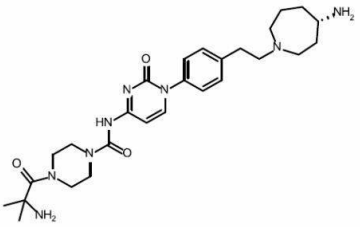
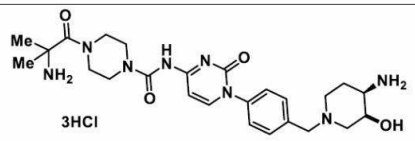
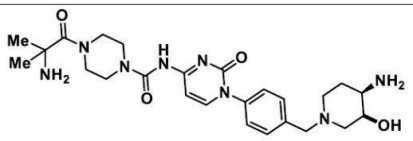
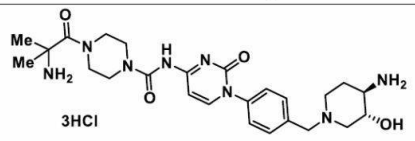
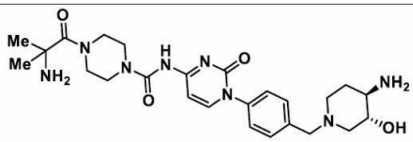
【表１０－３１】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
235		
236		
237		
238		
239		
240		
241		
242		

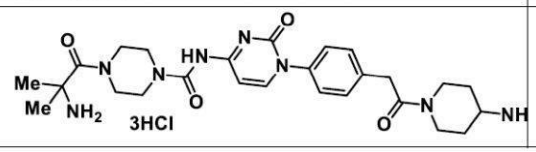
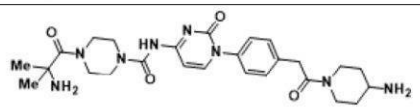
【表１０－３２】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
243		
244		
245		
246		
247		
248		
249		
250		
251		

【表１０－３３】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
２５２		
２５３		
２５４		
２５５		
２６５		
２６６		
２６７		
２６８		

【表１０－３４】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
２６９		

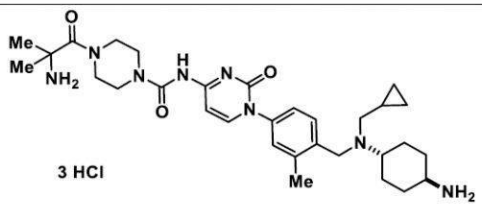
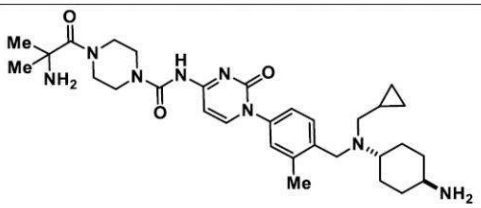
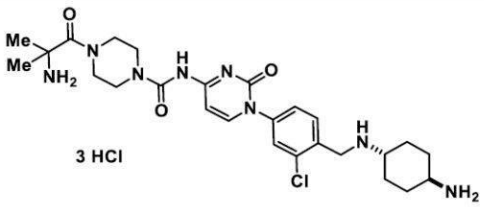
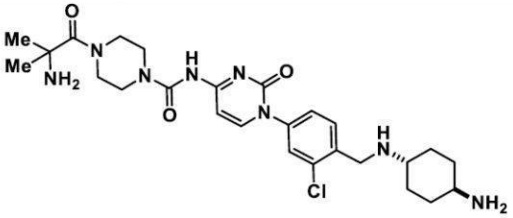
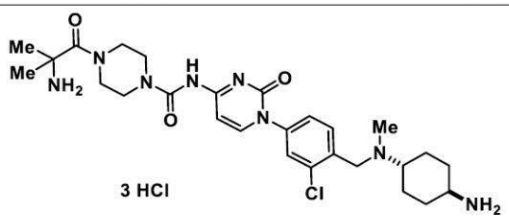
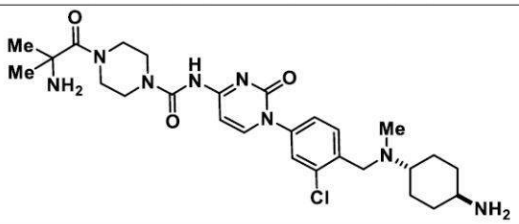
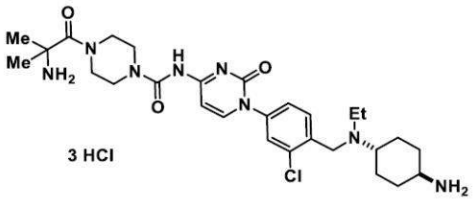
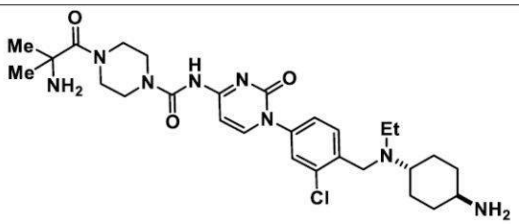
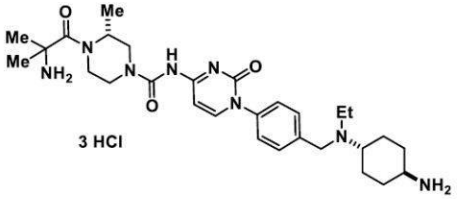
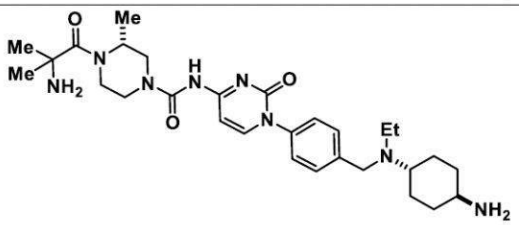
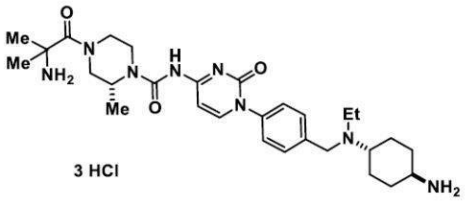
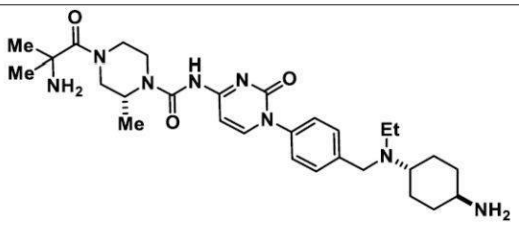
【０１９８】

別の態様では、本開示は、表１１に示す化合物またはその医薬的に許容される塩を提供す

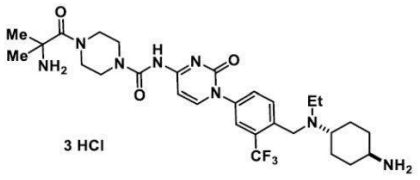
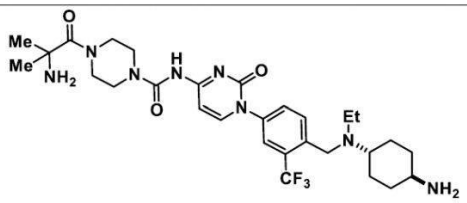
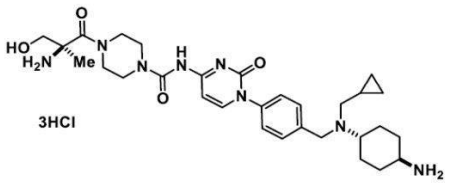
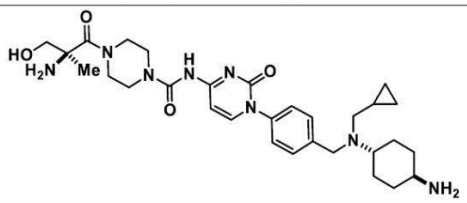
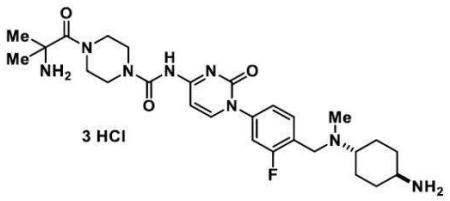
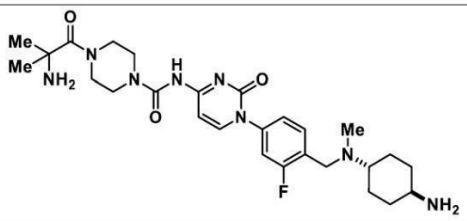
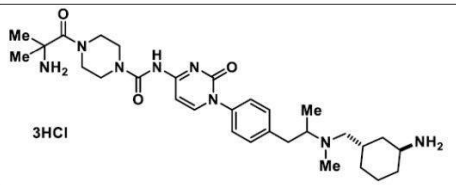
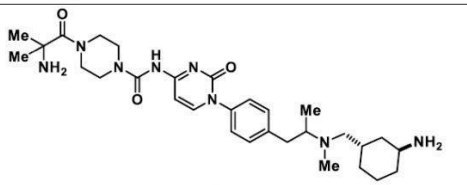
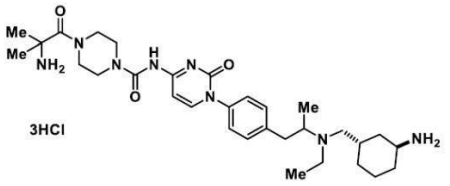
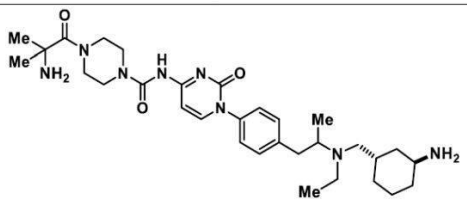
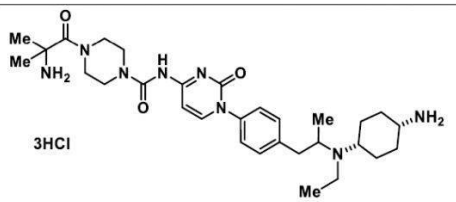
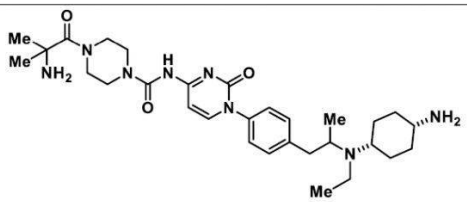
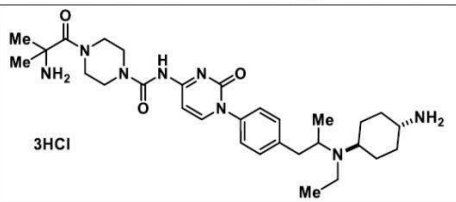
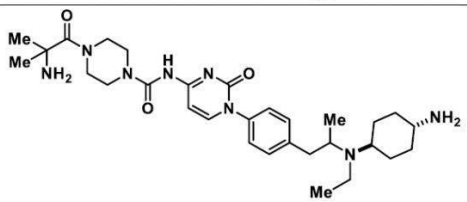
る。表１１では、本発明の化合物の遊離塩基及び塩の構造を示す。

表１１　式Ｉの化合物の続き

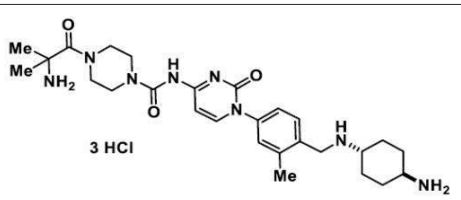
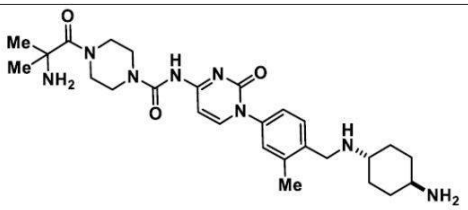
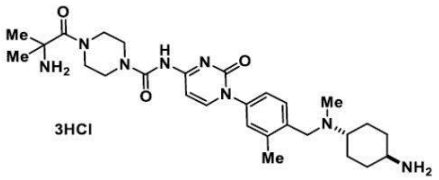
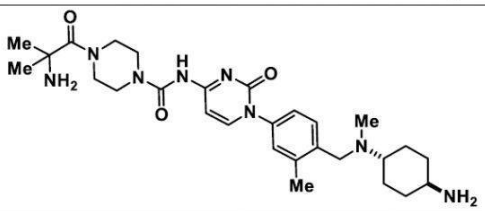
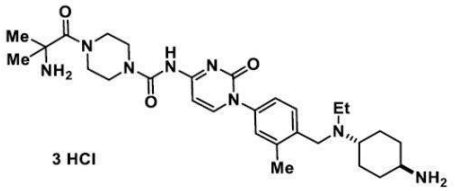
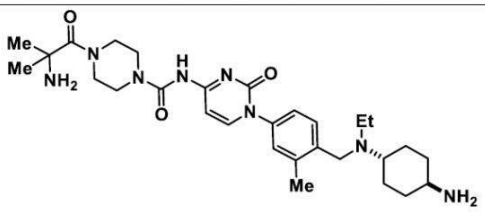
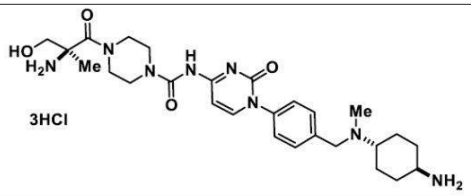
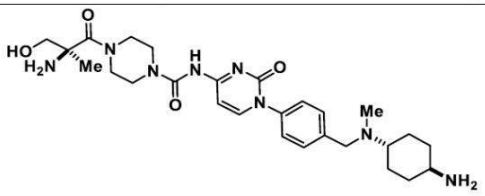
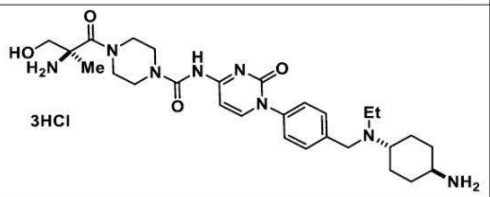
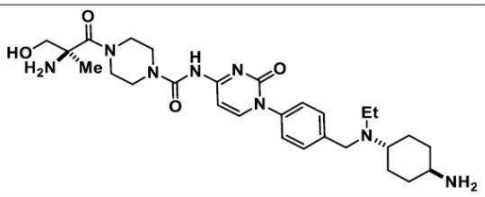
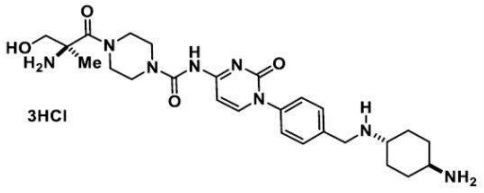
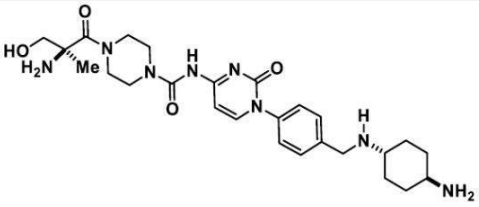
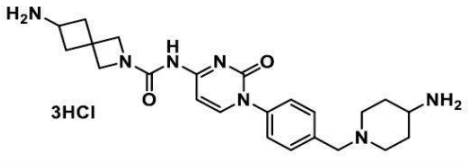
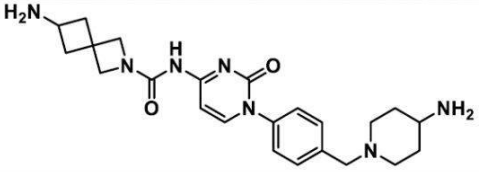
【表１１－１】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
270		
271		
272		
273		
274		
275		

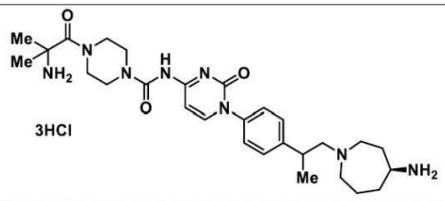
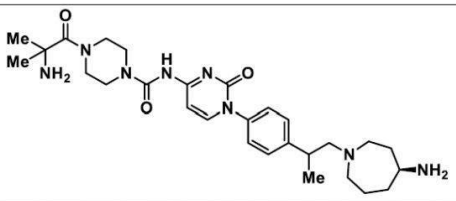
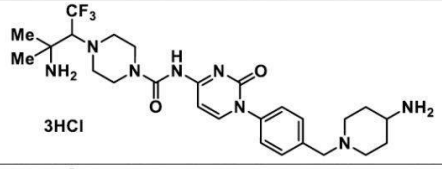
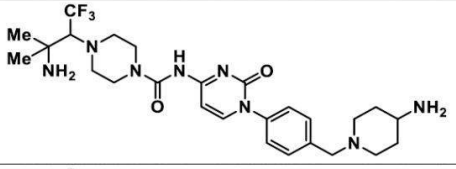
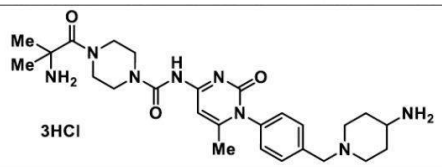
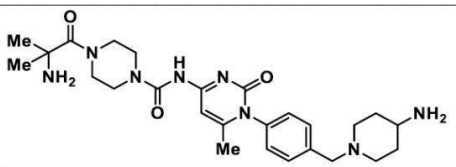
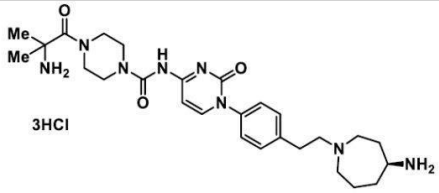
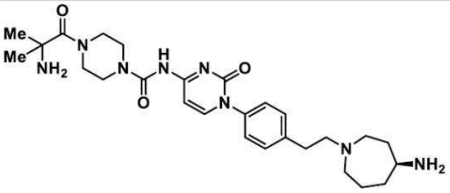
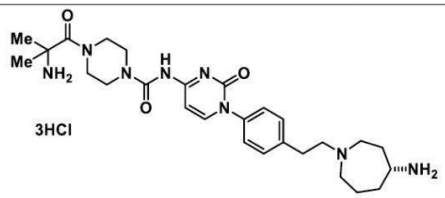
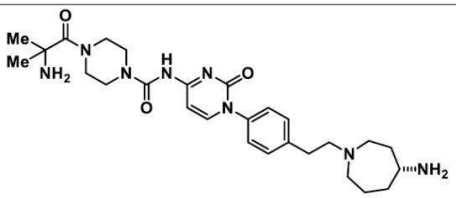
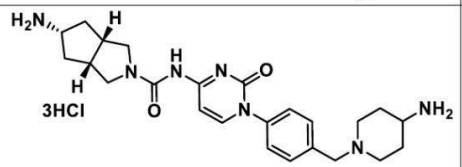
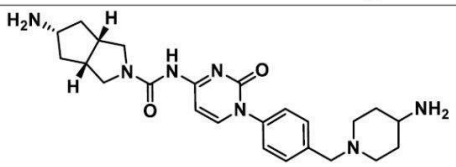
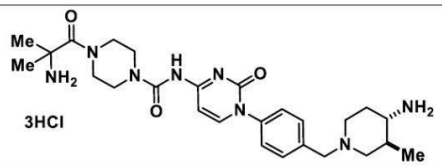
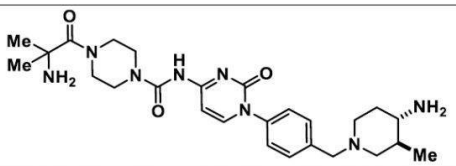
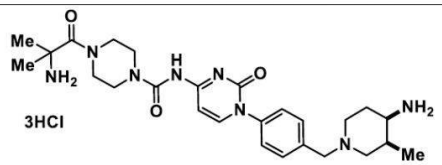
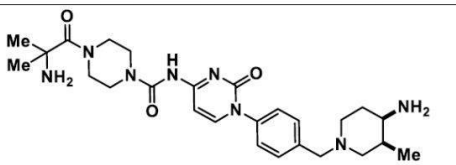
【表１１－２】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
276		
277		
278		
279		
280		
281		
282		

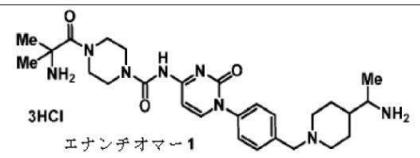
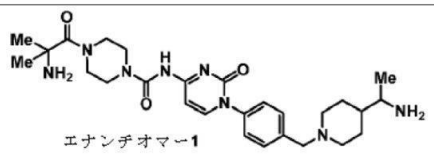
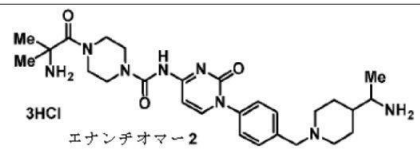
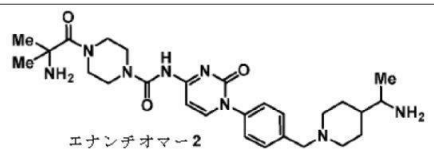
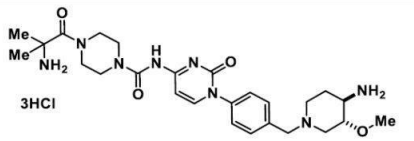
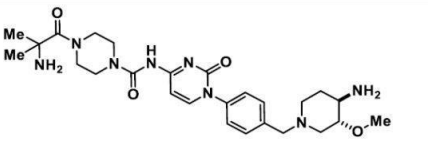
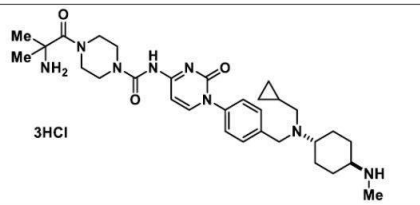
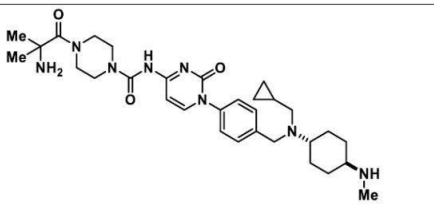
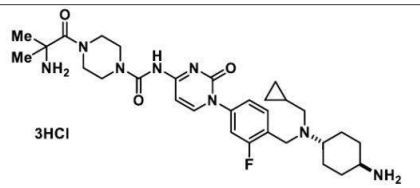
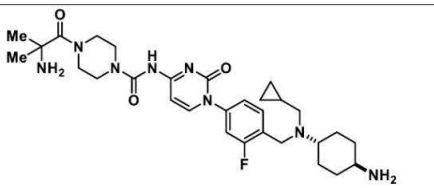
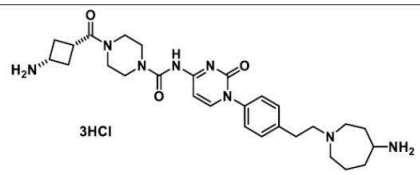
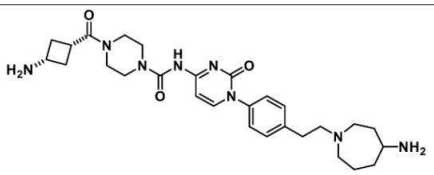
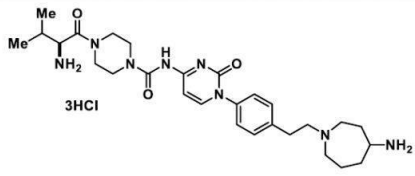
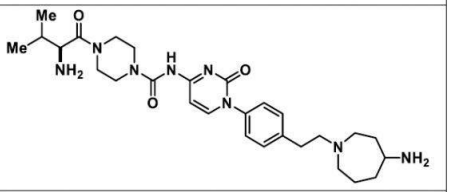
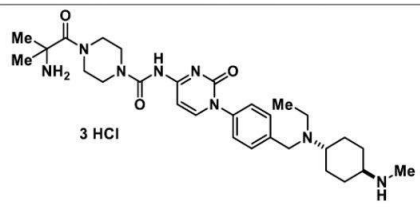
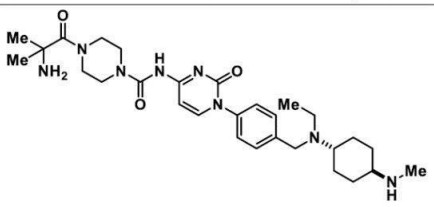
【表１１－３】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
283		
284		
285		
286		
287		
288		
289		

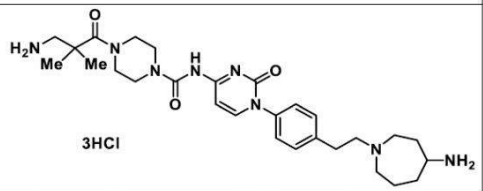
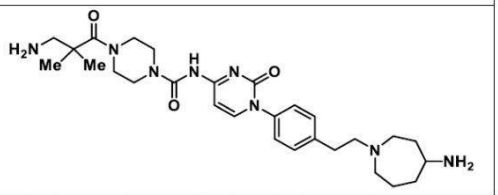
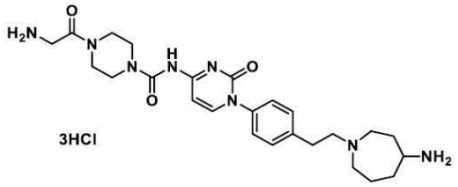
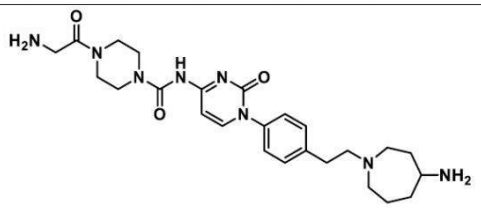
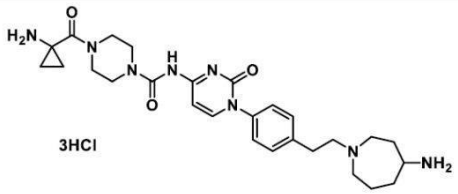
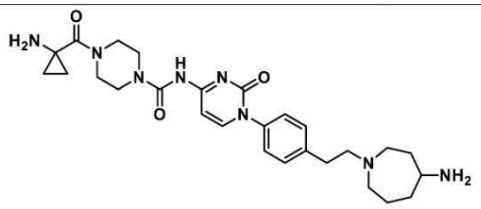
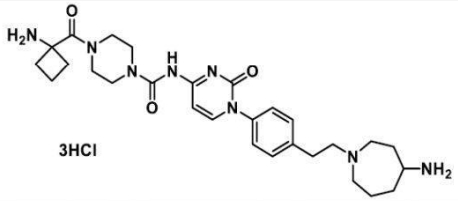
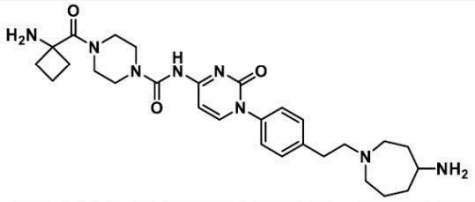
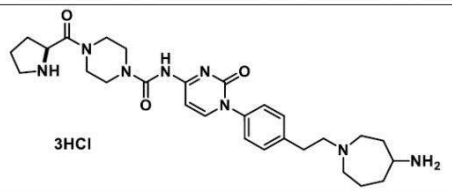
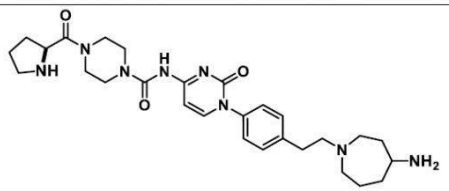
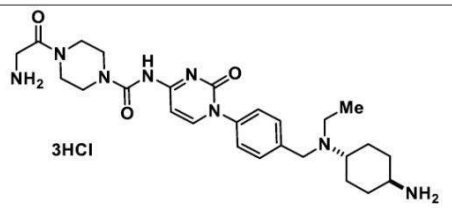
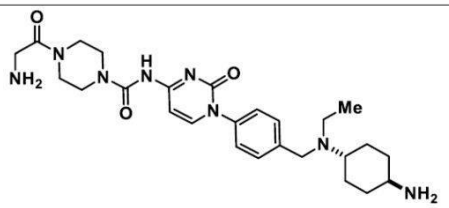
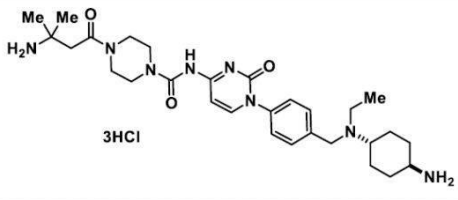
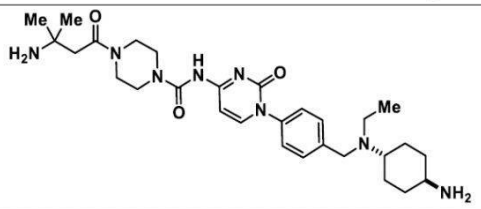
【表１１－４】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
290		
291		
292		
293		
294		
295		
296		
297		

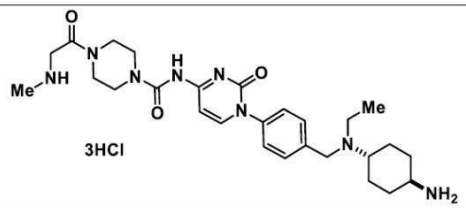
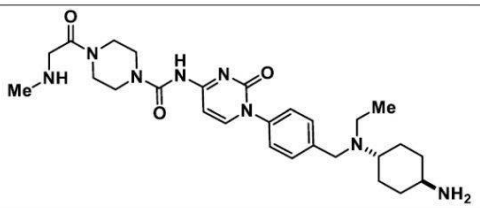
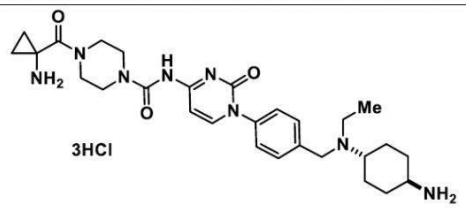
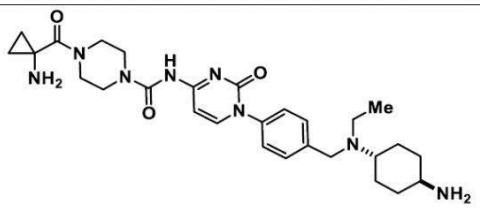
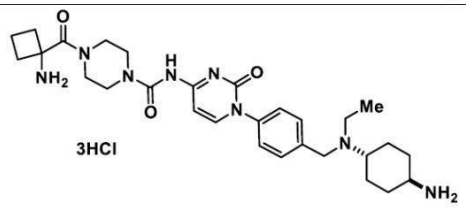
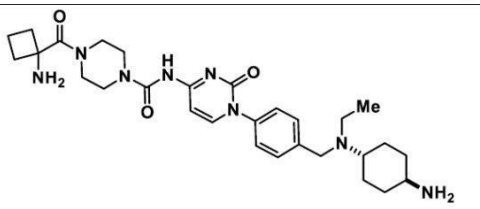
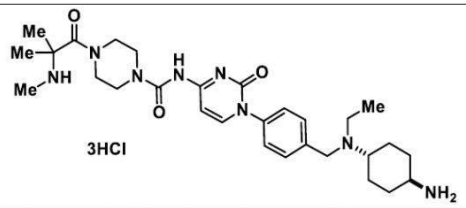
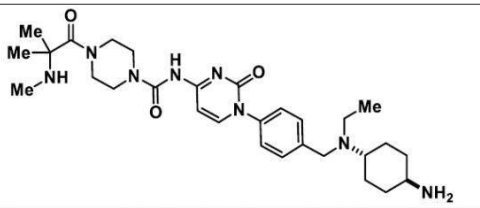
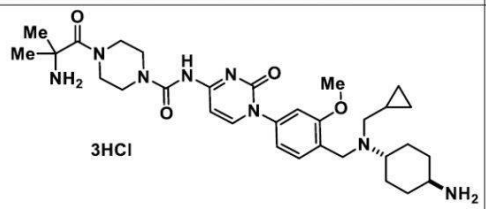
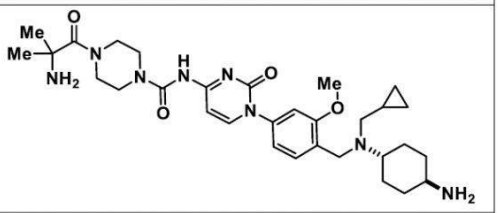
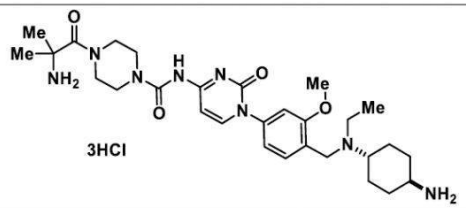
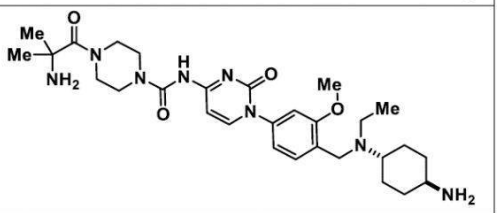
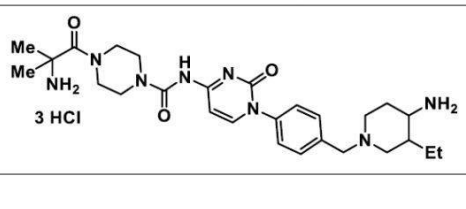
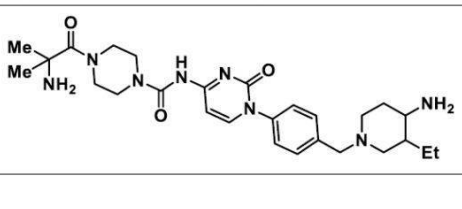
【表１１－５】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
298		
299		
300		
301		
302		
303		
304		
305		

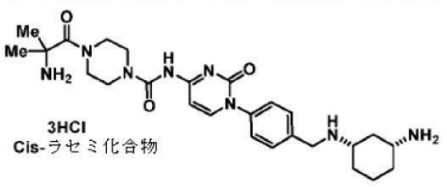
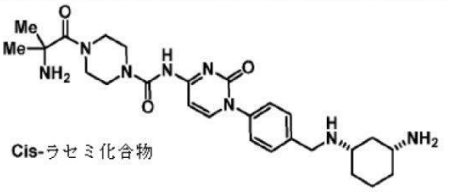
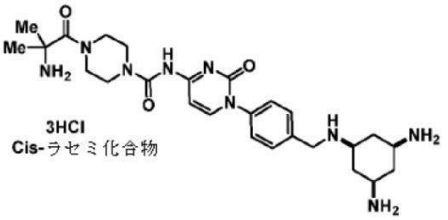
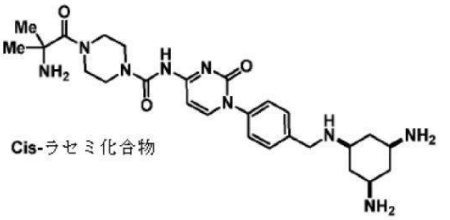
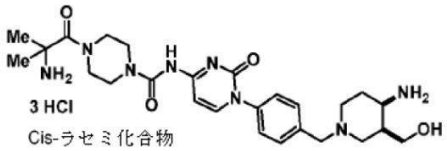
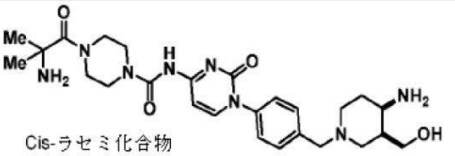
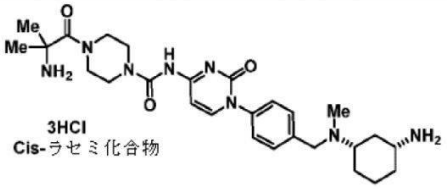
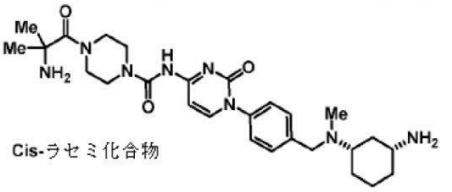
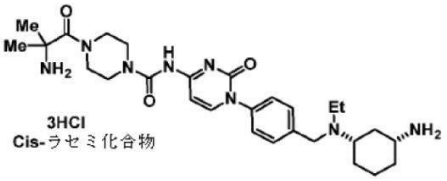
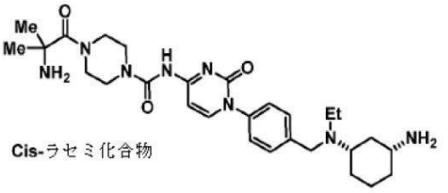
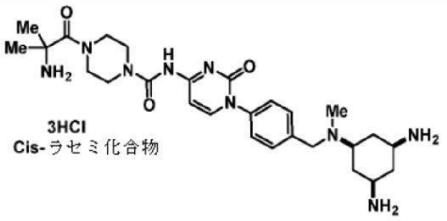
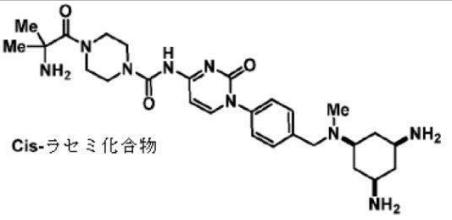
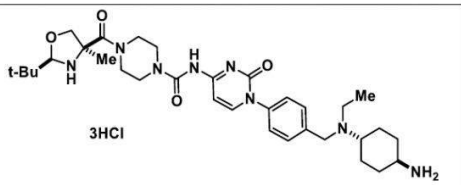
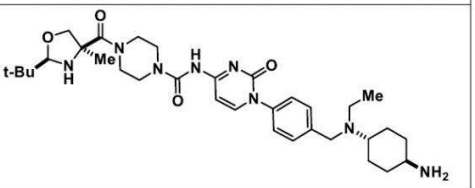
【表１１－６】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
306		
307		
308		
309		
310		
311		
312		

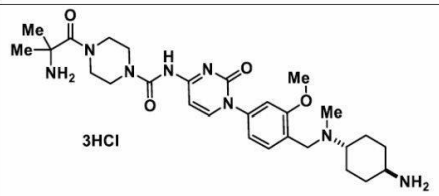
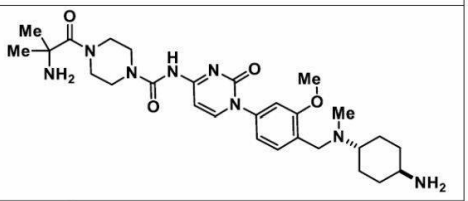
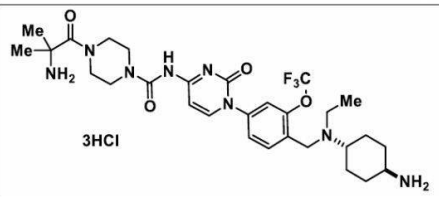
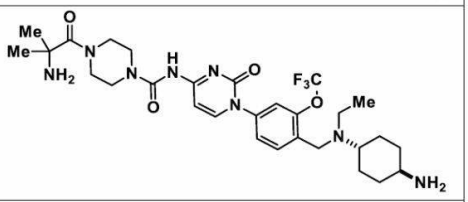
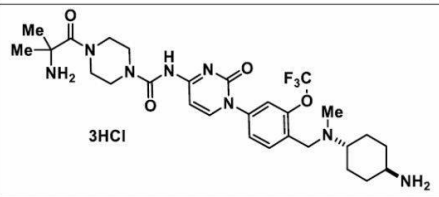
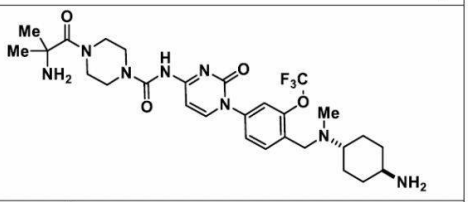
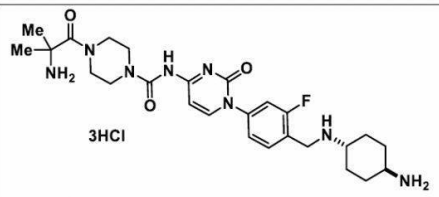
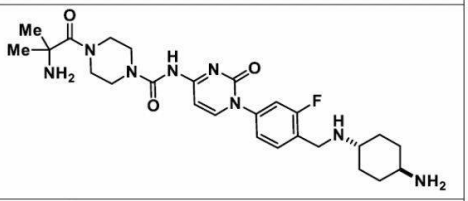
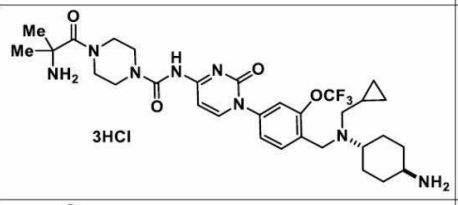
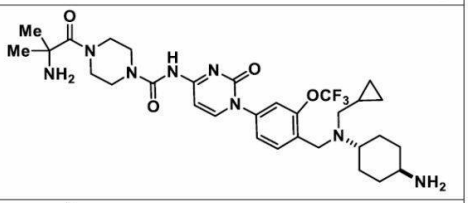
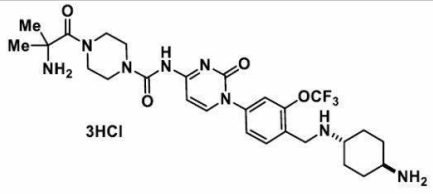
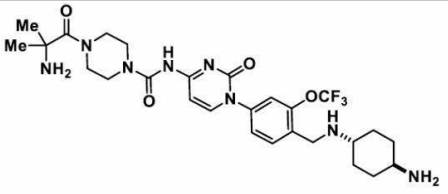
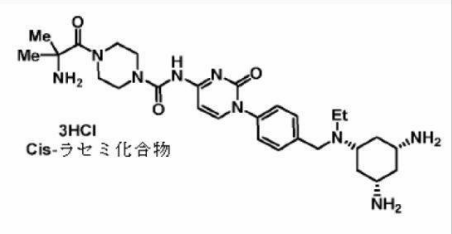
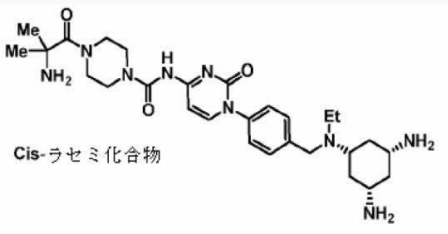
【表１１－７】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
313		
314		
315		
316		
317		
318		
319		

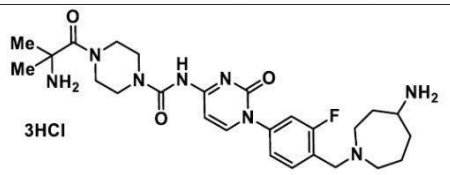
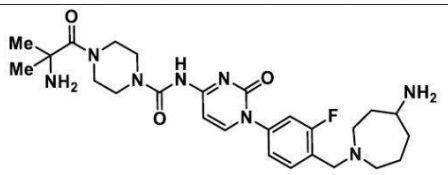
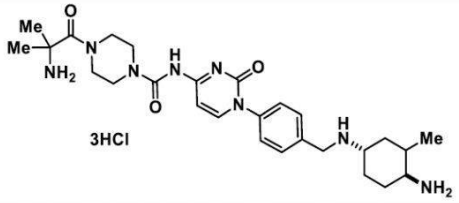
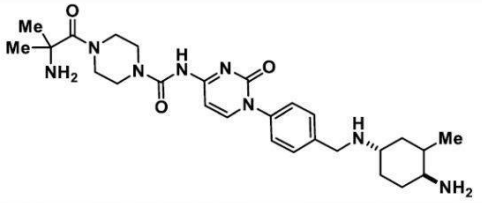
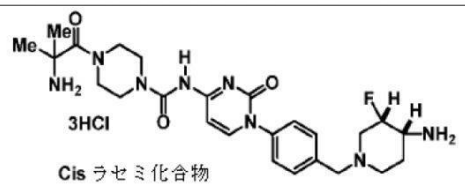
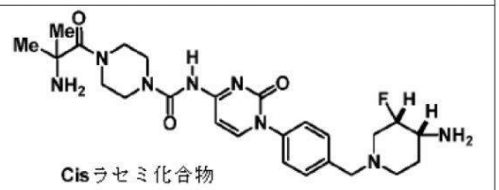
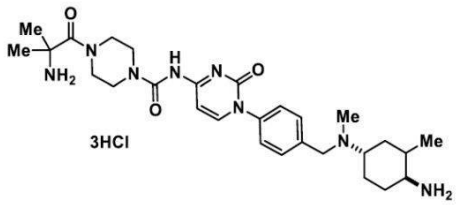
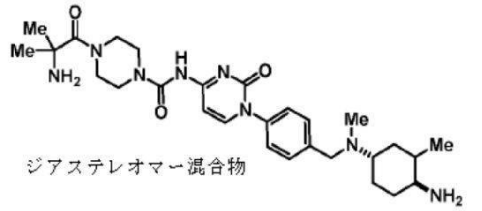
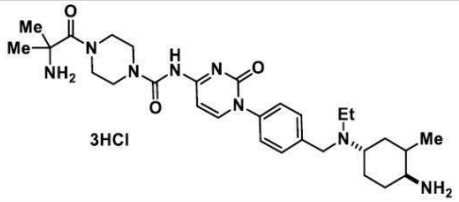
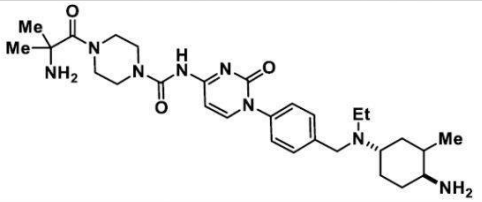
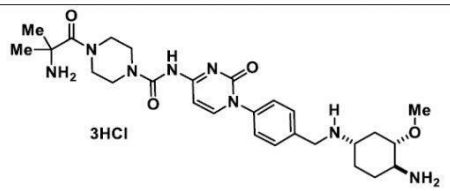
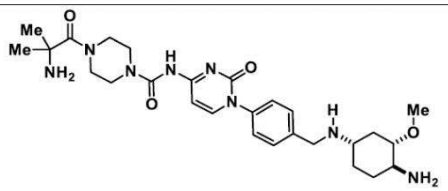
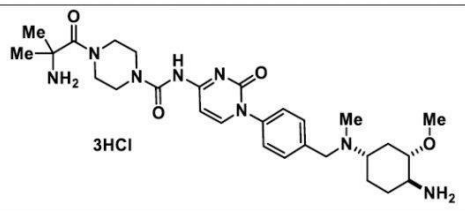
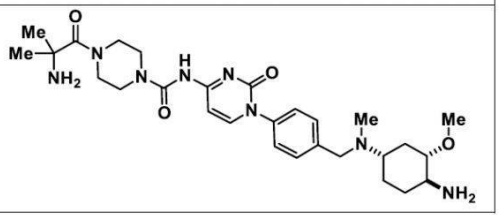
【表１１－８】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
320	 3HCl Cis-ラセミ化合物	 Cis-ラセミ化合物
321	 3HCl Cis-ラセミ化合物	 Cis-ラセミ化合物
322	 3 HCl Cis-ラセミ化合物	 Cis-ラセミ化合物
323	 3HCl Cis-ラセミ化合物	 Cis-ラセミ化合物
324	 3HCl Cis-ラセミ化合物	 Cis-ラセミ化合物
325	 3HCl Cis-ラセミ化合物	 Cis-ラセミ化合物
326	 3HCl	

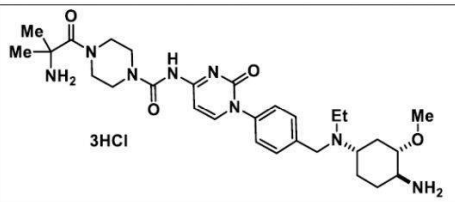
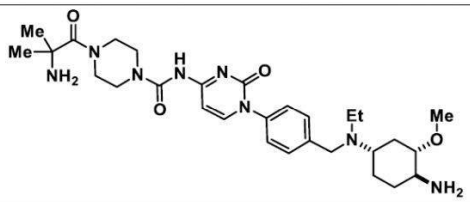
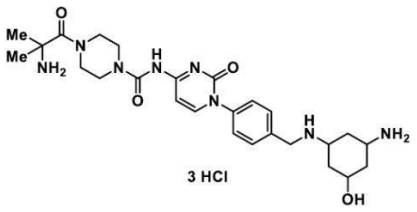
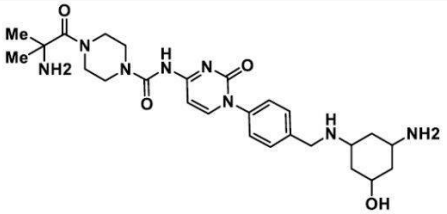
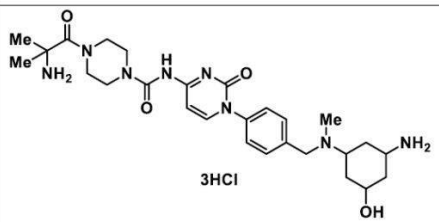
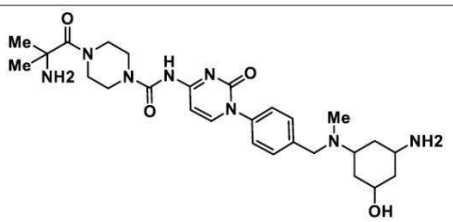
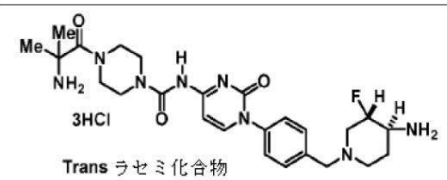
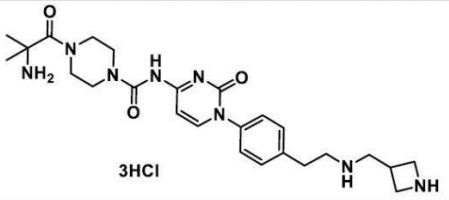
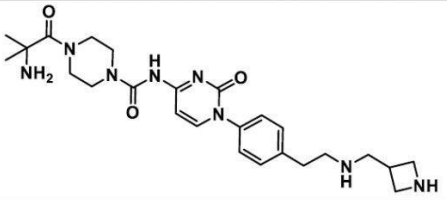
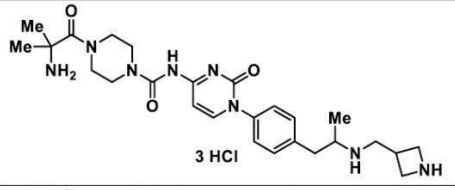
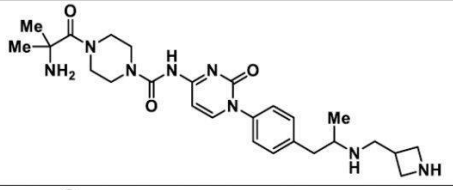
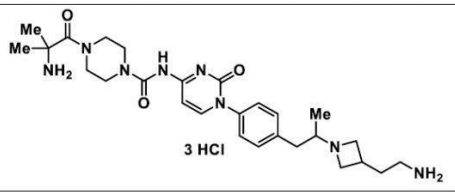
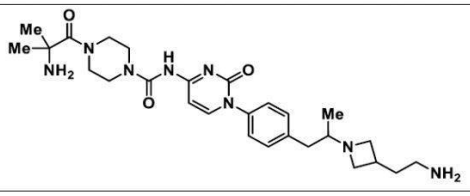
【表１１－９】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
327		
328		
329		
330		
331		
332		
333		

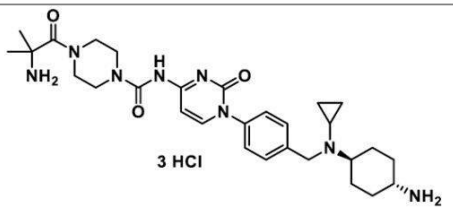
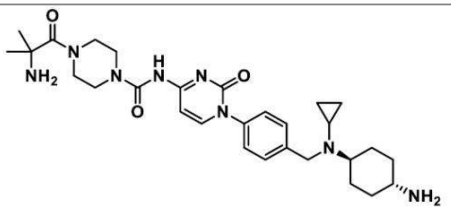
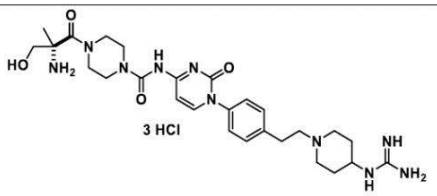
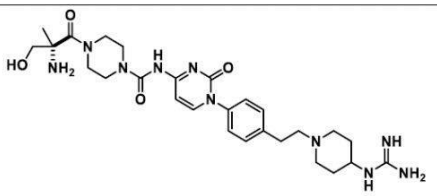
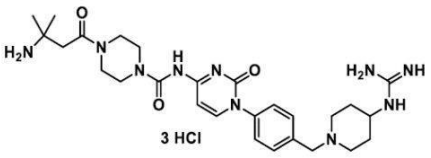
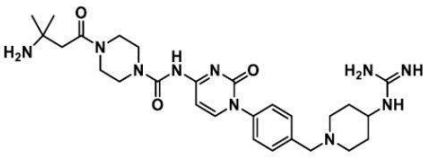
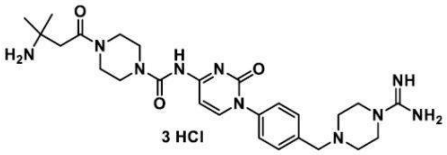
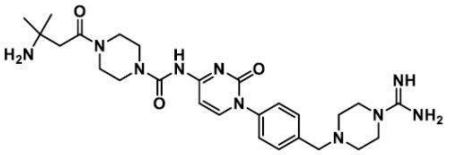
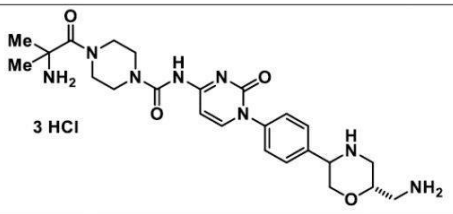
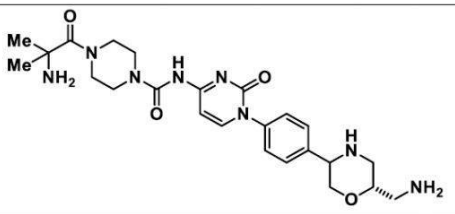
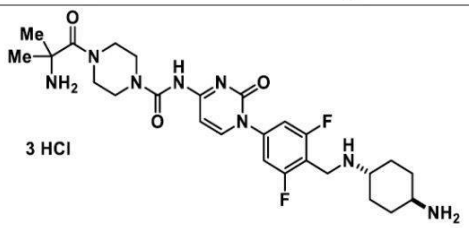
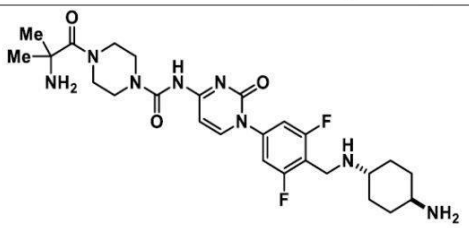
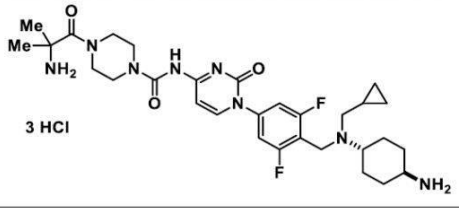
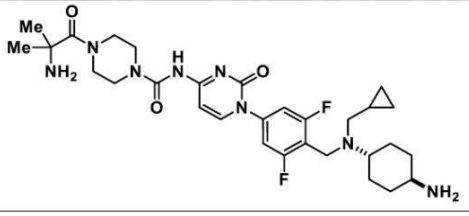
【表１１－１０】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
334		
335		
336		
337		
338		
339		
340		

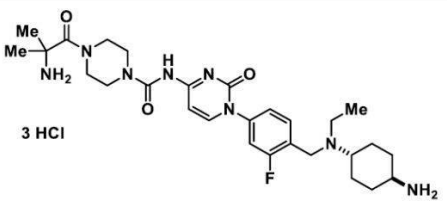
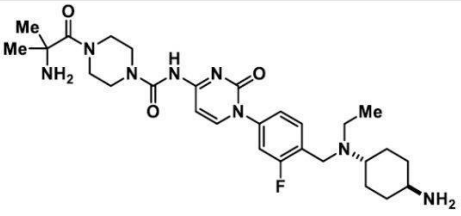
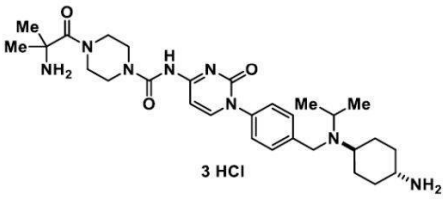
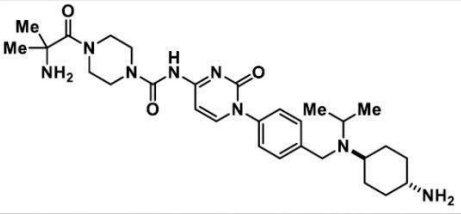
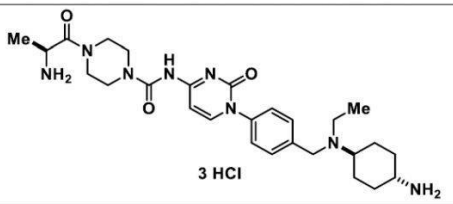
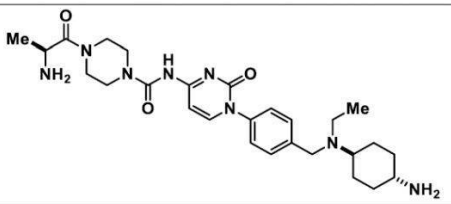
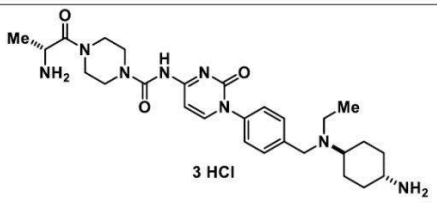
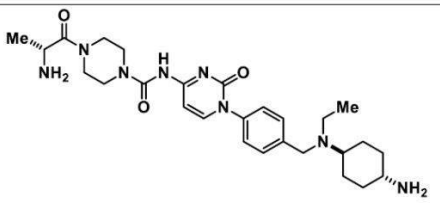
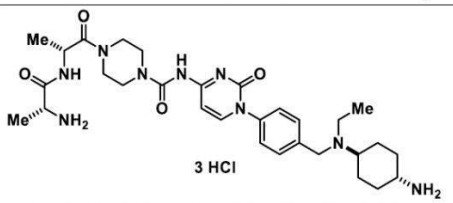
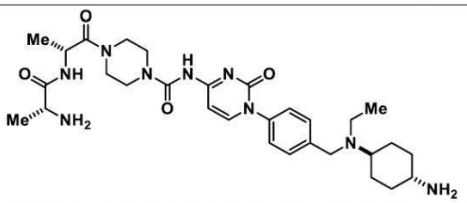
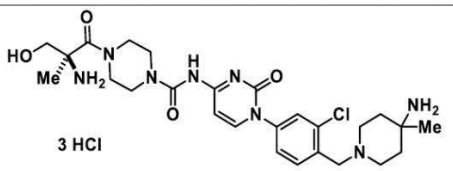
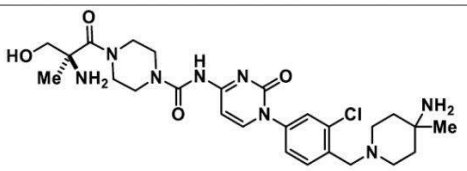
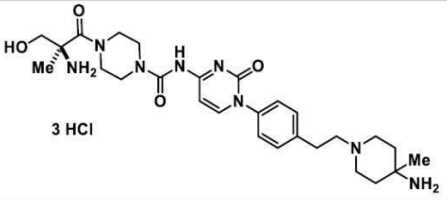
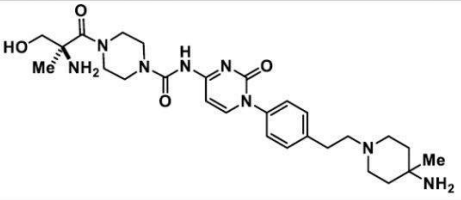
【表１１－１１】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
341		
342		
343		
344		
345		
346		
347		

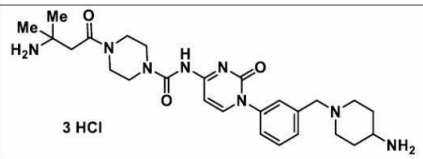
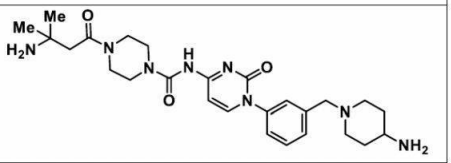
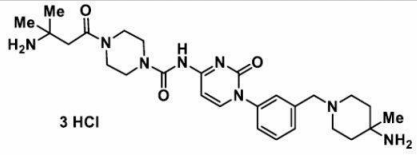
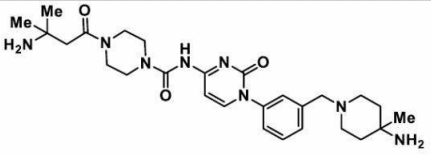
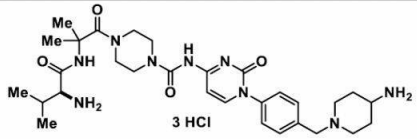
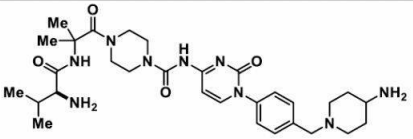
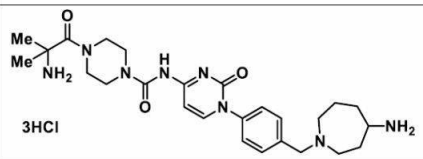
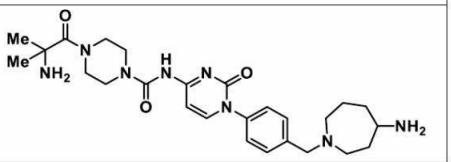
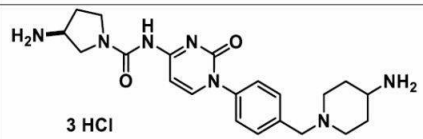
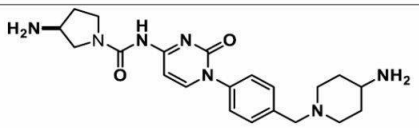
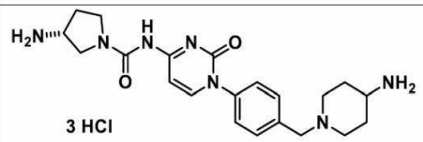
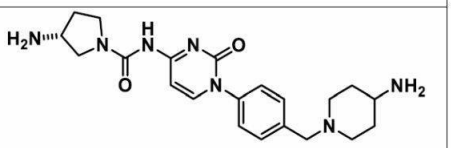
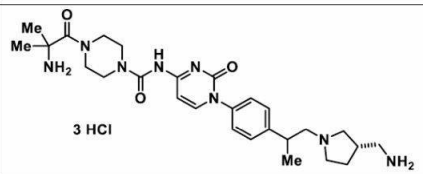
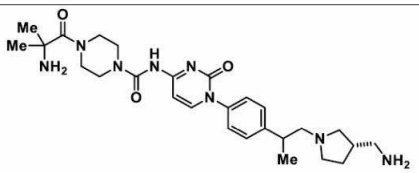
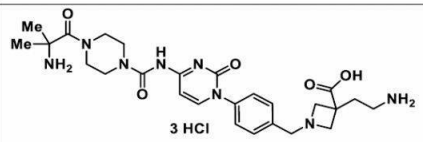
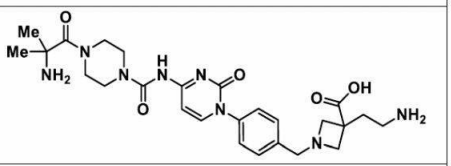
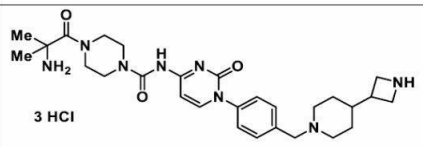
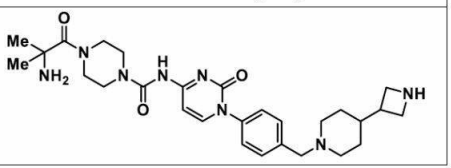
【表１１－１２】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
348		
349		
350		
351		
352		
353		
354		

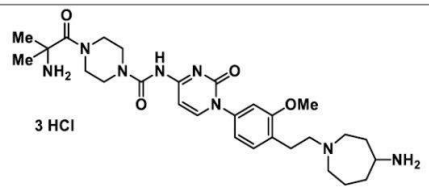
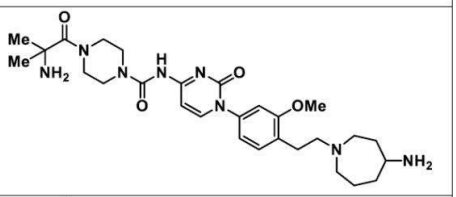
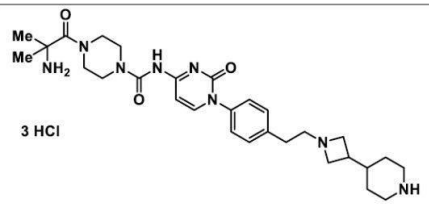
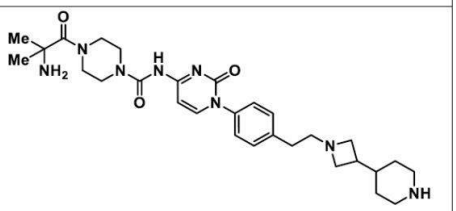
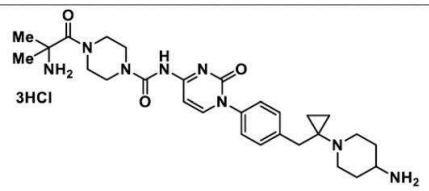
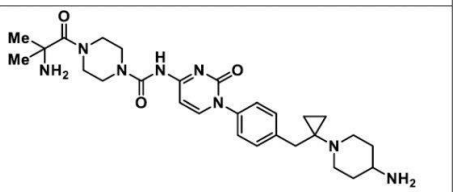
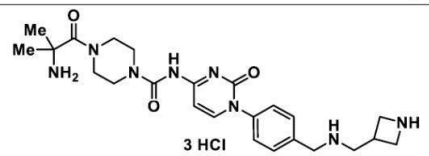
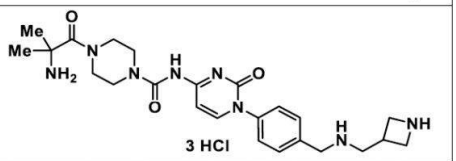
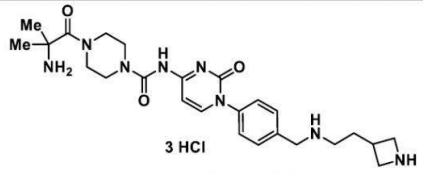
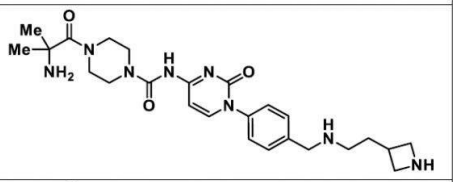
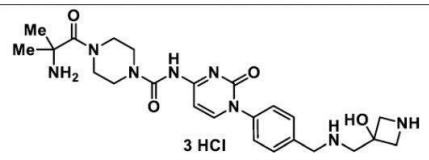
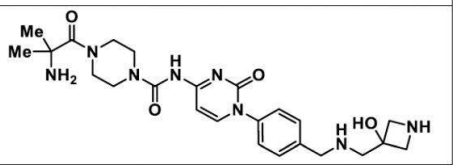
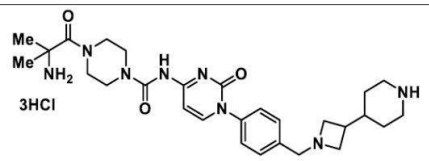
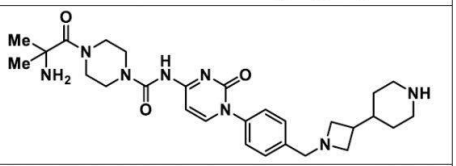
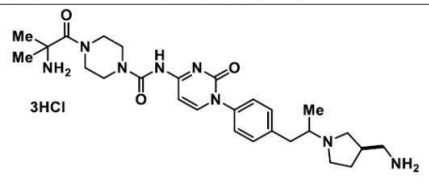
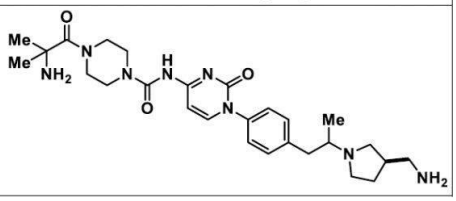
【表１１－１３】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
355		
356		
357		
358		
359		
360		
361		

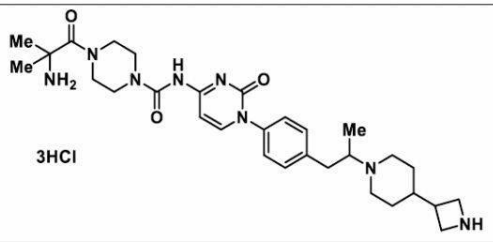
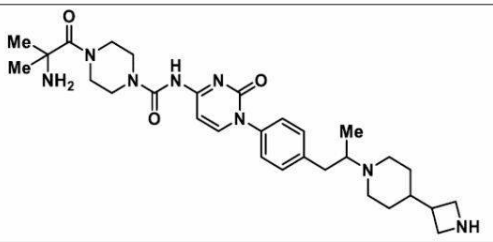
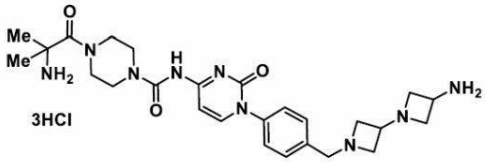
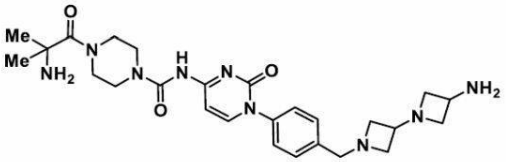
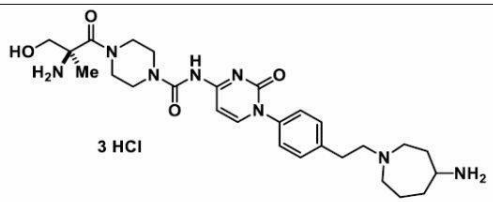
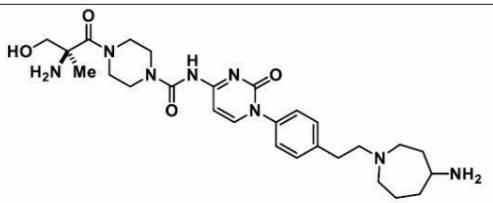
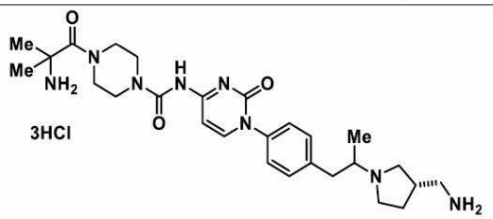
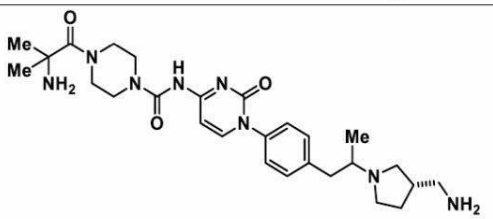
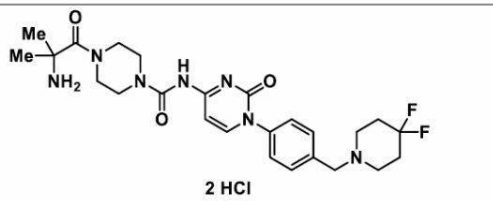
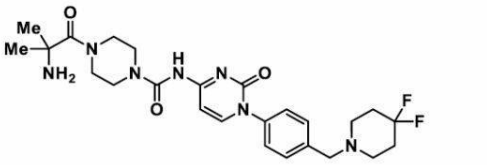
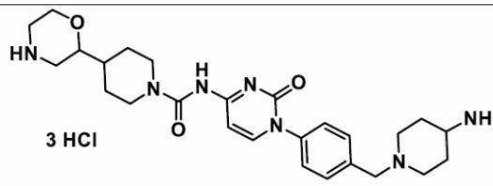
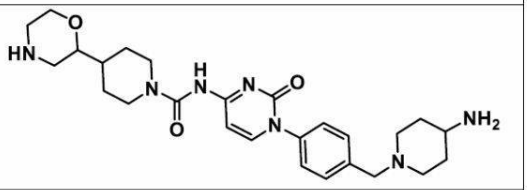
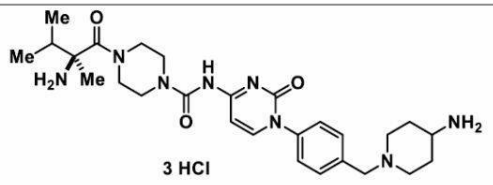
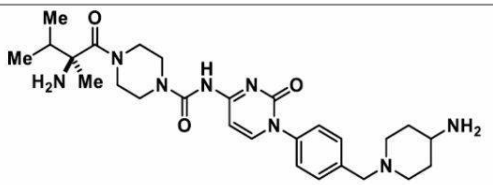
【表１１－１４】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
362		
363		
364		
365		
366		
367		
368		
369		
370		

【表１１－１５】

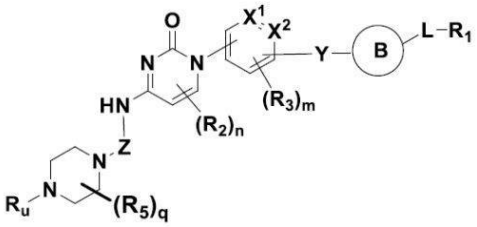
番号	塩の構造	遊離塩基の構造
371		
372		
373		
374		
375		
376		
377		
378		

【表１１－１６】

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
379		
380		
381		
382		
383		
384		
385		

【０１９９】
別の実施形態では、式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩は、表１０及び表１１のいずれか１つに記載する化合物から選択される。
【０２００】
別の実施形態では、式ＩＩもしくはＩＩＩの化合物またはその医薬的に許容される塩は、表１０に記載する化合物から選択される。
【０２０１】
別の態様では、本開示は、式ＩＶの化合物：

【化１１７】



ＩＶ

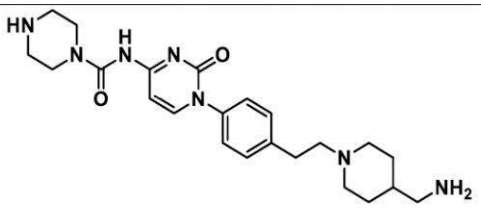
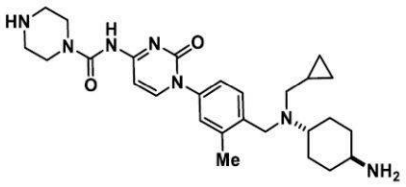
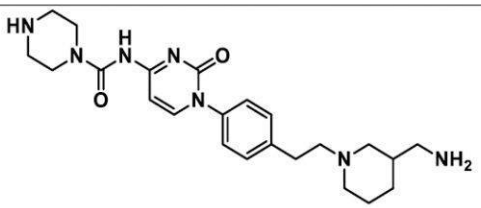
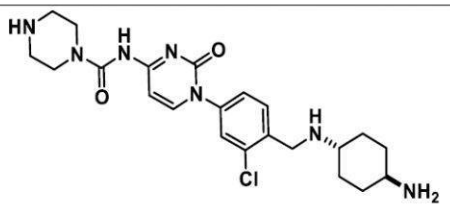
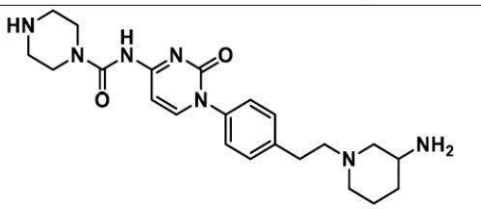
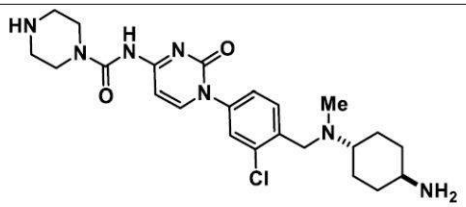
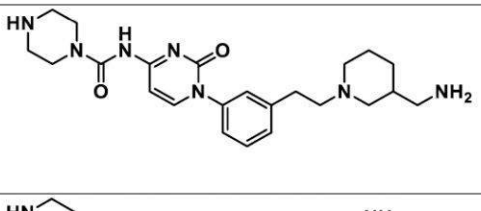
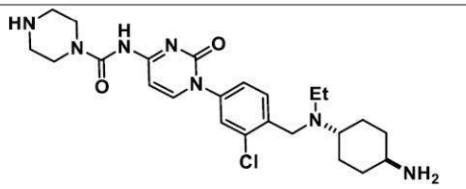
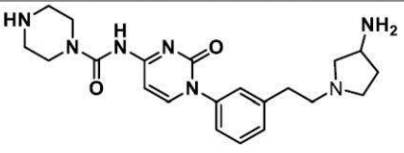
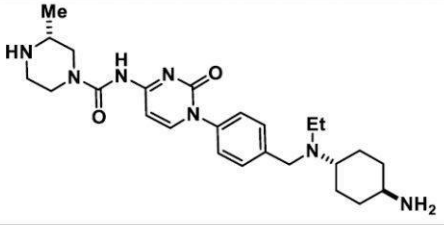
またはその医薬的に許容される塩を提供する。式中、可変要素は、本明細書で定義する定義を有し、Ｒｕは、Ｈまたはアミノ保護基である。

【０２０２】

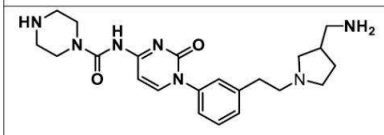
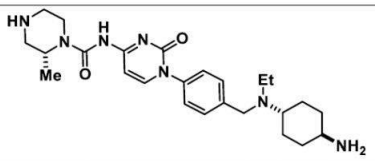
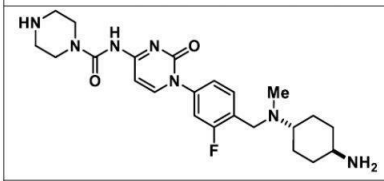
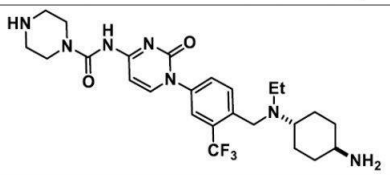
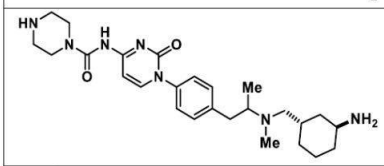
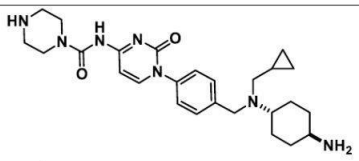
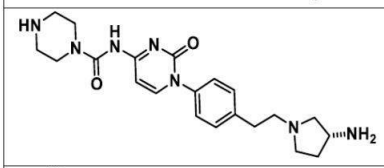
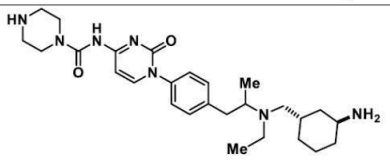
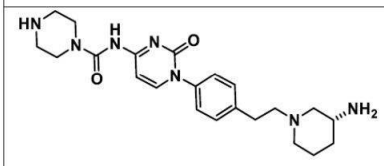
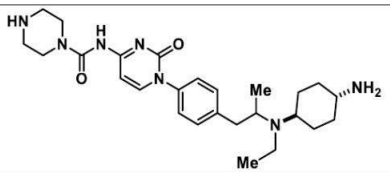
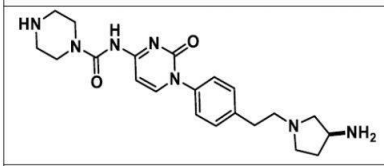
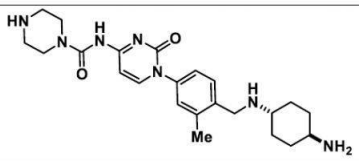
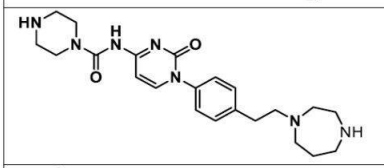
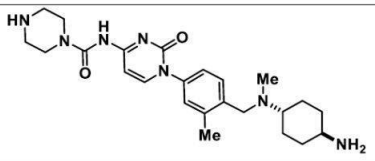
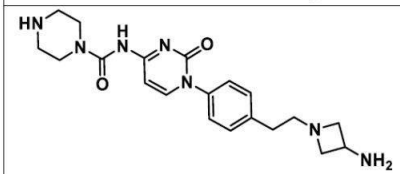
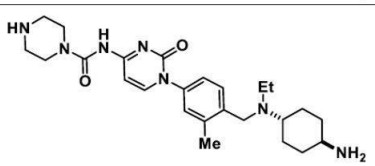
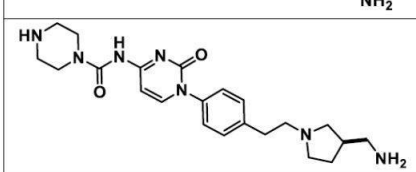
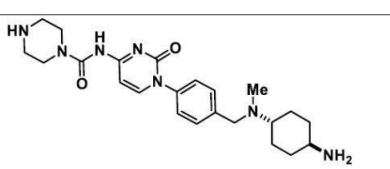
別の実施形態では、式ＩＶの化合物は、以下の表１２に示す化合物から選択される。

表１２　式ＩＶの化合物

【表１２－１】

構造	構造
	
	
	
	
	

【表１２－２】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	

10

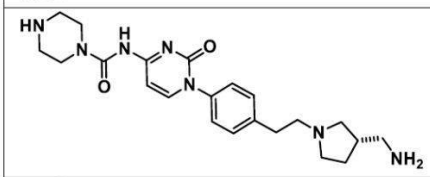
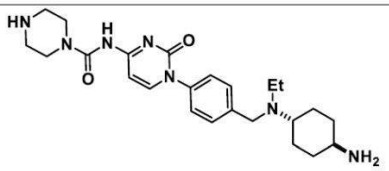
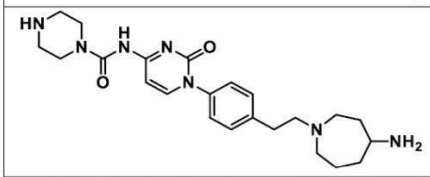
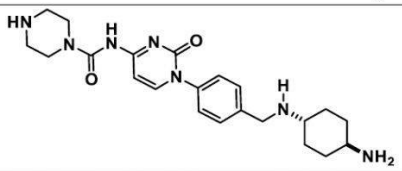
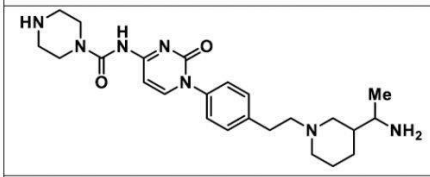
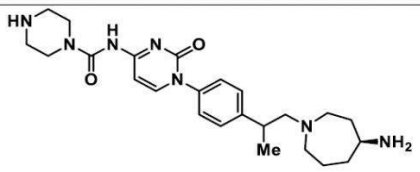
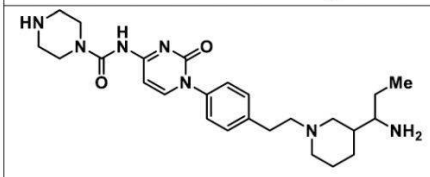
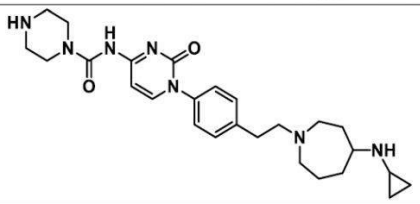
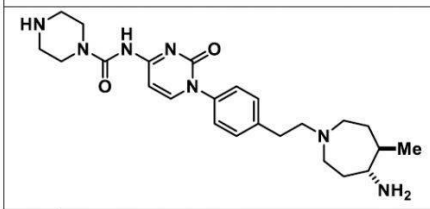
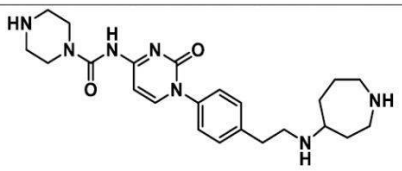
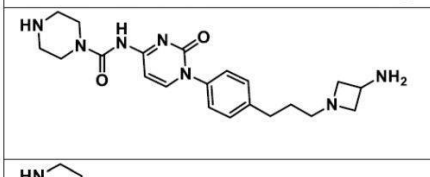
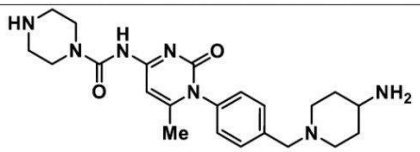
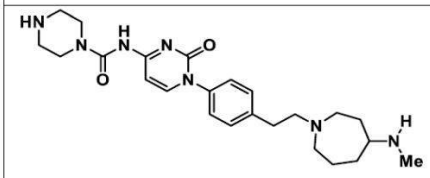
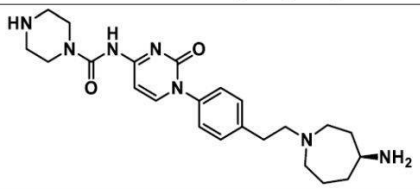
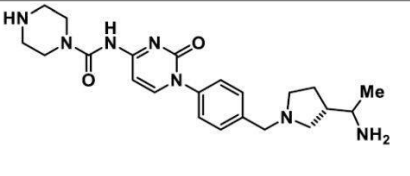
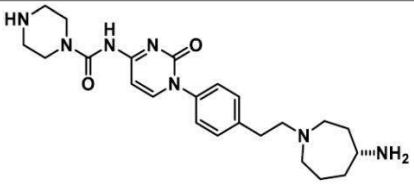
20

30

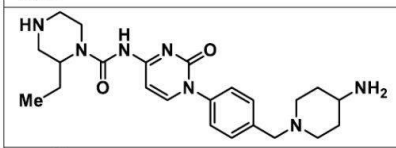
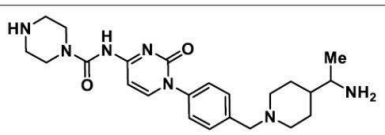
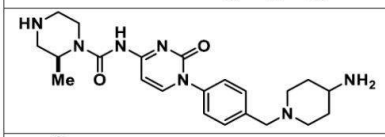
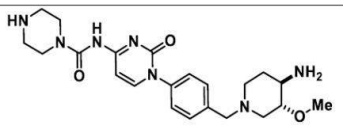
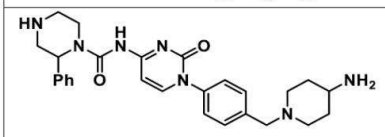
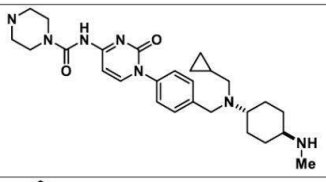
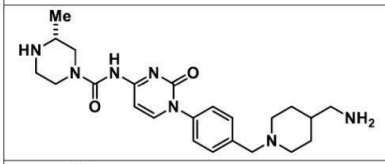
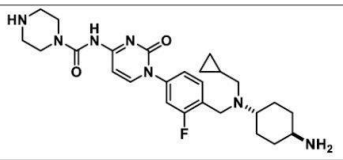
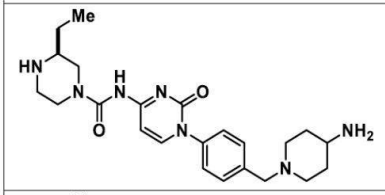
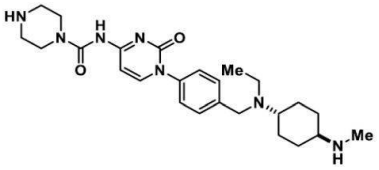
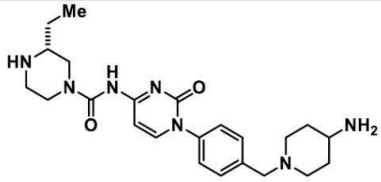
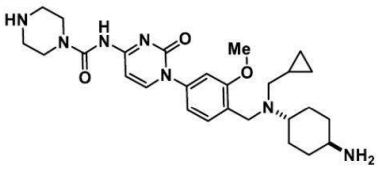
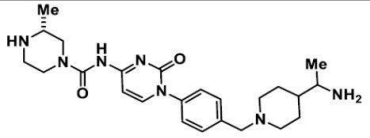
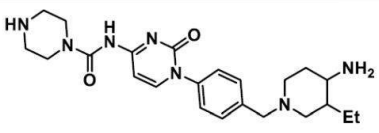
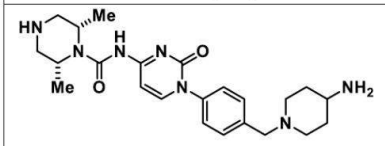
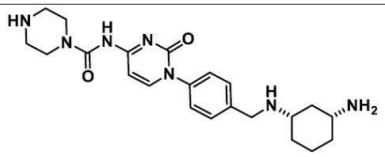
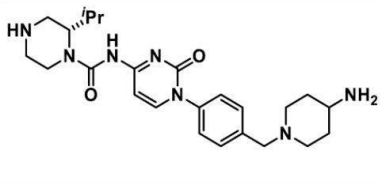
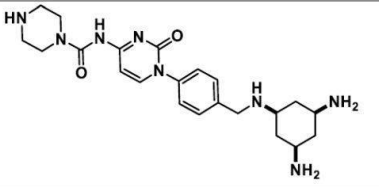
40

50

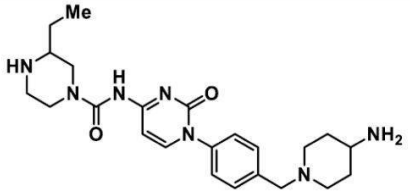
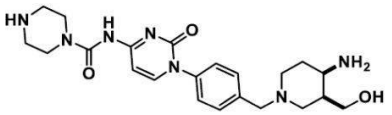
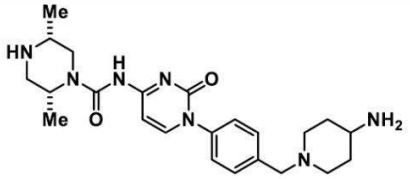
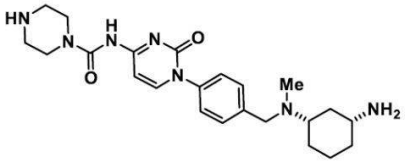
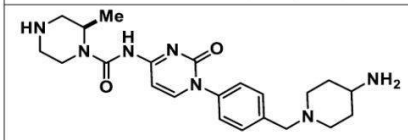
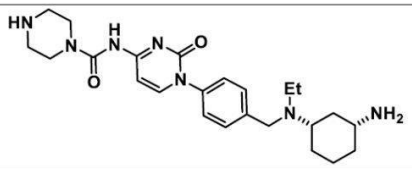
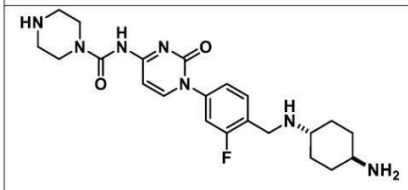
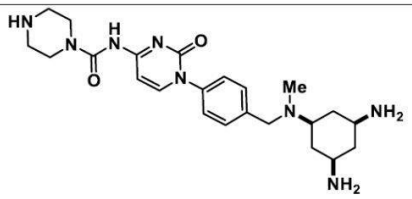
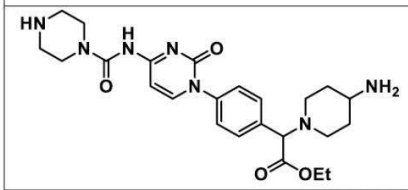
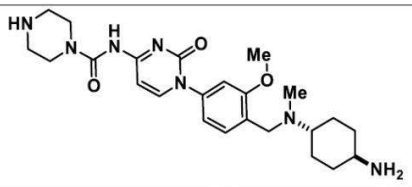
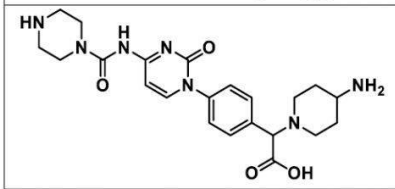
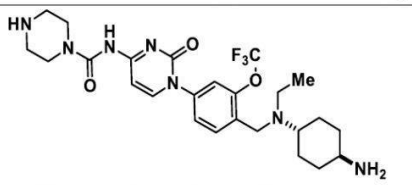
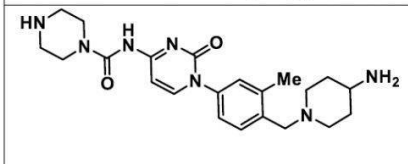
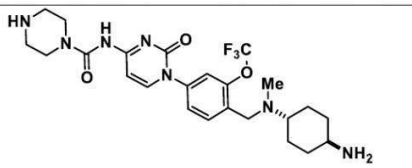
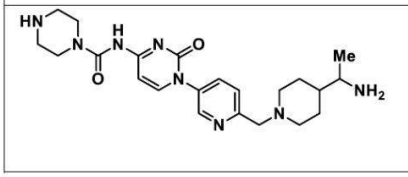
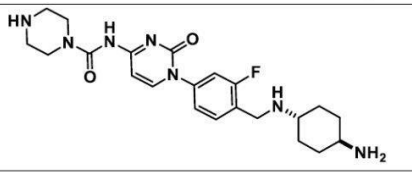
【表１２－３】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	

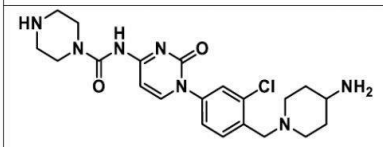
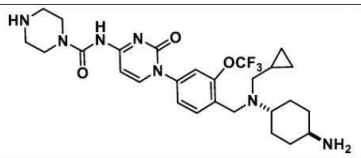
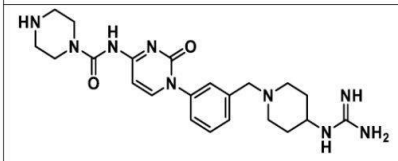
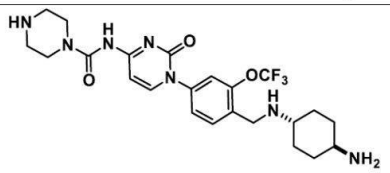
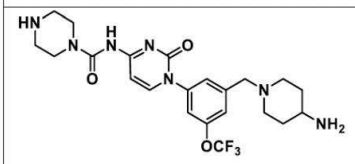
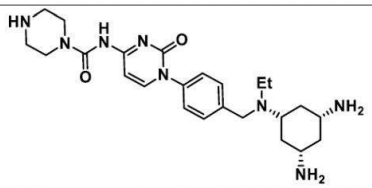
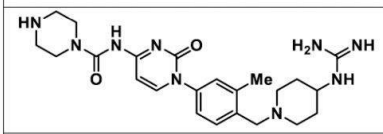
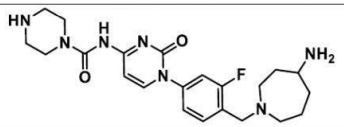
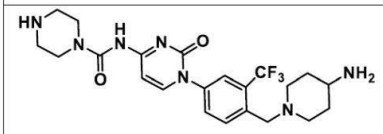
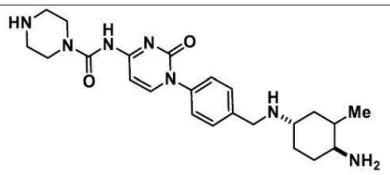
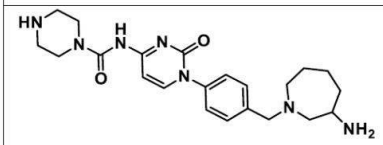
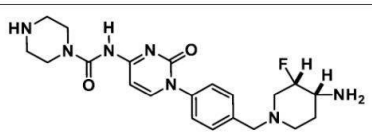
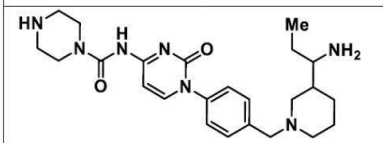
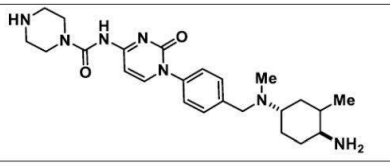
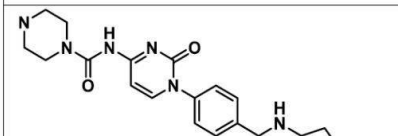
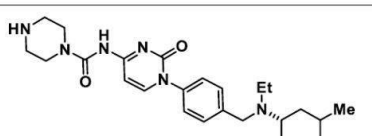
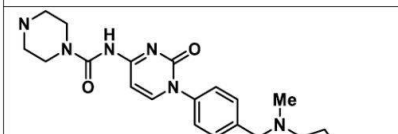
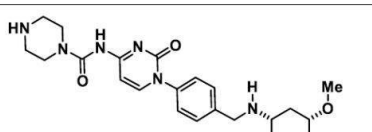
【表１２－４】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	

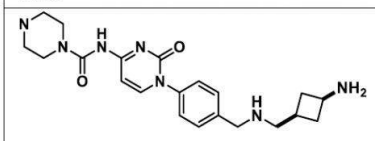
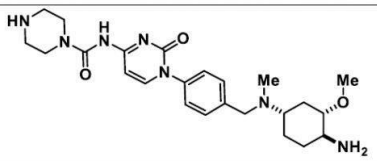
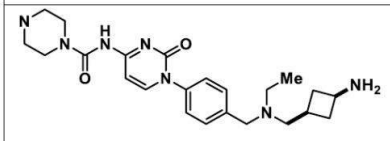
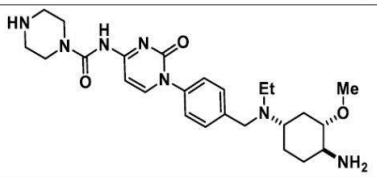
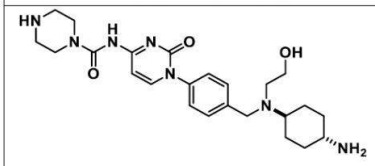
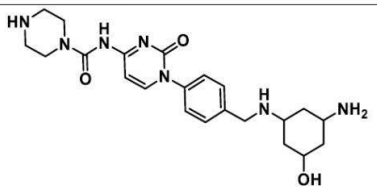
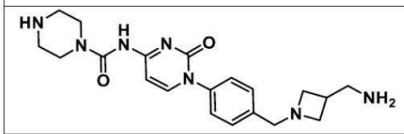
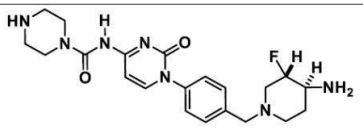
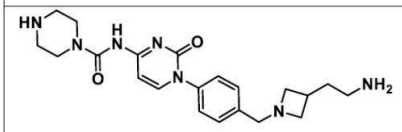
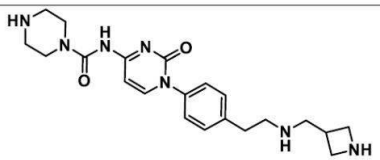
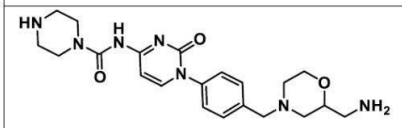
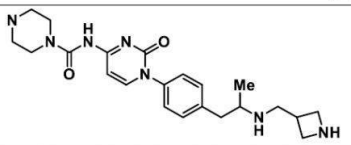
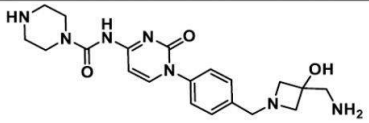
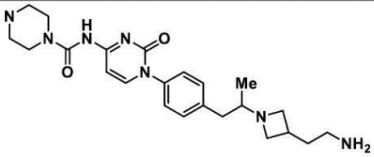
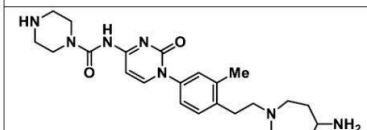
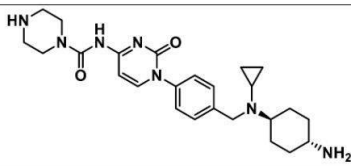
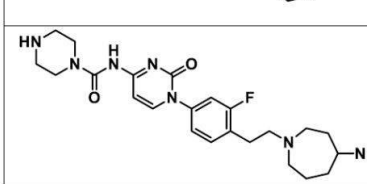
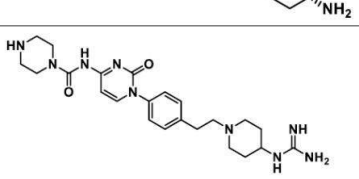
【表１２－５】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	

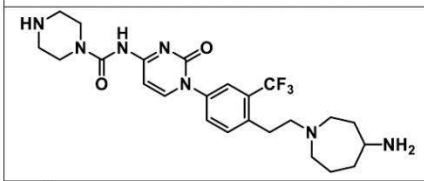
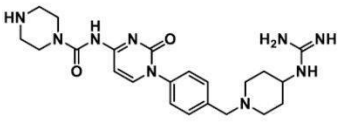
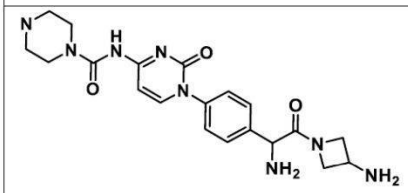
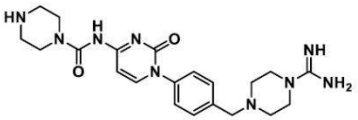
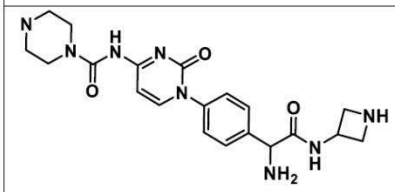
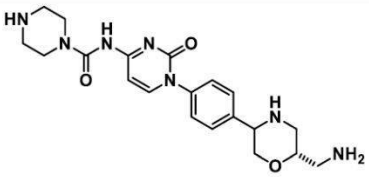
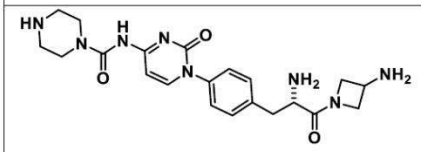
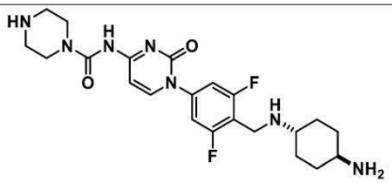
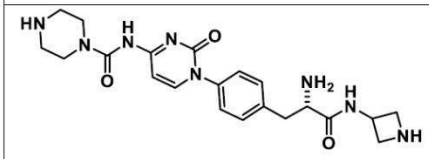
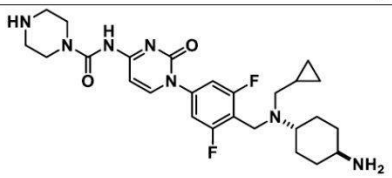
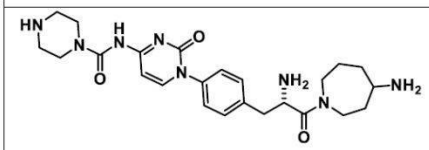
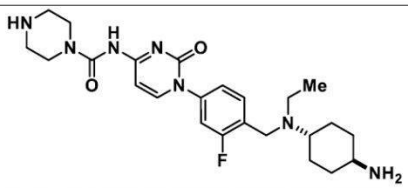
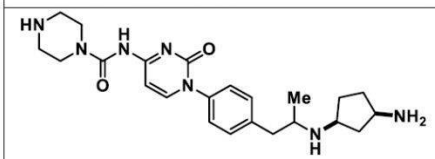
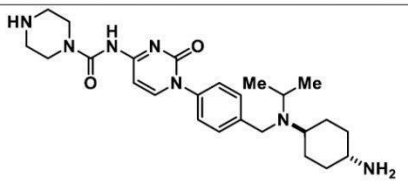
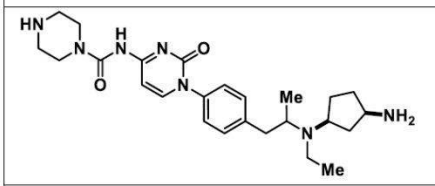
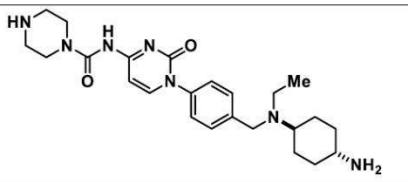
【表１２－６】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	

【表１２－７】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	

【表１２－８】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	

10

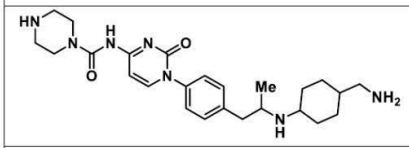
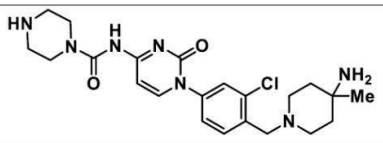
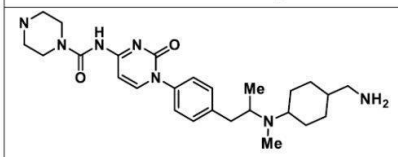
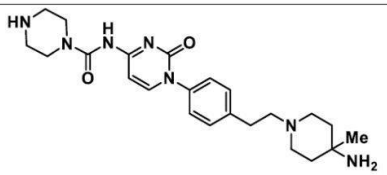
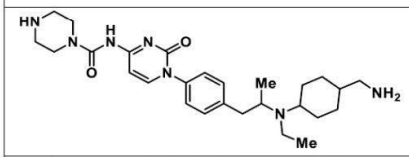
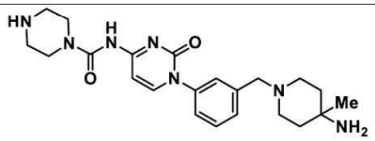
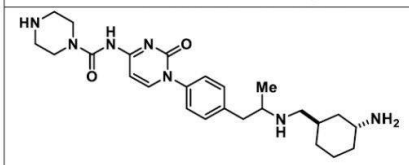
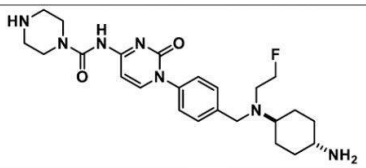
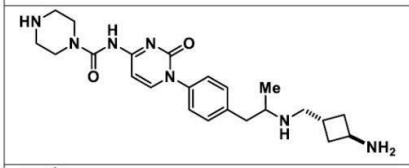
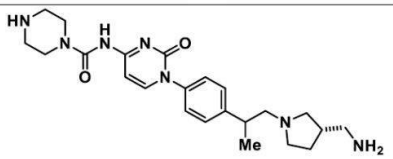
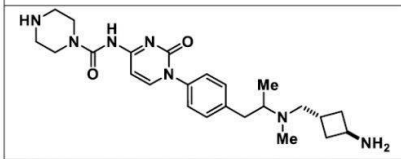
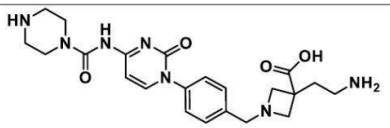
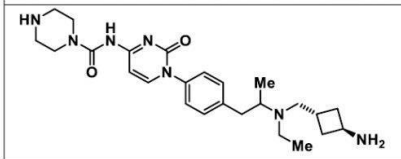
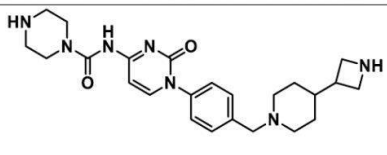
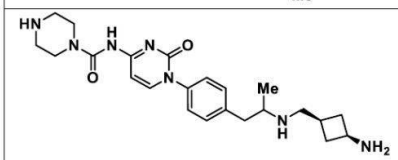
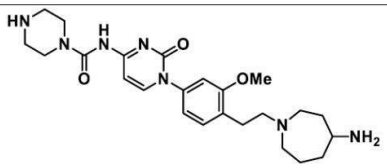
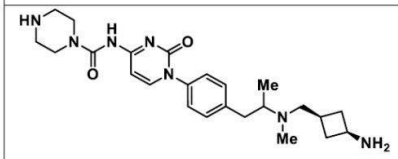
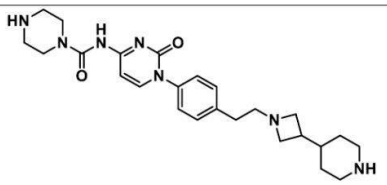
20

30

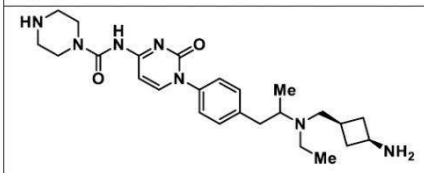
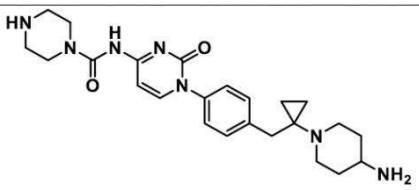
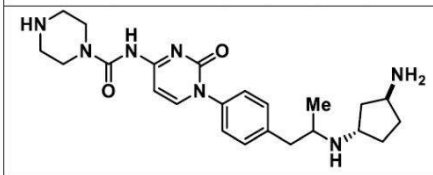
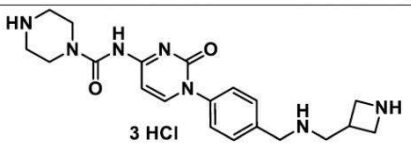
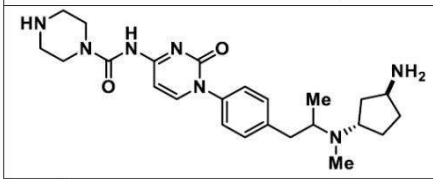
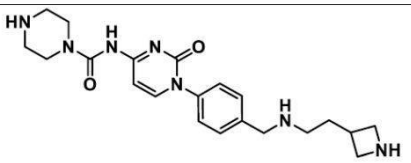
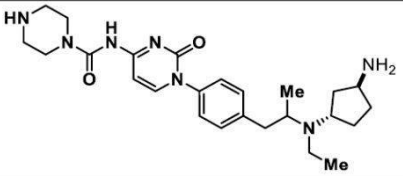
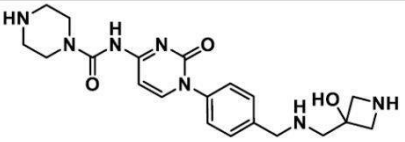
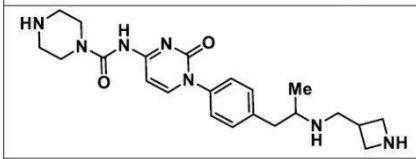
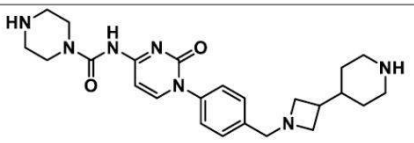
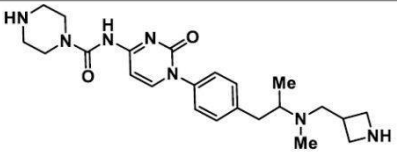
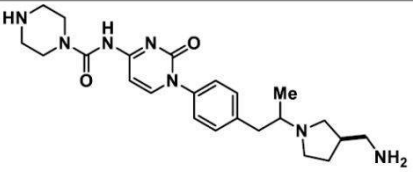
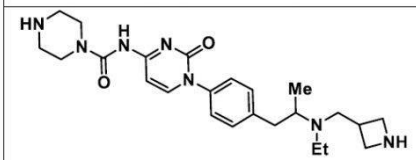
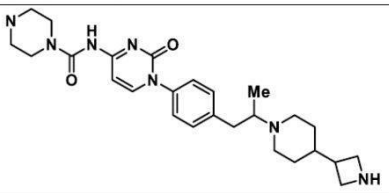
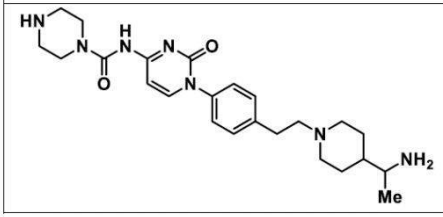
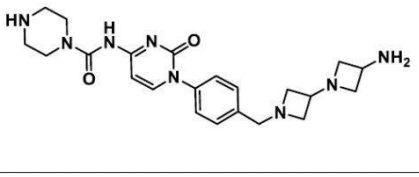
40

50

【表１２－９】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	

【表１２－１０】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	

10

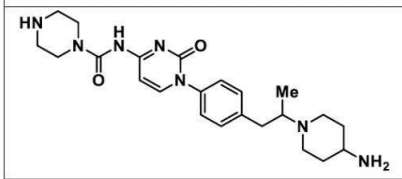
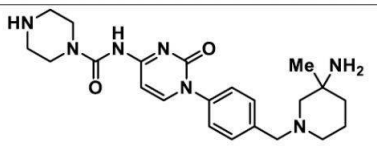
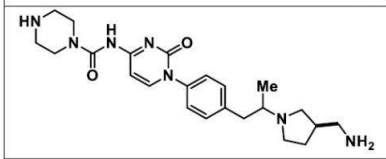
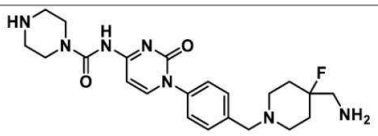
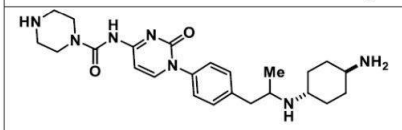
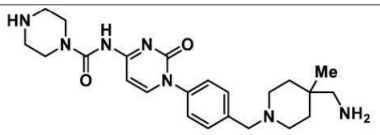
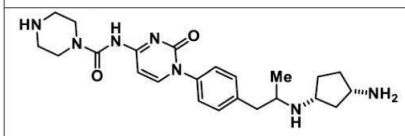
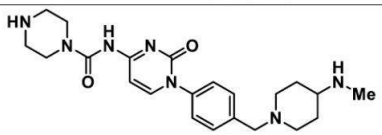
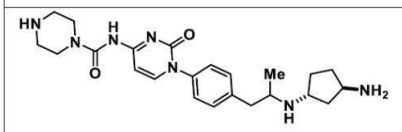
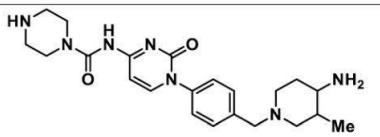
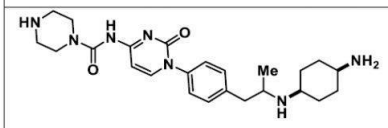
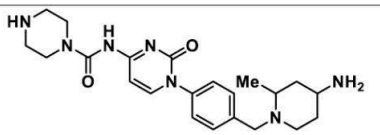
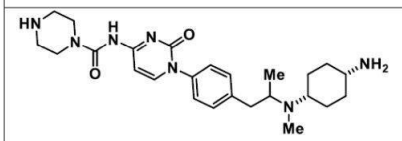
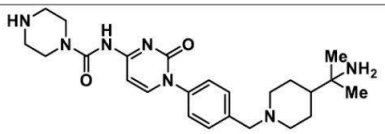
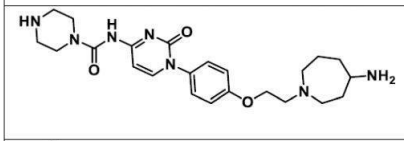
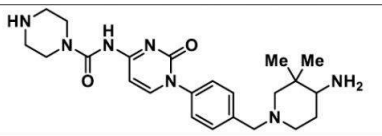
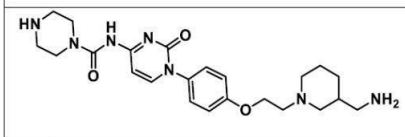
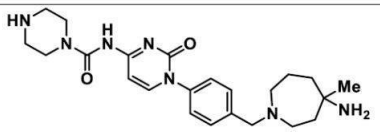
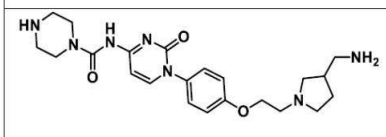
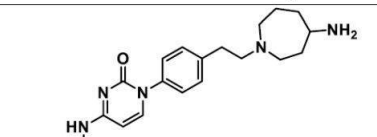
20

30

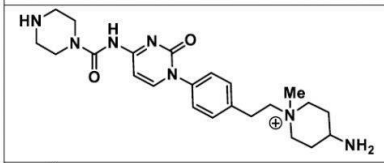
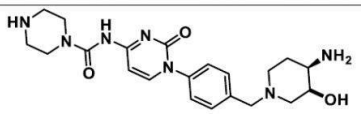
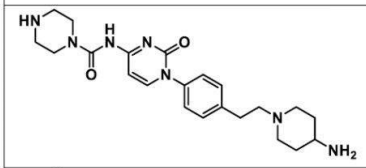
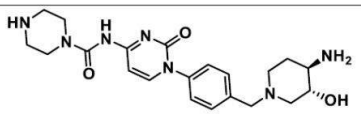
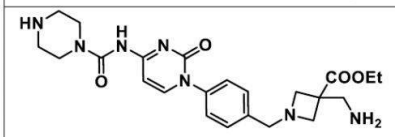
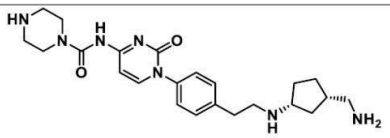
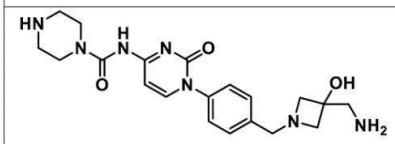
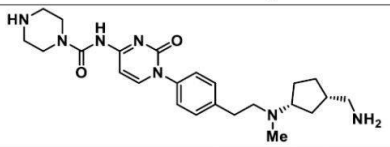
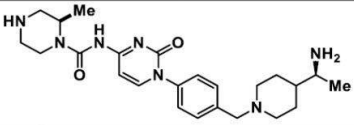
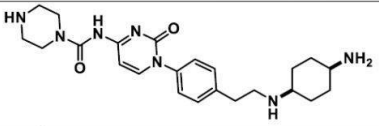
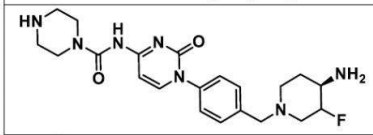
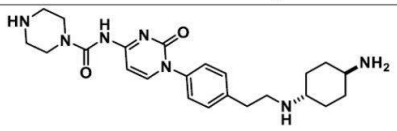
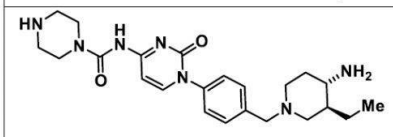
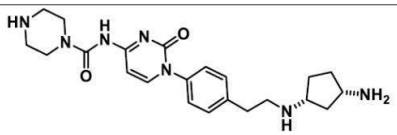
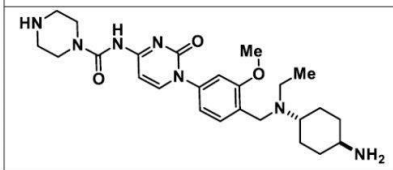
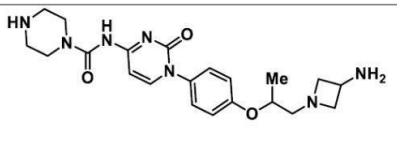
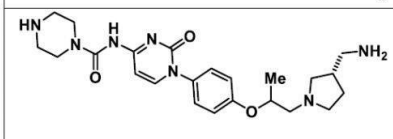
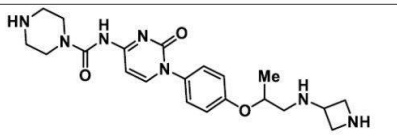
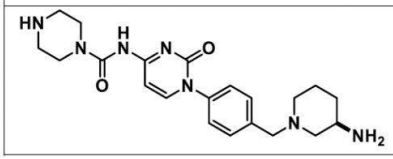
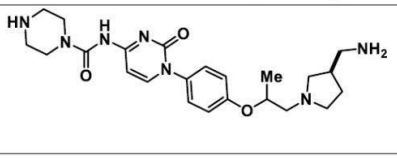
40

50

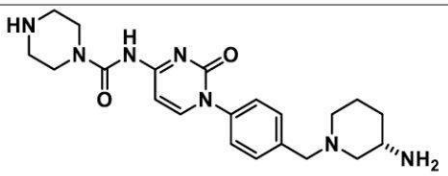
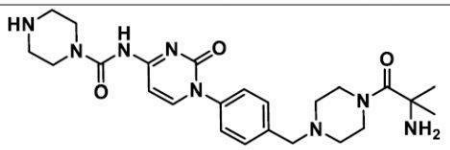
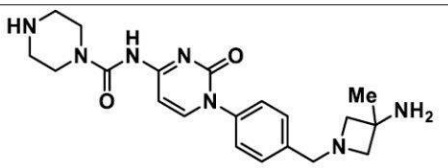
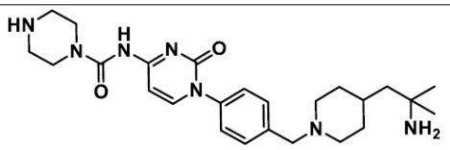
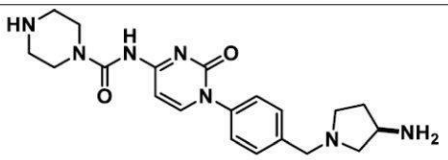
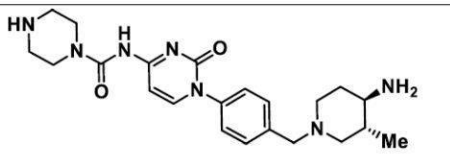
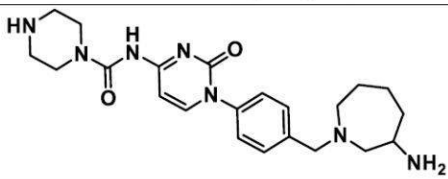
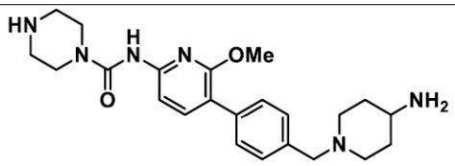
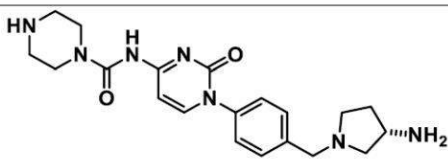
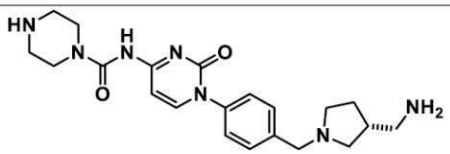
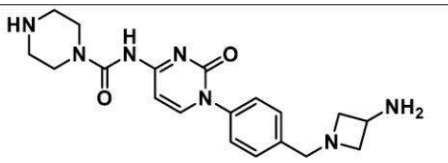
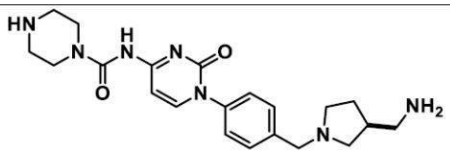
【表１２－１１】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

【表１２－１２】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

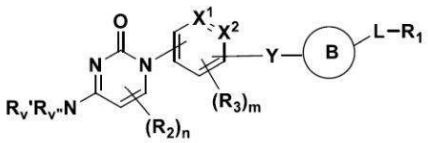
【表１２－１３】

構造	構造
	
	
	
	
	
	

【０２０３】

別の態様では、本開示は、式Ｖの化合物：

【化１１８】



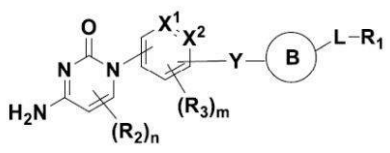
Ｖ

またはその医薬的に許容される塩を提供する。式中、可変要素は、本明細書の定義を有し、R_v 及び $R_{v'}$ の一方はＨであり、R_v 及び $R_{v'}$ の他方は、Ｈまたはアミノ保護基である。

【０２０４】

別の実施形態では、式Ｖの化合物は、式ＶＩの化合物：

【化１１９】



ＶＩ

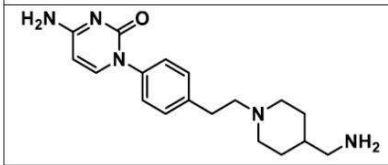
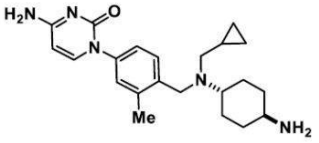
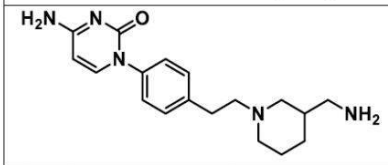
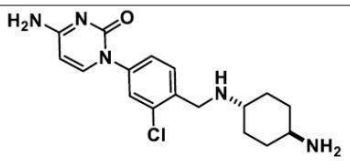
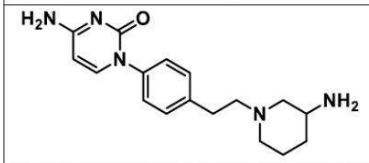
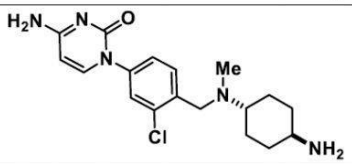
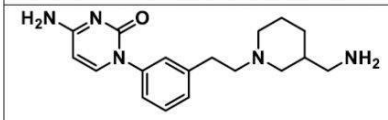
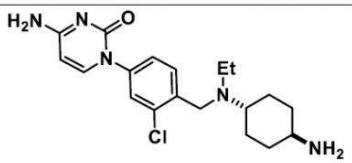
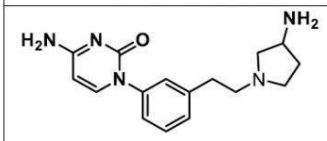
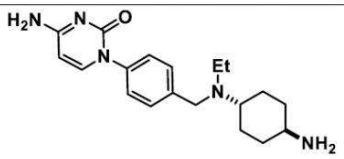
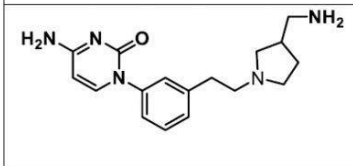
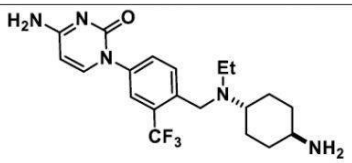
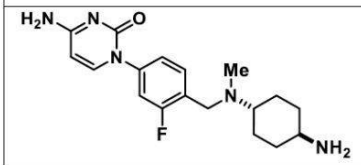
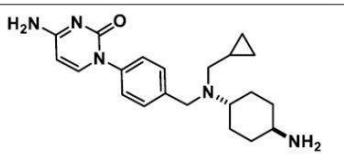
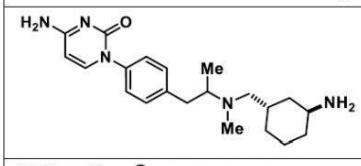
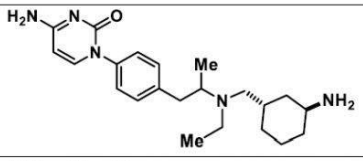
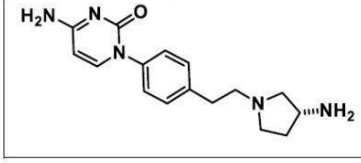
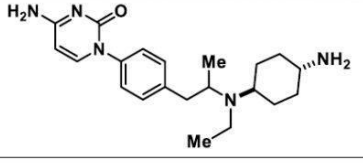
またはその医薬的に許容される塩であり、式中、可変要素は、本明細書に開示する定義を有する。

【０２０５】

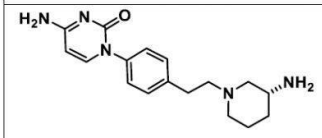
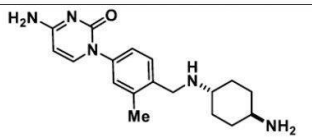
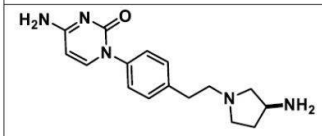
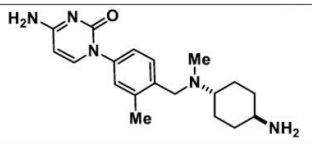
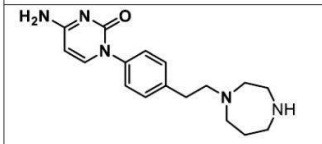
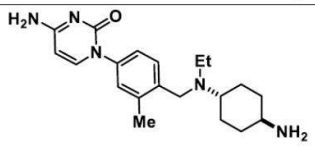
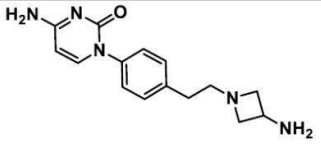
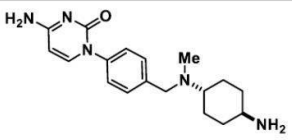
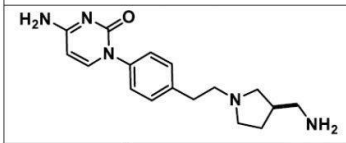
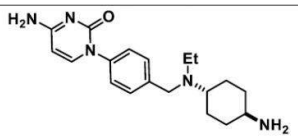
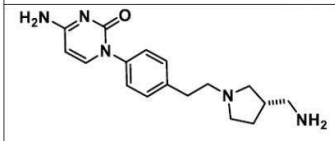
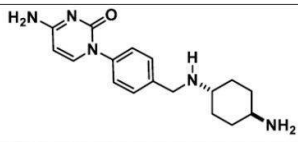
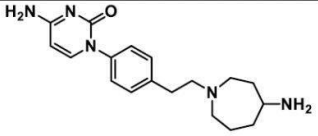
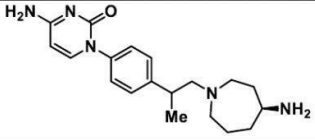
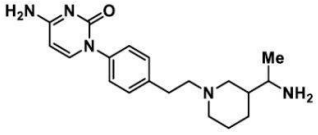
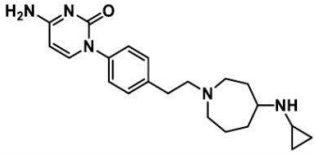
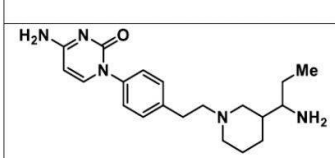
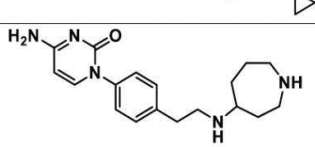
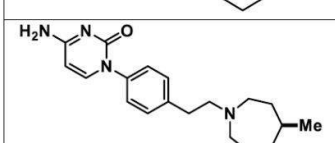
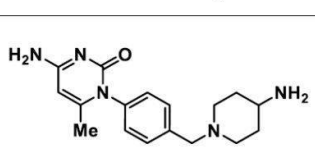
別の実施形態では、式ＶまたはＶＩの化合物は、以下の表１３に示す化合物から選択される。

表１３　式ＶＩの化合物

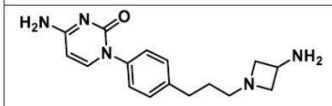
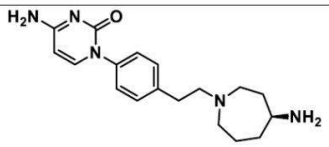
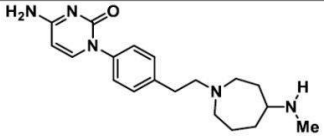
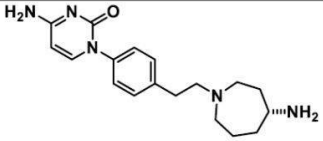
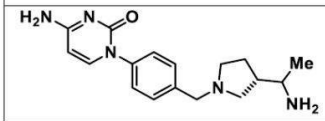
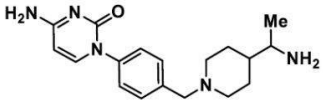
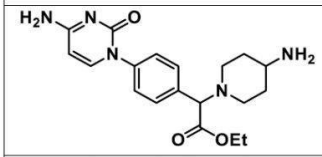
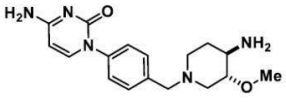
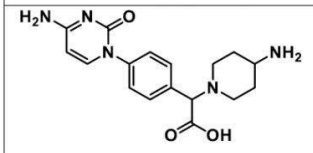
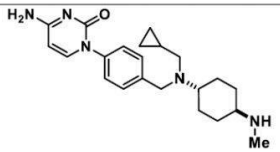
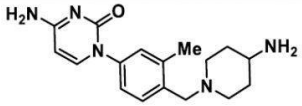
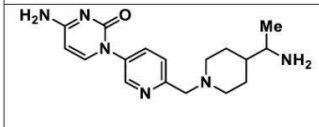
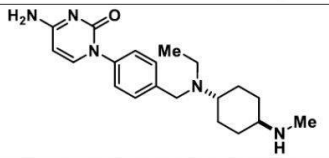
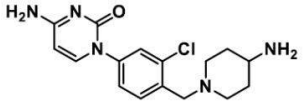
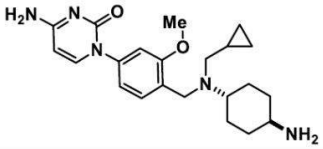
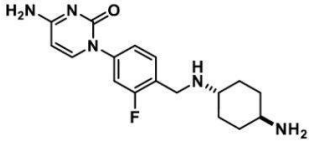
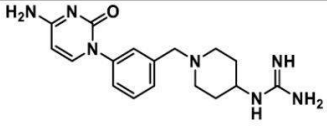
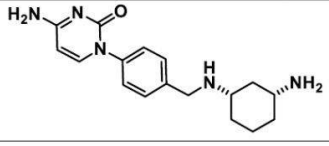
【表１３－１】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	

【表１３－２】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

【表１３－３】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

10

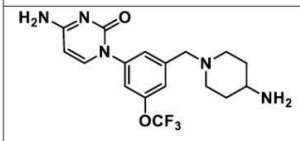
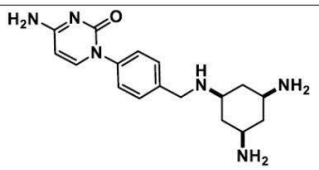
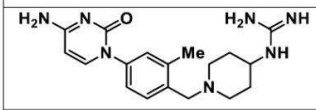
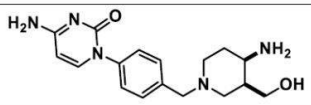
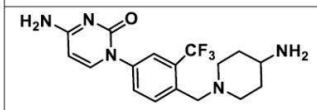
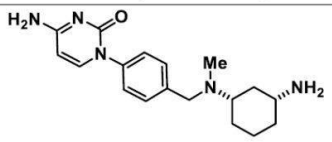
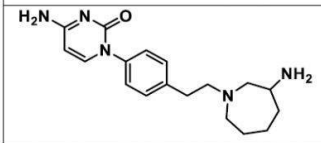
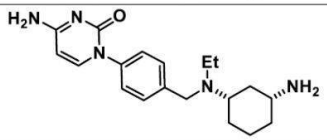
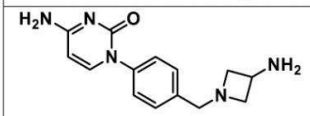
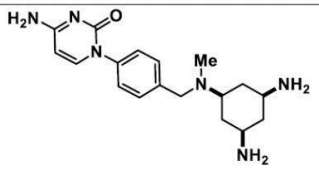
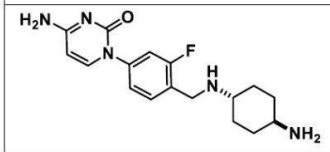
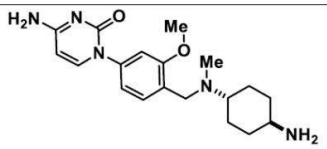
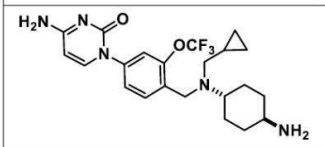
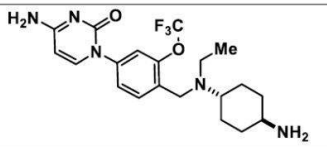
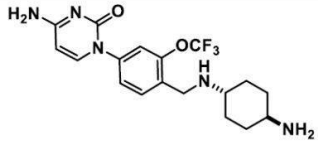
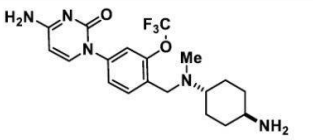
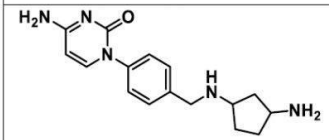
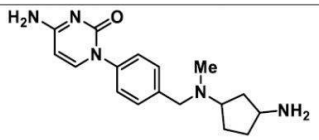
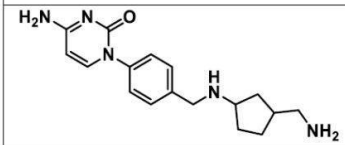
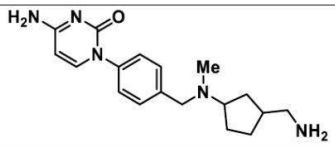
20

30

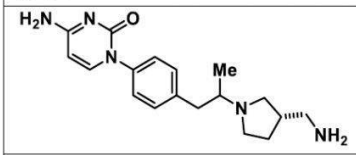
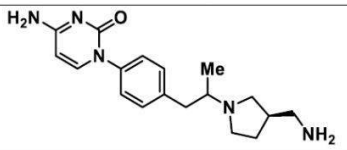
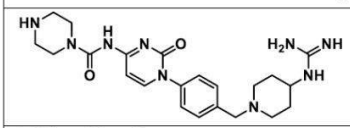
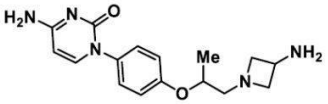
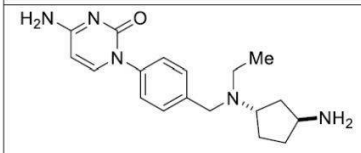
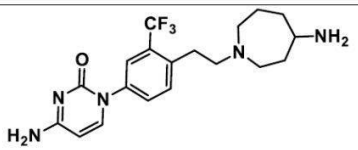
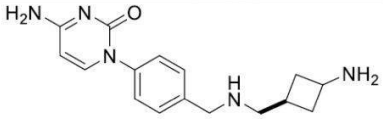
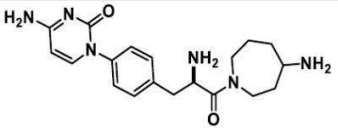
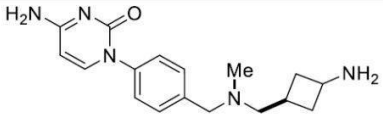
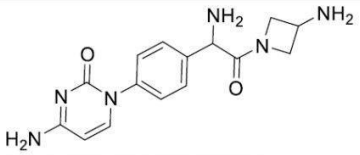
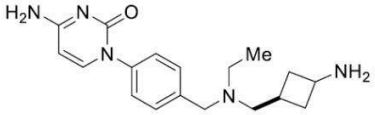
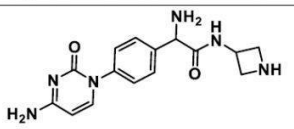
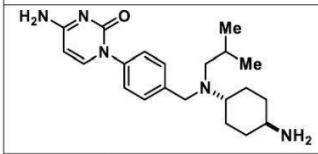
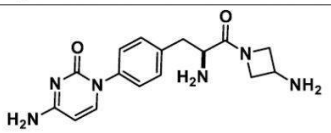
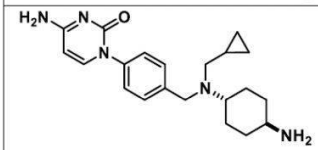
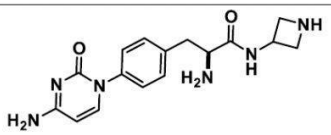
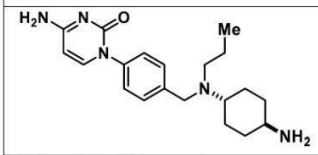
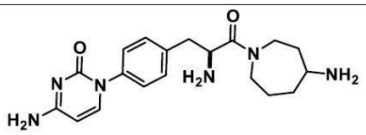
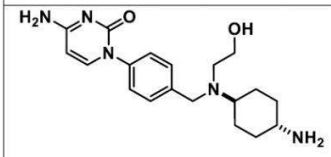
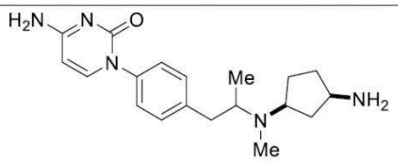
40

50

【表１３－４】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

【表１３－５】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

10

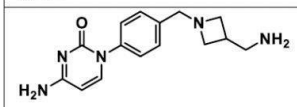
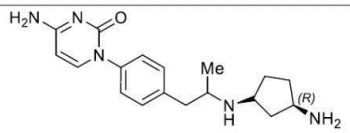
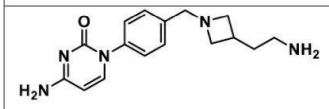
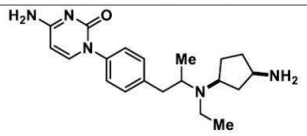
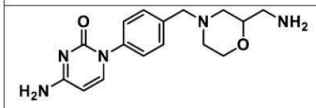
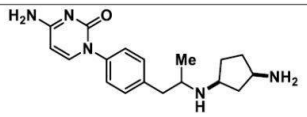
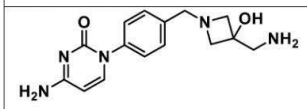
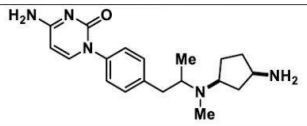
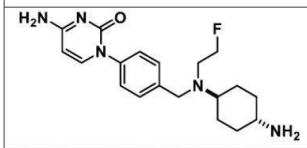
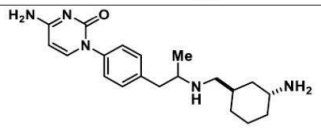
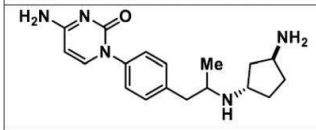
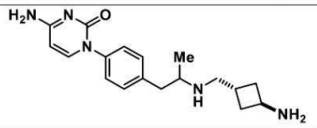
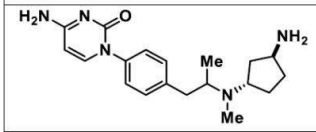
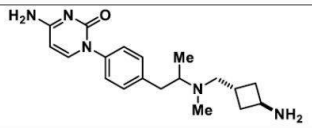
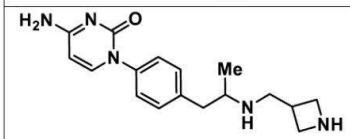
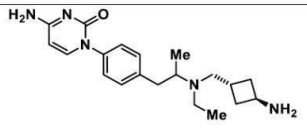
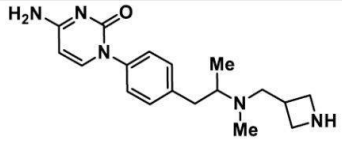
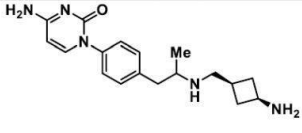
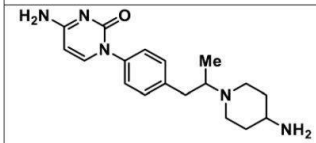
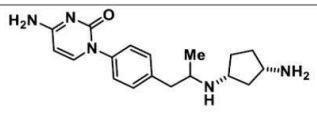
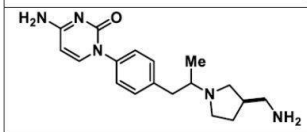
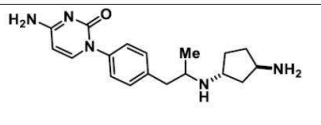
20

30

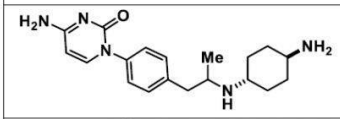
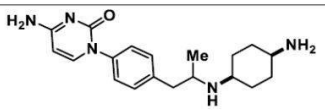
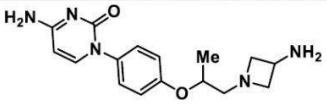
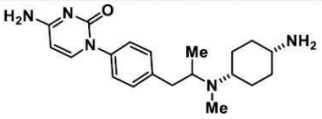
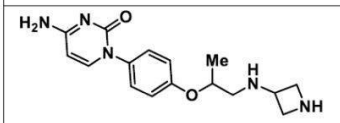
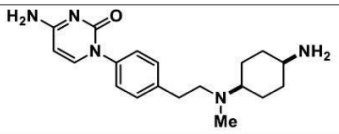
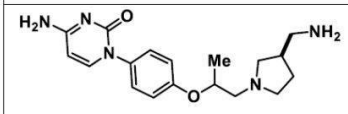
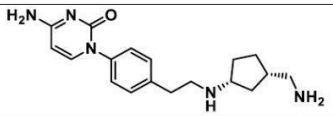
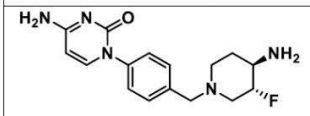
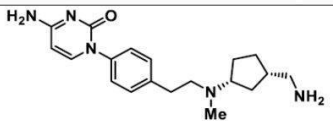
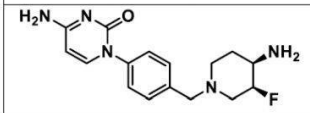
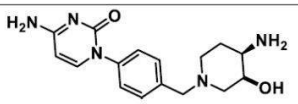
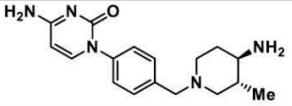
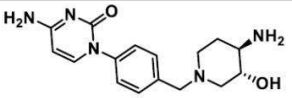
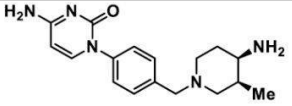
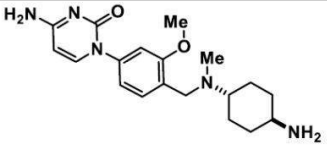
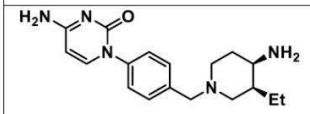
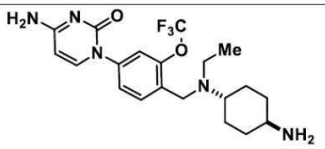
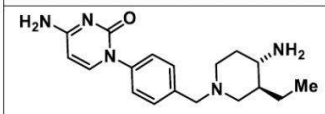
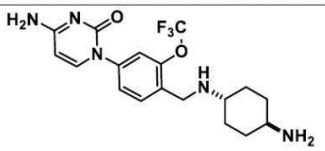
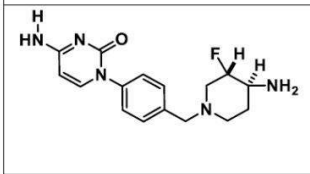
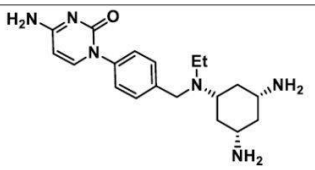
40

50

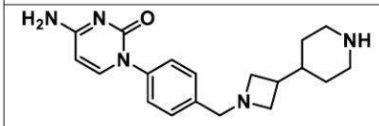
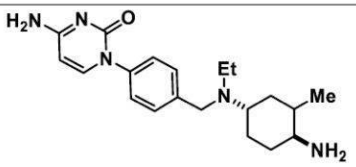
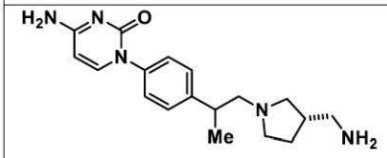
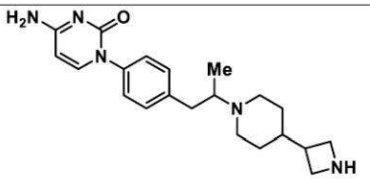
【表１３－６】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

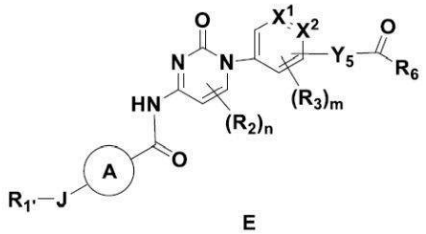
【表１３－７】

構造	構造
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

【表１３－８】

構造	構造
	
	

【０２０６】
別の態様では、本開示は、式Ｅの化合物：
【化１２０】



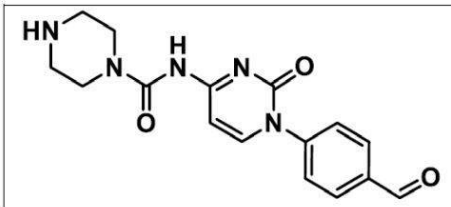
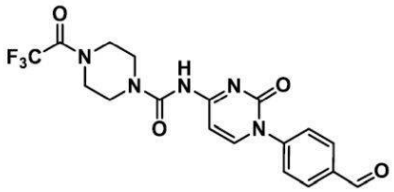
Ｅ

またはその医薬的に許容される塩を提供する。式中、環Ａ、環Ｂ、Ｊ、Ｘ^1、Ｘ^2、Ｒ$_1$'、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、Ｒ$_6$、ｍ、及びｎは、先行するパラグラフにおけるものと同じ定義を有し、Ｙ$_5$は、結合であるか、または、直鎖Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキレン、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニレン、もしくはＣ$_2$－Ｃ$_7$アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＣＮ、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ$_2$、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで置換され、ここで、該Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルキレン、Ｃ$_2$－Ｃ$_7$アルケニレン、またはＣ$_2$－Ｃ$_7$アルキニレンの最大２個の炭素原子は、独立して、Ｏ、（Ｃ＝Ｏ）、または
【化１２１】

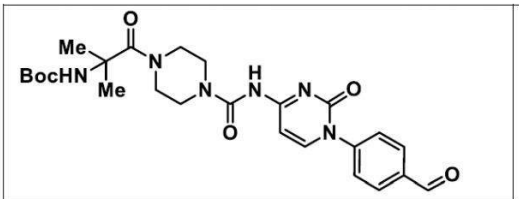
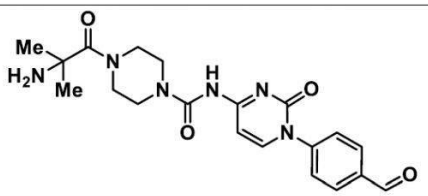
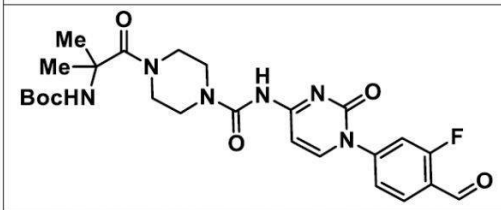
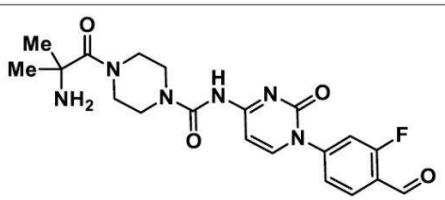
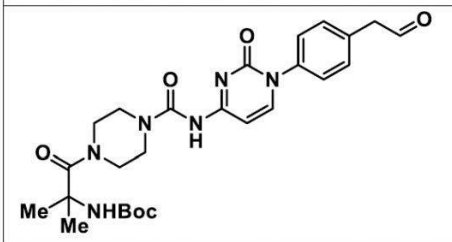
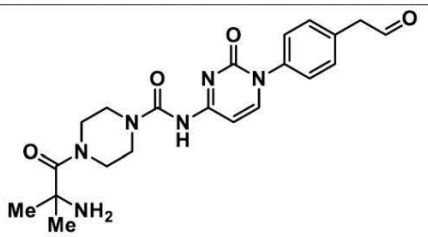
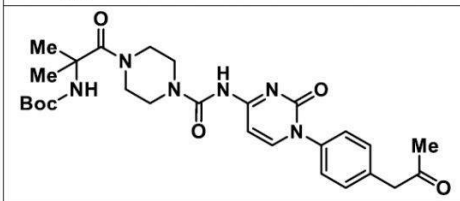
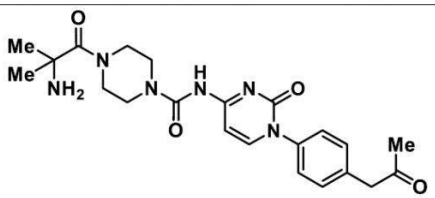
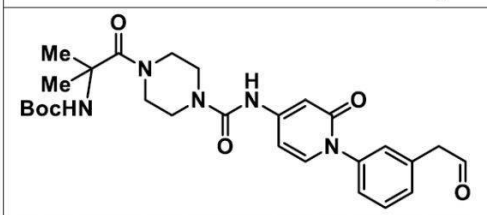
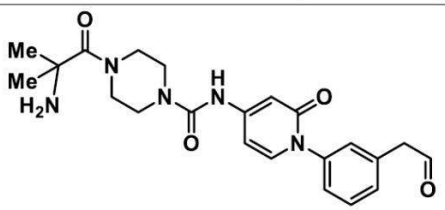
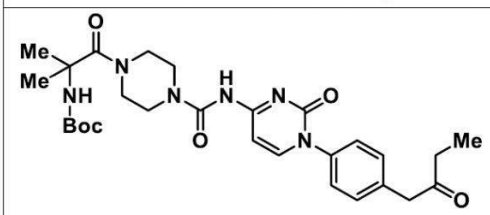
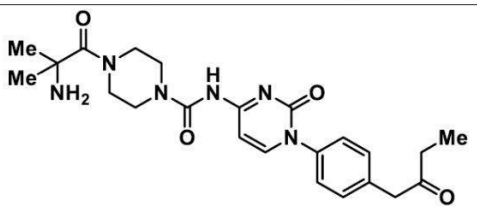
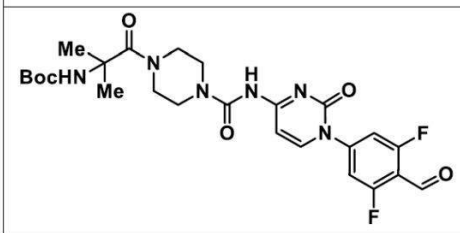
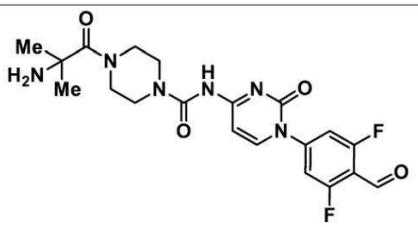


で置き換えられてもよく、ここで、ｔ’は、１、２、３、または４であり、Ｒ$_6$は、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。
【０２０７】
式Ｅの化合物または医薬的に許容される塩の別の実施形態では、Ｙ$_5$は、結合であるか、または、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、もしくはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで任意に置換される直鎖Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキレンである。
【０２０８】
実施形態では、式Ｅの化合物またはその医薬的に許容される塩は、以下の表１４に示す化合物から選択される。
表１４　式Ｅの化合物

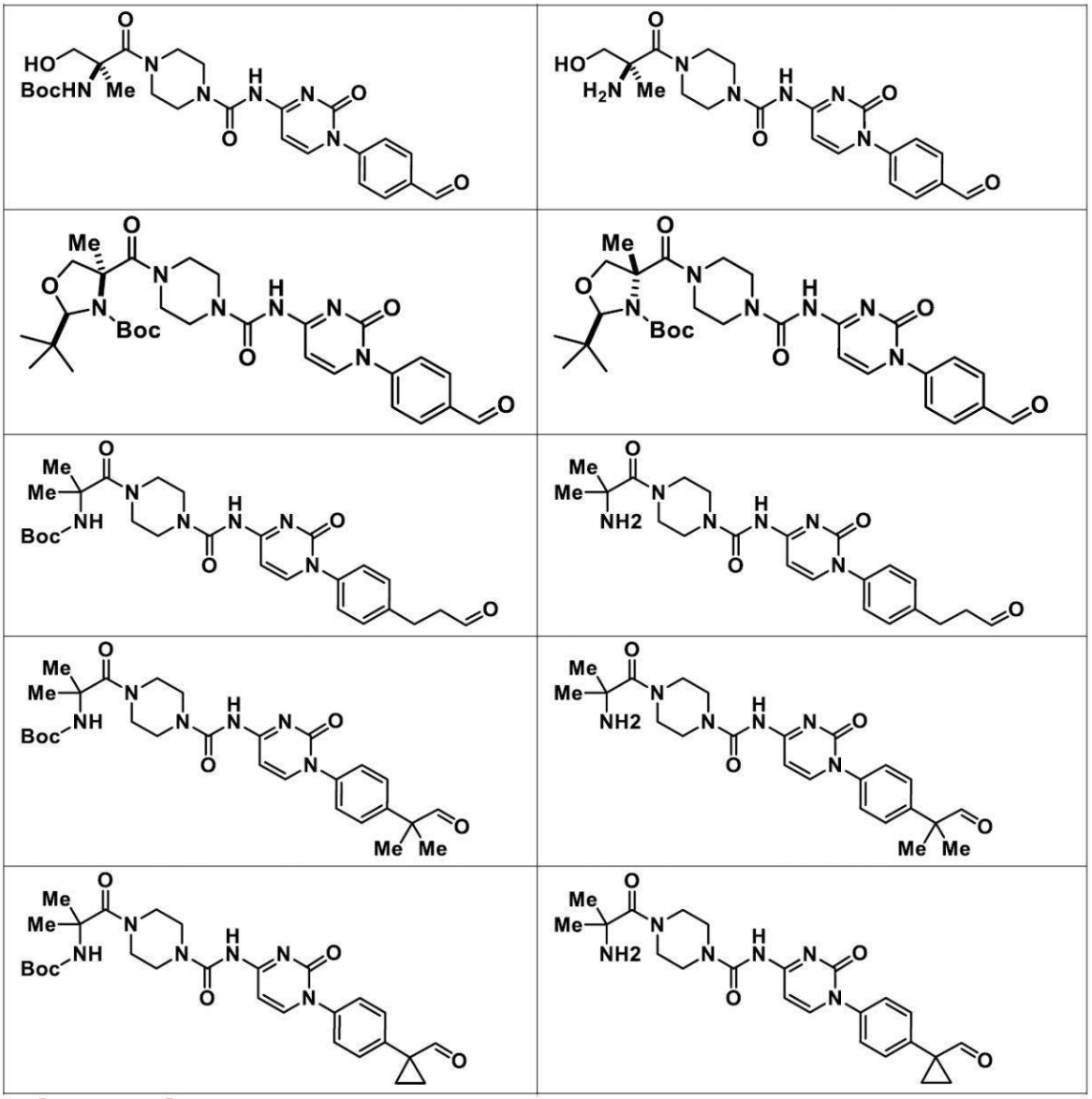
【表１４－１】

【表１４－２】

【表１４－３】



【０２０９】

医薬組成物及び投与

本発明は、本発明の化合物及び医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、医薬組成物中に有効量で提供される。ある特定の実施形態では、該有効量は、治療有効量である。ある特定の実施形態では、該有効量は、予防有効量である。

【０２１０】

医薬的に許容される賦形剤としては、所望の特定の剤形に応じたあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体媒体、分散体、懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤等が挙げられる。医薬組成物薬剤の製剤化及び／または製造における概論は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｓｉｘｔｅｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８０）、及びＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２００５）に見出すことができる。

【０２１１】

本明細書に記載の医薬組成物は、薬理学の技術分野で既知の任意の方法によって調製され

得る。一般に、かかる調製方法は、本発明の化合物（「活性成分」）を、担体及び／または１つ以上の他の補助成分と会合させるステップ、及びその後、必要に応じて、及び／または所望により、その生成物を所望の単回または多数回投与単位に成形及び／または包装するステップを含む。

【０２１２】

医薬組成物は、バルクで、単一単位用量として、及び／または複数の単一単位用量として、調製される場合、包装される場合、及び／または販売される場合がある。本明細書で使用される、「単位用量」は、所定量の活性成分を含む医薬組成物の個別の量である。該活性成分の量は、一般に、対象に投与される該活性成分の用量、及び／またはかかる用量の都合のよい画分、例えば、かかる用量の半分または３分の１に等しい。

【０２１３】

本発明の医薬組成物における該活性成分、該医薬的に許容される賦形剤、及び／または任意のさらなる成分の相対量は、治療される対象の同一性、サイズ、及び／または状態に応じて、ならびにさらに、該組成物が投与される経路に応じて変化する。例として、該組成物は、０．１％～１００％（ｗ／ｗ）の活性成分を含み得る。

【０２１４】

提供される医薬組成物の製造に使用される医薬的に許容される賦形剤としては、不活性希釈剤、分散剤及び／または造粒剤、界面活性剤及び／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存剤、緩衝剤、滑沢剤、及び／または油が挙げられる。カカオ脂及び座薬ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味料、香味料、ならびに香料等の賦形剤もまた、該組成物に存在し得る。

【０２１５】

例示的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉糖、及びそれらの混合物が挙げられる。

【０２１６】

例示的な造粒剤及び／または分散剤としては、ジャガイモデンプン、コーンスターチ、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クレー、アルギン酸、グアーガム、柑橘類パルプ、寒天、ベントナイト、セルロース及び木製品、海綿、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、シリケート、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスポビドン）、カルボキシメチルデンプンナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファ化デンプン（スターチ１５００）、微結晶デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Ｖｅｅｇｕｍ）、ラウリル硫酸ナトリウム、４級アンモニウム化合物、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【０２１７】

例示的な界面活性剤及び／または乳化剤としては、天然乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス（ｃｈｏｎｄｒｕｘ）、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、及びレシチン）、コロイドクレー（例えば、ベントナイト［ケイ酸アルミニウム］及びＶｅｅｇｕｍ［ケイ酸アルミニウムマグネシウム］）、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチンモノステアレート、エチレングリコールジステアレート、グリセリルモノステアレート、及びプロピレングリコールモノステアレート、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、及びカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチル

セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート［Ｔｗｅｅｎ（登録商標）２０］、ポリオキシエチレンソルビタン［Ｔｗｅｅｎ（登録商標）６０］、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート［Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０］、ソルビタンモノパルミテート［Ｓｐａｎ（登録商標）４０］、ソルビタンモノステアレート［Ｓｐａｎ（登録商標）６０］、ソルビタントリステアレート［Ｓｐａｎ（登録商標）６５］、グリセリルモノオレエート、ソルビタンモノオレエート［Ｓｐａｎ（登録商標）８０］）、ポリオキシエチレンエステル（例えば、ポリオキシエチレンモノステアレート［Ｍｙｒｊ４５］、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシル化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレート、及びＳｏｌｕｔｏｌ）、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ）、ポリオキシエチレンエーテル（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル［Ｂｒｉｊ３０］）、ポリ（ビニル－ピロリドン）、ジエチレングリコールモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ６８、Ｐｏｌｏｘａｍｅｒ１８８、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドキュセートナトリウム、及び／またはそれらの混合物が挙げられる。

【０２１８】

例示的な結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチ及びデンプン糊）、ゼラチン、糖（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール等）、天然及び合成ガム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュ・モス抽出物、パンワーガム（ｐａｎｗａｒ ｇｕｍ）、ガティガム（ｇｈａｔｔｉ ｇｕｍ）、イサポール殻粘液（ｍｕｃｉｌａｇｅ ｏｆ ｉｓａｐｏｌ ｈｕｓｋｓ）、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Ｖｅｅｇｕｍ）、及びカラマツアラボガラクタン（ｌａｒｃｈ ａｒａｂｏｇａｌａｃｔａｎ））、アルギネート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、及び／またはそれらの混合物が挙げられる。

【０２１９】

例示的な保存剤としては、抗酸化剤、キレート剤、抗菌性保存剤、抗真菌性保存剤、アルコール保存剤、酸性保存剤、及び他の保存剤が挙げられる。

【０２２０】

例示的な抗酸化剤としては、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、及び亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

【０２２１】

例示的なキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）ならびにその塩及び水和物（例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウム等）、クエン酸ならびにその塩及び水和物（例えば、クエン酸一水和物）、フマル酸ならびにその塩及び水和物：リンゴ酸ならびにその塩及び水和物、リン酸ならびにその塩及び水和物、ならびに酒石酸ならびにその塩及び水和物が挙げられる。例示的な抗菌性保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ブロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノ

ール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、及びチメロサールが挙げられる。

【０２２２】

例示的な抗真菌性保存剤としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、及びソルビン酸が挙げられる。

【０２２３】

例示的なアルコール保存剤としては、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾエート、及びフェニルエチルアルコールが挙げられる。

【０２２４】

例示的な酸性保存剤としては、ビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＥ、ベータカロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、及びフィチン酸が挙げられる。

【０２２５】

他の保存剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（ＳＬＥＳ）、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Ｇｌｙｄａｎｔ　Ｐｌｕｓ、Ｐｈｅｎｏｎｉｐ、メチルパラベン、Ｇｅｒｍａｌｌ　１１５、Ｇｅｒｍａｂｅｎ　ＩＩ、Ｎｅｏｌｏｎｅ、Ｋａｔｈｏｎ、及びＥｕｘｙｌが挙げられる。ある特定の実施形態では、該保存剤は、抗酸化剤である。他の実施形態では、該保存剤は、キレート剤である。

【０２２６】

例示的な緩衝剤としては、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプチン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、Ｄ－グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化燐灰石、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリーの水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、及びそれらの混合物が挙げられる。

【０２２７】

例示的な滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、モルト、グリセリルベハネート（ｇｌｙｃｅｒｙｌ　ｂｅｈａｎａｔｅ）、硬化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物が含まれる。

【０２２８】

例示的な天然油としては、アーモンド油、杏仁油、アボカド油、ババス油、ベルガモット油、クロフサスグリ種子油、ルリジサ油、カデ油、カモミール油、キャノーラ油、キャラウェイ油、カルナバ油、ヒマシ油、桂皮油、カカオ脂、ヤシ油、肝油、コーヒー油、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、メマツヨイグサ油、魚油、アマニ油、ゲラニオール油、ゴード（ｇｏｕｒｄ）油、グレープシード油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンジン油、ラベンダー油、レモン油、リツェアクベバ油、マカデミアナッツ油、ゼニアオイ油、マンゴー種子油、メドウフォーム種子油、ミンク油、ナツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジ

ラッフィー油、パーム油、パーム核油、桃仁油、落花生油、ケシ油、カボチャ種子油、菜種油、コメヌカ油、ローズマリー油、ベニバナ油、サンダルウッド油、サスクアナ（ｓａｓｑｕａｎａ）油、セイボリー油、シーバックソーン油、ゴマ油、シアバター、シリコーン油、ダイズ油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油、ツバキ油、ベチバー油、クルミ油、及び小麦胚種油が挙げられる。例示的な合成油としては、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン３６０、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２９】

経口及び非経口投与用の液体剤形としては、医薬的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤が挙げられる。該活性成分に加えて、該液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含んでもよい。不活性希釈剤以外に、該経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、及び香料等のアジュバントを含むことができる。非経口投与に関するある特定の実施形態では、本発明のコンジュゲートは、可溶化剤、例えば、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、及びそれらの混合物と混合される。

【０２３０】

注射剤、例えば、無菌の注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を使用して既知の技術に従って製剤化され得る。該無菌の注射剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中、無菌の注射用溶液でも、懸濁液でも、エマルションでもよく、例えば、１，３－ブタンジオール溶液であり得る。使用することができる許容される媒体及び溶媒の中には、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油が、従来の方法で溶媒または懸濁化剤として使用される。この目的のため、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含め、任意のブランドの固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸等の脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。注射製剤は、例えば、細菌捕集フィルターを通した濾過により、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射媒体に溶解もしくは分散され得る無菌の固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことにより滅菌され得る。

【０２３１】

無菌の注射組成物、例えば、無菌の注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤（Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０等）及び懸濁剤を使用して、当技術分野で既知の技術に従って製剤化され得る。該無菌の注射剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中、無菌の注射用溶液でも懸濁液でもよく、例えば、１，３－ブタンジオール溶液であり得る。使用することができる許容される媒体及び溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油が、従来の方法で溶媒または懸濁化剤として使用される（例えば、合成モノグリセリドまたはジグリセリド）。脂肪酸、例えば、オレイン酸及びそのグリセリド誘導体は、注射剤の調製に有用であり、同様に、天然の医薬的に許容される油、例えば、オリーブ油またはヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチル化型も有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、またはカルボキシメチルセルロースもしくは同様の分散剤を含むことができる。Ｔｗｅｅｎ（登録商標）もしくはＳｐａｎ（登録商標）等の一般的に使用される他の界面活性剤、あるいは医薬的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造に一般的に使用される他の同様の乳化剤もしくはバイオアベイラビリテ

ィ向上剤もまた、製剤化の目的で使用することができる。

【０２３２】

薬物の効果を延長するため、皮下または筋肉注射からの薬物の吸収を遅らせることが多くの場合望ましい。これは、水に難溶の結晶または非晶質材料の懸濁液の使用によって達成することができる。薬物の吸収速度は、それ故、その溶解速度に依存し、これは次に、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、該薬物を油媒体に溶解または懸濁することによって達成される。

【０２３３】

直腸または膣内投与用の組成物は、通常、座薬であり、これは、本発明のコンジュゲートを適切な非刺激性賦形剤または担体、例えば、周囲温度では固体であるが、体温では液体であるため、直腸または膣腔で溶融し、活性成分を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコールまたは座薬ワックスと混合することにより調製され得る。

【０２３４】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が挙げられる。かかる固体剤形では、該活性成分は、少なくとも１つの不活性の医薬的に許容される賦形剤もしくは担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム及び／またはａ）充填剤もしくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、ｂ）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシア等、ｃ）保湿剤、例えば、グリセロール、ｄ）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、及び炭酸ナトリウム、ｅ）溶解遅延剤、例えば、パラフィン、ｆ）吸収促進剤、例えば、４級アンモニウム化合物、ｇ）湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート等、ｈ）吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイトクレー、ならびにｉ）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、該剤形は、緩衝剤を含み得る。

【０２３５】

類似したタイプの固体組成物は、賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコール等を使用して、軟及び硬ゼラチンカプセルの充填剤として使用され得る。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤は、コーティング及びシェル、例えば、腸溶コーティング及び製剤処方分野で周知の他のコーティングを用いて調製することができる。それらは、任意に乳白剤を含んでもよく、また、腸管のある特定の部分でそれらが活性成分（複数可）を唯一、または優先的に、任意に遅れて放出する組成物のものであり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。類似したタイプの固体組成物は、賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコール等を使用して、軟及び硬ゼラチンカプセルの充填剤として使用され得る。

【０２３６】

該活性成分は、上述の１つ以上の賦形剤とのマイクロカプセル化形態であり得る。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤は、コーティング及びシェル、例えば、腸溶コーティング、放出制御コーティング及び製剤処方分野で周知の他のコーティングを用いて調製することができる。かかる固体剤形では、該活性成分は、少なくとも１つの不活性希釈剤、例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプンと混合され得る。通常行うように、かかる剤形は、不活性希釈剤以外にさらなる物質、例えば、打錠滑沢剤及び他の打錠助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースを含み得る。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、該剤形は、緩衝剤を含み得る。それらは、任意に乳白剤を含んでもよく、また、腸管のある特定の部分でそれらが活性成分（複数可）を唯一、または優先的に、任意に遅れて放出する組成物のものであり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

【０２３７】
本発明の化合物の局所及び／または経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧、吸入剤、及び／またはパッチが挙げられ得る。一般に、該活性成分は、無菌条件下で、医薬的に許容される担体ならびに／または任意の必要な保存剤及び／もしくは緩衝剤と必要に応じて混合される。さらに、本発明は、体への活性成分の制御送達を提供するさらなる利点を多くの場合有する経皮パッチの使用を企図する。かかる剤形は、例えば、該活性成分を適切な媒体に溶解及び／または分配することによって調製することができる。代替的にまたはさらに、該速度は、律速膜を提供することならびに／またはポリマーマトリックス及び／もしくはゲルに該活性成分を分散することによって制御され得る。

【０２３８】
本明細書に記載の皮内医薬組成物の送達での使用に適した装置としては、短針の装置、例えば、米国特許第４，８８６，４９９号、第５，１９０，５２１号、第５，３２８，４８３号、第５，５２７，２８８号、第４，２７０，５３７号、第５，０１５，２３５号、第５，１４１，４９６号、及び第５，４１７，６６２号に記載のものが挙げられる。皮内組成物は、皮膚への針の有効貫通長さを制限する装置、例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ９９／３４８５０号に記載のもの及びこれらに匹敵する機能のものによって投与され得る。角質層を突き通し、真皮に達する噴流を生み出す液体ジェット式注射器及び／または針を介して液体ワクチンを真皮に送達するジェット注射装置が適切である。ジェット注射装置は、例えば、米国特許第５，４８０，３８１号、第５，５９９，３０２号、第５，３３４，１４４号、第５，９９３，４１２号、第５，６４９，９１２号、第５，５６９，１８９号、第５，７０４，９１１号、第５，３８３，８５１号、第５，８９３，３９７号、第５，４６６，２２０号、第５，３３９，１６３号、第５，３１２，３３５号、第５，５０３，６２７号、第５，０６４，４１３号、第５，５２０，６３９号、第４，５９６，５５６号、第４，７９０，８２４号、第４，９４１，８８０号、第４，９４０，４６０号、ならびにＰＣＴ公開第ＷＯ９７／３７７０５号及び第ＷＯ９７／１３５３７号に記載されている。ワクチンを粉末形態で皮膚の外層を通して真皮に進めるために圧縮ガスを使用するバリスティック粉末／粒子送達装置が適切である。代替的にまたはさらに、従来のシリンジが、古典的な皮内投与のマントー法で使用され得る。

【０２３９】
本発明の医薬組成物は、口腔を介した肺内投与に適した製剤に調製される場合、包装される場合、及び／または販売される場合がある。かかる製剤は、乾燥粒子を含んでもよく、該乾燥粒子は、該活性成分を含み、かつ、直径約０．５～約７ナノメートルまたは約１～約６ナノメートルを有する。かかる組成物は、便宜上、粉末を分散させる噴射剤の流れを向けることができる乾燥粉末リザーバを含む装置を使用して、ならびに／または自航式溶媒／粉末分注容器、例えば、低沸点噴射剤に溶解及び／もしくは懸濁された活性成分を含む密閉容器を含む装置を使用して投与するための乾燥粉末の形態である。かかる粉末は、少なくとも９８重量％の粒子が直径０．５ナノメートルより大きく、少なくとも９５％の数の粒子が直径７ナノメートル未満である粒子を含む。代替的に、少なくとも９５重量％の粒子は直径１ナノメートルより大きく、少なくとも９０％の数の粒子は直径６ナノメートル未満である。乾燥粉末組成物は、固体微粉末希釈剤、例えば、糖を含んでよく、便宜上、単位用量形態で提供される。

【０２４０】
低沸点噴射剤としては、一般に、大気圧で６５°Ｆ未満の沸点を有する液体噴射剤が挙げられる。一般に、該噴射剤は、該組成物の５０～９９．９％（ｗ／ｗ）を構成してもよく、該活性成分は、該組成物の０．１～２０％（ｗ／ｗ）を構成してもよい。該噴射剤は、さらなる成分、例えば、液体非イオン性及び／または固体アニオン性界面活性剤及び／または固体希釈剤（該活性成分を含む粒子と同位の粒子サイズを有し得る）をさらに含み得る。

【０２４１】

肺送達用に製剤化された本発明の医薬組成物は、溶液及び／または懸濁液の液滴の形態で該活性成分を提供し得る。かかる製剤は、該活性成分を含む任意に無菌の水溶液及び／または希アルコール溶液及び／または懸濁液として調製される場合、包装される場合、及び／または販売される場合があり、便宜上、任意の噴霧化及び／または微粒子化装置を使用して投与され得る。かかる製剤は、さらに、香味剤、例えば、サッカリンナトリウム、揮発性油、緩衝剤、界面活性剤、及び／または保存剤、例えば、オキシ安息香酸メチルが挙げられるがこれらに限定されない１つ以上のさらなる成分を含み得る。この投与経路によって提供される液滴は、平均径約０．１～約２００ナノメートルを有し得る。

【０２４２】

肺送達に有用であるとして本明細書に記載の製剤は、本発明の医薬組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に適した別の製剤は、該活性成分を含む粗粉末であり、約０．２～５００マイクロメートルの平均粒子を有する。かかる製剤は、鼻孔の近くに保持された粉末の容器からの鼻腔を介した急速吸入によって投与される。

【０２４３】

経鼻投与用の製剤は、例えば、わずか約０．１％（ｗ／ｗ）～１００％（ｗ／ｗ）もの該活性成分を含んでよく、本明細書に記載のさらなる成分の１つ以上を含んでもよい。本発明の医薬組成物は、頬側投与用の製剤に調製される場合、包装される場合、及び／または販売される場合がある。かかる製剤は、例えば、従来の方法を使用して製造される錠剤及び／またはロゼンジの形態でもよく、例えば、０．１～２０％（ｗ／ｗ）の活性成分を含んでもよく、残部は、経口で溶ける及び／または崩壊する組成物ならびに任意に、本明細書に記載のさらなる成分の１つ以上を含む。代替的に、頬側投与用の製剤は、該活性成分を含む粉末及び／またはエアロゾル化及び／または霧状の溶液及び／または懸濁液を含み得る。かかる粉末、エアロゾル化、及び／またはエアロゾル化製剤は、分散された場合、平均粒径及び／または液滴径が約０．１～約２００ナノメートルの範囲でよく、さらに、本明細書に記載のさらなる成分の１つ以上を含んでもよい。

【０２４４】

本明細書に提供する医薬組成物の記載は、主にヒトへの投与に適した医薬組成物に関しているが、当業者には、かかる組成物が、一般に、あらゆる動物への投与に適していることが理解されよう。ヒトへの投与に適した医薬組成物を、様々な動物への投与に適した組成物にするための修正はよく理解されており、通常の技術を備えた獣医薬理学者には、かかる修正を、通常の実験により設計及び／または実行することができる。

【０２４５】

本明細書に提供する化合物は、通常、投与の容易さ及び用量の均一性のため、用量単位形態で製剤化される。しかしながら、本発明の組成物の１日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医師により決定されることが理解されよう。任意の特定の対象または生物についての具体的な治療有効用量のレベルは、治療される疾患、障害、または状態及び該障害の重症度、使用される特定の活性成分の活性、使用される特定の組成物、該対象の年齢、体重、全身状態、性別及び食事、使用される特定の活性成分の投与の時間、投与経路、及び排出率、治療期間、使用される特定の活性成分と併用してまたは同時に使用される薬物を含めた様々な要因、ならびに医学分野で周知の同様の要因に依存する。

【０２４６】

本発明の方法を実行するため、上記の化合物またはその医薬組成物は、経口的に、非経口的に、吸入噴霧により、局所的に、直腸的に、頬側に、経膣的に、直腸的に、または埋め込み型リザーバを介して投与され得る。本明細書で使用される、「非経口」という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内及び頭蓋内注射または注入技術を含む。一般に、最も適切な投与経路は、該薬剤の性質（例えば、消化管の環境におけるその安定性）、及び／または該対象の状態（例えば、該対象が経口投与に耐えることができるかどうか）を含めた様々な要因に依存する。

【０２４７】

有効量を達成するために必要な化合物の正確な量は、例えば、対象の種、年齢、及び全身

状態、副作用または障害の重症度、該特定の化合物（複数可）の同一性、投与方法等に応じて対象間で異なる。所望の用量は、１日３回、１日２回、１日１回、１日おき、３日おき、毎週、２週間おき、３週間おき、または４週間おきに送達され得る。ある特定の実施形態では、所望の用量は、複数回の投与（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、またはそれより多い回数の投与）を使用して送達され得る。

【０２４８】

ある特定の実施形態では、７０ｋｇの成人に対して、１日に１回以上投与するための化合物の有効量は、単位剤形あたり、化合物を約０．０００１ｍｇ～約３０００ｍｇ、約０．０００１ｍｇ～約２０００ｍｇ、約０．０００１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１ｍｇ～約１００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１０００ｍｇ、または約１００ｍｇ～約１０００ｍｇ含み得る。

【０２４９】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るため、経口的にまたは非経口的に、１日あたり、対象の体重の約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、及びより好ましくは、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇを、１日１回以上送達するのに十分な投与量レベルで投与され得る。

【０２５０】

本明細書に記載の用量範囲は、提供される医薬組成物を成人に投与するためのガイダンスを提供することが理解されよう。例えば、小児または青年に投与される量は、医師によって決定される場合もあれば当業者によって決定される場合もあり、成人に投与されるものより少ない場合もあれば、それと同じ場合もある。

【０２５１】

本明細書に記載の化合物または組成物は、１つ以上のさらなる治療効果のある薬剤と組み合わせて投与することができることも理解されよう。該化合物または組成物は、それらのバイオアベイラビリティを改善し、それらの代謝を低下させ及び／または修飾し、それらの排出を阻害し、及び／または体内でのそれらの分布を改変するさらなる治療効果のある薬剤と組み合わせて投与することができる。使用される治療が、同じ障害に対して所望の効果を達成し得ること、及び／またはそれが異なる効果を達成し得ることもまた理解されよう。

【０２５２】

該化合物または組成物は、１つ以上のさらなる治療効果のある薬剤と同時に、その前に、またはその後に投与することができる。一般に、各薬剤は、その薬剤について決定された用量及び／またはタイムスケジュールで投与される。この組み合わせで使用される該さらなる治療効果のある薬剤は、単一の組成物中で一緒に投与されてもよいし、異なる組成物にて別々に投与されてもよいことがさらに理解されよう。あるレジメンで使用するための特定の組み合わせは、本発明の化合物と該さらなる治療効果のある薬剤との適合性及び／または達成されるべき所望の治療効果を考慮する。一般に、組み合わせて使用されるさらなる治療効果のある薬剤は、それらが個々に使用されるレベルを超えないレベルで使用されることが見込まれる。いくつかの実施形態では、組み合わせて使用されるレベルは、個別に使用されるレベルより低い。さらなる治療効果のある薬剤としては、抗生物質製剤、例えば、結核の治療に有用な抗生物質が挙げられる。例示的な抗生物質としては、イソニアジド、リファンピン、ピラジンアミド、エタンブトール、及びストレプトマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５３】

キット（例えば、医薬品パック）もまた本発明に含まれる。提供されるキットは、本発明

の医薬組成物または化合物及び容器（例えば、バイアル、アンプル、ボトル、シリンジ、及び／もしくはディスペンサーのパッケージ、または他の適切な容器）を含み得る。いくつかの実施形態では、提供されるキットは、任意にさらに、本発明の医薬組成物または化合物の希釈または懸濁用の医薬賦形剤を含む第２の容器を含み得る。いくつかの実施形態では、該容器及び該第２の容器に提供される本発明の医薬組成物または化合物は、混合されて１つの単位剤形を形成する。

【０２５４】

治療の使用及び方法

別の態様では、本発明は、細菌感染症の治療方法を、かかる治療を必要とする患者において提供する。該方法は、式Ｉの化合物もしくはその医薬的に許容される塩または式Ｉの化合物もしくはその医薬的に許容される塩を含む組成物の有効量を投与することを含む。ある特定の実施形態では、該有効量は、治療有効量である。ある特定の他の実施形態では、該有効量は、予防有効量である。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、広範囲のグラム陽性及びグラム陰性菌の両方に対して活性を有する可能性がある。これら及び他の実施形態では、本発明の化合物は、感染症の治療及び微生物の増殖を阻害するために使用され得る。従って、本発明の化合物は、広範囲の細菌感染症、例えば、膿痂疹、肺炎、気管支炎、咽頭炎、心内膜炎、尿路感染症、糖尿病性足潰瘍、胃腸感染症及び菌血症を有するヒト及び動物を治療するために使用することができる。これらの細菌感染症は、以下の細菌、すなわち、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌、メチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ、メチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌、腸球菌、ベータ溶血性連鎖球菌、ビリダンス連鎖球菌群、多剤耐性Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ及び他の非定型抗酸菌、例えば、Ｍ．ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒｅ及びＭ．ａｖｉｕｍによるＢａｃｉｌｌｕｓ抗酸菌感染症、ならびに新興グラム陰性病原菌、例えば、Ｃｈｒｙｓｅｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｍｅｎｉｎｇｏｓｅｐｔｉｃｕｍ、Ｃｈｒｙｓｅｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｉｎｄｏｌｏｇｅｎｓｅ及び他のグラム陰性病原菌、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ、Ｐｒｏｔｅｕｓ、Ｓｅｒｒａｔｉａ、Ｃｉｔｒｏｂａｃｔｅｒ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ、Ｂｒｕｃｅｌｌａ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ、Ｃｏｘｉｅｌｌａ、Ｃｈｌａｍｙｄｉａ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ、Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ及びＣａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒのいずれかによって引き起こされる可能性がある。

【０２５６】

１つの実施形態では、該細菌感染症は、結核である。ある特定の実施形態では、該結核感染症は、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ感染症である。ある特定の実施形態では、該結核感染症は、多剤耐性結核（ＭＤＲ－ＴＢ）感染症であり、例えば、一次ＴＢ薬であるリファンピシン及び／またはイソニアジドに耐性を有する。ある特定の実施形態では、該結核感染症は、広範囲薬物耐性結核（ＸＤＲ－ＴＢ）感染症であり、例えば、６つのクラスの第二選択薬のうちの３つ以上にも耐性を有する（例えば、Ｃｅｎｔｅｒｓ　ｆｏｒ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｃｏｎｔｒｏｌ　ａｎｄ　Ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ（ＣＤＣ）（２００６）．“Ｅｍｅｒｇｅｎｃｅ　ｏｆ　Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ　ｗｉｔｈ　ｅｘｔｅｎｓｉｖｅ　ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ　ｔｏ　ｓｅｃｏｎｄ－ｌｉｎｅ　ｄｒｕｇｓ　ｗｏｒｌｄｗｉｄｅ，２０００－２００４”．ＭＭＷＲ　Ｍｏｒｂ　Ｍｏｒｔａｌ　Ｗｋｌｙ　Ｒｅｐ　５５（１１）：３０１－５参照）。

【０２５７】

プロセス

いくつかの態様では、本開示の化合物及び中間体は、以下の一般的合成スキームＧ－１及びＧ－２に従って調製され得る。該一般的スキームでは、環Ａ、環Ｂ、Ｊ、Ｌ、Ｘ１、Ｘ２、Ｙ、Ｒ１、Ｒ１’、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ６、ｍ、及びｎは、先行するパラグラフにおけるものと同じ定義を有し、Ｙ５は、結合であるか、または、直鎖Ｃ１－Ｃ７アルキレン、Ｃ

２－Ｃ７アルケニレン、もしくはＣ２－Ｃ７アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ２、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、ここで、該Ｃ２－Ｃ８アルキレン、Ｃ２－Ｃ８アルケニレン、またはＣ２－Ｃ８アルキニレンの最大２個の炭素原子は、独立して、Ｏ、（Ｃ＝Ｏ）、または

【化１２２】

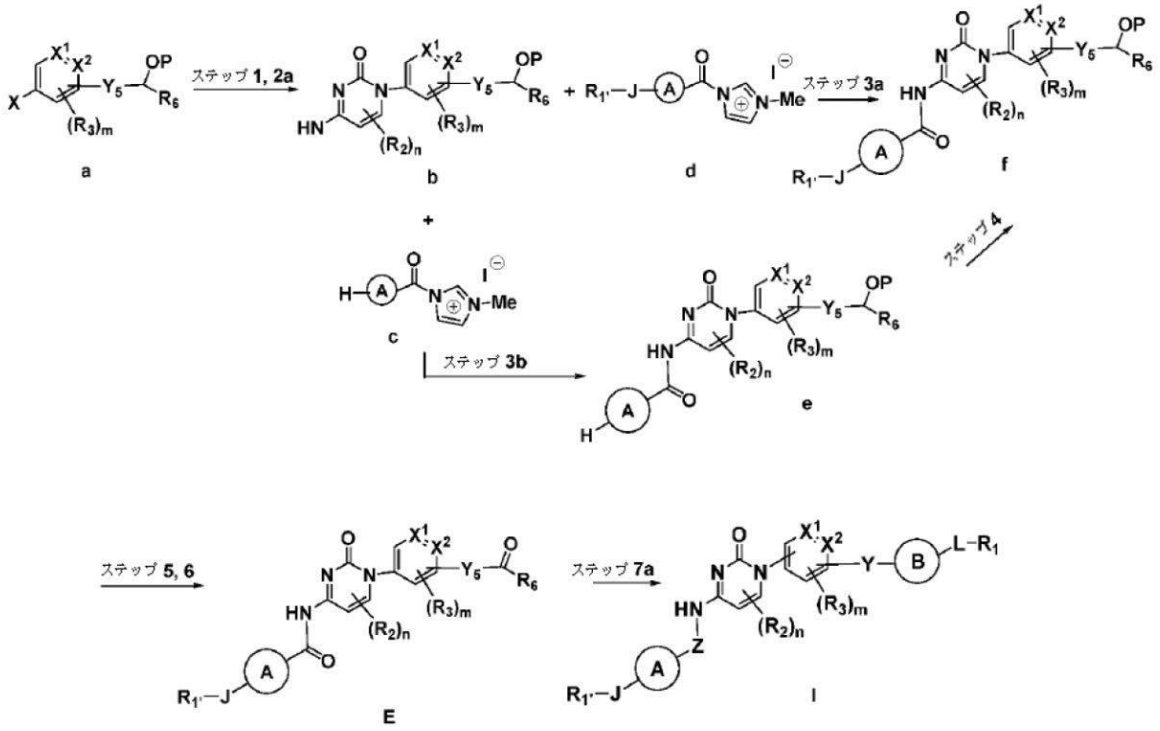


で置き換えられてもよく、ここで、ｔ’は、１、２、３、または４であり、R_6は、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、Ｘはハロであり、Ｐは、ヒドロキシ保護基である。

【０２５８】

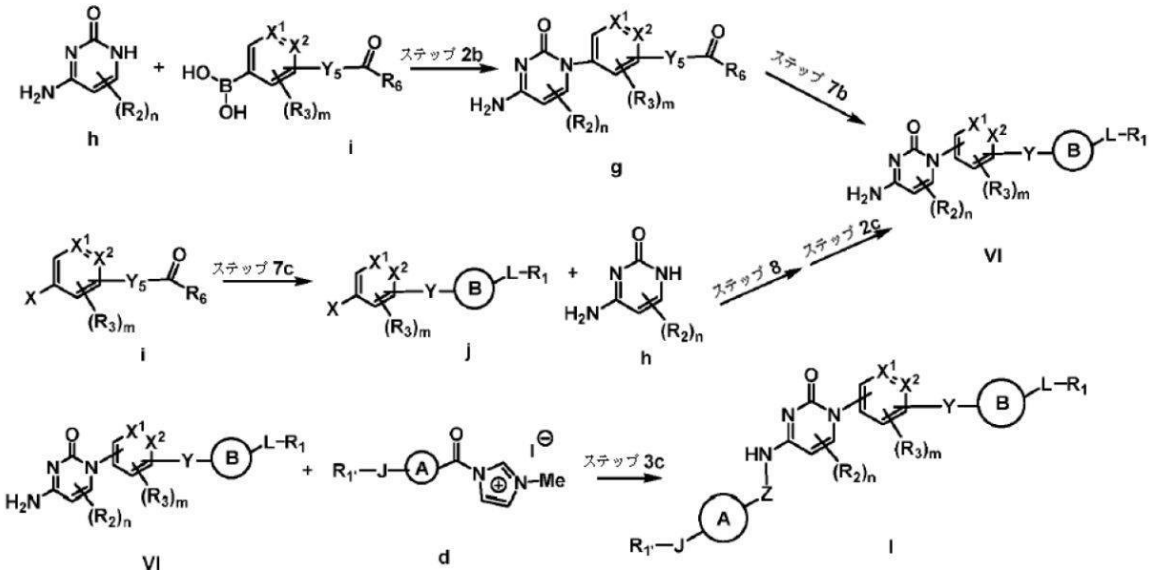
一般的合成スキームＧ－１

【化１２３】



一般的合成スキームＧ－２

【化１２４】



一般的合成スキームＧ－１のステップ１では、保護アルコール（ａ）をホウ酸トリイソプロピル等のボレートと、ブチルリチウム等の塩基の存在下で反応させ、ボロネートを得る。

【０２５９】

一般的合成スキームＧ－１及びＧ－２のステップ２ａ、２ｂ、及び２ｃでは、このボロネートまたはホウ酸をシトシンと、３級アミン等の塩基及び銅（ＩＩ）試薬等の銅試薬の存在下でクロスカップリングし、式（ｂ）、（ｇ）、または（ＶＩ）の化合物を得る。

【０２６０】

一般的合成スキームＧ－１及びＧ－２のステップ３ａ、３ｂ、及び３ｃでは、式（ｂ）または（ＶＩ）の化合物及びヨウ化物（ｃ）または（ｄ）がアミドカップリングを受け、中間体（ｅ）もしくは（ｆ）、または式Ｉの化合物が得られる。通常の手順では、１．１～２．０モル当量の式（ｂ）または（ＶＩ）の化合物を、極性非プロトン性溶媒等の適切な溶媒中で１モル当量のヨウ化物（ｃ）または（ｄ）と混合する。極性非プロトン性溶媒としては、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の溶媒が挙げられる。該混合物を含む極性非プロトン性溶媒を、その後約０℃～１００℃の温度で十分な時間反応させる。通常、該温度は、約２５℃～９５℃または約５０℃～９５℃であり、該反応時間は、約１～２４時間、より典型的には、２～２０時間または約５～１８時間である。

【０２６１】

一般的合成スキームＧ－１のステップ４で、式（ｅ）の化合物をさらにカップリングして式（ｆ）の化合物を得てもよい。

【０２６２】

一般的合成スキームＧ－１のステップ５及び６では、式（ｆ）の化合物を脱保護して遊離アルコールを生成し、その後、ケトン、すなわち、式Ｅの化合物まで酸化する。

【０２６３】

一般的合成スキームＧ－１及びＧ－２のステップ７ａ、７ｂ及び７ｃでは、式Ｅ（またはｉ、もしくはｇ）の化合物を、還元的アミノ化条件下でアミンと反応させ、式Ｉ（またはｊ、もしくはＶＩ）の化合物を得る。この還元的アミノ化は、還元剤及び適切な溶媒の存在下で実施することができる。適切な溶媒としては、プロトン性溶媒または非プロトン性溶媒が挙げられる。プロトン性溶媒としては、水及びアルコール、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等が挙げられるが、これらに限定されない。非プロトン性溶媒としては、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。該適切な溶媒はまた、２種または３種の溶媒の組み合わせでもよい。該還元剤としては、ホウ化水素試薬または金属水素化物試薬が挙げられるが、

これに限定されない。非限定的な例としては、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである。

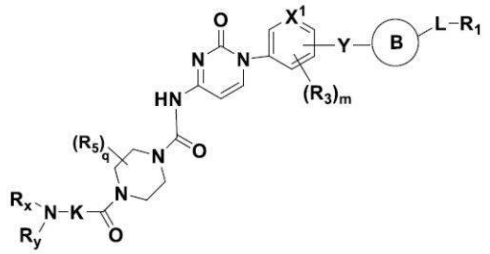
【０２６４】

一般的合成スキームＧ－２のステップ８では、式（ｊ）の化合物を、ビス（ピナコラート）ジボロン（B_2pin_2）等のホウ素剤と、［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（Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2）等のホスフィン配位子、塩基、及び適切な溶媒の存在下反応させ、化合物（ｊ）のピナコールボロン酸エステルを形成する。塩基としては、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、及び炭酸セシウムが挙げられるが、これらに限定されない。適切な溶媒は、ジオキサン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒であり得る。通常の手順では、１．０モル当量の式（ｊ）の化合物を、１～２．０モル当量のホウ素剤とともに塩基、ホスフィン配位子とジオキサン等の適切な溶媒中で混合する。該混合物を、その後約０℃～１５０℃の温度で十分な時間反応させる。通常、該温度は、約２５℃～１３０℃または約５０℃～１２５℃であり、該反応時間は、約１～２４時間、より典型的には、２～２４時間または約１０～２４時間である。

【０２６５】

１つの態様では、本開示は、式Ｉ－２の化合物：

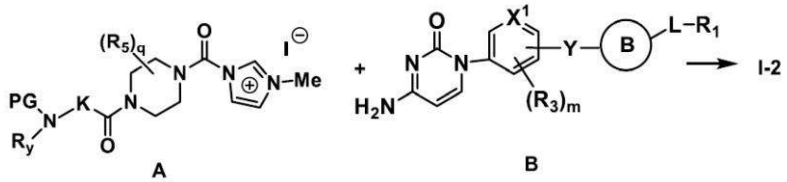
【化１２５】



Ｉ－２

またはその医薬的に許容される塩を調製するためのプロセスを提供し、該プロセスは、式Ａの化合物を式Ｂの化合物とカップリングして式Ｉ－２の化合物を得ることを含み：

【化１２６】



式中、環Ｂ、Ｋ、Ｌ、Ｙ、R_1、R_x、R_y、R_5、X^1、ｍ、及びｑは、本明細書で定義される通りであり、ここで、ＰＧは、アミノ保護基である。

【０２６６】

式Ａの化合物の式Ｂの化合物へのアミドカップリングを実施するためのプロセス及び条件は、該一般的合成スキームのステップ３ａ、３ｂ、及び３ｃと同様である。

【０２６７】

１つの実施形態では、このプロセスはさらに、アミノ保護基ＰＧを除去するステップを含む。

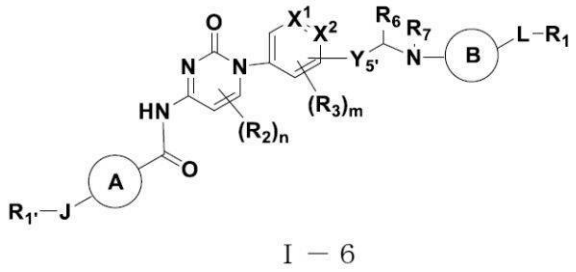
【０２６８】

別の実施形態では、式Ｂの化合物は、表１３に示す化合物から選択される。

【０２６９】

別の態様では、本開示は、式Ｉ－６の化合物：

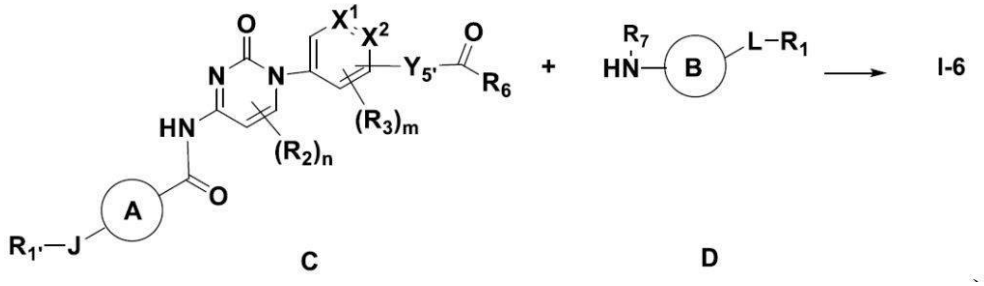
【化１２７】



Ｉ－６

またはその医薬的に許容される塩を調製するためのプロセスを提供し、該プロセスは、式Ｃの化合物を式Ｄの化合物と、還元的アミノ化条件下で結合させて式Ｉ－６の化合物を得ることを含み：

【化１２８】



Ｃ　　Ｄ

式中、環Ａ、環Ｂ、Ｊ、Ｌ、Ｒ１、Ｒ１’、Ｒ２、Ｒ３、Ｘ１、Ｘ２、ｍ、及びｎは本明細書で定義される通りであり、

Ｙ５は、結合であるか、または直鎖Ｃ１－Ｃ６アルキレン、Ｃ２－Ｃ６アルケニレン、もしくはＣ２－Ｃ６アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ２、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、該Ｃ２－Ｃ８アルキレン、Ｃ２－Ｃ８アルケニレン、またはＣ２－Ｃ８アルキニレンの最大２個の炭素原子は、独立して、Ｏ、（Ｃ＝Ｏ）、または

【化１２９】



で置き換えられてもよく、ここで、ｔ’は、１、２、３、または４であり、

Ｒ６は、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルであり、

Ｒ７は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、またはＣ１－Ｃ６アルキレン－Ｃ３－Ｃ８シクロアルキルである。

【０２７０】

別の実施形態では、Ｙ５は、結合であるか、またはＯＨ、ＮＨ２、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換される直鎖Ｃ１－Ｃ４アルキレンである。

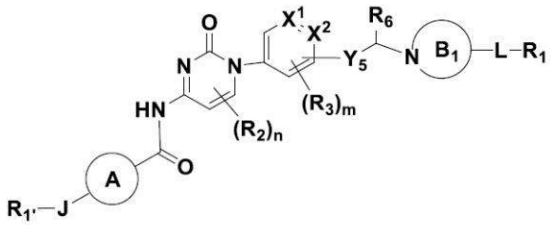
【０２７１】

別の実施形態では、式Ｃの化合物は、表１４に示す化合物から選択される。

【０２７２】

別の態様では、本開示は、式Ｉ－７の化合物：

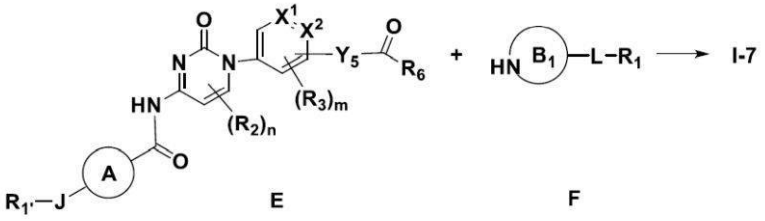
【化１３０】



Ｉ－７

またはその医薬的に許容される塩を調製するためのプロセスを提供し、該プロセスは、式Ｅの化合物を式Ｆの化合物と、還元的アミノ化条件下で結合させて式Ｉ－７の化合物を得ることを含み

【化１３１】



Ｅ　　Ｆ

式中、環Ａ、Ｊ、Ｌ、Ｒ１、Ｒ１’、Ｒ２、Ｒ３、Ｘ１、Ｘ２、ｍ、及びｎは、本明細書で定義される通りであり、

環Ｂ１は、含窒素二環式ヘテロシクロアルキレンであり、任意に、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３個の置換基で置換され、

Ｙ５は、結合であるか、または直鎖Ｃ１－Ｃ７アルキレン、Ｃ２－Ｃ７アルケニレン、もしくはＣ２－Ｃ７アルキニレンであり、これらのいずれかは、任意に、ＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＯＨ、ＣＯＮＨ２、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで置換され、該Ｃ２－Ｃ８アルキレン、Ｃ２－Ｃ８アルケニレン、またはＣ２－Ｃ８アルキニレンの最大２個の炭素原子は、独立して、Ｏ、（Ｃ＝Ｏ）、または

【化１３２】



で置き換えられてもよく、ここで、ｔ’は、１、２、３、または４であり、

Ｒ６は、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキルである。

【０２７３】

別の実施形態では、Ｙ５は、結合であるか、またはＯＨ、ＮＨ２、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意に置換される直鎖Ｃ１－Ｃ７アルキレンである。

【０２７４】

式Ｃの化合物と式Ｄの化合物間、または式Ｅの化合物と式Ｆの化合物間の還元的アミノ化は、一般的合成スキームのステップ７ａ及び７ｂと同様である。通常の手順では、１．１～２．０モル当量の式Ｄ（またはＦ）の化合物を、１モル当量の式Ｃ（またはＥ）の化合物及び１．０～２．０モル当量の還元剤と適切な溶媒中で混合する。該混合物を、その後約０℃～１００℃の温度で十分な時間反応させる。通常、該温度は、約１０℃～９５℃、または約１０℃～５０℃、または室温であり、該反応時間は、約１～２４時間、より典型

的には、２～２０時間または約５～１８時間である。必要に応じた後処理及び精製により、式Ｉ－６またはＩ－７の化合物が得られる。

【０２７５】

別の実施形態では、式Ｅの化合物は、表１４に記載する化合物から選択される。

【実施例】

【０２７６】

化合物の調製

市販の、文献に記載の、または当業者が容易に入手可能な出発物質の調製は記載していない。当業者には、化合物が、前の例または中間体と同様に調製されたと述べられている場合、反応時間、試薬の当量数、及び温度は、特定の反応ごとに変更され得ること、及び異なる後処理または精製技術を使用することが必要とされる場合も望ましい場合もあることが理解されよう。反応がマイクロ波照射を使用して行われる場合、使用したマイクロ波オーブンは、Ｂｉｏｔａｇｅ ＩｎｉｔｉａｔｏｒまたはＣＥＭ Ｄｉｓｃｏｖｅｒ Ｓｙｓｔｅｍ Ｍｏｄｅｌ ９０８００５のいずれかであった。反応中に供給する実際の電力を変化させ、一定温度を維持した。

【０２７７】

一般的方法

無水条件を必要とするすべての反応は、窒素またはアルゴンのいずれかの陽圧下にて、火力乾燥ガラス器具内で実施した。市販の試薬はそのままの状態で使用したか、そうでなければ、材料はＰｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓに従って精製した。ジクロロメタン（CH_2Cl_2）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、トルエン及びテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）は、窒素で脱気し、溶媒精製システム（Ｉｎｎｏｖａｔｉｖｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｐｕｒｅ Ｓｏｌｖ）を通した。乾燥１，４－ジオキサンは、Ａｃｒｏｓ Ｏｒｇａｎｉｃｓから、Ａｃｒｏｓ Ｓｅａｌ（商標）ボトルで購入した。トリエチルアミン（Et_3N）Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）は、使用直前にCaH_2から蒸留したか、４Åのモレキュラーシーブ上で保管したか、または使用前に４Åのモレキュラーシーブで蒸留した。マイクロ波反応は、ＣＥＭ Ｄｉｓｃｏｖｅｒ Ｓｙｓｔｅｍ Ｍｏｄｅｌ ９０８００５で行った。反応は、ＴＬＣにより観察し、デュアル短波／長波ＵＶランプにより可視化し、及び／または$KMnO_4$、１２－リンモリブデン酸または他の一般に使用される色素のエタノール溶液で染色した。フラッシュクロマトグラフィーは、ＥＭ ＳｃｉｅｎｃｅからＭｅｒｃｋのシリカゲルＫｉｅｓｅｌｇｅｌ６０（２３０－４００メッシュ）にて、指定のＨＰＬＣグレードの溶媒または自動中圧カラムクロマトグラフィーシステム（Ｔｅｌｅｄｙｎｅ ＩＳＣＯ ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標） ＲＦ７５またはＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標） Ｒｆ＋）を用いて行った。逆相ＨＰＬＣは、Ｗａｔｅｒｓ ＨＰＬＣ Ｓｅｍｉ Ｐｒｅｐ １５０Ｂシステムにて、Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８ Ｐｒｅｐ ＣｏｌｕｍｎまたはＡｔｌａｎｔｉｓ Ｔ３ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎを用い、均一濃度または勾配条件により、H_2O（０．１％ＴＦＡ）及び１０％H_2O：９０CH_3CN（０．１％ＴＦＡ）を溶離液として行った。

【０２７８】

融点は、Ｍｅｌ－Ｔｅｍｐ（登録商標）毛細管融点装置を使用して測定した。赤外線スペクトルは、Ｓｍａｒｔ Ｏｒｂｉｔサンプルシステムを取り付けたＮｉｃｏｌｅｔ３８０－ＦＴ ＩＲ分光計を使用して得た。旋光度は、周囲温度にて、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒモデル３４３旋光計（Ｎａ Ｄ線）で、経路長１デシメートルのマイクロセルを使用して得た。ＬＣＭＳで測定した質量スペクトルを、２１４または２５４ｎｍで観察する蛍光検出器を備えた電気化学的検出器を用いるＴｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（商標）ＵｌｔｉＭａｔｅ（商標）３０００ＵＨＰＬＣ、またはフォトダイオードアレイ検出器及びＱＤａ質量検出器を備えたＷａｔｅｒｓ Ａｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ Ｈ－Ｃｌａｓｓシリーズに集めた。^1H ＮＭＲスペクトルは、５００ＭＨｚ、４００ＭＨｚ、及び３００ＭＨｚで記録し、^{13}Cは１２５ＭＨｚで記録した。プロトン共鳴は、重溶媒のピーク：

ＣＤＣｌ３の７．２７ｐｐｍ、ＣＤ３ＯＤの３．３１ｐｐｍ（中心線シグナル）、Ｄ６－ＤＭＳＯの２．５０及びＤ２Ｏの４．７９に対して、以下の形式を使用して報告した：化学シフト（δ（ｐｐｍ））［多重度（ｓ＝一重項、ｂｒ　ｓ＝ブロードな一重項、ｄ＝二重項、ｔ＝三重項、ｑ＝四重項、ｍ＝多重項）］。炭素共鳴は、百万分率の化学シフト（δ）として、それぞれの溶媒ピークの中心線シグナル：ＣＤＣｌ３の７７．２３ｐｐｍ及びＣＤ３ＯＤの４９．１５ｐｐｍに対して報告した。市販の化学薬品は、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ａｃｒｏｓ、Ｅｎａｍｉｎｅ、ＴＣＩ　Ａｍｅｒｉｃａ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ、Ａｌｆａ－Ａｅｓａｒ、Ａｎｇｅｎｅ、Ａｒｋ　Ｐｈａｒｍａ、ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ、Ｓｔｒｅｍ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ、Ｆｒｏｎｔｉｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、及びＡｓｔａＴｅｃｈ，Ｉｎｃ．等のベンダーから購入する。

【０２７９】

液体クロマトグラフィー質量分析法

液体クロマトグラフィー質量分析法Ａ

【０２８０】

全イオン電流（ＴＩＣ）及びＤＡＤ　ＵＶクロマトグラフィートレースならびにそれらのピークに関連するＭＳ及びＵＶスペクトルを、ＵＰＬＣ／ＭＳ　Ａｃｑｕｉｔｙ（商標）システムで取得した。該システムは、ＰＤＡ検出器を備え、Ｗａｔｅｒｓのシングル四重極質量分析計に結合し、交互のポジティブ及びネガティブエレクトロスプレーイオン化モードで操作した。［ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ（商標）ＣＳＨ、Ｃ１８カラム（５０ｘ２．１ｍｍ、粒径１．７μｍ）、カラム温度４０℃、移動相：Ａ－水＋０．１％ＨＣＯＯＨ／Ｂ－ＣＨ３ＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ、流量：１．０ｍＬ／分、ラン時間＝２．０分、勾配：ｔ＝０分３％Ｂ、ｔ＝１．５分９９．９％Ｂ、ｔ＝１．９分９９．９％Ｂ、ｔ＝２．０分３％Ｂ、停止時間２．０分。ポジティブＥＳ１００－１０００、ネガティブＥＳ１００－１０００、ＵＶ検出ＤＡＤ　２１０－３５０ｎｍを使用して行った。

【０２８１】

液体クロマトグラフィー質量分析法Ｂ

【０２８２】

全イオン電流（ＴＩＣ）及びＤＡＤ　ＵＶクロマトグラフィートレースならびにそれらのピークに関連するＭＳ及びＵＶスペクトルを、ＵＰＬＣ／ＭＳ　Ａｃｑｕｉｔｙ（商標）システムで取得した。該システムは、ＰＤＡ検出器を備え、Ｗａｔｅｒｓのシングル四重極質量分析計に結合し、交互のポジティブ及びネガティブエレクトロスプレーイオン化モードで操作した。［ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ（商標）ＢＥＨ、Ｃ１８カラム（５０ｘ２．１ｍｍ、粒径１．７μｍ）、カラム温度４０℃、移動相：Ａ－０．１％ｖ／ｖアンモニア水（ａｑ）溶液ｐＨ１０／Ｂ－ＣＨ３ＣＮ、流量：１．０ｍＬ／分、ラン時間＝２．０分、勾配：ｔ＝０分３％Ｂ、ｔ＝１．５分９９．９％Ｂ、ｔ＝１．９分９９．９％Ｂ、ｔ＝２．０分３％Ｂ、停止時間２．０分。ポジティブＥＳ１００－１０００、ネガティブＥＳ１００－１０００、ＵＶ検出ＤＡＤ　２１０－３５０ｎｍを使用して行った。

【０２８３】

液体クロマトグラフィー質量分析法Ｃ

ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、ＰＤＡ検出器及びＱＤＡ　Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅを備えたＡＱＵＩＴＹ、Ｃ１８カラム（５０ｘ２．１ｍｍ、粒径１．６μｍ）、カラム温度３５℃、移動相：Ａ－０．１％ギ酸を含むＭｉｌｌｉ　Ｑ水（ｐＨ＝２．７０）／Ｂ－０．１％ギ酸水溶液：アセトニトリル（１０：９０）、流量：０．８－１．０ｍＬ／分、ラン時間＝４．０分、勾配：ｔ＝０分３％Ｂ、ｔ＝２．７分９８％Ｂ、ｔ＝３．０分１００％Ｂ、ｔ＝３．５１分３％Ｂ、停止時間４．０分を使用して行った。

【０２８４】

液体クロマトグラフィー質量分析法Ｄ

【０２８５】

ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、ＰＤＡ検出器及びＱＤＡを備えたＡＱＵＩＴＹ Ｈ－クラス、Ｃ１８カラム（５０ｘ２．１ｍｍ、粒径１．６μｍ）、カラム温度３５℃、移動相：Ａ－０．１％ギ酸を含むＭｉｌｌｉ Ｑ水（ｐＨ＝２．７０）／Ｂ－０．１％ギ酸水溶液：アセトニトリル（１０：９０）、流量：０．８－１．０ｍＬ／分、ラン時間＝４．０分、勾配：ｔ＝０分３％Ｂ、ｔ＝２．７分９８％Ｂ、ｔ＝３．０分１００％Ｂ、ｔ＝３．５１分３％Ｂ、停止時間４．０分を使用して行った。

【０２８６】

液体クロマトグラフィー質量分析法Ｅ

【０２８７】

ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、ＰＤＡ検出器及びＱＤＡを備えたＡＱＵＩＴＹ Ｈ－クラス、Ｃ１８カラム（５０ｘ２．１ｍｍ、粒径１．６μｍ）、カラム温度３５℃、移動相：Ａ０．１％ギ酸水溶液（ｐＨ＝２．７０）／Ｂ０．１％ギ酸水溶液：アセトニトリル（１０：９０）、ラン時間＝９．０分、勾配：ｔ＝０分１％Ｂ、ｔ＝２．５分５０％Ｂ、ｔ＝４．５分９７．５％Ｂ、ｔ＝６．５分１％Ｂ、停止時間９．０分を使用して行った。

【０２８８】

液体クロマトグラフィー質量分析法Ｆ

【０２８９】

ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ ＩＩ Ｇ６１２５Ｃ ＬＣＭＳ、Ｃ１８カラム（５０ｘ４．６ｍｍ、粒径３．５μｍ）、カラム温度３５℃、移動相：Ａ－５ｍＭの重炭酸アンモニウムを含むＭｉｌｌｉ－Ｑ水（ｐＨ＝７．３５）／Ｂ－メタノール、ラン時間＝７．０分、勾配：ｔ＝０分８％Ｂ、ｔ＝３．０分７０％Ｂ、ｔ＝３．７分９５％Ｂ、ｔ＝４．２分１００％Ｂ、ｔ＝５．２１分８％Ｂ、停止時間７．０分を使用して行った。

【０２９０】

液体クロマトグラフィー質量分析法Ｇ

【０２９１】

ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、Ｗａｔｅｒｓ Ａｌｌｉａｎｃｅ ２６９０及び９９６ＰＤＡ検出器とＭｉｃｒｏｍａｓｓ ＺＱ、Ｃ１８カラム（１５０ｘ４．６ｍｍ、粒径３．５μｍ）、カラム温度３５℃、移動相：Ａ－５ｍＭ酢酸アンモニウム＋０．１％ＦＡ水溶液／Ｂ－メタノール、ラン時間＝１７．０分、勾配：ｔ＝０分１０％Ｂ、ｔ＝７．０分９０％Ｂ、ｔ＝９．０分１００％Ｂ、ｔ＝１４．０１分１０％Ｂ、停止時間１７．０分を使用して行った。

【０２９２】

液体クロマトグラフィー質量分析法Ｈ

【０２９３】

ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、ＰＤＡ検出器及びＱＤＡ Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅを備えたＡＱＵＩＴＹ、Ｃ１８カラム（５０ｘ２．１ｍｍ、粒径１．６μｍ）、カラム温度３５℃、移動相：Ａ－０．１％ギ酸を含むＭｉｌｌｉ Ｑ水（ｐＨ＝２．７０）／Ｂ－０．１％ギ酸水溶液：アセトニトリル（１０：９０）、流量：０．９ｍＬ／分、ラン時間＝３．０分、勾配：ｔ＝０分５％Ｂ、ｔ＝１．８分９８％Ｂ、ｔ＝２．０分１００％Ｂ、ｔ＝２．５１分５％Ｂ、停止時間１７．０分を使用して行った。

【０２９４】

分析方法

^{1}Ｈ核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法は、次の機器のいずれかを使用して行った：Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ４００機器、プローブＤＵＡＬ ４００ＭＨｚ Ｓ１装備、Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ４００機器、プローブ６ Ｓ１ ４００ＭＨｚ ５ｍｍ ^{1}Ｈ－^{13}Ｃ ＩＤ装備、Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ＩＩＩ ４００機器ｎａｎｏｂａｙ、プローブ Ｂｒｏａｄｂａｎｄ ＢＢＦＯ ５ｍｍ ｄｉｒｅｃｔ装備、４００ＭＨｚ Ａｇｉｌｅｎｔ Ｄｉｒｅｃｔ Ｄｒｉｖｅ機器、ＩＤ ＡＵＴＯ－Ｘ ＰＦＧプローブ装備、すべ

て４００ＭＨｚで操作、またはＡｇｉｌｅｎｔ ＶＮＭＲＳ５００ Ｄｉｒｅｃｔ Ｄｒｉｖｅ機器、５ｍｍ三重共鳴１Ｈ｛１３Ｃ／１５Ｎ｝クライオプローブ装備、５００ＭＨｚで操作。スペクトルは、特に明記しない限り、記載された溶媒中、室温付近で取得した。すべての場合において、ＮＭＲデータは推定構造と一致した。特有の化学シフト（δ（ｐｐｍ））は、主要なピークの名称に対する従来の略称：例えば、ｓ、一重項、ｄ、二重項、ｔ、三重項、ｑ、四重項、ｄｄ、二重項の二重項、ｄｔ、三重項の二重項、ｂｒ、ブロードを使用し、百万分率で示す。

【０２９５】

薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）は、シリカゲルＦ２５４（Ｍｅｒｃｋ）プレートを使用したシリカゲルＴＬＣを指す。カラムクロマトグラフィーは、自動カラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ ＳＰ１またはＩｓｏｌｅｒａ）システムをＢｉｏｔａｇｅシリカゲルカートリッジ（ＫＰ－ＳｉｌまたはＫＰ－ＮＨ）で、または逆相クロマトグラフィーの場合は、Ｂｉｏｔａｇｅ Ｃ１８カートリッジ（ＫＰ－Ｃ１８）で使用して行った。

【０２９６】

分取ＨＰＬＣは、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ－２０ＡＰ、Ｗａｔｅｒｓ２５４５及びＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ ｉｎｆｉｎｉｔｙにて行った。純度は、Ｗａｔｅｒｓ Ａｌｌｉａｎｃｅ ｅ２６９５－ＰＤＡ検出器２９９８及びＡｇｉｌｅｎｔ１２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ－ＩＩで測定した。（移動相：勾配溶離法での０．０５％ＨＣｌ水溶液／メタノール）。

表１５ 試薬の略称及び名称

【表１５－１】

略称／頭字語	完全名称／記載
ＡｃＯＨ	酢酸
ａｑ．	水性
CH_3CN	アセトニトリル
B_2pin_2	ビス（ピナコラート）ジボロン
Boc_2O	ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート
BH_3・SMe_2	ボランジメチルスルフィド錯体
ｉ－ＢｕＭｇＢｒ	臭化イソブチルマグネシウム
ｎ－ＢｕＬｉ	ｎ－ブチルリチウム
Ｂ（Ｏ－ｉＰｒ）$_3$．	ホウ酸トリイソプロピル
ＣＢｚＣｌ	クロロギ酸ベンジル
ＣＤＩ	１，１’－カルボニルジイミダゾール
ＤＡＳＴ	三フッ化ジエチルアミノ硫黄
ＤＣＥ	１，２－ジクロロエタン
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＤＩＡＤ	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
ＤＩＰＥＡ	Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

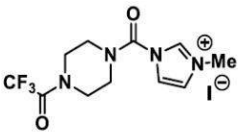
【表１５－２】

略称／頭字語	完全名称／記載
ＤＭＡＰ	Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド
ＤＭＰ	デス・マーチンペルヨージナン
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＥＤＣＩ	１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド
ＤＰＰＡ	ジフェニルホスホリルアジド
Et_2O	ジエチルエーテル
Et_3N	トリエチルアミン
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＥｔＯＨ	エタノール
ＥｔＭｇＢｒ	臭化エチルマグネシウム
ＨＡＴＵ	アザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＨＰＬＣ	高速液体クロマトグラフィー
ＫＨＭＤＳ	カリウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＬＣＭＳ	液体クロマトグラフィー質量分析
ＬＤＡ	リチウムジイソプロピルアミド
$Li(ALH)_4$	水素化アルミニウムリチウム
$LiAlH(Ot-Bu)_3$	水素化トリ－ｔｅｒｔ－ブトキシアルミニウムリチウム
ＬＨＭＤＳ	リチウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＭｅＯＨ	メタノール
ＭｅＩ	ヨウ化メチル
ｍｉｎ．	分
ＮＭＲ	核磁気共鳴
ｒｔ	室温
$NaBH_4$	水素化ホウ素ナトリウム
$NaBH(Oac)_3$	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド
ＮａＯＡｃ	酢酸ナトリウム
$NaBH_3CN$	シアノ水素化ホウ素ナトリウム
ＰＣＣ	クロロクロム酸ピリジニウム
$Pd(dba)_2$	ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム
$Pd(dppf)Cl_2$	［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム
PPh_3	トリフェニルホスフィン
ｉ－ＰｒＢｒ	２－ブロモプロパン
Ｓａｔ．	飽和
ＴＢＡＦ	フッ化テトラブチルアンモニウム
ＴＢＳＣｌ／ＴＢＤＭＳＣｌ	塩化ｔ－ブチルジメチルシリル
$Ti(O-iPr)_4$	チタンイソプロポキシド

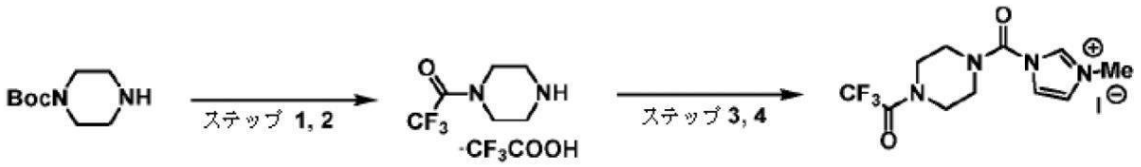
【表１５－３】

略称／頭字語	完全名称／記載
ＴＥＡ	トリエチルアミン
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
ＴＦＡＡ	無水トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＴＭＥＤＡ	Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン
ＴＭＳＣＮ	トリメチルシリルシアニド
ＴｓＯＨ	ｐ－トルエンスルホン酸

【０２９７】
中間体の合成
中間体１
【化１３３】

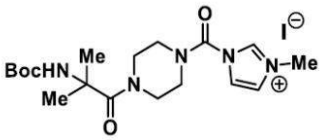


３－メチル－１－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチルピペラジン－１－カルボニル）－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド
スキームＩ－１
【化１３４】

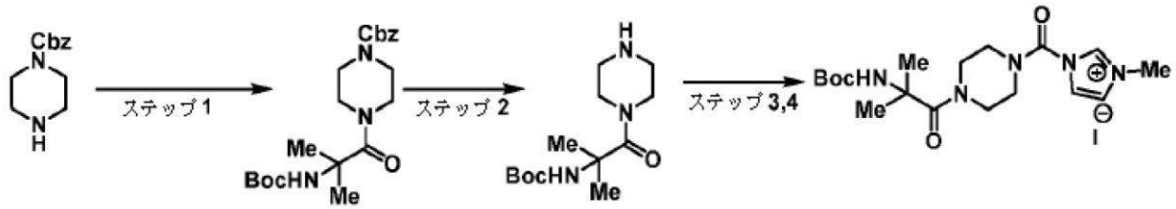


試薬：１）ＴＦＡＡ、CH_2Cl_2、０℃～ｒｔ、１６時間　２）ＴＦＡ、CH_2Cl_2、ｒｔ、１．５時間　３）ＣＤＩ、CH_2Cl_2、１６時間　４）ＭｅＩ、CH_3CN、ｒｔ、１６時間。
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボキシレート。ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（２０ｇ、１０７ｍｍｏｌ）の乾燥CH_2Cl_2（１００ｍＬ）溶液を、０℃まで窒素雰囲気下で冷却した。無水トリフルオロ酢酸（１５．０ｍｌ、１０７ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴下した。この反応物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。この反応混合物を、CH_2Cl_2（１Ｌ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（１Ｌ）でクエンチした。その有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物（２９．１ｇ、９６％）を淡オレンジ色固体として得た。
【０２９８】
ステップ２：２，２，２－トリフルオロ－１－（ピペラジン－１－イル）エタン－１－オントリフルオロ酢酸塩。トリフルオロ酢酸のCH_2Cl_2（５０ｍＬ、１：１）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２９．１ｇ、１０３ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を室温で１．５時間撹拌した。この溶媒及びトリフルオロ酢酸を減圧下除去した。この粗製反応混合物を、ジエチルエーテルで練和し、固体沈殿を得た。その固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物（２９．５ｇ、９７％）を白色固体として得た。

【０２９９】
ステップ３：１－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン。２，２，２－トリフルオロ－１－（ピペラジン－１－イル）エタン－１－オントリフルオロ酢酸塩（２６．０ｇ、８８ｍｍｏｌ）を含む丸底フラスコに、１，１’－カルボニルジイミダゾール（１７．１ｇ、１０５ｍｍｏｌ）及び乾燥CH_2Cl_2（１００ｍＬ）を加え、懸濁液を得た。この懸濁液を室温で１６時間攪拌した。その溶媒をその後減圧下除去し、その粗製反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（１８ｇ、７６％）を白色固体として得た。
【０３００】
３－メチル－１－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチルピペラジン－１－カルボニル）－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド。１－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン（１０．８ｇ、３９．１ｍｍｏｌ）の乾燥ＭｅＣＮ（８０ｍＬ）溶液を含む丸底フラスコに、ヨードメタン（１５．０ｍＬ、２３５ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を室温で２４時間攪拌した。その溶媒及び過剰のヨードメタンを減圧下除去し、標題化合物（２７．６ｇ、９８％）を明黄色固体として得た。
【０３０１】
中間体２
【化１３５】

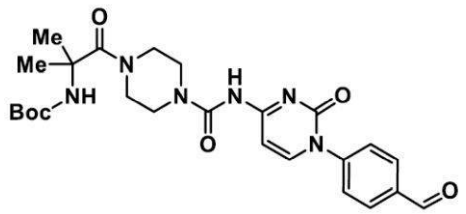


１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド
スキームＩ－２
【化１３６】



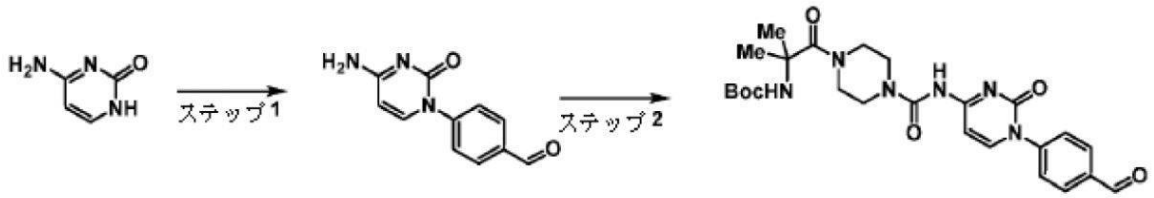
試薬：１）Ｂｏｃ－ＡＩＢ、ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ｒｔ、１６時間　２）１０％Ｐｄ／Ｃ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、１６時間　３）ＣＤＩ、ＤＣＭ、ｒｔ、１６時間　４）ＭｅＩ、CH_3CN、ｒｔ、１６時間。
ステップ１：ベンジル４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキシレート。２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸（３５．５ｇ、１７４．８ｍｍｏｌ）の撹拌ＤＭＦ（３５０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（５１．２４ｇ、３９７．２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（９０．６２ｇ、２３８．３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。この反応混合物を０℃で４５分間攪拌した。ベンジルピペラジン－１－カルボキシレート（３５ｇ、１５８．９ｍｍｏｌ）をその反応混合物に０℃で加え、室温で１６時間攪拌した。得られた反応混合物をH_2O（１．５Ｌ）に注入し、ＥｔＯＡｃで抽出し（３ｘ７００ｍＬ）、合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（２０－３０％ＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘ）により精製し、標題化合物（３６

．０ｇ、５５％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４０６．
【０３０２】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート。ベンジル４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３５．０ｇ、８６．４ｍｍｏｌ）の撹拌ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（３．５ｇ）を加えた。その反応混合物を、水素雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。得られた反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過し、ＭｅＯＨ（１５００ｍＬ）で洗浄した。得られた濾液を減圧下濃縮し、乾燥して、標題化合物（２５．０ｇ、定量的）を粘稠油として得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　２７２．
【０３０３】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（２５．０ｇ、９２．２ｍｍｏｌ）の撹拌CH_2Cl_2（３００ｍＬ）溶液に、ＣＤＩ（１７．７８ｇ、１０９．７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。その反応混合物を室温で１６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮した。得られた粗製物質をカラムクロマトグラフィー（４－５％ＭｅＯＨのCH_2Cl_2）で精製し、標題化合物（３０．０ｇ、８９％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，４００　ＭＨｚ）　δ　８．０４　（ｓ，　１Ｈ），　７．４８　（ｓ，　１Ｈ），　７．３６　（ｓ，　１Ｈ），　７．０３　（ｓ，　１Ｈ），　３．６５－３．５２　（ｍ，　４Ｈ），　３．５１－３．４０　（ｍ，　４Ｈ），　１．３８　（ｓ，　６Ｈ），　１．３０　（ｓ，　９Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３６６．３．
【０３０４】
ステップ４：１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド。ｔ－ブチル（１－（４－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（２０．０ｇ、５４．８ｍｍｏｌ）の撹拌CH_3CN（２５０ｍＬ）溶液に、ＭｅＩ（４６．６６ｇ、２０．８ｍＬ、３２８．７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。その反応混合物を室温で１６時間撹拌した。その反応混合物を減圧下濃縮し、標題化合物（３０．０ｇ、定量的）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００　ＭＨｚ）　δ　９．５７　９ｓ，　１Ｈ），　８．０５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８７　（ｔ，　１Ｈ），　７．４０　（ｓ，　１Ｈ），　３．９３　（ｓ，　３Ｈ），　３．７８－３．６５　（ｍ，　４Ｈ），　３．５９－３．４５　（ｍ，　４Ｈ），　１．４０　（ｓ，　６Ｈ），　１．３２　（Ｓ，　９Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３８０．２　（－ヨージド）．
【０３０５】
中間体３
【化１３７】



ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－（４－｛［１－（４－ホルミル－フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］カルバモイル｝ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル］カルバメート
スキームＩ－３

【化１３８】



試薬：１）４－ホルミルフェニルボロン酸、ＴＭＥＤＡ、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$・Ｈ$_2$Ｏ、２）１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド、ＣＨ$_3$ＣＮ、７８℃、２２時間。
ステップ１：４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンズアルデヒド。酢酸銅（ＩＩ）一水和物（１８．０ｇ、９０．２ｍｍｏｌ）及びＴＭＥＤＡ（１６．２ｍＬ、１０８ｍｍｏｌ）を、シトシン（１０．０ｇ、９０．１ｍｍｏｌ）及び（４－ホルミルフェニル）ボロン酸（１３．５ｇ、９０．２ｍｍｏｌ）の混合物を含むＭｅＯＨ（４００ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）に加え、その混合物を、室温にて大気中、６日間撹拌した。それを濃縮してＭｅＯＨを除去し、氷及び水を加え（合計約１Ｌ）、その沈物を真空濾過により回収し、標題化合物（８．８４ｇ、４１．１ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １０．０４ （ｓ， １Ｈ）， ７．９８ （ｄ， ２Ｈ）， ７．７１ （ｄ， １Ｈ）， ７．６１ （ｄ， ２Ｈ）， ７．４６ － ７．２７ （ｍ， ２Ｈ）， ５．８５ （ｄ， １Ｈ）．

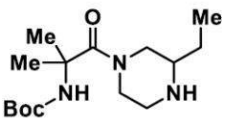
【０３０６】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－（４－｛［１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］カルバモイル｝ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル］カルバメート。４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンズアルデヒド（１．０ｇ、４．６７ｍｍｏｌ）及び１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（３．５７ｇ、５．６２ｍｍｏｌ）の混合物を含むＣＨ$_3$ＣＮ（３５ｍＬ）を、還流にて２２時間撹拌した。この反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２ｘ２００ｍＬ）及びブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、デカントし、減圧下濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）により精製し、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$） δ １３．０１ （ｂｒ． ｓ．， １Ｈ）， １０．０７ （ｓ， １Ｈ）， ８．０１ （ｄ， ２Ｈ）， ７．５８ （ｄ， ２Ｈ）， ７．３１ （ｄ， １Ｈ）， ５．９０ （ｄ， １Ｈ）， ４．９５－４．７２ （ｍ， １Ｈ）， ３．９５－３．５７ （ｍ， ８Ｈ）， １．５２ （ｓ， ６Ｈ）， １．４４ （ｓ， ９Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１３．１．

【０３０７】

中間体４

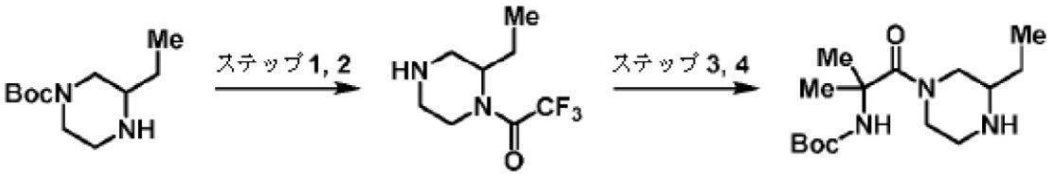
【化１３９】



ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－エチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート

スキームＩ－４

【化１４０】



試薬：１）ＴＦＡＡ、Ｅｔ３Ｎ、ＣＨ２Ｃｌ２、０℃、１６時間　２）ＴＦＡ、１．５時間　３）２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸、ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＣＨ２Ｃｌ２、１６時間　４）ＬｉＯＨ、ＴＨＦ：Ｈ２Ｏ、２時間。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－エチル－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボキシレート。ｔｅｒｔ－ブチル３－エチルピペラジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）の乾燥ＣＨ２Ｃｌ２（１５ｍＬ）及びＮＥｔ３（０．３９ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ）溶液を、０℃まで冷却した。無水トリフルオロ酢酸（０．３４ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴下した。その反応物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。その反応混合物をＣＨ２Ｃｌ２（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ３（７５ｍＬ）でクエンチした。その有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０３０８】

ステップ２：１－（２－エチルピペラジン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オントリフルオロ酢酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル３－エチル－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７００ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸とＣＨ２Ｃｌ２（２０ｍＬ）の１：１溶液に溶解した。この反応物を室温で１．５時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮した。その粗製反応混合物をジエチルエーテルで練和して固体沈殿を得、これを濾過により回収し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を得た。

【０３０９】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－エチル－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸（１４４ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（２７０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃｌ２懸濁液に、ＤＩＰＥＡ（０．３１ｍｌ、１．８ｍｍｏｌ）を加えた。その懸濁液を１０分間撹拌し、１－（２－エチルピペラジン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オントリフルオロ酢酸塩（２５０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を室温で１６時間撹拌した。その反応混合物を、ＣＨ２Ｃｌ２（７５ｍＬ）で希釈し、Ｈ２Ｏで洗浄した。その有機層を減圧下濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘ）により精製し、標題化合物を得た。

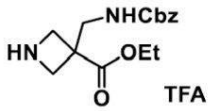
【０３１０】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－エチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－エチル－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１３２ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びＬｉＯＨ・Ｈ２Ｏ（１３９ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ：Ｈ２Ｏ（１：１）に懸濁し、室温で２時間撹拌した。その溶媒を減圧下除去し、Ｈ２Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＣＨＣｌ３で抽出した（３ｘ５０ｍＬ）。それらの有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０３１１】

中間体５

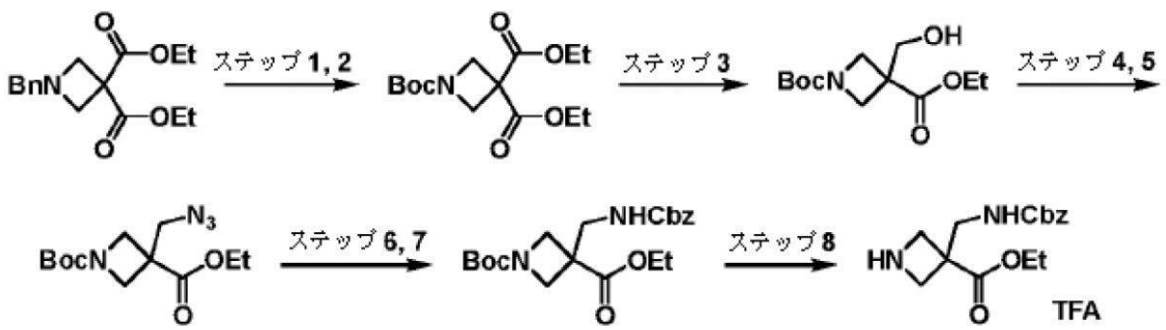
【化１４１】



エチル３－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）アゼチジン－３－カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩

スキームＩ－５

【化１４２】



試薬：１）H_2、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ、４．０ＭのＨＣｌのジオキサン溶液、ＥｔＯＨ、ｒｔ、６日間　２）Boc_2O、飽和$NaHCO_3$水溶液、ジオキサン、ｒｔ、２４時間　３）ＬｉＡｌＨ（Ｏｔ－Ｂｕ）$_3$、ＴＨＦ、０℃～ｒｔ、２４時間　４）ＭｓＣｌ、Et_3N、CH_2Cl_2、０℃～ｒｔ、２４時間　５）NaN_3、ＤＭＦ、５０℃、２４時間　６）H_2、Ｐｄ／Ｃ、ＥｔＯＨ、ｒｔ、２４時間　７）ＣｂｚＣｌ、飽和$NaHCO_3$水溶液、ジオキサン、ｒｔ、４日間　８）ＴＦＡ、CH_2Cl_2、ｒｔ、１．５時間。

ステップ１：ジエチルアゼチジン－３，３－ジカルボキシレート塩酸塩。ジエチル１－ベンジルアゼチジン－３，３－ジカルボキシレート（Ｓｙｎ．Ｃｏｍｍｕｎ．２００３，３３，　３３４７に従って調製したもの）（８３０ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）、４．０ＭのＨＣｌのジオキサン溶液（０．７８ｍＬ、３．１２ｍｍｏｌ）、及び２０ｗ／ｗ％のＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１７３ｍｇ）の混合物を含むＥｔＯＨ（２５ｍＬ）を、H_2雰囲気下で６日間撹拌した。この反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドを通して濾過し、ＭｅＯＨですすいだ。その濾液を濃縮して、標題化合物を得た。

【０３１２】

ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３，３－ジエチルアゼチジン－１，３，３－トリカルボキシレート。ジエチルアゼチジン－３，３－ジカルボキシレート塩酸塩（７５６ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）及びBoc_2O（０．８２ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）の混合物を含むジオキサン（１２ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$水溶液を、室温で２４時間撹拌した。その反応混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（２ｘ７５ｍＬ）。これらの抽出物をブライン（７５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　４．２２－４．３１　（ｍ，　８Ｈ），　１．４４　（ｓ，　９Ｈ），　１．２８　（ｔ，　６Ｈ）．

【０３１３】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート。ＬｉＡｌＨ（Ｏｔ－Ｂｕ）$_3$のＴＨＦ溶液（１．０Ｍ、４．４ｍＬ）を、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３，３－ジエチルアゼチジン－１，３，３－トリカルボキシレート（６０４ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、０℃にてN_2下滴下した。その混合物を室温まで加温し、２４時間撹拌した。その反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、１ＭのＨＣｌ（２ｘ５０ｍＬ）及びブラ

インで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０３１４】

ステップ４：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル３－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート。ＭｓＣｌ（０．１６ｍＬ、２．０７ｍｍｏｌ）を、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（４５２ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．３４ｍＬ、２．４４ｍｍｏｌ）の乾燥CH_2Cl_2（１２ｍＬ）溶液に、０℃にて、N_2下滴下した。その混合物を室温まで加温しながら４時間撹拌した。この反応混合物を２ＭのK_2CO_3（５０ｍＬ）に注入し、CH_2Cl_2で抽出した（３×３５ｍＬ）。これらの抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得、これをそのまま進めた。

【０３１５】

ステップ５：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル３－（アミノメチル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート。１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル３－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（６０４ｍｇ、１．７４３ｍｍｏｌ）及びNaN_3（３５１ｍｇ、５．４０ｍｍｏｌ）の混合物を含む乾燥ＤＭＦ（１０ｍＬ）を、５０℃にてN_2下、２４時間撹拌した。それを冷却し、Et_2O（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（７５ｍＬ）及びブライン（２×７５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物を得た。

【０３１６】

ステップ６：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル３－（アミノメチル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート。１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル３－（アジドメチル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（４５３ｍｇ、１．５９３ｍｍｏｌ）及び１０％Ｐｄ（５２ｍｇ）の混合物を含むＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液を、H_2雰囲気下、２０時間撹拌した。それを、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドを通して濾過し、ＭｅＯＨですすぎ、その濾液を濃縮乾固して、標題化合物を得た。

【０３１７】

ステップ７：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル３－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート。１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル３－（アミノメチル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（４１４ｍｇ、１．５９３ｍｍｏｌ）及びクロロギ酸ベンジル（０．４５ｍＬ、３．１５ｍｍｏｌ）の混合物を含むジオキサン（１６ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$水溶液（１６ｍＬ）を、室温にてN_2下、４日間撹拌した。それをＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２×５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。^1H ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，$CDCl_3$） δ ７．２８ －７．４４ （ｍ，５Ｈ），５．１５ －５．２６ （ｍ，１Ｈ），５．１１ （ｂｒ．ｓ．，２Ｈ），４．２２ （ｑ，２Ｈ），４．１２ （ｄ，２Ｈ），３．７９ （ｍ，２Ｈ），３．６５ －３．７５ （ｍ，２Ｈ），１．４４ （ｓ，９Ｈ），１．２９ （ｔ，３Ｈ）．

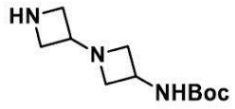
【０３１８】

ステップ８：エチル３－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）アゼチジン－３－カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩。１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル３－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）アゼチジン－１，３－ジカルボキシレート（１０１．５ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（１．０ｍＬ）の混合物を含む乾燥CH_2Cl_2（３ｍＬ）を、室温で１．５時間撹拌し、濃縮乾固して、標題化合物を得た。

【０３１９】

中間体６

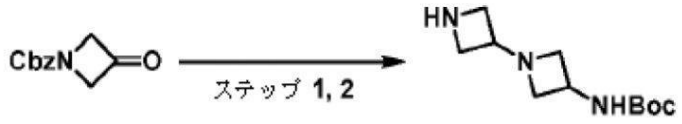
【化１４３】



ｔｅｒｔ－ブチル［１，３’－ビアゼチジン］－３－イルカルバメート

スキームＩ－６

【化１４４】



試薬：１）ｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－３－イルカルバメート、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$、ＡｃＯＨ、ＤＣＥ、ｒｔ、２０時間　２）Ｈ$_2$、Ｐｄ／Ｃ、ＥｔＯＨ、ｒｔ、２時間。

ステップ１：ベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，３’－ビアゼチジン］－１’－カルボキシレート。ＮａＢＨ（ＯＡｃ)$_3$（１．６７ｇ、７．８６ｍｍｏｌ）を、ベンジル３－オキソアゼチジン－１－カルボキシレート（５２２ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－３－イルカルバメート（４３３ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）、及び酢酸（０．１０ｍＬ）の混合物を含む乾燥ＤＣＥ（２５ｍＬ）に加えた。その混合物を室温にてＮ$_2$下、２０時間撹拌した。それを、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した（２×１００ｍＬ）。これらの抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）により精製し、標題化合物を得た。

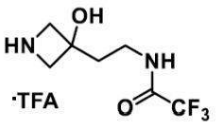
【０３２０】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル［１，３’－ビアゼチジン］－３－イルカルバメート。ベンジル３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－［１，３’－ビアゼチジン］－１’－カルボキシレート（５２１ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）及び１０％Ｐｄ（６１ｍｇ）の混合物を含むＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液を、Ｈ$_2$雰囲気下、２時間撹拌した。この反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドを通して濾過し、ＭｅＯＨですすぎ、その濾液を濃縮乾固して、標題化合物を得た。

【０３２１】

中間体７

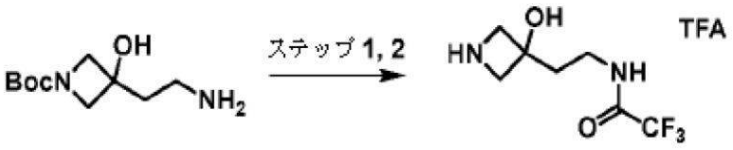
【化１４５】



２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（２－（３－ヒドロキシアゼチジン－３－イル）エチル）アセトアミドトリフルオロ酢酸塩

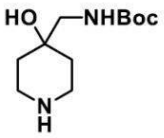
スキームＩ－７

【化１４６】

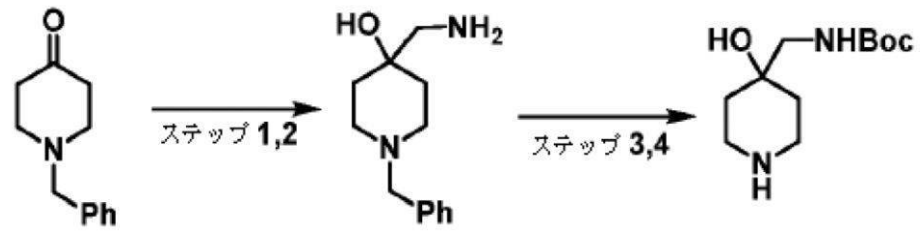


試薬：１）無水トリフルオロ酢酸、Ｅｔ$_3$Ｎ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ｒｔ、６時間　２）ＴＦＡ

、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ、１．５時間。
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２，２，２－トリフルオロアセトアミド）エチル）－３－（２，２，２－トリフルオロアセトキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート。無水トリフルオロ酢酸（０．１６ｍＬ、１．１５ｍＬ）を、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－アミノエチル）－３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレート（１１６ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及びＥｔ３Ｎ（０．２２ｍＬ、１．５８ｍｍｏｌ）の乾燥ＣＨ２Ｃｌ２（５ｍＬ）溶液に滴下し、その混合物を室温にてＮ２下、６時間撹拌した。その混合物を、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５０ｍＬ）に注入し、ＣＨ２Ｃｌ２で抽出した（２×２５ｍＬ）。これらの抽出物をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。
【０３２２】
ステップ２：２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（２－（３－ヒドロキシアゼチジン－３－イル）エチル）アセトアミド。ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２，２，２－トリフルオロアセトアミド）エチル）－３－（２，２，２－トリフルオロアセトキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（８１．１ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．５ｍＬ）の混合物を含む乾燥ＣＨ２Ｃｌ２（２．０ｍＬ）を、室温で１．５時間撹拌し、濃縮乾固して、標題化合物を得た。
【０３２３】
中間体８
【化１４７】



ｔｅｒｔ－ブチル（（４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート
スキームＩ－８
【化１４８】



試薬：１）ＮａＨ、Ｍｅ３ＳＯＩ、ＤＭＳＯ　２）ＮＨ４ＯＨ、ＭｅＯＨ　３）Ｂｏｃ２Ｏ、ＤＣＭ　４）ＨＣＯ２ＮＨ４、Ｐｄ／Ｃ、ＭｅＯＨ。
ステップ１：６－ベンジル－１－オキサ－６－アザスピロ［２．５］オクタン。ＮａＨ（６０％油分散液、１２１ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）を、ヨウ化トリメチルスルホキソニウム（６４０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２．５ｍＬ）溶液に０℃で加えた。この混合物を１０℃まで加温し、１０分間撹拌し、室温まで加温した。１時間後、Ｎ－ベンジルピペリドン（５００ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）溶液を、シリンジを介して加えた。この混合物を室温で１．５時間撹拌し、Ｅｔ２Ｏで希釈し、飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液でクエンチした。層を分離し、その有機部分をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮して、粗製エポキシドを得た（５９０ｍｇ）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　２０４．２．
【０３２４】
ステップ２：４－（アミノメチル）－１－ベンジルピペリジン－４－オール。アンモニア水溶液（２８％、７ｍＬ）を、６－ベンジル－１－オキサ－６－アザスピロ［２．５］オ

クタン（５９０ｍｇ）のＭｅＯＨ（３．５ｍＬ）溶液に、０℃で加えた。その混合物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下除去した。その残渣をＤＣＭに溶解し、その有機部分を、１ＭのＮａＯＨ水溶液で洗浄した。その水性部分をＤＣＭで抽出した。合わせた有機部分を乾燥し、減圧下濃縮して、粗製アミノールを得た（４９７ｍｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ７．３８－７．２３ （ｍ，５Ｈ），３．５５ （ｓ，２Ｈ），２．７４－２．５８ （ｍ，４Ｈ），２．４８－２．３０ （ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５０ （ｍ，４Ｈ）．

【０３２５】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（（１－ベンジル－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート。ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２２６ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を、４－（アミノメチル）－１－ベンジルピペリジン－４－オール（２３０ｍｇ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液に加え、その反応物を室温で１時間撹拌した。揮発性物質を減圧下除去した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物を得た（２３５ｍｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ７．３８－７．２３ （ｍ，５Ｈ），３．５５ （ｓ，２Ｈ），３．２２－３．１０ （ｍ，２Ｈ），２．７０－２．５６ （ｍ，２Ｈ），２．４９－２．３３ （ｍ，２Ｈ），１．７４－１．５４ （ｍ，４Ｈ），１．４６ （ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ３２１．４．

【０３２６】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（（４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート。ギ酸アンモニウム（２７６ｍｇ、４．７８ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ（１０重量％、２４ｍｇ）を、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１－ベンジル－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）メチル］カルバメート（２３５ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４ｍＬ）溶液に加え、得られた混合物を１．５時間還流した。さらなるＰｄ／Ｃを加え、還流での撹拌を１時間延長した。冷却した混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドを通して濾過し、その溶液を減圧下濃縮して、粗製アミン（１６３ｍｇ）を得、これを次のステップに直接進めた。ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ２３１．４．

【０３２７】

中間体９

ｃｉｓ－ベンジルＮ－［３－メトキシピペリジン－４－イル］カルバメート（ラセミ化合物）

スキームＩ－９

【化１４９】



試薬：１）クロロギ酸ベンジル、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ ２）３ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、ＭｅＯＨ。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（ｃｉｓ）－４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－メトキシピペリジン－１－カルボキシレート。クロロギ酸ベンジル（３６μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（７６μＬ、０．４３ｍｍｏｌ）を、ｃｉｓ－４－（２－アミノプロパン－２－イル）－１－ｂｏｃ－ピペリジン（５０ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）溶液に０℃で加えた。この反応物を室温まで加温し、２時間撹拌した。クロロギ酸ベンジル（３６μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（７６μＬ、０．４３４ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を１時間撹拌し、ＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液及び水で洗浄した。その有機部分をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン－ＥｔＯ

Ａｃ、１００：０から８０：２０）により精製し、標題化合物（５４ｍｇ、６８％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．４２－７．３０　（ｍ，　５Ｈ），　５．３８－５．２０　（ｍ，　１Ｈ），　５．１２　（ｓ，２Ｈ），　４．５５－４．２６　（ｍ，　１Ｈ），　４．２３－３．９０　（ｍ，　１Ｈ），　３．８２－３．５８　（ｍ，　１Ｈ），　３．４４－３．２５　（ｍ，　４Ｈ），２．９５－２．６２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８２－１．５９　（ｍ，　２Ｈ），　１．４８　（ｓ，　９Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｎａ］　３８７．５．

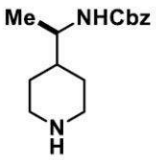
【０３２８】

ステップ２：ベンジル（（）－３－メトキシピペリジン－４－イル）カルバメート。３ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（２４６μＬ、０．７４０ｍｍｏｌ）を、ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝プロパン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５４ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）溶液に加えた。１６時間後、揮発性物質を減圧下除去し、標題化合物を得た（４０ｍｇ）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　２６５．３．

【０３２９】

中間体１０

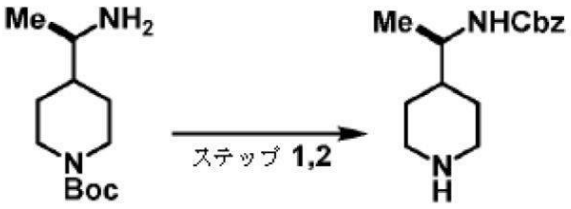
【化１５０】



ベンジルＮ－［（１Ｒ）－１－（ピペリジン－４－イル）エチル］カルバメート

スキームＩ－１０

【化１５１】



試薬：１）クロロギ酸ベンジル、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、ＴＨＦ　２）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート。クロロギ酸ベンジル（０．７４ｍＬ、５．２６ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１Ｒ）－１－アミノエチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．０ｇ、４．３８ｍｍｏｌ）及びＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．２１ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）の混合物を含むＴＨＦ（２０ｍＬ）に滴下した。その混合物を室温で１６時間撹拌した。さらにクロロギ酸ベンジル（０．５ｍＬ）を加えた。５時間後、その反応物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。その有機部分を減圧下濃縮して、標題化合物を得た（２．３０ｇ）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３６３．４．

【０３３０】

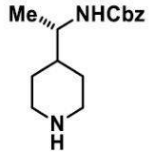
ステップ２：ベンジル（Ｒ）－（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメート。ＴＦＡ（３ｍＬ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１Ｒ）－１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝エチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、粗製）のＤＣＭ（１２ｍＬ）溶液に加えた。この反応物を室温で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下除去し、その粗製残渣をカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ、１ＭのＮＨ$_{3}$のＭｅＯＨ溶液）により精製して、標題化合物を得た（６１０ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ）　δ　７．４１－７．２７　（ｍ，　４Ｈ），　７．１２－７．０５　（ｍ，　１Ｈ），　５．００－４．９７　（ｍ，　２Ｈ），　４．１７－３．９９　（ｍ，

１Ｈ），３．４３－３．２３（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｂｒ．ｄ，２Ｈ），２．４３－２．２７（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２３（ｍ，１Ｈ），１．０７－０．９２（ｍ，５Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］２６３．３．

【０３３１】

中間体１１

【化１５２】



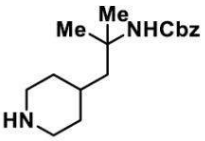
ベンジルＮ－［（１Ｓ）－１－（ピペリジン－４－イル）エチル］カルバメート。

スキームＩ－１０と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１Ｓ）－１－アミノエチル］ピペリジン－１－カルボンキシレートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　７．４１－７．２７（ｍ，４Ｈ），７．１４－７．０４（ｍ，１Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），３．４３－３．２３（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２３（ｍ，１Ｈ），１．０７－０．９２（ｍ，５Ｈ）．

【０３３２】

中間体１２

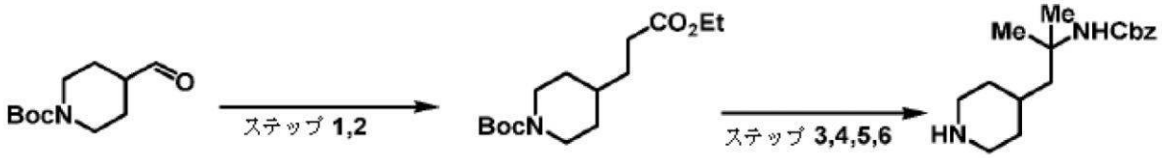
【化１５３】



ベンジルＮ－［２－メチル－１－（ピペリジン－４－イル）プロパン－２－イル］カルバメート

スキームＩ－１１

【化１５４】



試薬：１）ホスホノ酢酸トリエチル、ＮａＨ、ＴＨＦ　２）H_2、Ｐｄ／Ｃ、ＥｔＯＨ　３）ＬＤＡ、ＭｅＩ、ＴＨＦ；ＬＤＡ、ＭｅＩ、ＴＨＦ　４）ＮａＯＨ、ＥｔＯＨ－H_2O　５）ＤＰＰＡ、ＴＥＡ、ＤＣＥ、ＢｎＯＨ　６）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－エトキシ－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート。ＮａＨ（６０％油分散液、１．０９ｇ、２８．５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）に０℃で懸濁した。ホスホノ酢酸トリエチル（５．６ｍＬ、２８．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、１５分かけて滴下した。その反応物を室温まで加温し、３０分間攪拌し、０℃まで冷却した。１－Ｂｏｃ－ピペリジン－４－カルボキシアルデヒド（５．００ｇ、２３．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、１５分かけて滴下した。その反応物を室温まで加温し、１６時間攪拌し、０℃まで冷却し、水を加えた。その有機溶媒を蒸発させ、その水性部分をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機部分をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、粗製

標題化合物を得た（６．７９ｇ）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　２８４．４．

【０３３３】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート。ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－エトキシ－３－オキソプロパ－１－エン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（６．７９ｇ）及びＰｄ／Ｃ（１０重量％、１８０ｍｇ）の混合物を含むＥｔＯＨ（６０ｍＬ）を、H_2雰囲気下、１６時間撹拌した。さらにＰｄ／Ｃ（１０重量％、１５０ｍｇ）を加え、H_2雰囲気下での撹拌を１６時間延長した。その反応物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドを通して濾過した。その溶媒を減圧下除去し、粗製標題化合物を得た（６．６４ｇ）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　２８６．４．

【０３３４】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート。ＢｕＬｉ（１．６Ｍのヘキサン溶液、（２０ｍＬ、３２ｍｍｏｌ）を、ジイソプロピルアミン（４．４８ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に、－６０℃で滴下した。この混合物を－２０℃まで加温し、３０分間撹拌し、－６０℃まで冷却し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６．６４ｇ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を滴下した。その混合物を－６０℃で１時間撹拌した。ＭｅＩ（６．７ｍＬ、１０８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を滴下した。この反応物を室温まで加温し、１６時間撹拌し、飽和NH_4Cl水溶液でクエンチした。その水性部分をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機部分をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン－ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た（５．５３ｇ、８５％）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３００．４．

【０３３５】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２，２－ジメチル－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート。ＢｕＬｉ（１．６Ｍのヘキサン溶液、１７．３ｍＬ、２７．８ｍｍｏｌ）を、ジイソプロピルアミン（３．９ｍＬ、２７．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に、－６０℃で滴下した。この混合物を－２０℃まで加温し、３０分間撹拌した。その反応混合物を－６０℃まで冷却し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２－メチル－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５．５３ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を滴下した。その混合物を－６０℃で１時間撹拌した。ＭｅＩ（５．７６ｍＬ、９２．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を滴下した。この反応物を室温になるまで放置し、１６時間撹拌し、飽和NH_4Cl水溶液でクエンチした。その水性部分をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機部分をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン－ＥｔＯＡｃ、１００：０から７０：３０）により精製して、標題化合物を得た（４．７６ｇ、８２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　４．１３　（ｑ，　２Ｈ），　４．０８－３．９４　（ｍ，　２Ｈ），　２．７６－２．５９　（ｍ，　２Ｈ），　１．６２－１．４１　（ｍ，　１４Ｈ），　１．２７　（ｔ，　３Ｈ），　１．２０　（ｓ，　６Ｈ），　１．１８－１．０５　（ｍ，　２Ｈ）．ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３１４．４．

【０３３６】

ステップ５：３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸。ＮａＯＨ（２．０ｇ、５０ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２，２－ジメチル－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４．７６ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）の５：１ＥｔＯＨ－H_2O（２４ｍＬ）溶液に加えた。その反応物を１６時間還流した。その有機溶媒を減圧下除去した。その水性部分をEt_2Oで２回洗浄し、３ＭのＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３ｘ）。合わせた有機部分をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物（２．７２ｇ）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）

δ　４．０４　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　２．７０　（ｔ，　２Ｈ），　１．６９－１．５０　（ｍ，　５Ｈ），　１．４７　（ｓ，　９Ｈ），　１．３０－１．０９　（ｍ，　８Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　２８６．４．

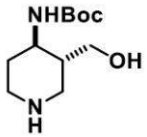
【０３３７】

ステップ６：ベンジル（２－メチル－１－（ピペリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート。Et_3N（１．２３ｍＬ、９．２６ｍｍｏｌ）及びＤＰＰＡ（１．１０ｍＬ、５．０９ｍｍｏｌ）を、連続して、３－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］ピペリジン－４－イル｝－２，２－ジメチルプロパン酸（１．３２ｇ、４．６３ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（２０ｍＬ）溶液に加えた。この反応物を８０℃で３時間撹拌した。ＤＰＰＡ（０．５０ｍＬ、２．３１ｍｍｏｌ）を加え、その反応混合物を２時間加熱した。ベンジルアルコール（０．９３ｍＬ、９．２６ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を８０℃で１時間撹拌した。ベンジルアルコール（３．２ｍＬ、３１ｍｍｏｌ）を加え、その溶液を８０℃で１６時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、ＤＣＭで抽出した（３ｘ）。合わせた有機部分をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン－ＥｔＯＡｃ、１００：０から８０：２０）により精製し、標題化合物とベンジルアルコール（約３０重量％、３．１ｇ）の混合物を得、これをさらに精製することなく次のステップに進めた。ＴＦＡ（５ｍＬ）を、この混合物のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液に加え、得られた溶液を室温で４時間撹拌した。揮発性物質を減圧下除去した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ、１ＭのNH_3のＭｅＯＨ溶液）により精製し、標題化合物（４９０ｍｇ、２ステップで３６％）を無色油として得た。^1H　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　７．４２－７．３０　（ｍ，　５Ｈ），　５．１８－４．９４　（ｍ，　２Ｈ），　４．６５　（ｂｒ．ｓ．，　１Ｈ），　３．０９－２．９６　（ｍ，　２Ｈ），　２．６０　（ｔｄ，　２Ｈ），　１．７３－１．５８　（ｍ，　４Ｈ），　１．５７－１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．３８－１．１４　（ｍ，　８Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　２９１．３．

【０３３８】

中間体１３

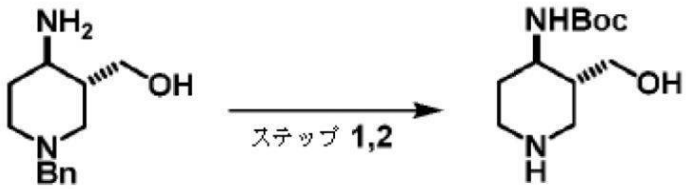
【化１５５】



ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル］カルバメート（ラセミ化合物）

スキームＩ－１２

【化１５６】



試薬：１）Boc_2O、ＤＣＭ、ＭｅＯＨ、２）H_2、Ｐｄ／Ｃ、ＭｅＯＨ。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－１－ベンジル－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１９８ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を、ｔｒａｎｓ－［４－アミノ－１－ベンジルピペリジン－３－イル］メタノール（２００ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の３：１ＭｅＯＨ－ＤＣＭ溶液（１０ｍＬ）の溶液に加えた。この反応物を室温で１６時間撹拌し、減圧下濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合

物を得た（５９ｍｇ、２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．３８－７．２２　（ｍ，　５Ｈ），　４．５２　（ｄ，　１Ｈ），　３．７９－３．６２　（ｍ，　２Ｈ），　３．５９　（ｄ，　１Ｈ），　３．５２－３．４３　（ｍ，　２Ｈ），　３．０１　（ｄｄ，　１Ｈ），　２．９０　（ｄ，　１Ｈ），　２．０１　（ｔｄ，　１Ｈ），　１．９１－１．７１　（ｍ，　２Ｈ），　１．６８－１．５６　（ｍ，　１Ｈ），　１．４５　（ｓ，　９Ｈ），　１．２３－１．０９　（ｍ，　１Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３２１．４．

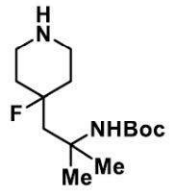
【０３３９】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。Ｐｄ／Ｃ（１０重量％、５ｍｇ）を、ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－ベンジル－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル］カルバメート（５９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液に加えた。その反応物をＨ$_2$雰囲気下で１６時間撹拌し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過した。揮発性物質を減圧下除去し、標題化合物を得（３４．５ｍｇ、８３％）、これを次のステップに直接進めた。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　２３１．３．

【０３４０】

中間体１４

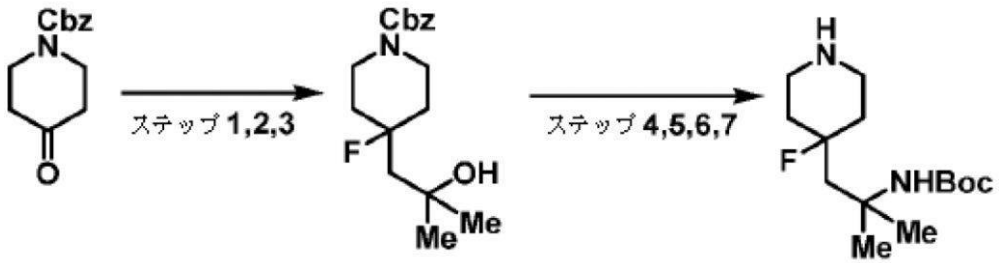
【化１５７】



ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－フルオロピペリジン－４－イル）－２－メチルプロパン－２－イル）カルバメート。

スキームＩ－１３

【化１５８】



試薬：１）ＬＤＡ、ＥｔＯＡｃ、ＴＨＦ、２）ＤＡＳＴ、ＤＣＭ、３）ＭｅＭｇＢｒ、ＴＨＦ、４）ＡｃＯＨ、Ｈ$_2$ＳＯ$_4$、クロロアセトニトリル、５）ＡｃＯＨ、チオ尿素、ＥｔＯＨ、６）Ｂｏｃ$_2$Ｏ、ＤＣＭ、７）Ｈ$_2$、Ｐｄ／Ｃ、ＭｅＯＨ。

ステップ１：ベンジル４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート。リチウムジイソプロピルアミド（１．８ＭのＴＨＦ溶液、７ｍＬ）を、ＥｔＯＡｃ（１．１２ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に－７８℃で加えた。３０分後、ベンジル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（２．０ｇ、８．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液を加えた。その混合物を－４０℃まで加温し、５時間撹拌した。その反応物を、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機部分をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、減圧下濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン－ＥｔＯＡｃ、１００：０から４０：６０）により精製し、標題化合物を得た（１．３ｇ、４７％）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３２２．１．

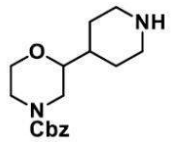
【０３４１】
ステップ２：ベンジル４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート。ＤＡＳＴ（６０２ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）を、ベンジル４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に加えた。この反応物を室温で１６時間撹拌し、減圧下濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン－ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た（３０５ｍｇ、５０％）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３２４．１．
【０３４２】
ステップ３：ベンジル４－フルオロ－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート。メチルマグネシウムブロミド（３ＭのＥｔ$_2$Ｏ溶液、０．７８ｍＬ）を、ベンジル４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（３０５ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に０℃で滴下した。この反応物を０℃で１時間撹拌し、２０℃まで加温し、１時間撹拌し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液でクエンチした。その水性部分をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機部分を減圧下濃縮し、標題化合物を得た（２６０ｍｇ）。
【０３４３】
ステップ４：ベンジル４－（２－（２－クロロアセトアミド）－２－メチルプロピル）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート。ＡｃＯＨ（１６１ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）及びＨ$_2$ＳＯ$_4$（１７２ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）を、ベンジル４－フルオロ－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２６０ｍｇ）のクロロアセトニトリル（４ｍＬ）溶液に０℃で滴下した。この反応物を室温で２４時間撹拌した。Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$の水溶液（１０％、１０ｍＬ）及びＴＨＦ（１５ｍＬ）を加え、その混合物を室温で２０分間撹拌した。クロロギ酸ベンジル（１ｍＬ）を加え、その混合物を２時間撹拌した。その水性部分をＤＣＭで抽出した。その有機部分を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン－ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を得た（１２５ｍｇ）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３８５．１．
【０３４４】
ステップ５：ベンジル４－（２－アミノ－２－メチルプロピル）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート。ＡＣＯＨ（５００μＬ）及びチオ尿素（５０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を、連続して、ベンジル４－［２－（２－クロロアセトアミド）－２－メチルプロピル］－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１２５ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）溶液に加えた。その反応物を８０℃まで加熱し、６時間撹拌した。ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５％、１０ｍＬ）を加え、その混合物をＤＣＭで抽出した。その有機部分を減圧下濃縮して、標題化合物を得た（７８ｍｇ、７８％）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３０９．１．
【０３４５】
ステップ６：ベンジル４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロピル）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート。ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１１０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を、ベンジル４－（２－アミノ－２－メチルプロピル）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（７８ｍｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に加えた。この反応物を室温で１６時間撹拌し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液でクエンチした。１時間後、その水相をＤＣＭで抽出した。その有機部分を減圧下濃縮し、粗製標題化合物を得た（９９ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．４２－７．３０　（ｍ，　５Ｈ），　５．１５　（ｓ，２Ｈ），　４．６６－４．５３　（ｍ，　１Ｈ），　４．０８－３．８６　（ｍ，　２Ｈ），　３．２４－３．０２　（ｍ，　２Ｈ），　２．２５－１．９１　（ｍ，　４Ｈ），１．７７－１．５４　（ｍ，　２Ｈ），　１．４４　（ｓ，　９Ｈ），　１．３７　（ｓ，６Ｈ）．
【０３４６】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－フルオロピペリジン－４－イル）－２－メチルプロパン－２－イル）カルバメート。Ｐｄ／Ｃ（１０重量％、５ｍｇ）を、ベンジル４－（２－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ｝－２－メチルプロピル）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（９９ｍｇ）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）溶液に加えた。この反応物を、Ｈ２雰囲気下で５時間撹拌し、濾過し、減圧下濃縮して、粗製標題化合物を得た（６５ｍｇ）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　２７５．３．

【０３４７】

中間体１５

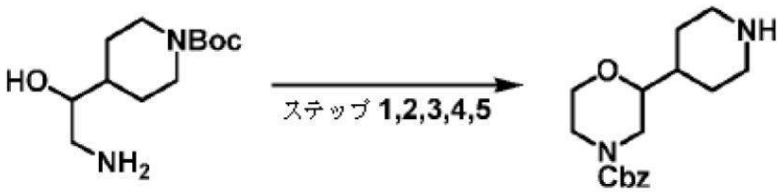
【化１５９】



ベンジル２－（ピペリジン－４－イル）モルホリン－４－カルボキシレート

スキームＩ－１４

【化１６０】



試薬：１）２－ブロモアセチルクロリド、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＭ、２）ＫＯｔＢｕ、ジオキサン、３）ＢＨ３・ＳＭｅ２、ＴＨＦ、４）クロロギ酸ベンジル、ＴＥＡ、ＤＣＭ、５）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２－ブロモアセトアミド）－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート。２－ブロモアセチルクロリド（４０１ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノ－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５６６ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１．６ｍＬ、９．２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液に０℃で加えた。この反応物を８時間撹拌した。その混合物をＤＣＭで希釈し、５％クエン酸水溶液で洗浄した。その有機部分を減圧下濃縮して、粗製標題化合物を得た（７４４ｍｇ）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３２１．１．

【０３４８】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－オキソモルホリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート。カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．０４ｇ、９．２８ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２－ブロモアセトアミド）－１－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７４４ｍｇ）のジオキサン（１５ｍＬ）溶液に加え、得られた混合物を５０℃で１時間撹拌した。水（２０ｍＬ）及び飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液（１５ｍＬ）を加え、その溶液をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機部分を減圧下濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ－ＭｅＯＨ、１００：０から７５：２５）により精製し、標題化合物を得た（２３０ｍｇ、２ステップで３５％）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　２８５．１．

【０３４９】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（モルホリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート。ボランジメチルスルフィド錯体（２ＭのＥｔ２Ｏ溶液、０．４２５ｍＬ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－オキソモルホリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２３０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に０℃で加えた。こ

の反応物を室温まで加温し、１時間撹拌した。この反応物を０℃まで冷却し、ボランジメチルスルフィド錯体（２ＭのＥｔ$_2$Ｏ溶液、０．４２５ｍＬ）を加えた。その混合物を室温まで加温し、２時間撹拌した。水（３０ｍＬ）を加え、その水性部分をＤＣＭで抽出した。その有機部分を減圧下濃縮して、粗製標題化合物を得（９５ｍｇ）、これを次のステップに直接進めた。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　２７１．１．

【０３５０】

ステップ４：ベンジル２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）モルホリン－４－カルボキシレート。クロロギ酸ベンジル（０．０５５ｍＬ、０．３９ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（モルホリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９５ｍｇ）及びＴＥＡ（０．０５８ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に０℃で加えた。この反応物を室温まで加温し、２時間撹拌した。その混合物をＤＣＭで希釈し、５％クエン酸水溶液で洗浄した。その有機部分を減圧下濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン－ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た（１１７ｍｇ、２ステップで３６％）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４０５．２．

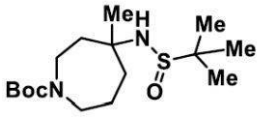
【０３５１】

ステップ５：ベンジル２－（ピペリジン－４－イル）モルホリン－４－カルボキシレート。ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を、ベンジル２－｛１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］ピペリジン－４－イル｝モルホリン－４－カルボキシレート（１１７ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に加えた。この反応物を室温で時間撹拌し、減圧下濃縮した。その粗製固体を１：１Ｅｔ$_2$Ｏ－ＥｔＯＡｃ溶液で洗浄して、標題化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た（１０８ｍｇ）。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３０５．１．

【０３５２】

中間体１６

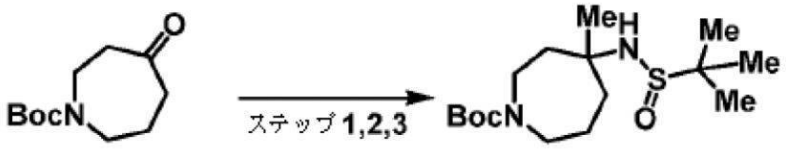
【化１６１】



２－メチル－Ｎ－（４－メチルアゼパン－４－イル）プロパン－２－スルフィンアミド

スキームＩ－１５

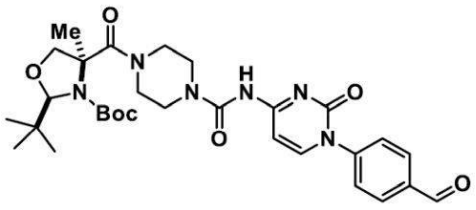
【化１６２】



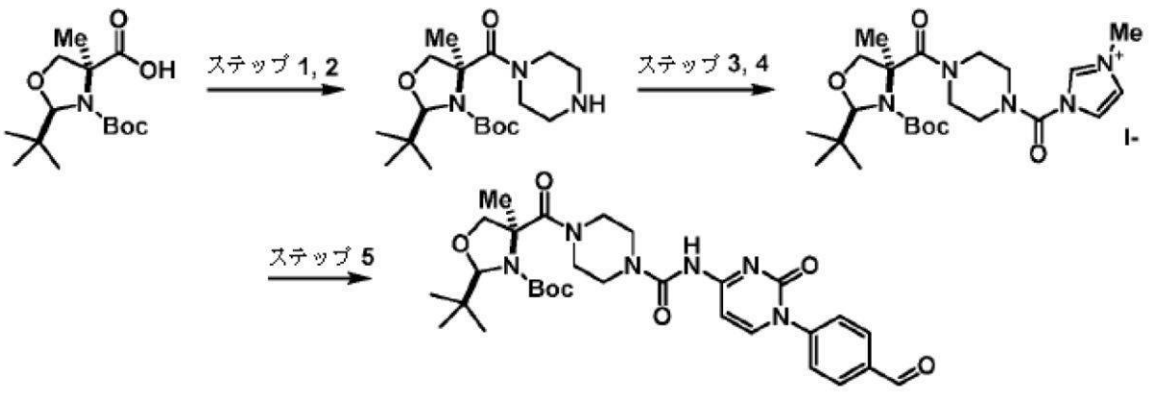
試薬：１）２－メチル－２－プロパンスルフィンアミド、Ｔｉ（ＯＥｔ）$_4$、ＴＨＦ、７０℃、２）ＭｅＬｉ、ＡｌＭｅ$_3$、ＴＨＦ、－７８℃～ｒｔ、３）ＴＦＡ、ＤＣＭ。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｚ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニル）イミノ）アゼパン－１－カルボキシレート。２－メチル－２－プロパンスルフィンアミド（１２５ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）及びＴｉ（ＯＥｔ）$_4$（４２８ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－オキソアゼパン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液に加え、その混合物を密封バイアル内で、７０℃にて１８時間撹拌した。その混合物をＤＣＭで希釈した。その有機部分を水で洗浄し、固体から濾過した。揮発性物質を減圧下除去し、その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン－ＥｔＯＡｃ、１００：０から４０：６０）により精製して、標題化合物（４２５ｍｇ、７２％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　３．８８－２．５８　（ｍ，　８Ｈ），　１．９５－１．７２　（ｍ，　２Ｈ），　１．４７　（ｓ，　９Ｈ），　１．２６　（ｓ，　９Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］

３１７．３．
【０３５３】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニル）アミノ）－４－メチルアゼパン－１－カルボキシレート。トリメチルアルミニウム（６９０μＬ、１．３９ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（２－メチルプロパン－２－スルフィニル）イミノ］アゼパン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．６３２ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍＬ）溶液に－７８℃で加えた。２０分後、メチルリチウム（１．６ＭのＥｔ$_2$Ｏ溶液、１．７ｍＬ）を加えた。この反応物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。その反応混合物を－１５℃まで冷却し、メチルリチウム（１．４ｍＬ、２．２１ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を０℃まで加温し、さらに１６時間撹拌した。水を加えた。その水性部分をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機部分をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン－ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物（１２．０ｍｇ、６％）を淡黄色ワックスとして得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３３３．４．
【０３５４】
ステップ３：２－メチル－Ｎ－（４－メチルアゼパン－４－イル）プロパン－２－スルフィンアミド。ＴＦＡ（４００μＬ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－４－［（２－メチルプロパン－２－スルフィニル）アミノ］アゼパン－１－カルボキシレート（１２．０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．６ｍＬ）溶液に加え、得られた溶液を室温で１．５時間撹拌した。揮発性物質を減圧下除去して、粗製２－メチル－Ｎ－（４－メチルアゼパン－４－イル）プロパン－２－スルフィンアミドをトリフルオロ酢酸塩として得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　２３３．３．
【０３５５】
中間体１７
【化１６３】



ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート
スキームＩ－１６
【化１６４】



試薬：１）ベンジル１－ピペラジンカルボキシレート、ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ｒｔ、１６時間　２）１０％Ｐｄ／Ｃ、ＭｅＯＨ、Ｈ$_2$、ｒｔ、１６時間　３）ＣＤＩ、ＤＣＭ、ｒｔ、１６時間　４）ＭｅＩ、ＣＨ$_3$ＣＮ、ｒｔ、１６時間　５）４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンズアルデヒド、ＣＨ$_3$ＣＮ、還流、１６時間。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート。（２Ｒ，４Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－４－カルボン酸（０．６０ｇ、２．１１ｍｍｏｌ、Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．２０１１，１３，５０００と同様の方法で調製したもの）の撹拌ＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．６８ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（０．９７ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）を加えた。１５分後、ベンジル１－ピペラジンカルボキシレート（０．４６３ｇ、２．１１ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を室温で１６時間撹拌した。その反応混合物を、飽和ＬｉＣｌ水溶液（３０ｍＬ）に注入し、２０分間撹拌した。その沈殿を濾過し、フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘ）により精製して、標題化合物（０．８５ｇ、８２％）をオフホワイトの固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．３５　（ｍ，５Ｈ），　５．２２　（ｓ，　１Ｈ），　５．１７　（ｓ，　２Ｈ），　４．９５　（ｄ，１Ｈ），　３．８３　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　３．５３　（ｂｒ　ｓ，　３Ｈ）　３．３１　（ｄ，　１Ｈ），　１．６１　（ｓ，　３Ｈ），　１．５１　（ｓ，　９Ｈ），　０．８９　（ｓ，　１２Ｈ）．

【０３５６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチル－４－（ピペラジン－１－カルボニル）オキサゾリジン－３－カルボキシレート。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート（０．８５ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の撹拌ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ１０重量％（０．１ｇ）を加えた。この反応混合物を水素雰囲気下、室温にて１６時間撹拌し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過し、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、乾燥して、標題化合物（０．５８ｇ、９５％）を粘稠油として得た。

【０３５７】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチル－４－（ピペラジン－１－カルボニル）オキサゾリジン－３－カルボキシレート（０．５８ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の撹拌ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０ｍＬ）溶液に、ＣＤＩ（０．５３ｇ、３．２７ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を室温で１６時間撹拌した後、減圧下濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（０．６６ｇ、９０％）をオフホワイトの固体として得た。

【０３５８】

ステップ４：１－（４－（（２Ｒ，４Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－４－カルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート（０．６６ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）の撹拌ＣＨ$_3$ＣＮ（１５ｍＬ）溶液に、ＭｅＩ（２０．８ｍｌ、１４．７ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を室温で１６時間撹拌し、減圧下濃縮して、標題化合物（０．８８ｇ、定量的）を淡黄色固体として得た。

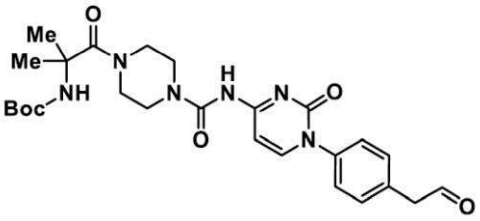
【０３５９】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート。１－（４－（（２Ｒ，４Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－４－カルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（０．８８ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）及び４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンズアルデヒドの混合物を含むＣＨ３ＣＮを、１６時間還流にて撹拌した。溶媒を蒸発させ、その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（０．５４ｇ、６０％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５９７．２．

【０３６０】

中間体１８

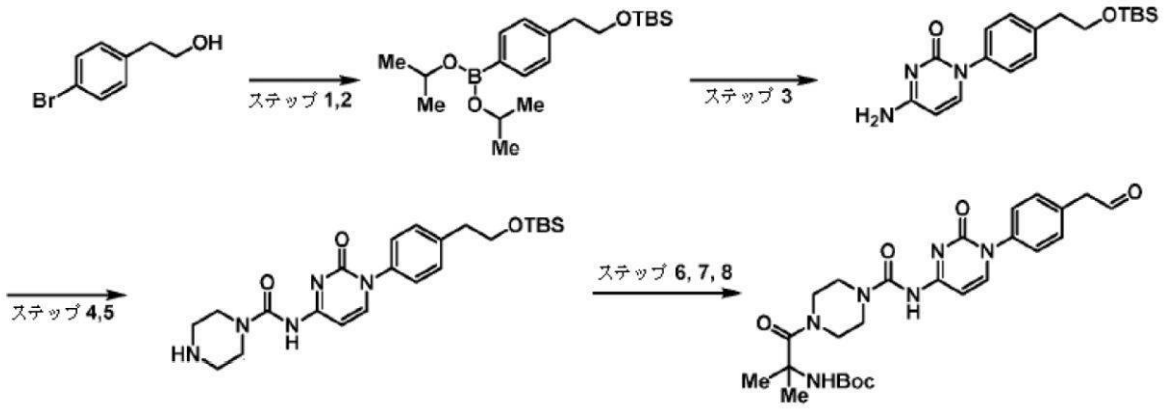
【化１６５】



ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート

スキームＩ－１７

【化１６６】



試薬：１）ＴＢＳＣｌ、イミダゾール、ＤＭＦ、ｒｔ、１６時間　２）ＢｕＬｉ、ＴＨＦ、－７８℃、（ｉＰｒＯ）３Ｂ、２ＮのＨＣｌ　３）シトシン、ＴＭＥＤＡ、Ｃｕ（ＯＡｃ）２・Ｈ２Ｏ、４：１ＭｅＯＨ：Ｈ２Ｏ、ｒｔ、４８時間。４）３－メチル－１－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボニル）－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド、ＣＨ３ＣＮ、８５℃、１６時間　５）Ｋ２ＣＯ３、ＭｅＯＨ、ｒｔ、３時間　６）Ｂｏｃ－ＡＩＢ－ＯＨ、ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ｒｔ、８時間　７）ＴＢＡＦ、ＴＨＦ　０℃～ｒｔ、１６時間　８）ＤＭＰ、１％ＣＨ２Ｃｌ２：Ｈ２Ｏ、ｒｔ、１時間。

ステップ１：（４－ブロモフェネトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン。２－（４－ブロモフェニル）エタン－１－オール（７．０ｍＬ、４９．７ｍｍｏｌ）の撹拌ＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液に、イミダゾール（５．１ｇ、７４．６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（９．０ｇ、６０．０ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を１６時間撹拌した。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、ＬｉＣｌ水溶液で

抽出した（３×５０ｍＬ）。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して油性残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０３６１】

ステップ２：ビスイソプロピル（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）フェニル）ボロネート。（４－ブロモフェネトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（９．０ｇ、２８．０ｍｍｏｌ）の攪拌ＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液を、－７８℃まで冷却した。２．５ＭのＢｕＬｉのヘキサン溶液（２８．０ｍＬ、７１．４ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下し、温度を－６０℃未満に維持した。２５分後、ホウ酸トリイソプロピル（１０．０ｍＬ、４２．０ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下した。その反応混合物を室温まで加温し、１５分間攪拌した。２ＮのＨＣｌ（５０ｍＬ）を加え、その反応物を３０分間攪拌した。その二相混合物を分離し、その水層をCH_2Cl_2で抽出した（２×５０ｍＬ）。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０３６２】

ステップ３：４－アミノ－１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）フェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン。シトシン（１０．５ｇ、９５ｍｍｏｌ）及びジイソプロピル（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）フェニル）ボロネート（２６．６ｇ、９５．０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ：H_2O（４：１、６００ｍｌ）懸濁液を室温にて大気中、３０分間攪拌した。ＴＭＥＤＡ（１７．０ｍｌ、１１４．０ｍｍｏｌ）及び$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$（１９．０ｇ、９５．０ｍｍｏｌ）を加え、その反応物を室温にて大気中、４８時間攪拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、冷H_2O（１００ｍＬ）を加えた。その固体を濾過し、H_2O（５ｘ５０ｍＬ）、Et_2O（３ｘ３０ｍＬ）、及びH_2O（２×３０ｍＬ）で洗浄して標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３４６．２．

【０３６３】

ステップ４：Ｎ－（１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボキサミド。４－アミノ－１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）フェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（２．４１ｇ、７．０ｍｍｏｌ）の攪拌CH_3CN（５０ｍＬ）溶液に、３－メチル－１－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボニル）－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（３．７９ｇ、８．４ｍｍｏｌ）を加えた。その容器を窒素でフラッシュし、８５℃まで加熱し、１６時間還流した。この反応混合物を減圧下濃縮し、これをカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ：NH_4OH）により精製して、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５４．３．

【０３６４】

ステップ５：Ｎ－（１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド。Ｎ－（１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボキサミド（４．５０ｇ、８．１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３．３６ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）に溶解し、室温で３時間攪拌した。この反応混合物を減圧下濃縮して固体残渣を得、カラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ：NH_4OH）により精製して、標題化合物を得た。

【０３６５】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジ

ン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。Ｎ－（１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド（３．６６ｇ、８．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸（１．６３ｇ、８．１ｍｍｏｌ）に続いてＤＩＰＥＡ（３．３６ｍＬ、２４．２ｍｍｏｌ）を加えた。この溶液を５分間攪拌し、ＨＡＴＵ（５．５１ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）を次に加え、その溶液を室温でさらに８時間攪拌した。この粗製反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解し、ＬｉＣｌ水溶液で洗浄した（３×３０ｍＬ）。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ：NH_4OH）により精製して、所望の化合物を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　６４３．４．

【０３６６】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１．０ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の０℃のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＴＢＡＦのＴＨＦ溶液（２Ｍ、３．２７ｍＬ）を２０分かけて加えた。この溶液を室温まで加温し、１６時間攪拌した。この粗製反応混合物を減圧下濃縮して油性残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ）により精製して、所望の化合物を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２９．４．

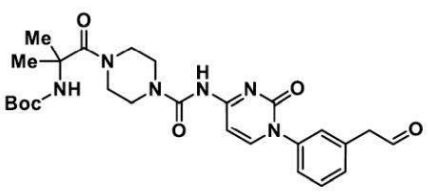
【０３６７】

ステップ８：ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１５０．０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の撹拌CH_2Cl_2：H_2O（１００：１、１０ｍＬ）溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（３６１．０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を１時間撹拌した。この粗製反応混合物をさらなるCH_2Cl_2（５０ｍＬ）に溶解し、$NaHCO_3$／$Na_2S_2O_3$水溶液で洗浄した（１ｘ５０ｍＬ）。その水層を、CH_2Cl_2で抽出した（１ｘ１０ｍＬ）。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得、これを直ちに使用した。

【０３６８】

中間体１９

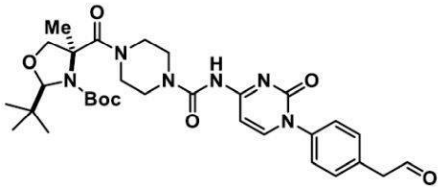
【化１６７】



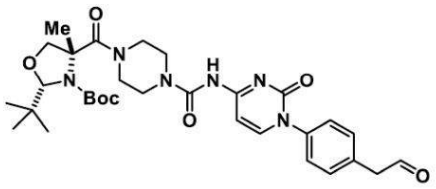
ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（３－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート

スキームＩ－１７と同様の方法で、２－（３－ブロモフェニル）エタン－１－オールから

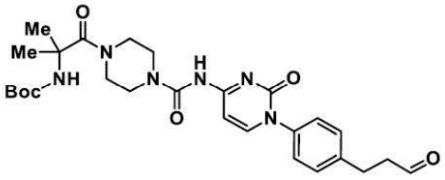
調製した。
【０３６９】
中間体２０
【化１６８】



ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチル－４－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）オキサゾリジン－３－カルボキシレート
スキームＩ－１７と同様の方法で、１－（４－（（２Ｒ，４Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－４－カルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージドを使用して調製した。
【０３７０】
中間体２１
【化１６９】

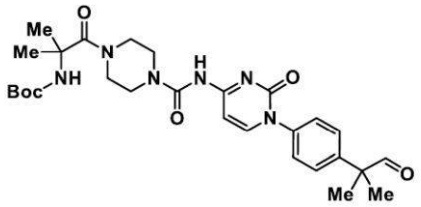


ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチル－４－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）オキサゾリジン－３－カルボキシレート
スキームＩ－１７と同様の方法で、１－（４－（（２Ｓ，４Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－４－カルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージドを使用して調製した。
【０３７１】
中間体２２
【化１７０】

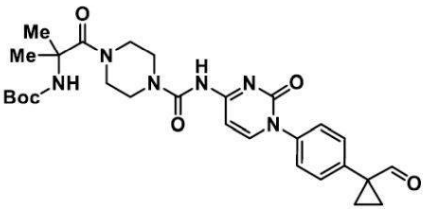


ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（３－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート
スキームＩ－１７と同様の方法で、３－（４－ブロモフェニル）プロパン－１－オールから調製した。
【０３７２】

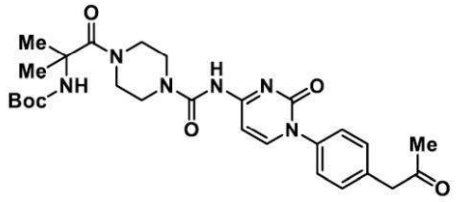
中間体２３
【化１７１】



ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－（４－（（１－（４－（２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート
スキームＩ－１７と同様の方法で、２－（４－ブロモフェニル）－２－メチルプロパン－１－オールから調製した。
【０３７３】
中間体２４
【化１７２】

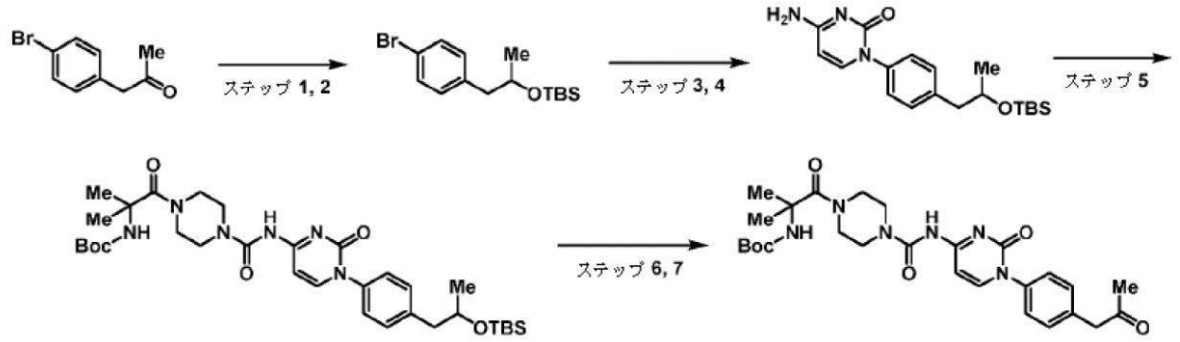


ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（１－ホルミルシクロプロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート
スキームＩ－１７と同様の方法で、（１－（４－ブロモフェニル）シクロプロピル）メタノールから調製した。
【０３７４】
中間体２５
【化１７３】



ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート
スキームＩ－１８

【化１７４】



試薬：１）ＮａＢＨ４、ＭｅＯＨ、ｒｔ、３時間　２）ＴＢＤＭＳＣｌ、イミダゾール、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ、１６時間　３）ｎ－ＢｕＬｉ、Ｂ（ＯｉＰｒ）３、ＴＨＦ、－７８℃～ｒｔ、３時間　４）シトシン、ＴＭＥＤＡ、Ｃｕ（ＯＡｃ）２・Ｈ２Ｏ、ＭｅＯＨ：Ｈ２Ｏ（４：１）、Ｏ２、ｒｔ、１６時間　５）１－（４－（２－（（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド、ＭｅＣＮ、９０℃、１６時間　６）ＴＢＡＦ、ＴＨＦ、ｒｔ、１６時間　７）ＤＭＰ、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ、３時間。

ステップ１：１－（４－ブロモフェニル）プロパン－２－オール。１－（４－ブロモフェニル）プロパン－２－オン（３０．０ｇ、１４１ｍｍｏｌ）の撹拌ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）溶液に、ＮａＢＨ４（１３．３ｇ、３５２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。その反応混合物を室温で３時間撹拌した。この反応混合物をＨ２Ｏ（５００ｍＬ）に注入し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３ｘ２００ｍＬ）。合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物（２９．０ｇ、９５％）を無色油として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　４００　ＭＨｚ）　δ　７．４３　（ｄ，　２Ｈ），　７．１５　（ｄ，　２Ｈ），　４．５８　（ｄ，　１Ｈ），　３．８２－３．７３　（ｍ，　１Ｈ），　２．６４－２．４８　（ｍ，　２Ｈ），　１．０１　（ｄ，　３Ｈ）．

【０３７５】

ステップ２：（（１－（４－ブロモフェニル）プロパン－２－イル）オキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン。１－（４－ブロモフェニル）プロパン－２－オール（２９．０ｇ、１３４．９ｍｍｏｌ）の撹拌ＣＨ２Ｃｌ２（３００ｍＬ）溶液に、イミダゾール（１３．８ｇ、２０２ｍｍｏｌ）及びｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（２４．４ｇ、１６１．８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。その反応混合物を室温で１６時間撹拌した。この反応混合物をＨ２Ｏ（５００ｍＬ）に注入し、ＣＨ２Ｃｌ２で抽出した（３ｘ７００ｍＬ）。合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物（４０．０ｇ、９０％）を黄色油として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，　４００　ＭＨｚ）　δ　７．４３　（ｄ，　２Ｈ），　７．１３　（ｄ，　２Ｈ），　３．９８－３．９０　（ｍ，　１Ｈ），　２．６８－２．６４　（ｍ，　１Ｈ），　２．５６－２．４８　（ｍ，　１Ｈ），　１．０９　（ｄ，　３Ｈ），　０．７６　（ｓ，　９Ｈ），　０．１０　（ｓ，　３Ｈ），　－０．２７　（ｓ，　３Ｈ）．

【０３７６】

ステップ３：ジイソプロピル（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）フェニル）ボロネート。（（１－（４ブロモフェニル）プロパン－２－イル）オキシ）（ｔ－ブチル）ジメチルシラン（２０．０ｇ、６０．８ｍｍｏｌ）の－７８℃の撹拌ＴＨＦ（３００ｍＬ）溶液に、ｎ－ＢｕＬｉのＴＨＦ溶液（１．６Ｍ、９４ｍＬ）を加えた。この反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。ホウ酸トリイソプロピル（２１．２ｍＬ、９１．２ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。その反応混合物を室温まで加温し、３時間撹拌した。この反応混合物をＮＨ４Ｃｌ溶液（１００ｍＬ）に注入し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３ｘ３００ｍｌ）。合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た（２０ｇ、８６％）。

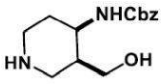
【０３７７】
ステップ４：４－アミノ－１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）フェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン。ジイソプロピル（３－（２－（（イソプロピルジメチルシリル）オキシ）エチル）フェニル）ボロネート（２０．０ｇ、５２．９ｍｍｏｌ）及びシトシン（５．８７ｇ、５２．９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ：H_2O（３００ｍＬ、４：１）溶液を室温にて大気中、３０分間撹拌した。ＴＭＥＤＡ（９．５８ｍＬ、６３．５ｍｍｏｌ）及び$Cu(OAc)_2.H_2O$（９．６ｇ、５２．９ｍｍｏｌ）を加え、その反応混合物を室温にて大気中、４８時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、冷H_2O（１００ｍＬ）をその混合物に加えた。固体を濾別し、減圧下、H_2O（５ｘ１００ｍＬ）及びEt_2O（２ｘ６０ｍＬ）で洗浄した。得られた固体を乾燥し、標題化合物（９．２ｇ、４８％）を白色固体として得た。^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ ＭＨｚ）δ ７．５２（ｄ，１Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，６Ｈ），５．８０（ｂｓ，１Ｈ），４．００－３．９９（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６５（ｍ，２Ｈ），１．１０（ｄ，３Ｈ），０．７９（ｓ，９Ｈ），－０．５５（ｓ，３Ｈ），－０．１７８（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］３６０．３．
【０３７８】
ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４（２－ヒドロキシプロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。４－アミノ－１－（４－（２－（（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）フェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（３．０ｇ、８．３ｍｍｏｌ）及び１－（４－（２－（（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（６．３５ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）の撹拌CH_3CN（４５ｍＬ）溶液を、９０℃で１６時間加熱した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その粗製物質をカラムクロマトグラフィー（CH_3OH／CH_2Cl_2）により精製し、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］３５７．２．
【０３７９】
ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－ヒドロキシプロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔ－ブチル（１－４－（－２－（（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（３．１ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）の撹拌ＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液に、ＴＢＡＦ（１．０ＭのＴＨＦ溶液、１８．９ｍＬ）を０℃で加えた。その反応混合物を室温で１６時間撹拌した。その反応混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液（２５ｍＬ）に注入し、９：１CH_2Cl_2：ＭｅＯＨで抽出した（３ｘ１００ｍＬ）。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。その粗製物質をカラムクロマトグラフィー（５％ＭｅＯＨのCH_2Cl_2）により精製し、標題化合物をオフホワイトの固体として得た（２．４ｇ、９３％）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５４３．２．
【０３８０】
ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート。ｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４（２－ヒドロキシプロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の撹拌CH_2Cl_2（５ｍＬ）溶液に、ＤＭＰ（０．７８ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。この反応混合物を室温で３時間撹拌し、$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）に注入し、

ＣＨ２Ｃｌ２で抽出した（３ｘ５０ｍＬ）。合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、減圧下低温（３０～３５℃）で濃縮して、標題化合物（０．７ｇ、定量的）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４１．０．

【０３８１】

中間体２６

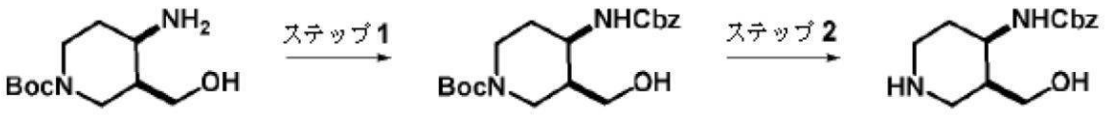
【化１７５】



ｃｉｓ－ベンジル（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート

スキームＩ－１９

【化１７６】



試薬：ステップ１）Ｃｂｚ－Ｃｌ、ＮａＨＣＯ３、ジオキサン：水、ｒｔ、４時間　２）４ＭのＨＣｌのジオキサン溶液、ｒｔ、４時間。

ステップ１：ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（ベンジルオキシ）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。ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－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（０．２ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の撹拌１：１ジオキサン：水（４ｍＬ）溶液に、ＮａＨＣＯ３（０．５９ｇ、７ｍｍｏｌ）及びＣＢＺ－Ｃｌ（０．２５ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。この反応混合物を室温で４時間撹拌した。この反応混合物を水（２０ｍＬ）に注入し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３ｘ１０ｍＬ）。合わせた有機相をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、標題化合物（０．３ｇ、８０％）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］　２６５．０．

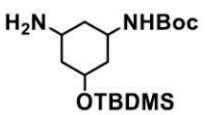
【０３８２】

ステップ２：ｃｉｓ－ベンジル（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（ベンジルオキシ）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（０．３ｇ、０．８ｍｍｏｌ）の撹拌ジオキサン（６ｍＬ）溶液に、４ＭのＨＣｌのジオキサン溶液（３ｍＬ）を０℃で加えた。この反応混合物を室温で４時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮して、標題化合物（０．２ｇ、定量的）を黄色油として得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　２６５．６．

【０３８３】

中間体２７

【化１７７】



ｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノ－５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）カルバメート

スキームＩ－２０

【化１７８】



試薬：Ｂｏｃ２Ｏ、ＴＥＡ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、１６時間。
ｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノ－５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）カルバメート。Ｎｅｗ　Ｊ．Ｃｈｅｍ．，２００５，　２９，　１１５２に従って調製した５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキサン－１，３－ジアミン（０．５ｇ、２．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．６ｍｌ、４．１ｍｍｏｌ）及びＢｏｃ２Ｏ（０．９ｇ、４．１ｍｍｏｌ）を室温で加えた。その反応混合物を室温で１６時間撹拌した。この反応混合物を水（５０ｍＬ）に注入し、ＤＣＭで抽出した（３ｘ５０ｍＬ）。合わせた有機相をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物（０．７ｇ、定量的）を褐色油として得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］３４５．４．

【０３８４】

中間体２８

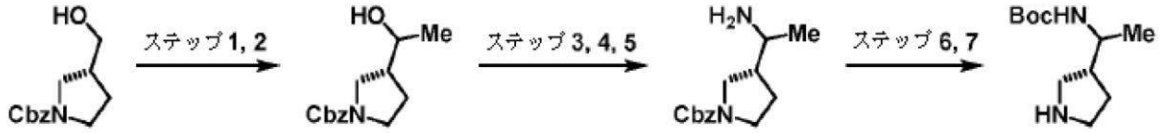
【化１７９】



ｔｅｒｔ－ブチル（１－（Ｒ－ピロリジン－３－イル）エチル）カルバメート

スキームＩ－２１

【化１８０】



試薬：１）ＰＣＣ、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）、ＣＨ２Ｃｌ２　２）ＭｅＭｇＣｌ、ＴＨＦ、－７８℃　３）ＭｓＣｌ、ＮＥｔ３、ＣＨ２Ｃｌ２、０℃　４）ＮａＮ３、ＤＭＦ、８０℃、５）ＰＰｈ３、ＴＨＦ、Ｈ２Ｏ、４５℃　６）Ｂｏｃ２Ｏ、ＮＥｔ３、ＴＨＦ　７）Ｈ２　Ｐｄ（ＯＨ）２／Ｃ、ＭｅＯＨ。

ステップ１：ベンジル（Ｒ）－３－ホルミルピロリジン－１－カルボキシレート。ベンジル（Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、６．０ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃｌ２（５０ｍＬ）溶液に、ＰＣＣ（１．９５ｇ、９．０ｍｍｏｌ）を含むＣｅｌｉｔｅ（登録商標）（５００ｍｇ）を加えた。この反応物を１６時間撹拌した。溶媒を除去し、その粗製溶液をカラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０３８５】

ステップ２：ベンジル（３Ｒ）－３－（１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート。（Ｒ）－３－ホルミルピロリジン－１－カルボキシレート（５９０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液を－７８℃まで冷却した。その混合物に、３ＭのＭｅＭｇＣｌ（１．６９ｍＬ、５．０８ｍｍｏｌ）を３０分かけて加えた。その溶液を室温まで加温し、１６時間撹拌した。その有機層をクエン酸水溶液で洗浄し（１ｘ１５ｍＬ）、その有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０３８６】

ステップ３：ベンジル（３Ｒ）－３－（１－（（メチルスルホニル）オキシ）エチル）ピ

ロリジン－１－カルボキシレート。ベンジル（３Ｒ）－３－（１－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３３０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）のＮＥｔ３（０．６ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ）及びＣＨ２Ｃｌ２（１０ｍＬ）溶液を０℃まで冷却し、ＭｓＣｌ（０．１８ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）を５分かけて滴下した。その溶液を４時間撹拌し、ＮａＨＣＯ３で洗浄した（１ｘ２０ｍＬ）。この水層をＣＨ２Ｃｌ２で抽出した（１ｘ２０ｍＬ）。合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０３８７】

ステップ４：ベンジル（３Ｒ）－３－（１－アジドエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート。ベンジル（３Ｒ）－３－（１－（（メチルスルホニル）オキシ）エチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２ｍＬ）溶液に、ＮａＮ３（４３０ｍｇ、６．６ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を８０℃まで加温し、１６時間撹拌した。その溶液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解し、飽和ＬｉＣｌで洗浄した（４ｘ２０ｍＬ）。その有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０３８８】

ステップ５：ベンジル（３Ｒ）－３－（１－アミノエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート。ベンジル（３Ｒ）－３－（１－アジドエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２３５ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）の１２：１ＴＨＦ：Ｈ２Ｏ（８ｍＬ）溶液に、ＰＰｈ３（４４８ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を４５℃まで加温し、１６時間撹拌した。この溶液を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ　ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ：ＮＨ４ＯＨ）により精製し、標題化合物を得た。

【０３８９】

ステップ６：ベンジル（３Ｒ）－３－（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）ピロリジン－１－カルボキシレート。ベンジル（３Ｒ）－３－（１－アミノエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、Ｂｏｃ２Ｏ（３４９ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）及びＮＥｔ３（０．３３ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を１６時間撹拌した。この溶液を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０３９０】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）エチル）カルバメート。Ｎ２でスパージしたベンジル（３Ｒ）－３－（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）２１０重量％（１４ｍｇ）を加えた。その反応物を、Ｈ２雰囲気下、１６時間撹拌した。この反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドを通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した（５ｘ２０ｍＬ）。合わせた有機物を減圧下濃縮し、標題化合物を得た。

【０３９１】

中間体２９

【化１８１】



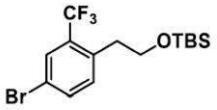
ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（Ｓ）－ピロリジン－３－イル）エチル）カルバメート

スキームＩ－２１と同様の方法で、ベンジル（Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレートから調製した。

【０３９２】

中間体３０

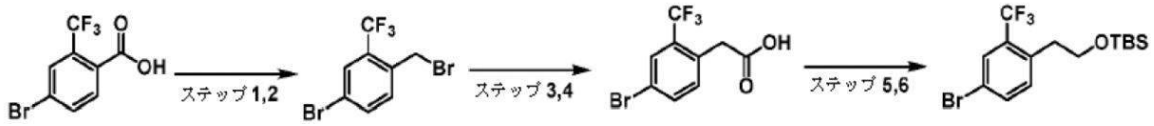
【化１８２】



（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェネトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン

スキームＩ－２２

【化１８３】



試薬：１）ＢＨ３ＴＨＦ、ＴＨＦ　０℃～ｒｔ、４時間　２）ＣＢｒ４、ＰＰｈ３　ＤＭＦ、０℃～ｒｔ、４時間　３）ＫＣＮ、ＥｔＯＨ：Ｈ２Ｏ、７０℃、３時間。４）ＬｉＯＨ、Ｈ２Ｏ、１００℃、１６時間。５）ＢＨ３ＴＨＦ、ＴＨＦ　０℃～ｒｔ、４時間　５）ＴＢＳＣｌ、ＮＥｔ３、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ、１６時間。

ステップ１：（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）メタノール。０℃で撹拌した４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）安息香酸（２．６５ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、１ＭのＢＨ３・ＴＨＦのＴＨＦ（２０．０ｍＬ）溶液を１５分かけて滴下した。その溶液を室温まで４時間加温した。その反応混合物を２ＮのＨＣｌを加えてクエンチし、その二相混合物を分離した。その水層をＥｔＯＡｃで抽出し（２ｘ５０ｍＬ）、合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥した。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、所望の化合物を得た。

【０３９３】

ステップ２：４－ブロモ－１－（ブロモメチル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン。（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）メタノール（１．３５ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）の０℃の撹拌ＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に、トリフェニルホスフィン（２．０２ｇ、７．７０ｍｍｏｌ）及び四臭化炭素（２．５４ｇ、７．７０ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を室温まで加温し、３時間撹拌した。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和ＬｉＣｌ溶液で洗浄した（３ｘ１００ｍＬ）。この粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、所望の化合物を得た。

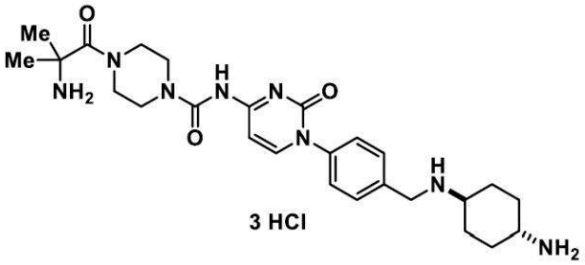
【０３９４】

ステップ３：２－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトニトリル。４－ブロモ－１－（ブロモメチル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（１．８４ｇ，５．１４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ：Ｈ２Ｏ　３：１溶液に、ＫＣＮ（３６６ｍｇ、５．６１ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を７０℃まで３時間加熱した。この反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及びＨ２Ｏ（５０ｍＬ）で希釈した。その二相混合物を分離し、その水層をＥｔＯＡｃで抽出した（２ｘ５０ｍＬ）。合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮した。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、所望の化合物を得た。

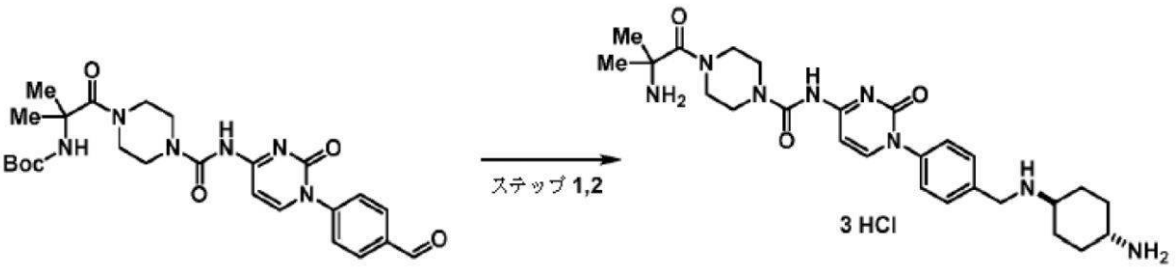
【０３９５】

ステップ４：２－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸。２－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトニトリル（４２３ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）のＨ２Ｏ（３０ｍＬ）懸濁液に、ＬｉＯＨ（３８６ｍｇ、１６．２ｍｍｏｌ）を加えた。その反応物を１００℃まで加熱し、１６時間撹拌した。その反応混合物をＨ２Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、Ｅｔ２Ｏで洗浄し（１ｘ５０ｍＬ）、その有機層を廃棄した。その水層を２ＮのＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３ｘ５０ｍＬ）。合わせ

た有機物をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して、所望の化合物を得た。
【０３９６】
ステップ５：２－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）エタン－１－オール。０℃で撹拌した２－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（３３３ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液に、１ＭのBH_3・ＴＨＦ（２．３６ｍＬ）を１０分かけて滴下した。その溶液を加温し、室温で４時間撹拌した。その反応混合物を２ＮのＨＣｌを加えてクエンチし、その二相混合物を分離した。その水層をＥｔＯＡｃで抽出し（２ｘ５０ｍＬ）、合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥した。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、所望の化合物を得た。
【０３９７】
ステップ６：所望の化合物である（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェネトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン。２－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）エタン－１－オール（３１７ｇ、４６．５ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１５０ｍＬ）溶液に、イミダゾール（４．７９ｇ、７０．５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（１０．６ｇ、７０．５ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を室温で１６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その固体をＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）に溶解し、H_2Oで洗浄した（２５０ｍＬ）。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を得た。
【０３９８】
化合物の合成
化合物１１７
【化１８４】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１
【化１８５】



試薬：１）Ｎ－Ｂｏｃ－ｔｒａｎｓ－１，４－シクロヘキサンジアミン、$NaBH_3CN$、ＭｅＯＨ、ｒｔ、３日間　２）２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、ｒｔ、１７時間。
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘ

キシル）カルバメート。ＮａＢＨ３ＣＮ（３７９ｍｇ、６．０３ｍｍｏｌ）をｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１．０３ｇ、２．０１ｍｍｏｌ）及びＮ－ｂｏｃ－ｔｒａｎｓ－１，４－シクロヘキサンジアミン（５２７ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）の混合物を含む乾燥ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に加え、その混合物を室温で３日間攪拌した。それをシリカ及びＣｅｌｉｔｅ（登録商標）に直接乾式ロードし、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物（８０４ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。

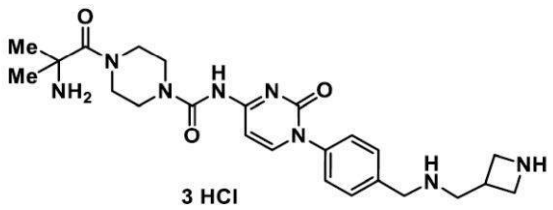
【０３９９】

ステップ２：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３６９ｍｇ、０．５１９ｍｍｏｌ）及び２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（１２ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１７時間攪拌した。その沈殿を真空濾過により回収し、標題化合物（２７０ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ ７．８２（ｄ，１Ｈ），７．５１（ｄ，２Ｈ），７．３９（ｄ，２Ｈ），６．７０（ｄ，１Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），３．５１－３．７６（ｍ，８Ｈ），３．０６－３．２１（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｓ，６Ｈ），１．３３－１．５２（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１１．４．

【０４００】

化合物１１２

【化１８６】



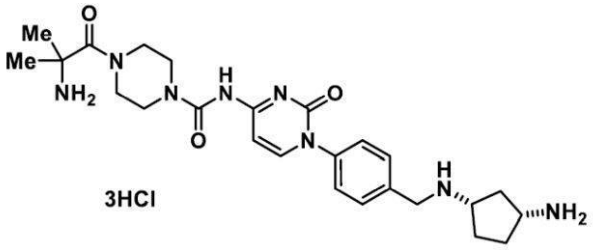
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（アゼチジン－３－イルメチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル３－（アミノメチル）アゼチジン－１－カルボキシレートを使用して調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ ７．７８（ｄ，１Ｈ），７．４９（ｄ，２Ｈ），７．３８（ｄ，２Ｈ），６．６９（ｄ，１Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｔ，２Ｈ），３．９０（ｔ，２Ｈ），３．７２－３．５５（ｍ，８Ｈ），３．３５－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４８３．

【０４０１】

化合物１１４

【化１８７】



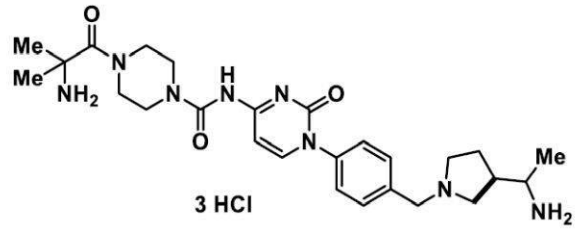
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロペンチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）カルバメートを使用して調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ７．８１ （ｄ， １Ｈ）， ７．５０ （ｄ， ２Ｈ）， ７．３８ （ｄ， ２Ｈ）， ６．６９ （ｄ， １Ｈ）， ４．２０ （ｓ， ２Ｈ）， ３．６８－３．５７ （ｍ， ９Ｈ）， ２．６３－２．５５ （ｍ， １Ｈ）， ２．１７－２．０４ （ｍ， ２Ｈ）， １．８５－１．６３ （ｍ， ４Ｈ）， １．５９ （ｓ， ６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ４９７．３．

【０４０２】

化合物４４

【化１８８】



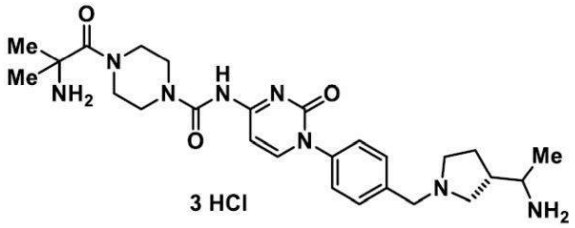
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（３Ｒ）－３－（１－アミノエチル）ピロリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）エチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ８．０７ （ｄ， １Ｈ）， ７．７０ （ｄ， ２Ｈ）， ７．５８ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８２ （ｄ， １Ｈ）， ４．５２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８５－３．６４ （ｍ， ８Ｈ）， ３．６４－３．３５ （ｍ， ３Ｈ）， ３．２４－３．０３ （ｍ， １Ｈ）， ２．９９－２．７０ （ｍ， １Ｈ）， ２．６７－２．５１ （ｍ， １Ｈ）， ２．４８－２．２１ （ｍ，１Ｈ）， ２．１８－２．０１ （ｍ， １Ｈ）， １．７２ （ｓ， ６Ｈ）， １．３５－１．２８ （ｍ， ３Ｈ） ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１１．２．

【０４０３】

化合物４５

【化１８９】

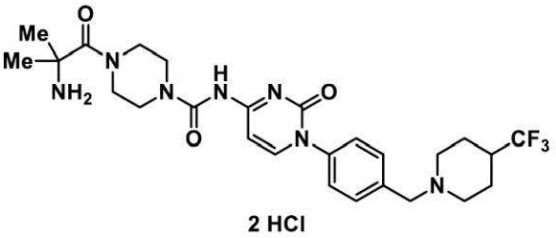


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（３Ｓ）－３－（１－アミノエチル）ピロリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（（Ｓ）－ピロリジン－３－イル）エチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．０１ （ｄ， １Ｈ），７．６９ （ｄ， ２Ｈ），７．５７ （ｄ， ２Ｈ），６．８４ （ｄ， １Ｈ），４．５２ （ｓ， ２Ｈ），３．８３－３．６３ （ｍ， ８Ｈ），３．６０ （ｔ， １Ｈ），３．５３－３．３６ （ｍ， ２Ｈ），３．２２－３．１０ （ｍ， １Ｈ），２．９１－２．７９ （ｍ， １Ｈ），２．６８－２．５２ （ｍ， １Ｈ），２．４８－２．１９ （ｍ， １Ｈ），２．１５－２．０２ （ｍ， １Ｈ），１．７３ （ｓ， ６Ｈ），１．３８－１．２８ （ｍ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１１．２．

【０４０４】

化合物１０７

【化１９０】

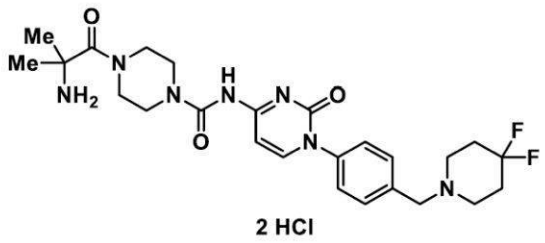


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（２－オキソ－１－（４－（（４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及び４－（トリフルオロメチル）ピペリジンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９９ （ｄ， １Ｈ），７．６９ （ｄ， ２Ｈ），７．５８ （ｄ， ２Ｈ），６．８５ （ｄ， １Ｈ），４．４４ （ｓ， ２Ｈ），３．８３－３．７５ （ｍ， ４Ｈ），３．７４－３．７０ （ｍ， ４Ｈ），３．６８ （ｄ， ２Ｈ），３．１３ （ｔ， ２Ｈ），２．６６－２．６０ （ｍ， １Ｈ），２．２２ （ｄ， ２Ｈ），１．８８－１．７８ （ｍ， ２Ｈ），１．７４ （ｓ， ６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５０．３．

【０４０５】

化合物３８３

【化１９１】



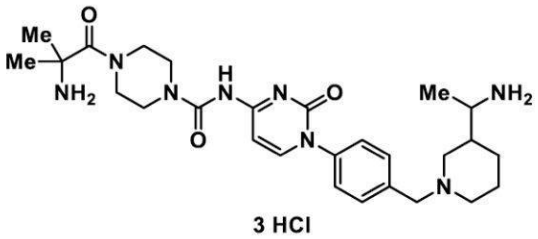
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及び４，４－ジフルオロピペリジンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．０９ （ｄ， １Ｈ）， ７．８２ （ｄ， ２Ｈ）， ７．７０ （ｄ， ２Ｈ）， ６．９６ （ｄ， １Ｈ）， ４．６１ （ｓ， ２Ｈ）， ３．９４－３．８６ （ｍ， ４Ｈ）， ３．８５－３．８３ （ｍ， ４Ｈ）， ３．８２－３．７９ （ｍ， ２Ｈ）， ３．５４－３．５０ （ｍ， ２Ｈ）， ２．６４－２．５０ （ｍ， ２Ｈ）， ２．４９－２．３２ （ｍ， ２Ｈ）， １．８６ （ｓ， ６Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ４１７．３．

【０４０６】

化合物１０９

【化１９２】



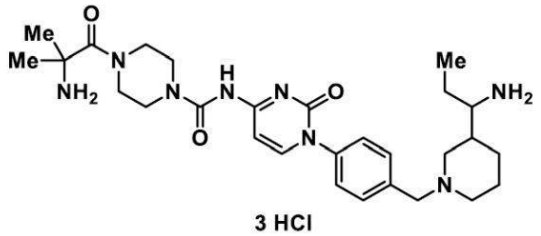
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－（１－アミノエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（ピペリジン－３－イル）エチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９８ （ｄ， １Ｈ）， ７．７１ （ｄ， ２Ｈ）， ７．５９ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８７ （ｄ， １Ｈ）， ４．４８ （ｓ， ２Ｈ）， ３．７９ （ｂｒ．ｓ， ２Ｈ）， ３．７４ （ｓ， ６Ｈ）， ３．６０ （ｔ， ２Ｈ）， ３．３５ （ｔ， １Ｈ）， ３．１１－ ２．８６ （ｍ， ２Ｈ）， ２．２４－２．０３ （ｍ， ２Ｈ）， １．９８ （ｔ， １Ｈ）， １．７５ （ｓ， ６Ｈ）， １．４９－１．１２ （ｍ， ４Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．３．

【０４０７】

化合物１１０

【化１９３】



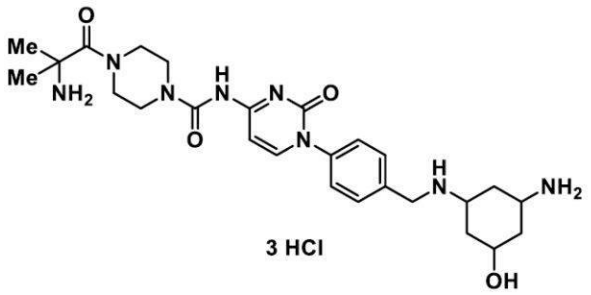
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－（１－アミノプロピル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（ピペリジン－３－イル）プロピル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．０９ （ｄ， １Ｈ）， ７．７２ （ｄ， ２Ｈ）， ７．６１ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８５ （ｄ， １Ｈ）， ４．４７ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８１ （ｂｒ． ｓ， ２Ｈ）， ３．６９ （ｂｒ．ｓ，６Ｈ）， ３．５９ （ｄ， ２Ｈ）， ３．２９－３．１３ （ｍ， １Ｈ）， ３．００ （ｔ， ２Ｈ）， ２．２２ （ｔ， １Ｈ）， ２．１１ （ｄ， １Ｈ）， １．９８ （ｄ， １Ｈ）， １．８３－１．５６ （ｍ， ８Ｈ）， １．５０－１．２３ （ｍ， ２Ｈ）， １．０９－０．９０ （ｍ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５３９．２．

【０４０８】

化合物３４２

【化１９４】



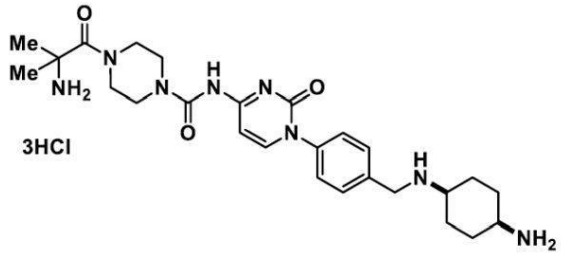
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（３－アミノ－５－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノ－５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８９ （ｄ， １Ｈ）， ７．５５ （ｄ， ２Ｈ）， ７．４１ （ｄ， ２Ｈ），６．７０ （ｄ， １Ｈ）， ４．２７ （ｍ， ３Ｈ）， ３．７９－３．７６ （ｍ， ２Ｈ）， ３．６３－３．５０ （ｍ， ８Ｈ）， ２．３４－２．２３ （ｍ，２Ｈ）， ２．００－１．７２ （ｍ， ４Ｈ）， １．５８ （ｓ， ６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２７．３．

【０４０９】

化合物１２０

【化１９５】

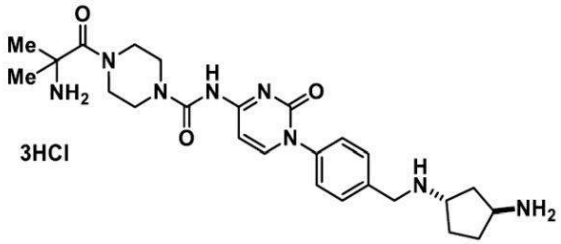


ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及び１－Ｎ－Ｂｏｃ－ｃｉｓ－１，４－シクロヘキシルジアミンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．７７　（ｄ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　２Ｈ），　７．３９　（ｄ，　２Ｈ），　６．７２　（ｄ，　１Ｈ），　４．２５　（ｓ，　２Ｈ），　３．６８－６．５５　（ｍ，　８Ｈ），　３．４７－３．４０　（ｍ，　１Ｈ），　３．３４－３．２８　（ｍ，　１Ｈ），　１．９９－１．９２　（ｍ，　２Ｈ），　１．８５－１．６５　（ｍ，　６Ｈ），　１．５８　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２５６．２．

【０４１０】

化合物１２３

【化１９６】

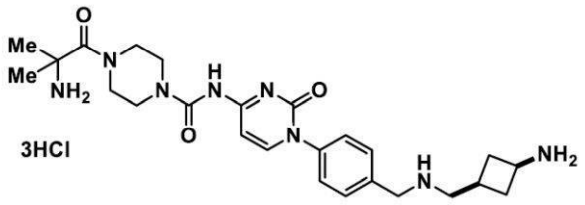


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．７９　（ｄ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　２Ｈ），　７．４０　（ｄ，　２Ｈ），　６．７３　（ｄ，　１Ｈ），　４．２２　（ｓ，　２Ｈ），　３．８２－３．７３　（ｍ，　２Ｈ），　３．６８－３．５５　（ｍ，　８Ｈ），　２．３２－２．１５　（ｍ，　４Ｈ），　１．７８－１．６０　（ｍ，　２Ｈ），　１．５７　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［（Ｍ＋２Ｈ／２］　２４９．０．

【０４１１】

化合物１２６

【化１９７】



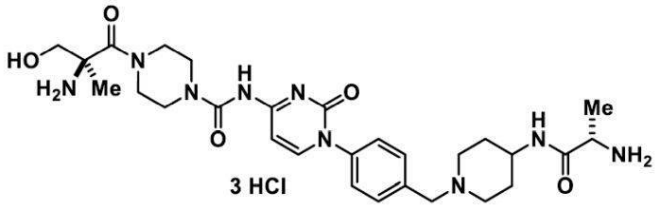
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（ｃｉｓ－３－アミノシクロブチル）メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（ｃｉｓ－３－（アミノメチル）シクロブチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８１ （ｄ， １Ｈ）， ７．４９ （ｄ， ２Ｈ）， ７．３８ （ｄ， ２Ｈ）， ６．７０ （ｄ， １Ｈ）， ４．１５ （ｓ， ２Ｈ）， ３．６８－３．５７ （ｍ， ８Ｈ）， ３．１０－３．０５ （ｍ， ２Ｈ）， ２．４９－２．３５ （ｍ， ４Ｈ）， １．８８－１．７９ （ｍ， ２Ｈ）， １．５７ （ｓ， ６Ｈ）． ＬＣＭＳ ［（Ｍ＋２Ｈ）／２］ ２４９．１．

【０４１２】

化合物１００

【化１９８】



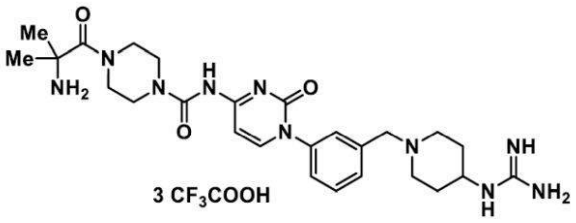
４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－（（Ｓ）－２－アミノプロパンアミド）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－オキソ－１－（ピペリジン－４－イルアミノ）プロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．０１ （ｄ， １Ｈ）， ７．７２ （ｄ， ２Ｈ）， ７．６０ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８７ （ｄ， １Ｈ）， ４．４７ （ｄ， ２Ｈ）， ４．１９ （ｄ， １Ｈ）， ４．０９－３．９８ （ｍ， １Ｈ）， ３．９３ （ｄ， １Ｈ）， ３．８７－３．７０ （ｍ， ８Ｈ）， ３．６５ （ｄ， ２Ｈ）， ３．２２ （ｔ， ２Ｈ）， ２．２３ （ｄ， ２Ｈ）， １．８５－１．７４ （ｍ， １Ｈ）， １．７１ （ｓ， ３Ｈ）， １．５４ （ｄ， ３Ｈ）， １．１２ （ｄ， ２Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５８４．４．

【０４１３】

化合物１０２

【化１９９】



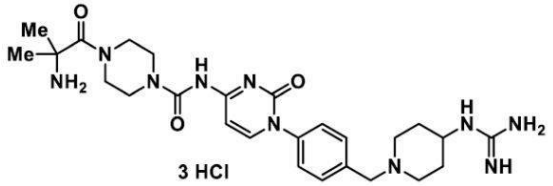
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（３－（（４－グアニジノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及び１，２－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（ピペリジン－４－イル）グアニジンから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．４．

【０４１４】

化合物１０５

【化２００】



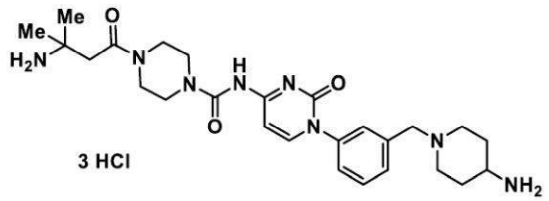
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－グアニジノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及び１，２－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（ピペリジン－４－イル）グアニジンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　７．７５　（ｄ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　７．５７　（ｄ，　２Ｈ），　６．６５　（ｓ，　１Ｈ），　４．４３　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６－３．６５　（ｍ，　９Ｈ），　３．６０　（ｄ，　２Ｈ），　３．１６　（ｄｄ，　２Ｈ），　２．２１　（ｄ，　２Ｈ），　１．９３－１．８１　（ｍ，　２Ｈ），　１．７０　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．４．

【０４１５】

化合物３６２

【化２０１】



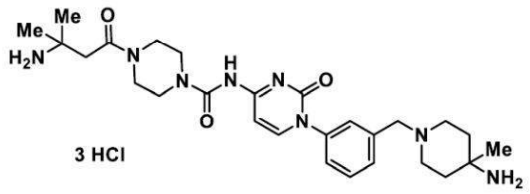
４－（３－アミノ－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（１－（３－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－（（１－（３－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－４－オキソブタン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　８．４７　（ｄ，　１Ｈ），　７．８８　（ｓ，　１Ｈ），　７．７９　（ｔ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８６　（ｄ，　１Ｈ），　４．４８　（ｓ，　２Ｈ），　３．８６－３．６９　（ｍ，　８Ｈ），　３．６４　（ｄ，　２Ｈ），　３．５３　（ｔ，　１Ｈ），　３．２６　（ｔ，　２Ｈ），　２．８４　（ｓ，　２Ｈ），　２．２９　（ｄ，　２Ｈ），　２．１１　（ｑ，　２Ｈ），　１．４５　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．３．

【０４１６】

化合物３６３

【化２０２】



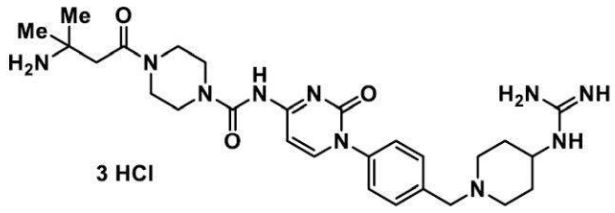
４－（３－アミノ－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（１－（３－（（４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－（（１－（３－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－４－オキソブタン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（４－メチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　８．５３　（ｄ，　１Ｈ），　７．９１　（ｓ，　１Ｈ），　７．８２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８９　（ｓ，　１Ｈ），　４．５５　（ｓ，　２Ｈ），　３．８９－３．６３　（ｍ，　８Ｈ），　３．５４　（ｓ，　２Ｈ），　３．４７－３．３３　（ｍ，　２Ｈ），　２．８６　（ｄ，　２Ｈ），　２．２８　（ｄ，　２Ｈ），　２．１８－２．００　（ｍ，　２Ｈ），　１．５９　（ｓ，　３Ｈ），　１．４６　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０４１７】

化合物３５０

【化２０３】



４－（３－アミノ－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－グアニジノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

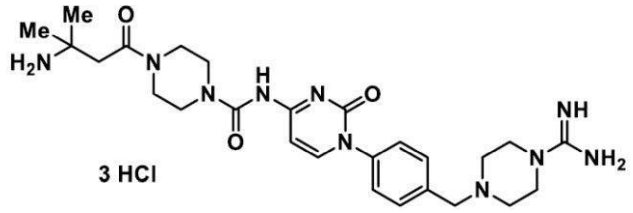
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－４－オキソブタン－２－イル）カルバメート及び１，２－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（ピペリジン－４－イル）グアニジンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　８．４２　（ｄ，

１Ｈ），７．８６（ｄ，２Ｈ），７．６８（ｄ，２Ｈ），６．８９（ｄ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．９０－３．６４（ｍ，９Ｈ），３．５８（ｄ，２Ｈ），３．２５（ｄ，２Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｄ，２Ｈ），１．４８－１．３８（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５５３．３．

【０４１８】

化合物３５１

【化２０４】



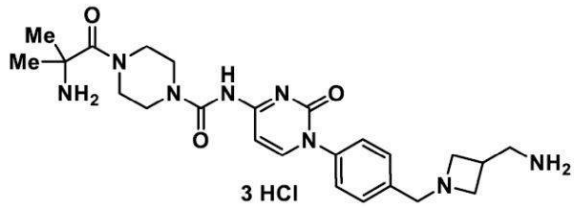
４－（３－アミノ－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－カルバミミドイルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－４－オキソブタン－２－イル）カルバメート及び１－［Ｎ，Ｎ’－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミジノ］ピペラジンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．３７（ｄ，１Ｈ），７．８９（ｄ，２Ｈ），７．６９（ｄ，２Ｈ），６．８７（ｄ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．９１－３．５２（ｍ，１６Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），１．５２－１．４１（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５３９．３．

【０４１９】

化合物１３３

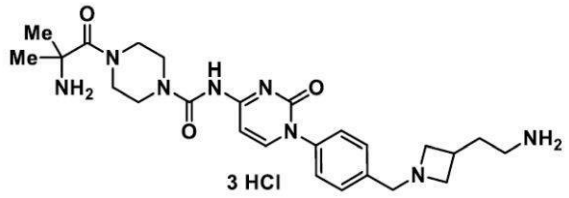
【化２０５】



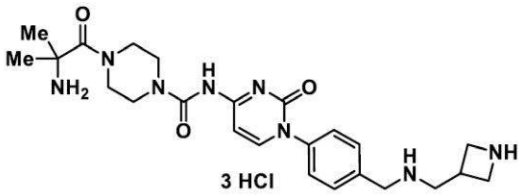
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－（アミノメチル）アゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（アゼチジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　８．３５（ｄ，１Ｈ），７．７７（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．６８（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｄ，１Ｈ），４．５６（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．０６－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｍ，８Ｈ），３．３８－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．２８（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４８３．３．

【０４２０】
化合物１３４
【化２０６】

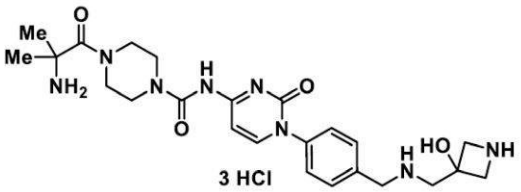


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－（２－アミノエチル）アゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－（アゼチジン－３－イル）エチル）カルバメート塩酸塩から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　８．３３－８．４４　（ｍ，１Ｈ），　７．７７　（ｍ，　２Ｈ），　７．５９－７．７０　（ｍ，　２Ｈ），　６．８０－６．９０　（ｍ，　１Ｈ），　４．５２　（ｍ，　２Ｈ），　４．２８－４．３６　（ｍ，　１Ｈ），　４．１８－４．２７　（ｍ，　１Ｈ），　４．０５－４．１５　（ｍ，１Ｈ），　３．９３－４．０２　（ｍ，　１Ｈ），　３．７８　（ｍ，　８Ｈ），　２．９５－３．０８　（ｍ，　１Ｈ），　２．８４－２．９５　（ｍ，　２Ｈ），　２．１０－２．１８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０３－２．１０　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　（ｓ，６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４９７．３．
【０４２１】
化合物３７４
【化２０７】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（アゼチジン－３－イルメチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル３－（アミノメチル）アゼチジン－１－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．７９　（ｄ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　７．４０　（ｄ，　２Ｈ），　６．７１　（ｄ，　１Ｈ），　４．２０　（ｓ，　２Ｈ），　４．０７－４．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．８７－３．９６　（ｍ，　２Ｈ），　３．５０－３．７２　（ｍ，　８Ｈ），　３．３４　（ｄ，　２Ｈ），３．２２－３．３１　（ｍ，　１Ｈ），　１．５８　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４８３．４．
【０４２２】
化合物３７６

【化２０８】



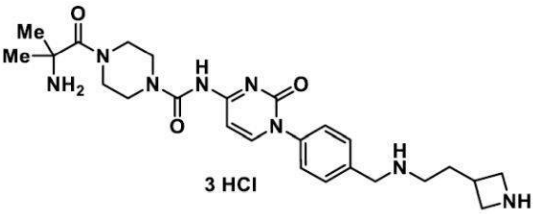
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（３－ヒドロキシアゼチジン－３－イル）メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル３－（アミノメチル）－３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８０　（ｄ，　１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　２Ｈ），　７．４２　（ｄ，　２Ｈ），　６．７３　（ｄ，　１Ｈ），　４．２８　（ｓ，　２Ｈ），　４．１３　（ｄ，　２Ｈ），　４．０４　（ｄ，　２Ｈ），　３．５１－３．７２　（ｍ，　８Ｈ），　３．４２　（ｓ，　２Ｈ），　１．５９　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４９９．４．

【０４２３】

化合物３７５

【化２０９】



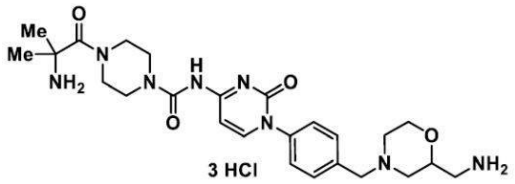
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（２－（アゼチジン－３－イル）エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル３－（２－アミノエチル）アゼチジン－１－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．７８　（ｄ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　２Ｈ），　７．３９　（ｄ，　２Ｈ），　６．７１　（ｄ，　１Ｈ），　４．１８　（ｓ，　２Ｈ），　４．００　－　４．０９　（ｍ，　２Ｈ），　３．７０　－　３．７９　（ｍ，　２Ｈ），　３．５０　－　３．７０　（ｍ，　８Ｈ），　２．８３　－　２．９６　（ｍ，　３Ｈ），　１．９１　－　２．００　（ｍ，　２Ｈ），　１．５８　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４９７．３．

【０４２４】

化合物１３５

【化２１０】



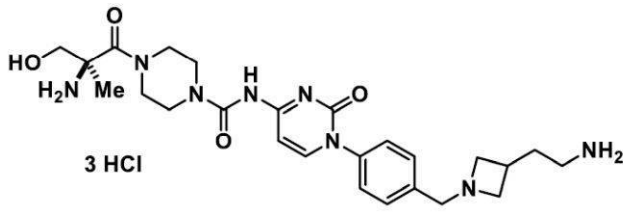
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（２－（アミノメチル）モルホリノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（モルホリン－２－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　８．３２－８．４１　（ｍ，　１Ｈ），　７．８７　（ｄ，　２Ｈ），　７．６８　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２－６．８９　（ｍ，　１Ｈ），　４．４６－４．５９　（ｍ，　２Ｈ），　４．１５－４．２６　（ｍ，　２Ｈ），　３．９７－４．０７　（ｍ，　１Ｈ），　３．６９－３．８６　（ｍ，　８Ｈ），　３．４４－３．５８　（ｍ，　２Ｈ），　３．２６－３．３６　（ｍ，　１Ｈ），　３．１６－３．２５　（ｍ，　１Ｈ），　３．０５－３．１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．９５－３．０４　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１３．３．

【０４２５】

化合物１３６

【化２１１】



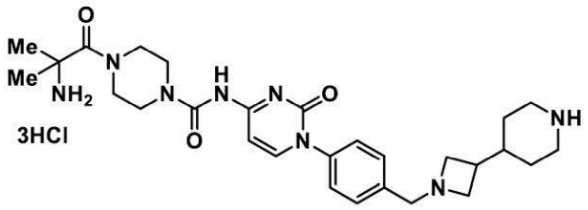
（Ｓ）－４－（２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－（２－アミノエチル）アゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－（アゼチジン－３－イル）エチル）カルバメート塩酸塩から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．４４　（ｄ，　１Ｈ），　７．３３　（ｄ，　２Ｈ），　７．２２　（ｄ，　２Ｈ），　６．２８　（ｄ，　１Ｈ），　３．４５－３．７６　（ｍ，　１１Ｈ），　３．４１　（ｄ，　１Ｈ），　３．２８　（ｄｄ，　１Ｈ），　３．１４－３．２４　（ｍ，　２Ｈ），　３．０２－３．１１　（ｍ，　１Ｈ），　２．７０　（ｄｄ，　１Ｈ），　２．４８－２．５４　（ｍ，　１Ｈ），　２．２９－２．４０　（ｍ，　１Ｈ），　１．９８－２．０８　（ｍ，　１Ｈ），　１．４３－１．５４　（ｍ，　１Ｈ），　１．２２　（ｓ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１３．３．

【０４２６】

化合物３７７

【化２１２】



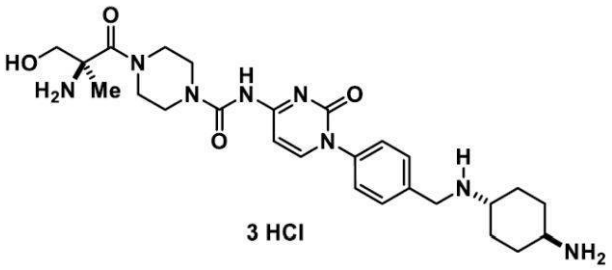
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（２－オキソ－１－（４－（（３－（ピペリジン－４－イル）アゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル４－（アゼチジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．２３ （ｄ， １Ｈ），７．６７ （ｄ， ２Ｈ），７．６０ （ｄ， ２Ｈ），６．８２ （ｄ， １Ｈ），４．４６ （ｓ， ２Ｈ），４．２９－４．４３ （ｍ， ２Ｈ），４．４２－４．０４ （ｍ， ２Ｈ），３．８３－３．７６ （ｍ， ８Ｈ），３．４５ （ｄ， ２Ｈ），３．０１ （ｔ， ２Ｈ），２．８３－２．７５ （ｍ， １Ｈ），２．０４－１．８４ （ｍ， ３Ｈ），１．７４ （ｓ， ６Ｈ），１．３９－１．２８ （ｍ， ２Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５３７．３．

【０４２７】

化合物２８８

【化２１３】



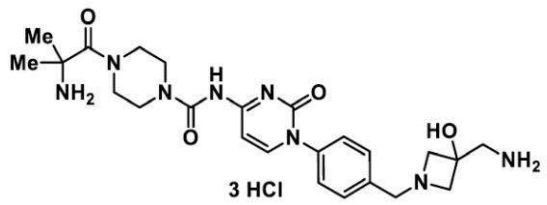
４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバメートを使用して調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９４ （ｄ， １Ｈ），７．６３ （ｄ， ２Ｈ），７．５１ （ｄ， ２Ｈ），６．８３ （ｄ， １Ｈ），４．３４ （ｓ， ２Ｈ），４．１４ （ｄ， １Ｈ），３．８７ （ｄ， １Ｈ），３．７６－３．６９ （ｍ， ８Ｈ），３．３２－３．２１ （ｍ， ２Ｈ），２．３２ （ｄ， ２Ｈ），２．１９ （ｄ， ２Ｈ），１．６６ （ｓ， ３Ｈ），１．６２－１．４８ （ｍ， ４Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２７．３．

【０４２８】

化合物１３７

【化２１４】



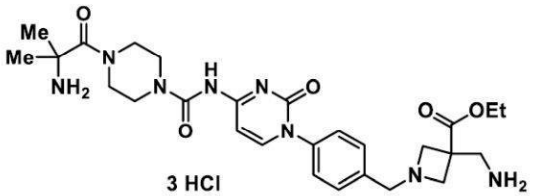
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－（アミノメチル）－３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（３－ヒドロキシアゼチジン－３－イル）メチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．７８ （ｄ， １Ｈ），７．４７－７．５６ （ｍ， ２Ｈ），７．４２ （ｄ， ２Ｈ），６．７１ （ｄ，１Ｈ），４．３６－４．５１ （ｍ， ２Ｈ），４．２４－４．３３ （ｍ， ２Ｈ），４．０１－４．２０ （ｍ， ２Ｈ），３．５１－３．７２ （ｍ， ８Ｈ），３．２９ （ｓ， ２Ｈ），１．５９ （ｓ， ６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ４９９．３．

【０４２９】

化合物２０１

【化２１５】



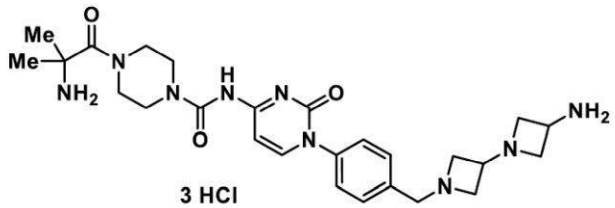
エチル１－（４－（４－（４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）－３－（アミノメチル）アゼチジン－３－カルボキシレート塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びエチル３－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）アゼチジン－３－カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ７．６９ （ｄ， １Ｈ），７．４５ （ｄ， ２Ｈ），７．３８ （ｄ， ２Ｈ），６．５２－６．７２ （ｍ， １Ｈ），４．２１ （ｑ， ２Ｈ），３．６１－３．８８ （ｍ， １２Ｈ），３．５０ （ｄ， ２Ｈ），３．１１ （ｓ，２Ｈ），１．４２ （ｓ， ６Ｈ），１．２９ （ｔ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５５．３．

【０４３０】

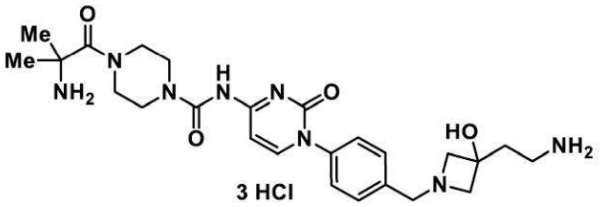
化合物３８０

【化２１６】



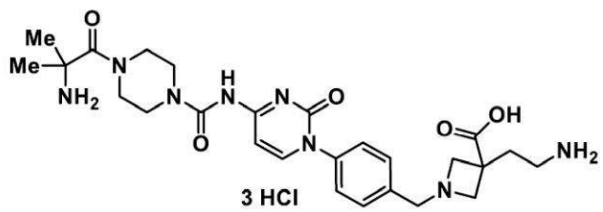
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－アミノ－［１，３’－ビアゼチジン］－１’－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル［１，３’－ビアゼチジン］－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ７．６０ （ｄ， １Ｈ）， ７．２９ （ｄ， ２Ｈ）， ７．２４ （ｄ， ２Ｈ）， ６．５４ （ｄ， １Ｈ）， ３．４６－３．７３ （ｍ， １０Ｈ）， ３．３４－３．４４ （ｍ， ３Ｈ）， ３．２１－３．３３ （ｍ， ３Ｈ）， ２．９３ （ｔ， ２Ｈ）， ２．６９－２．８０ （ｍ， ２Ｈ）， １．３２ （ｓ， ６Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２４．２．

【０４３１】
化合物２０５
【化２１７】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－（２－アミノエチル）－３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及び２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（２－（３－ヒドロキシアゼチジン－３－イル）エチル）アセトアミドトリフルオロ酢酸塩から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ７．８１ （ｄ， １Ｈ）， ７．４６－７．５４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４１ （ｄ， ２Ｈ）， ６．７０ （ｄ， １Ｈ）， ４．３３－４．４６ （ｍ， ２Ｈ）， ４．１３－４．２１ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９５－４．１０ （ｍ， ２Ｈ）， ３．４８－３．７４ （ｍ， ８Ｈ）， ２．９０－３．０３ （ｍ， ２Ｈ）， ２．０４－２．１４ （ｍ， ２Ｈ）， １．５８ （ｓ， ６Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１３．３．

【０４３２】
化合物３６９
【化２１８】



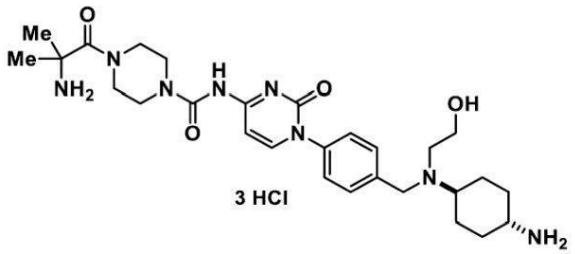
１－（４－（４－（４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）－３－（２－アミノエチル）アゼチジン－３－カルボン酸塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペ

ラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）アゼチジン－３－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　７．７１－７．８６　（ｍ，　１Ｈ），　７．６１－７．７０　（ｍ，　２Ｈ），　７．４８－７．５９　（ｍ，　２Ｈ），　５．７８－５．８４　（ｍ，　１Ｈ），　４．３８－４．５９　（ｍ，　４Ｈ），　４．１７－４．３４　（ｍ，　２Ｈ），　３．５８－３．８６　（ｍ，　７Ｈ），　３．４１－３．５１　（ｍ，　１Ｈ），　２．８８－３．０２　（ｍ，　２Ｈ），　２．３２－２．４８　（ｍ，　２Ｈ），　１．６９　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４１．４．

【０４３３】

化合物１３２

【化２１９】



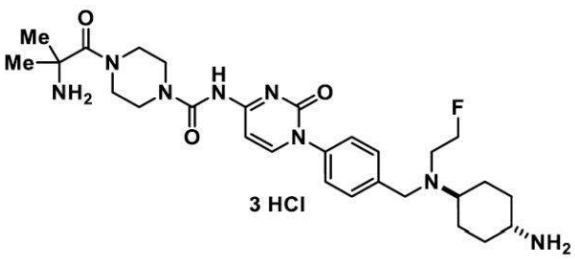
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８５　（ｄ，　１Ｈ），　７．６０　（ｄ，　２Ｈ），　７．４５　（ｄ，　２Ｈ），　６．７３　（ｄ，　１Ｈ），　４．３６－４．４８　（ｍ，　２Ｈ），　３．５４－３．８１　（ｍ，　１０Ｈ），　３．３２－３．４４　（ｍ，　２Ｈ），　３．０６－３．２０　（ｍ，　２Ｈ），　２．０２－２．２８　（ｍ，　４Ｈ），　１．６７－１．８２　（ｍ，　２Ｈ），　１．６０　（ｓ，　６Ｈ），　１．３５－１．５１　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５５．３．

【０４３４】

化合物１３８

【化２２０】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（２－フルオロエチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

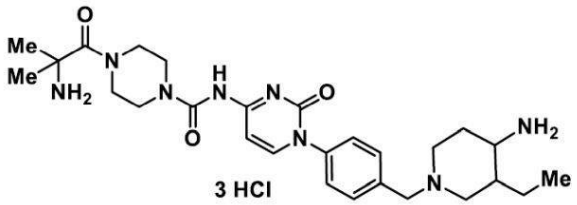
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル

フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（２－フルオロエチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８３－７．９２　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５－７．６６　（ｍ，　２Ｈ），　７．４１－７．５３　（ｍ，　２Ｈ），　６．６９－６．７７　（ｍ，　１Ｈ），　４．３５－４．５４　（ｍ，　２Ｈ），　３．４９－３．８０　（ｍ，　１０Ｈ），　３．３６－３．４８　（ｍ，　２Ｈ），　３．０９－３．２８　（ｍ，　２Ｈ），　２．０５－２．２８　（ｍ，４Ｈ），　１．６８－１．８５　（ｍ，　２Ｈ），　１．６１　（ｓ，　６Ｈ），　１．３６－１．５２　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５７．２．

【０４３５】

化合物３１９

【化２２１】



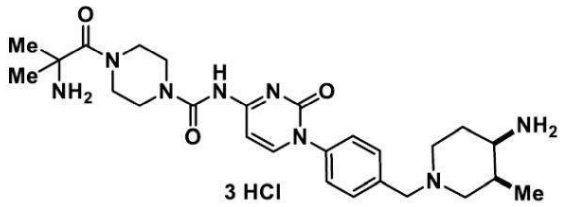
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－３－エチルピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（３－エチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．７８　（ｄ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　２Ｈ），　７．４３　（ｄ，　２Ｈ），　６．７３　（ｄ，　１Ｈ），　４．３６－４．２８　（ｍ，　２Ｈ），　３．６１－３．５８　（ｍ，　６Ｈ），　３．０８－３．０４　（ｍ，　２Ｈ），　２．９２－２．８６　（ｍ，　１Ｈ），　２．２０－２．０４　（ｍ，　３Ｈ），　１．５９　（ｓ，　６Ｈ），　１．３９　（ｍ，　１Ｈ）　１．２８　（ｓ，　２Ｈ），　０．８４－０．７２　（ｍ，　４Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．４．

【０４３６】

化合物２９７

【化２２２】



ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

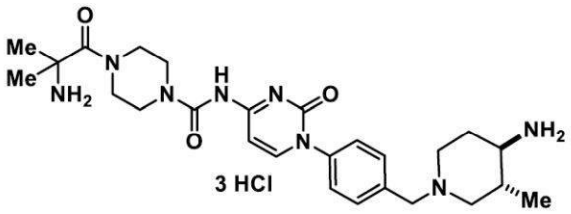
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｃ

ｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（３－メチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．７８ （ｄ， １Ｈ）， ７．５２ （ｓ， ２Ｈ）， ７．４１ （ｄ， ２Ｈ）， ６．６９ （ｄ， １Ｈ）， ４．３３－４．２２ （ｍ， ２Ｈ）， ３．６１－３．４８ （ｍ， １１Ｈ）， ３．３１ （ｔ， ２Ｈ）， ３．２０ （ｄ， １Ｈ）， ３．０２ （ｄ， １Ｈ）， ２．８５ （ｔ， １Ｈ）， ２．４４ （ｂｓ， １Ｈ） ２．１１ （ｓ， １Ｈ）， １．９９ （ｓ， １Ｈ）， １．５６ （ｓ， ６Ｈ）， ２．８５ （ｔ， １Ｈ）， ０．９８ （ｄ， ２Ｈ） ０．９０ （ｄ， ２Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１１．３．

【０４３７】

化合物２９６

【化２２３】



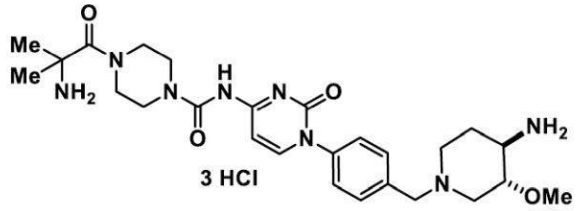
ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（３－メチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８ （ｄ， １Ｈ）， ７．５５ （ｄ， ２Ｈ）， ７．４４ （ｄ， ２Ｈ）， ６．７３ （ｄ， １Ｈ）， ４．３５－４．２６ （ｍ， ２Ｈ）， ３．６４－３．５９ （ｍ， ８Ｈ）， ３．５ （ｄ， １Ｈ）， ３．４０ （ｄ， １Ｈ）， ３．２４－２．９８ （ｍ， ３Ｈ）， ２．８１ （ｔ， １Ｈ）， ２．２２ （ｄ， １Ｈ） ２．０４－１．９８ （ｍ， ２Ｈ）， １．８６－１．６５ （ｍ， ２Ｈ） １．５５ （ｓ， ６Ｈ）， ０．９６－０．８８ （ｍ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１１．３．

【０４３８】

化合物３００

【化２２４】



ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－３－メトキシピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

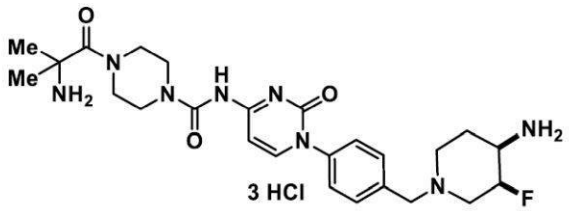
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｒａｎｓ－４－（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メトキシピペリジンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．７６ （ｄ， １Ｈ）， ７．５５ （ｄ，

２Ｈ），７．４２（ｄ，２Ｈ），６．７２（ｄ，１Ｈ），４．３５－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．４９（ｍ，１０Ｈ），３．４２－３．２９（ｍ，４Ｈ），３．０７（ｔ，１Ｈ），２．８８－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｄ，１Ｈ）１．９１－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２７．８．

【０４３９】

化合物３３６

【化２２５】



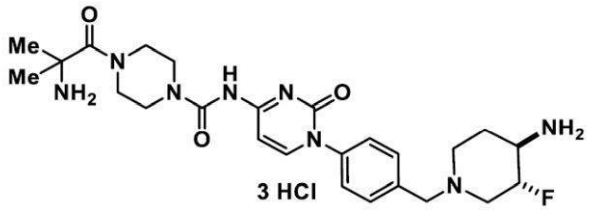
ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｃｉｓ－４－（Ｂｏｃ－アミノ）－３－フルオロピペリジンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，D_2O）δ　７．７８（ｄ，１Ｈ），７．５４（ｄ，２Ｈ），７．４２（ｄ，２Ｈ），６．７１（ｄ，１Ｈ），５．２２（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｍ，１Ｈ），４．３６（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｔ，１Ｈ），３．７１－３．５６（ｍ，８Ｈ），３．４９－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．１２（ｍ，１Ｈ）２．１４－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１５．３．

【０４４０】

化合物３４４

【化２２６】



ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

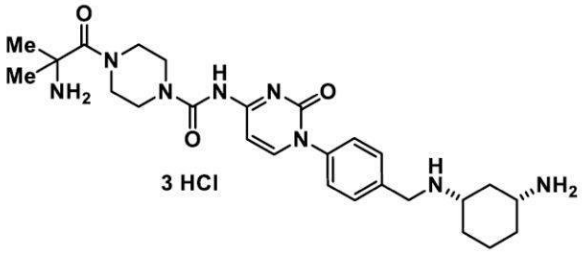
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｒａｎｓ－４－（Ｂｏｃ－アミノ）－３－フルオロピペリジンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，D_2O）δ　７．８６（ｄ，１Ｈ），７．５９（ｄ，２Ｈ），７．４７（ｄ，２Ｈ），６．７３（ｄ，１Ｈ），４．８２－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．３８（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５３（ｍ，１０Ｈ），３．２４－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．３９－３．３５（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８６（ｍ，１Ｈ）

１．６０（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［（Ｍ＋２Ｈ）／２］２５８．３．

【０４４１】

化合物３２０

【化２２７】



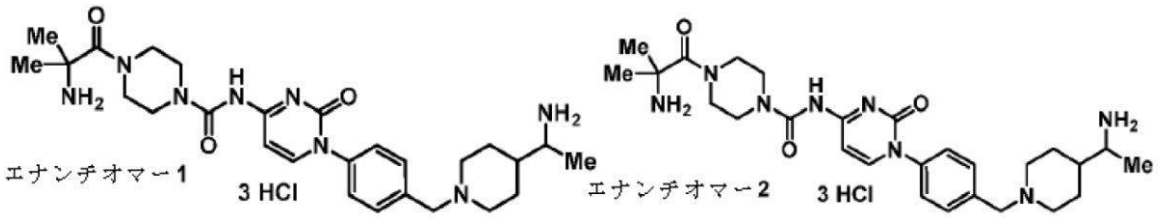
ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（３－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノシクロヘキシル）カルバメートから調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ７．８３（ｄ，１Ｈ），７．５２（ｄ，２Ｈ），７．４０（ｄ，２Ｈ），６．７２（ｄ，１Ｈ），５．７５－５．５５（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．５９（ｍ，８Ｈ），３．３３－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｂｓ，１Ｈ），２．０５－１．８９（ｍ，３Ｈ）１．５９（ｓ，６Ｈ），１．５２－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１１．３．

【０４４２】

化合物２９８及び２９９

【化２２８】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－（１－アミノエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメートから調製した。Ｂｏｃ脱保護の前に、これら２種のエナンチオマーをキラル分取ＨＰＬＣにより分離し、別々に最終ステップで使用した。

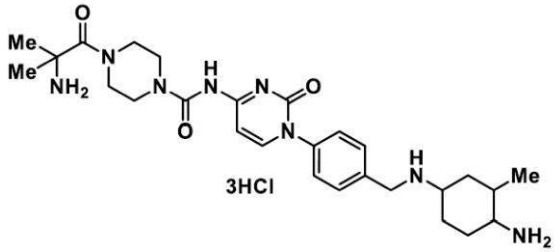
異性体１：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ７．７６（ｔ，１Ｈ），７．５２（ｔ，２Ｈ），７．４２（ｔ，２Ｈ），６．７１（ｔ，１Ｈ），４．２５（ｄ，２Ｈ），３．６１－３．５６（ｍ，９Ｈ），３．５（ｄ，４Ｈ），３．１６－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｂｓ，２Ｈ），１．８９（ｂｓ，２Ｈ），１．８１（ｓ，１Ｈ）１．２８（ｓ，２Ｈ

），１．５５（ｄ，５Ｈ）１．４３（ｓ，２Ｈ），１．１５－１．０８（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．３．
異性体２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，D_2O）δ ７．８０（ｄ，１Ｈ），７．５２（ｓ，２Ｈ），７．４０（ｄ，２Ｈ），６．６９（ｄ，１Ｈ），４．２４（ｓ，３Ｈ），４．１２－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．４８（ｍ，５Ｈ），３．１３（ｂｓ，２Ｈ），２．９２（ｂｓ，３Ｈ），１．７９－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．５６（ｓ，６Ｈ）１．１２（ｓ，８Ｈ），０．７１（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．５．

【０４４３】

化合物３３５

【化２２９】



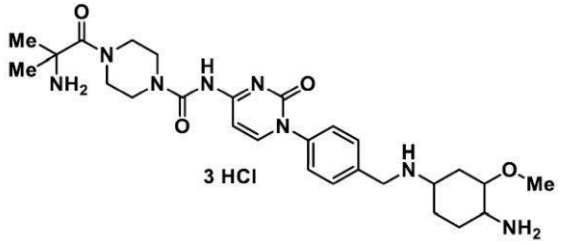
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノ－３－メチルシクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノ－２－メチルシクロヘキシル）カルバメート（ＷＯ２０１２１０１０６２Ａ１に従って調製したもの）から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，D_2O）ジアステレオマー混合物 δ ７．８３（ｄ，１Ｈ），７．５５（ｄ，２Ｈ），７．４４（ｄ，２Ｈ），６．７６（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），３．６７－３．５６（ｍ，８Ｈ），３．２８（ｂｓ，１Ｈ），２．８７（ｂｓ，１Ｈ），２．２６－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．７６（ｂｓ，１Ｈ），１．６３（ｓ，６Ｈ），１．５３－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｄ，１Ｈ），１．１９（ｄ，１Ｈ），１．１０（ｄ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．３．

【０４４４】

化合物３３９

【化２３０】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノ－３－メトキシシクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

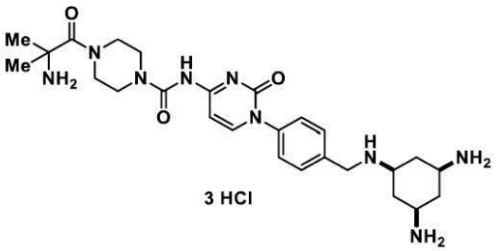
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔ

ｅｒｔ－ブチル（４－アミノ－２－メトキシシクロヘキシル）カルバメート（ＷＯ２０１２１０１０６２Ａ１に従って調製したもの）から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　ジアステレオマー混合物　δ　７．８４　（ｄ，　１Ｈ），　７．５４　（ｄ，　２Ｈ），　７．４１　（ｄ，　２Ｈ），　６．７１　（ｄ，　１Ｈ），　４．２６　（ｓ，　２Ｈ），　３．６３－３．５０　（ｍ，　８Ｈ），　３．３４　（ｂｒ　ｓ，　２Ｈ），　３．２９　（ｓ，　３Ｈ），　２．２７　（ｄ，　１Ｈ），　２．１０－１．９５　（ｍ，　３Ｈ），　１．７９－１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．５８　（ｓ，　６Ｈ），　１．５１－１．４６　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４１．５．

【０４４５】

化合物３２１

【化２３１】



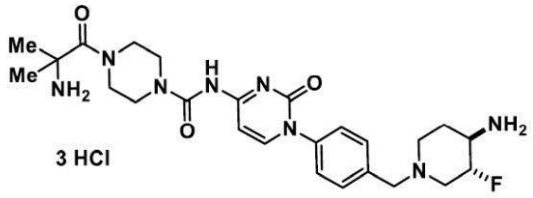
ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（３，５－ジアミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｃｉｓ－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５－アミノシクロヘキサン－１，３－ジイル）ジカルバメート（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００４，　１２６，　４５４３に従って調製したもの）から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物　δ　７．８３　（ｄ，　１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　２Ｈ），　７．４２　（ｄ，　２Ｈ），　６．７３　（ｄ，　１Ｈ），　４．３１　（ｓ，　２Ｈ），　３．６４－３．５１　（ｍ，　８Ｈ），　３．４９－３．４６　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２－３．３３　（ｍ，　２Ｈ），　３．２７　（ｍ，　１Ｈ），　２．５１　（ｄ，　２Ｈ），　２．３８　（ｄ，　１Ｈ），　１．６５－１．５２　（ｍ，　９Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２６．６．

【０４４６】

化合物２０８

【化２３２】



ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

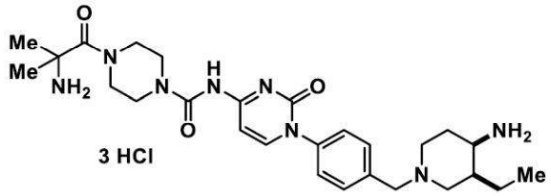
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）カルバメートから調製し、標題化合物を塩酸塩として得た（８．８ｍｇ、５６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４

００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ７．８６（ｄ，１Ｈ），７．６６（ｄ，２Ｈ），７．５３（ｄ，２Ｈ），６．８２（ｄ，１Ｈ），５．０６－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄ，１Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），３．９４－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．５７（ｍ，１０Ｈ），３．３９－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１５．５．

【０４４７】

化合物２１２

【化２３３】



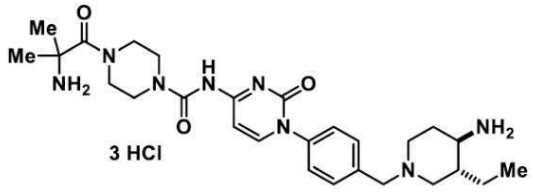
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｃｉｓ）－４－アミノ－３－エチルピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（３－エチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。これら２種の異性体をセミ分取ＨＰＬＣにより、Ｇｅｍｉｎｉ　５μｍ　Ｃ１８　１１０Ａ　ＡＸＩＡ（１００ｘ３０ｍｍ）カラムにて、移動相Ａ：１０ｍＭの重炭酸アンモニウム水溶液をアンモニアでｐＨ１０に調整したもの／Ｂ：ＣＨ$_3$ＣＮ、流量：４０ｍＬ／分、ラン時間＝１５．０分、勾配：ｔ＝０分１０％Ｂ、ｔ＝１０分６０％Ｂ、ｔ＝１０．５分１００％Ｂ、ｔ＝１４．５分１００％Ｂ、ｔ＝１５分１０％Ｂを使用して分離した。構造帰属は、遊離塩基で行った。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ，４００ＭＨｚ）δ７．９０（ｄ，１Ｈ），７．６６（ｄ，２Ｈ），７．５３（ｄ，２Ｈ），６．８１（ｄ，１Ｈ），４．５１－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．４３（ｍ，１１Ｈ），３．２６－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．００（ｍ，３Ｈ），１．６８（ｓ，６Ｈ），１．５４－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．００－０．７２（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．６．

【０４４８】

化合物２１３

【化２３４】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノ－３－エチルピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

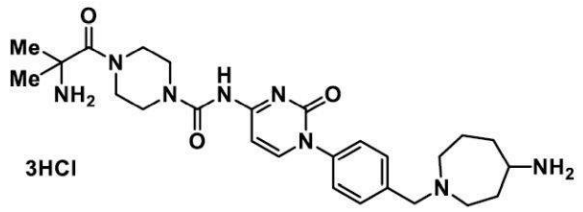
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（３－エチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。これら２種の異性体をセミ分取ＨＰＬＣにより、Ｇｅｍｉｎｉ　５μｍ　Ｃ１８　１１０Ａ　Ａ

ＸＩＡ（１００ｘ３０ｍｍ）カラムにて、移動相Ａ：１０ｍＭの重炭酸アンモニウム水溶液をアンモニアでｐＨ１０に調整したもの／Ｂ：ＣＨ３ＣＮ、流量：４０ｍＬ／分、ラン時間＝１５．０分、勾配：ｔ＝０分１０％Ｂ、ｔ＝１０分６０％Ｂ、ｔ＝１０．５分１００％Ｂ、ｔ＝１４．５分１００％Ｂ、ｔ＝１５分１０％Ｂを使用して分離した。構造帰属は、遊離塩基で行った。^{1}Ｈ ＮＭＲ （Ｄ２Ｏ，４００ ＭＨｚ） δ ７．８４（ｄ，１Ｈ），７．６４（ｄ，２Ｈ），７．５２（ｄ，２Ｈ），６．８４－６．７８（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｄ，１Ｈ），４．３８（ｄ，１Ｈ），３．８０－３．５４（ｍ，１０Ｈ），３．３８－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｔ，１Ｈ），２．３８－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｓ，７Ｈ），１．４３－１．２９（ｍ，１Ｈ），０．８６（ｔ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．６．

【０４４９】

化合物３６５

【化２３５】



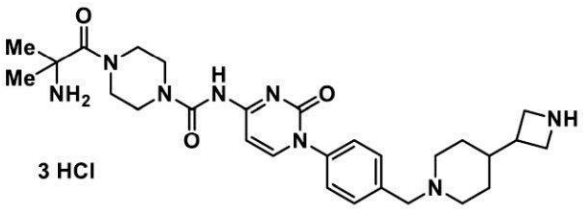
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノアゼパン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ ５１１．３．

【０４５０】

化合物３７０

【化２３６】



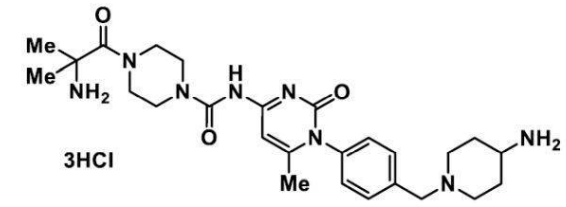
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－（アゼチジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル３－（ピペリジン－４－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートから調製した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］ ５３７．４．

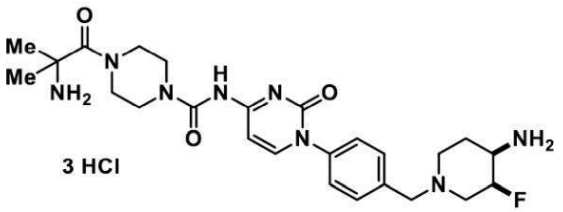
【０４５１】

化合物２９２

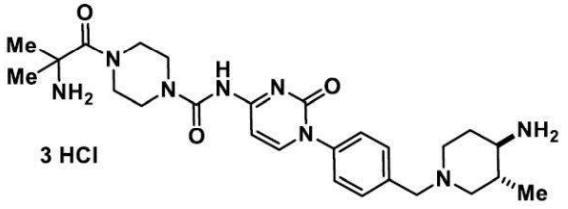
【化２３７】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－６－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．３．
【０４５２】
化合物２０９
【化２３８】



ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（ｃｉｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８３　（ｄ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　２Ｈ），　７．５３　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），　５．２７　（ｄ，　１Ｈ），　４．５３－４．３８　（ｍ，　２Ｈ），　４．０２－３．８８　（ｍ，　１Ｈ），　３．８５－３．５７　（ｍ，　１０Ｈ），　３．５５－３．１８　（ｍ，　２Ｈ），　２．３２－２．１６　（ｍ，　２Ｈ），　１．６８　（ｓ，　６Ｈ）．ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１５．５．
【０４５３】
化合物２１０
【化２３９】



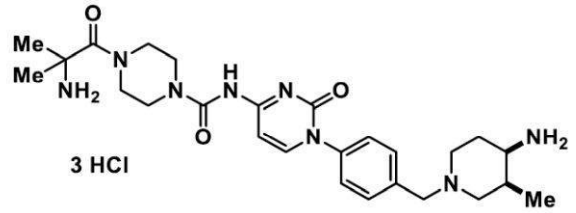
ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔ

ｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８８ （ｄ， １Ｈ）， ７．６４ （ｄ， ２Ｈ）， ７．５２ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８１ （ｄ， １Ｈ）， ４．４２ （ｄ，１Ｈ）， ４．３７ （ｄ， １Ｈ）， ３．８１－３．５８ （ｍ， ９Ｈ）， ３．５７－３．４４ （ｍ， １Ｈ）， ３．２７－３．０７ （ｍ， ２Ｈ）， ２．９０ （ｔ， １Ｈ）， ２．３６－２．２５ （ｍ， １Ｈ）， ２．１４－２．０１ （ｍ， １Ｈ）， １．９８－１．８２ （ｍ， １Ｈ）， １．６８ （ｓ， ６Ｈ）， １．０４ （ｄ， ３Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１１．５．

【０４５４】

化合物２１１

【化２４０】



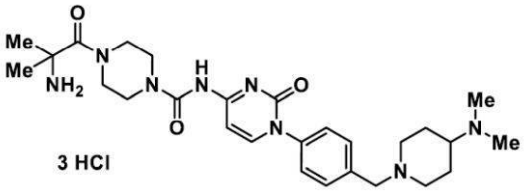
ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド（ラセミ化合物）塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（ｃｉｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８５ （ｄ， １Ｈ）， ７．６４ （ｄ， ２Ｈ）， ７．５２ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８２ （ｄ，１Ｈ）， ４．４９－４．３０ （ｍ， ２Ｈ）， ３．８１－３．５４ （ｍ， １０Ｈ）， ３．４８－３．３７ （ｍ， １Ｈ）， ３．３５－２．９０ （ｍ， ２Ｈ）， ２．６３－２．３２ （ｍ， １Ｈ）， ２．２９－２．０５ （ｍ， ２Ｈ）， １．６８ （ｓ， ６Ｈ）， １．１３－０．９８ （ｍ， ３Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１１．５．

【０４５５】

化合物２１４

【化２４１】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

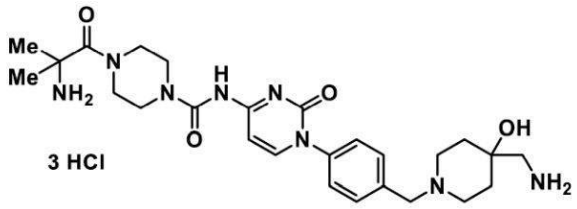
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びＮ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８９ （ｄ， １Ｈ）， ７．６５ （ｄ， ２Ｈ）， ７．５３ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８１ （ｄ， １Ｈ）， ４．４１ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８１－３．５０ （ｍ， １１Ｈ）， ３．１７ （ｂｒ． ｓ．， ２Ｈ）， ２．８６ （

ｓ，６Ｈ），２．３６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．０５－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．３．

【０４５６】

化合物２１５

【化２４２】



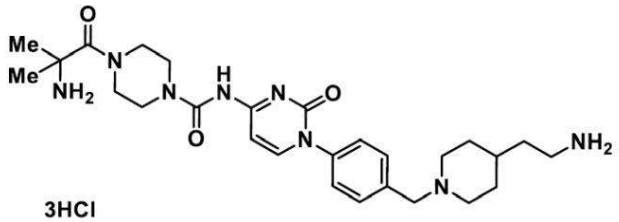
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－（アミノメチル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）メチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，D_2O）δ ７．８６（ｄ，１Ｈ），７．６４（ｄ，２Ｈ），７．５２（ｄ，２Ｈ），６．８１（ｄ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），３．８０－３．６１（ｍ，８Ｈ），３．５１－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，２Ｈ），２．００－１．７８（ｍ，４Ｈ），１．６８（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２７．４．

【０４５７】

化合物２１８

【化２４３】



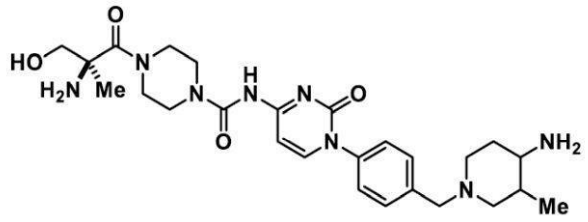
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－（２－アミノエチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，D_2O）δ ７．８４（ｄ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｄ，１Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），３．８１－３．６０（ｍ，８Ｈ），３．５６－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９３（ｍ，４Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．５４（ｍ，９Ｈ），１．４９－１．３２（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．４．

【０４５８】

化合物２２３

【化２４４】

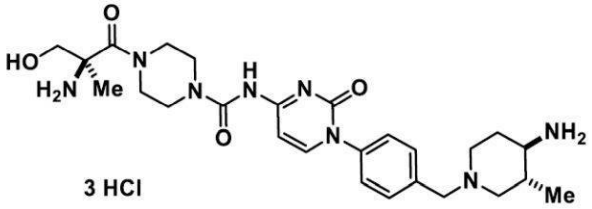


４－［（２Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル］－Ｎ－（１－｛４－［（４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３－メチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８０　（ｄ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　２Ｈ），　７．４４　（ｄ，　２Ｈ），　６．７３　（ｄ，　１Ｈ），　４．３９－４．２１　（ｍ，　２Ｈ），　４．０２　（ｄ，　１Ｈ），　３．７７　（ｄ，　１Ｈ），　３．７３－２．８１　（ｍ，　１３Ｈ），　２．５６－２．２４　（ｍ，　１Ｈ），　２．２２－１．９２　（ｍ，　２Ｈ），　１．５５　（ｓ，　３Ｈ），　１．０９－０．８７　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２７．５．

【０４５９】

化合物２２４

【化２４５】

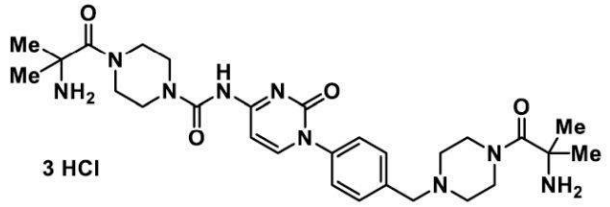


ｔｒａｎｓ－４－［（２Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル］－Ｎ－（１－｛４－［（４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８６　（ｄ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　４．４６－４．３０　（ｍ，　２Ｈ），　４．１８－３．８１　（ｍ，　２Ｈ），　３．８０－３．５８　（ｍ，　８Ｈ），　３．６９－３．５７　（ｍ，　１Ｈ），　３．５７－３．３８　（ｍ，　１Ｈ），　３．２４－３．０３　（ｍ，　２Ｈ），　２．８９　（ｔ，　１Ｈ），　２．３０　（ｄ，　１Ｈ），　２．０９　（ｂｒ．　ｓ．，　１Ｈ），　１．９０　（ｑ，　１Ｈ），　１．６３　（ｓ，　３Ｈ），　１．１６－０．８３　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２７．５．

【０４６０】

化合物２２５

【化２４６】



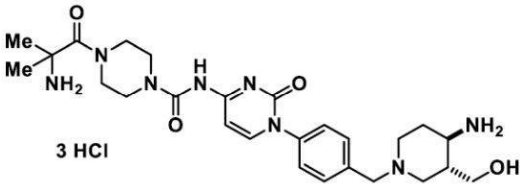
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８４　（ｄ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　２Ｈ），　７．５３　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），　４．４３　（ｓ，　２Ｈ），　３．８５－３．２６　（ｍ，　１６Ｈ），　１．６８　（ｓ，　６Ｈ），　１．６６　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５６８．５．

【０４６１】

化合物２２７

【化２４７】



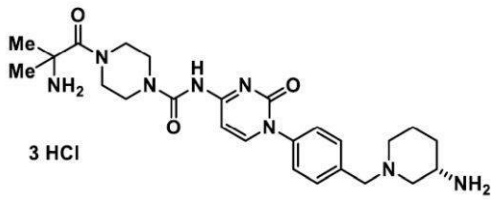
ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－アミノ－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド（ラセミ化合物）塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．９７　（ｄ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　６．８５　（ｄ，　１Ｈ），　４．５３　（ｓ，　２Ｈ），　３．９０－３．５８　（ｍ，　１３Ｈ），　３．２９－３．０８　（ｍ，　２Ｈ），　２．０９　（ｄ，　２Ｈ），　１．８０－１．５３　（ｍ，　７Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２７．６．

【０４６２】

化合物２３７

【化２４８】



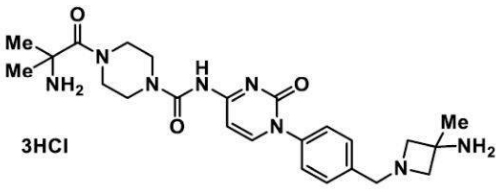
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［（３Ｓ）－３－アミノピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－ピペリジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８４　（ｄ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　２Ｈ），　７．５３　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），　４．４７　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７－３．６２　（ｍ，　９Ｈ），　３．６２－３．４９　（ｍ，　２Ｈ），　３．２０－２．９２　（ｍ，　２Ｈ），　２．２５－２．１５　（ｍ，　１Ｈ），　２．１３－２．０４　（ｍ，　１Ｈ），　１．８７－１．７２　（ｍ，　１Ｈ），　１．７１－１．５６　（ｍ，　７Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４９７．４．

【０４６３】

化合物２３８

【化２４９】



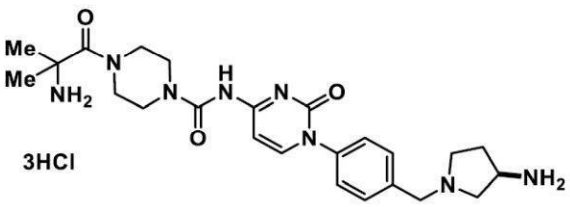
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－アミノ－３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（３－メチルアゼチジン－３－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８３　（ｄ，　１Ｈ），　７．６２－７．５７　（ｍ，　２Ｈ），　７．５４－７．４８　（ｍ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　４．５７－４．５０　（ｍ，　４Ｈ），　４．３２－４．２５　（ｍ，　２Ｈ），　３．７６－３．６２　（ｍ，　８Ｈ），　１．７１　（ｓ，　３Ｈ），　１．６８　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４８３．４．

【０４６４】

化合物２３９

【化２５０】

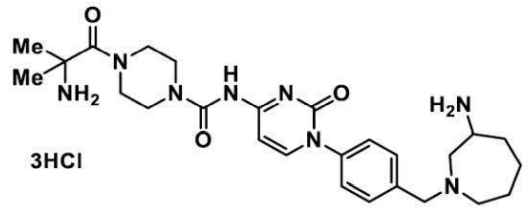


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［（３Ｒ）－３－アミノピロリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピロリジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８５　（ｄ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄ，　２Ｈ），　７．５２　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　４．５３　（ｓ，　２Ｈ），　４．２７－４．１２　（ｍ，　１Ｈ），　４．００－３．４０　（ｍ，　１２Ｈ），　２．６９－２．５２　（ｍ，　１Ｈ），　２．３０－２．１２　（ｍ，　１Ｈ），　１．６７　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４８３．４．

【０４６５】

化合物２４０

【化２５１】

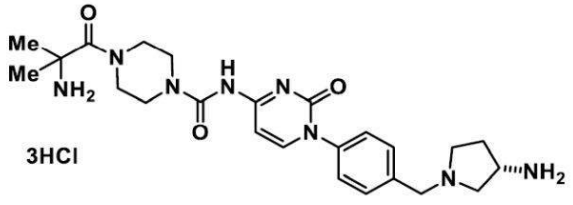


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－｛４－［（３－アミノアゼパン－１－イル）メチル］フェニル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８３　（ｄ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄ，　２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８０　（ｄ，　１Ｈ），　４．５０　（ｄ，　２Ｈ），　４．４３　（ｄ，　２Ｈ），　３．８５－３．２５　（ｍ，　１１Ｈ），　２．２６－２．０８　（ｍ，　１Ｈ），　１．９６－１．６０　（ｍ，　１１Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．４．

【０４６６】

化合物２４１

【化２５２】



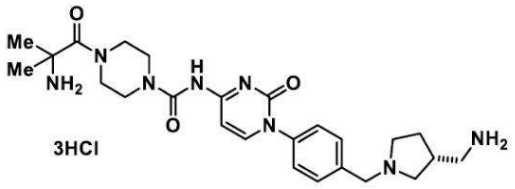
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－ピロリジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ

（D_2O，４００ＭＨｚ）δ７．８５（ｄ，１Ｈ），７．６５（ｄ，２Ｈ），７．５３（ｄ，２Ｈ），６．８２（ｄ，１Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．８２（ｍ，１１Ｈ），２．７１－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４８３．３．

【０４６７】

化合物２４２

【化２５３】



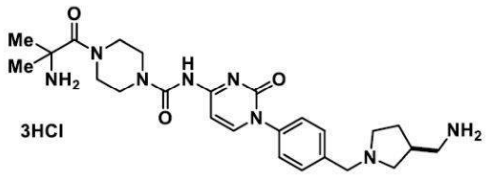
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［（３Ｒ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．８５（ｄ，１Ｈ），７．６４（ｄ，２Ｈ），７．５１（ｄ，２Ｈ），６．８６－６．７９（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．４３（ｍ，２Ｈ），３．８４－２．２１（ｍ，１４Ｈ），２．０５－１．６３（ｍ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４９７．５．

【０４６８】

化合物２４３

【化２５４】



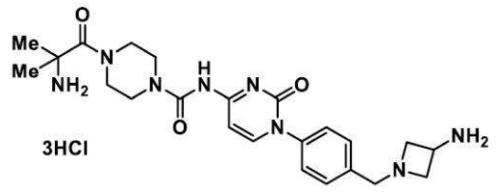
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［（３Ｓ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．８８（ｄ，１Ｈ），７．６６（ｄ，２Ｈ），７．５３（ｄ，２Ｈ），６．８３（ｄ，１Ｈ），４．５６－４．４２（ｍ，２Ｈ），３．９２－１．６４（ｍ，２３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４９７．４．

【０４６９】

化合物２４４

【化２５５】



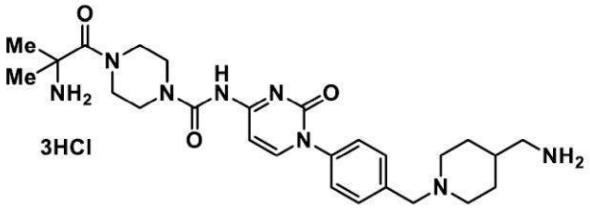
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－｛４－［（３－アミノアゼチジン－１－イル）メチル］フェニル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．９０　（ｄ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄ，　２Ｈ），　７．５２　（ｄ，　２Ｈ），　６．７９　（ｄ，　１Ｈ），　４．５９－４．４０　（ｍ，７Ｈ），　３．７９－３．６１　（ｍ，　８Ｈ），　１．６７　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４６９．３．

【０４７０】

化合物２４５

【化２５６】



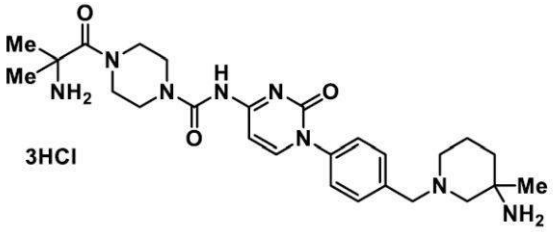
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（ピペリジン－４－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８６　（ｄ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　４．３６　（ｓ，２Ｈ），　３．８１－３．６３　（ｍ，　８Ｈ），　３．６２－３．５１　（ｍ，　２Ｈ），　３．１３－２．９９　（ｍ，　２Ｈ），　２．９２　（ｄ，　２Ｈ），　２．０９－１．９３　（ｍ，　３Ｈ），　１．６９　（ｓ，　６Ｈ），　１．５８－１．４０　（ｍ，２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．３．

【０４７１】

化合物２４６

【化２５７】



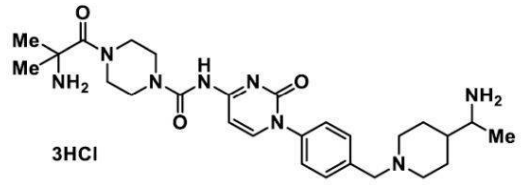
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－｛４－［（３－アミノ－３－メチルピペリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（３－メチルピペリジン－３－イル）カルバメートから調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ７．８８（ｄ，１Ｈ），７．６６（ｄ，２Ｈ），７．５４（ｄ，２Ｈ），６．８２（ｄ，１Ｈ），４．５０（ｄ，１Ｈ），４．４４（ｄ，１Ｈ），３．９５－２．９１（ｍ，１２Ｈ），２．２４－１．６１（ｍ，１０Ｈ），１．４７（ｂｒｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１１．５．

【０４７２】

化合物２４７

【化２５８】



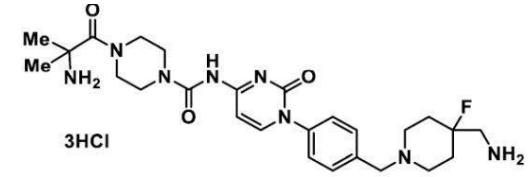
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４｛［４－（１－アミノエチル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．４．

【０４７３】

化合物２４８

【化２５９】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－（アミノメチル）－４－フルオロピペリジン－１－イル）メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

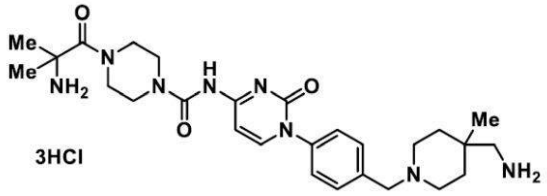
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル

フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（４－フルオロピペリジン－４－イル）メチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８６　（ｄ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄ，　２Ｈ），　７．５３　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），　４．４３　（ｓ，　２Ｈ），　３．８２－３．６２　（ｍ，　８Ｈ），　３．６１－３．５０　（ｍ，　２Ｈ），　３．４２－３．２４　（ｍ，　４Ｈ），　２．３５－２．１７　（ｍ，　２Ｈ），　２．１３－１．８６　（ｍ，　２Ｈ），　１．６９　（ｓ，　６Ｈ）．ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２９．５．

【０４７４】

化合物２４９

【化２６０】



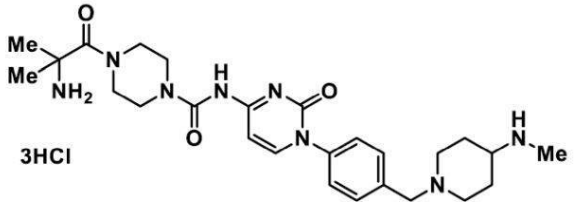
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－（アミノメチル）－４－メチルピペリジン－１－イル）メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（４－メチルピペリジン－４－イル）メチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８４　（ｄ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），　４．３９　（ｓ，　２Ｈ），　３．８４－３．５７　（ｍ，　８Ｈ），　３．５２－３．３７　（ｍ，　２Ｈ），　３．２７－２．８６　（ｍ，　４Ｈ），　１．９９－１．５５　（ｍ，　１０Ｈ），　１．２１－１．０４　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．４．

【０４７５】

化合物２５０

【化２６１】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－（メチルアミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

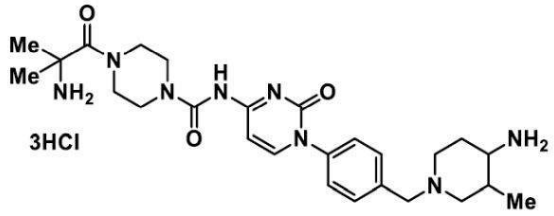
スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルメチル（ピペリジン－４－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８５　（ｄ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　２Ｈ），　７．５２　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　４．３９

（ｓ，　２Ｈ），　３．７８－３．５７　（ｍ，　１０Ｈ），　３．４９－３．３４　（ｍ，　１Ｈ），　３．２１－３．０５　（ｍ，　２Ｈ），　２．７０　（ｓ，　３Ｈ），　２．４４－２．２９　（ｍ，　２Ｈ），　１．９４－１．７６　（ｍ，　２Ｈ），　１．６８　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．７．

【０４７６】

化合物２５１

【化２６２】



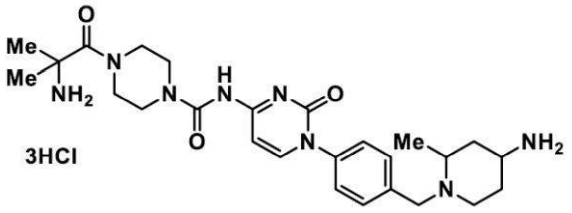
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（３－メチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}ＨＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８６　（ｄ，　１Ｈ），　７．６４　（ｄ，　２Ｈ），　７．５２　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　４．５０－４．２９　（ｍ，　２Ｈ），　３．８７－２．８２　（ｍ，　１３Ｈ），　２．６６－１．８１　（ｍ，　３Ｈ），　１．６８　（ｍ，　６Ｈ），　１．２２－０．９４　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．５．

【０４７７】

化合物２５２

【化２６３】



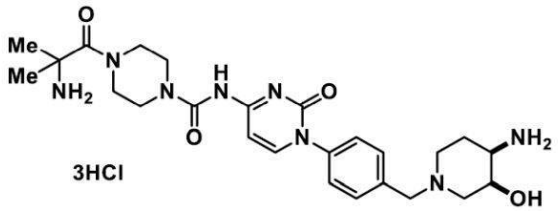
Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－２－メチルピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－メチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}ＨＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８５　（ｄ，　１Ｈ），　７．５９－７．７０　（ｍ，　２Ｈ），　７．５２　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），　４．９１－４．０７　（ｍ，　２Ｈ），　４．０２－２．９５　（ｍ，　１２Ｈ），　２．４４－１．６６　（ｍ，　１０Ｈ），　１．６３－１．４５　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．５．

【０４７８】

化合物２６７

【化２６４】



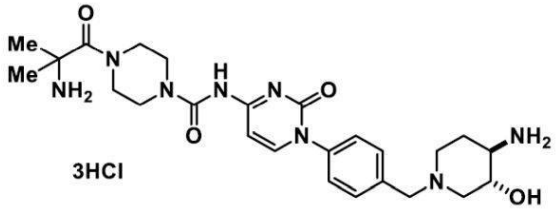
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（ｃｉｓ－４－アミノ－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（ｃｉｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ７．８３ （ｄ， １Ｈ），７．６３ （ｄ， ２Ｈ），７．５２ （ｄ， ２Ｈ），６．８２ （ｄ， １Ｈ），４．４５ （ｄ， １Ｈ），４．３７ （ｄ， １Ｈ），４．２９ （ｂｒ．ｓ．， １Ｈ），３．８３－３．４４ （ｍ， １１Ｈ），３．３４－３．０７ （ｍ， ２Ｈ），２．３２－２．１６ （ｍ， １Ｈ），２．１５－２．０６ （ｍ， １Ｈ），１．６８ （ｓ， ６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１３．４．

【０４７９】

化合物２６８

【化２６５】



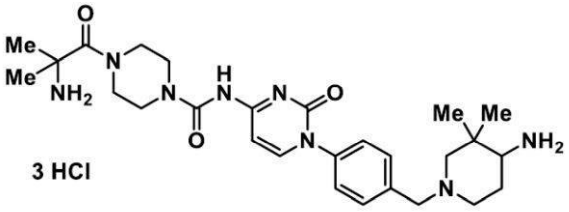
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（ｔｒａｎｓ－４－アミノ－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－３－ヒドロキシピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ７．８５ （ｄ， １Ｈ），７．６５ （ｄ， ２Ｈ），７．５３ （ｄ， ２Ｈ），６．８２ （ｄ， １Ｈ），４．４５ （ｓ， ２Ｈ），４．０１－３．８９ （ｍ， １Ｈ），３．８２－３．５６ （ｍ， １０Ｈ），３．４１－３．２８ （ｍ， １Ｈ），３．２５－３．１３ （ｍ， １Ｈ），３．０１ （ｔ， １Ｈ），２．４３－２．３０ （ｍ， １Ｈ），２．００－１．８３ （ｍ， １Ｈ），１．６９ （ｓ， ６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１３．５．

【０４８０】

化合物２５４

【化２６６】



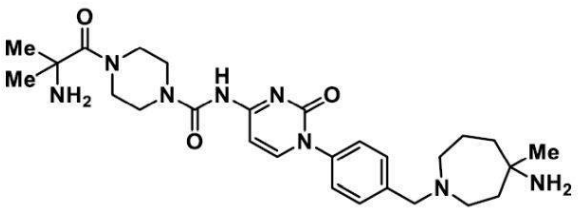
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－｛４－［（４－アミノ－３，３－ジメチルピペリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（３，３－ジメチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８５ （ｄ，１Ｈ），７．６４ （ｄ，２Ｈ），７．５２ （ｄ，２Ｈ），６．８２ （ｄ，１Ｈ），４．４５ （ｄ，１Ｈ），４．３４ （ｄ，１Ｈ），３８３－３．５７ （ｍ，９Ｈ），３．３５ （ｄｄ，１Ｈ），３．３０－３．２２ （ｍ，１Ｈ），３．２０－３．０９ （ｍ，１Ｈ），２．９８ （ｄ，１Ｈ），２．２３－２．００ （ｍ，２Ｈ），１．６８ （ｓ，６Ｈ），１．０９ （ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．５．

【０４８１】

化合物２５５

【化２６７】



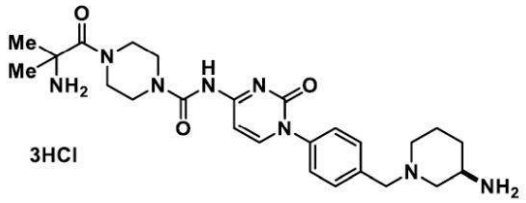
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－｛４－［（４－アミノ－４－メチルアゼパン－１－イル）メチル］フェニル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及び２－メチル－Ｎ－（４－メチルアゼパン－４－イル）プロパン－２－スルフィンアミドから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８３ （ｄ，１Ｈ），７．６３ （ｄ，２Ｈ），７．５１ （ｄ，２Ｈ），６．８１ （ｄ，１Ｈ），４．４２ （ｓ，２Ｈ），３．８９－３．００ （ｍ，１２Ｈ），２．３０－１．７５ （ｍ，６Ｈ），１．６８ （ｓ，６Ｈ），１．３８ （ｂｒ．ｓ．，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．５．

【０４８２】

化合物２３６

【化２６８】



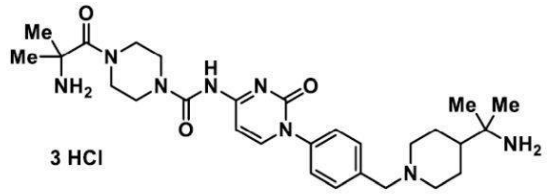
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［（３Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピペリジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８４　（ｄ，　１Ｈ），　７．６８－７．６０（ｍ，　２Ｈ），　７．５７－７．４７　（ｍ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），４．４７　（ｓ，　２Ｈ），　３．８１－３．４７　（ｍ，　１１Ｈ），　３．１９－２．９３　（ｍ，　２Ｈ），　２．２５－２．０４　（ｍ，　２Ｈ），　１．９１－１．５４（ｍ，　８Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４９７．４．

【０４８３】

化合物２５３

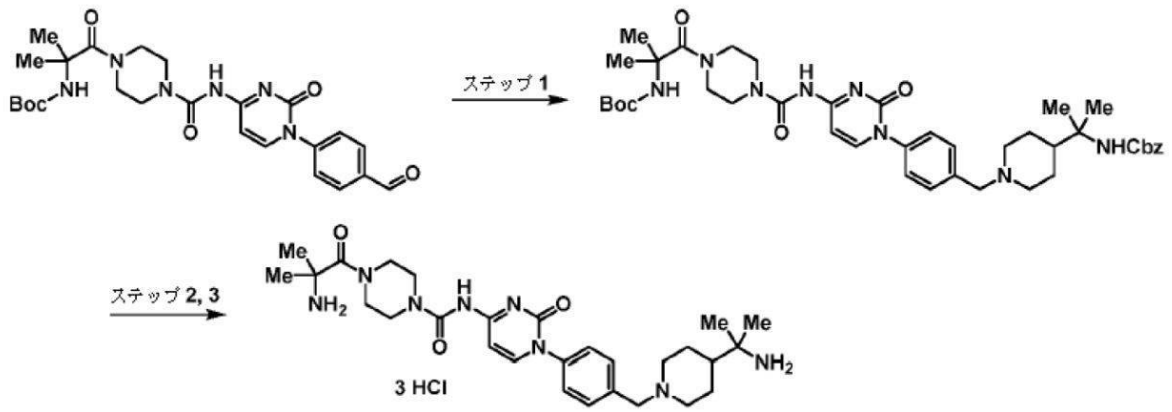
【化２６９】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－（２－アミノプロパン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２

【化２７０】



試薬：１）ベンジルＮ－［２－（ピペリジン－４－イル）プロパン－２－イル］カルバメート、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$、ＤＣＭ　２）Ｈ$_{2}$、Ｐｄ／Ｃ、ＭｅＯＨ　３）３ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液。

ステップ１：ベンジル（２－（１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２

－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート。ベンジル（２－（ピペリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（１１．５ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－（４－｛［１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］カルバモイル｝ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル］カルバメート（４０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）懸濁液に加えた。この反応混合物を室温で１５分間攪拌し、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）３（１９５ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を室温で７時間攪拌した。さらなるＮａＢＨ（ＯＡｃ）３（２０ｍｇ）を加え、その反応物を終夜攪拌した。その反応物をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で洗浄した。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。その粗生成物を逆相クロマトグラフィー（H_2O：０．１％水性ＮＨ４ＯＨを含むＣＨ３ＣＮ、２０：８０）により精製し、回収した画分を逆相クロマトグラフィー（H_2O：ＣＨ３ＣＮ、２０：８０）により精製して、標題化合物を得た（１２．０ｍｇ、３３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３） δ １２．９４（ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ７．４４ （ｄ， ２Ｈ）， ７．４０－７．２２ （ｍ， ８Ｈ）， ５．８４ （ｄ， １Ｈ）， ５．０６ （ｓ， ２Ｈ）， ４．９４－４．８０（ｍ， １Ｈ）， ４．６６ （ｓ， １Ｈ）， ３．９７－３．５７ （ｍ， ８Ｈ），３．５２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．０１－２．９０ （ｍ， ２Ｈ）， ２．０２－１．８２ （ｍ， ３Ｈ）， １．７０－１．５９ （ｍ， ２Ｈ）， １．５４ （ｓ， ６Ｈ）， １．４６ （ｓ， ９Ｈ）， １．４３－１．２５ （ｍ， ８Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ７７３．７．

【０４８４】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（４－（２－アミノプロパン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。Ｐｄ／Ｃ Ｄｅｇｕｓｓａタイプ（１０重量％、３．０ｍｇ）を、ベンジル（２－（１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（１２．０ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）溶液に加えた。この混合物をH_2雰囲気下、２４時間攪拌した。この反応物を濾過し、減圧下濃縮した。その粗生成物を精製して（ＥｔＯＡｃ－ＭｅＯＨ、９０：１０）、標題化合物を得た（４．５ｍｇ、４７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ３） δ ７．４５ （ｄ， ２Ｈ）， ７．３３－７．２４ （ｍ， ３Ｈ）， ５．８４ （ｄ， １Ｈ）， ４．８６ （ｂｒ． ｓ．， １Ｈ）， ３．９８－３．５８（ｍ， ８Ｈ）， ３．５４ （ｂｒ．ｓ．， ２Ｈ）， ３．０３－２．９４ （ｍ，２Ｈ）， ２．０４－１．９０ （ｍ， ２Ｈ）， １．７９－１．１３ （ｍ， ２０Ｈ）， １．０８ （ｓ， ６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ６３９．７．

【０４８５】

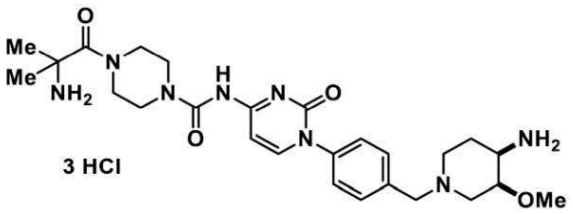
ステップ３：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－（２－アミノプロパン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（４－（２－アミノプロパン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（４．５ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を含む３ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）溶液を、室温で１６時間攪拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、ＭｅＯＨに溶解し、ＥｔＯＡｃで沈殿させた。その固体を濾過し、Et_2Oで洗浄し、乾燥して、標題化合物（３．９ｍｇ、８６％）を無色ワックスとして得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， D_2O） δ ７．８３ （ｄ， １Ｈ）， ７．６２ （ｄ

，２Ｈ），７．５０（ｄ，２Ｈ），６．８１（ｄ，１Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），３．８４－３．５３（ｍ，１０Ｈ），３．１１－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５０（ｍ，８Ｈ），１．２７（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５３９．５．

【０４８６】

化合物２１７

【化２７１】



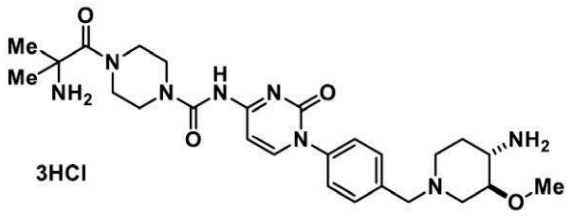
ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－アミノ－３－メトキシピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド（ラセミ化合物）塩酸塩

スキームＣ－２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びベンジル（（ｃｉｓ）－３－メトキシピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，D_2O）δ　７．６２（ｄ，２Ｈ），７．５６－７．４８（ｍ，３Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．９９－２．８０（ｍ，１７Ｈ），２．２１－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ），１．６６（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２７．６．

【０４８７】

化合物２１６

【化２７２】



ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－アミノ－３－メトキシピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド（ラセミ化合物）塩酸塩

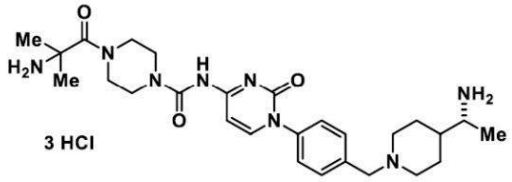
スキームＣ－２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びベンジル（（ｔｒａｎｓ）－３－メトキシピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，D_2O）δ　７．８６（ｄ，１Ｈ），７．６５（ｄ，２Ｈ），７．５３（ｄ，２Ｈ），６．８１（ｄ，１Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），３．９４－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．５５（ｍ，１０Ｈ），３．４８－３．３２（ｍ，４Ｈ），３．１１－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．２８（ｍ，

１Ｈ），２．０２－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．６７（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２７．６．

【０４８８】

化合物２１９

【化２７３】



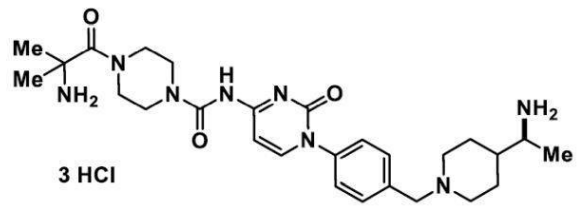
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－｛１－［４－（｛４－［（１Ｒ）－１－アミノエチル］ピペリジン－１－イル｝メチル）フェニル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル｝ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びベンジル（Ｒ）－（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメートから調製した。１Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）δ ８．０６－８．０２（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５６（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｄ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．８８－３．６８（ｍ，８Ｈ），３．６５（ｄ，２Ｈ），３．３５－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．７４（ｓ，６Ｈ），１．６６－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．２８（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．４．

【０４８９】

化合物２２０

【化２７４】

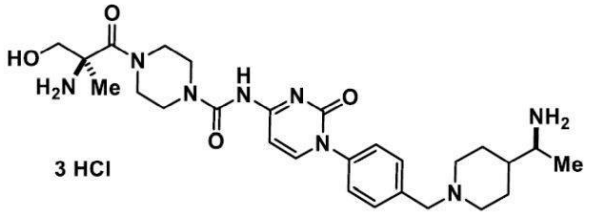


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－｛１－［４－（｛４－［（１Ｓ）－１－アミノエチル］ピペリジン－１－イル｝メチル）フェニル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル｝ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

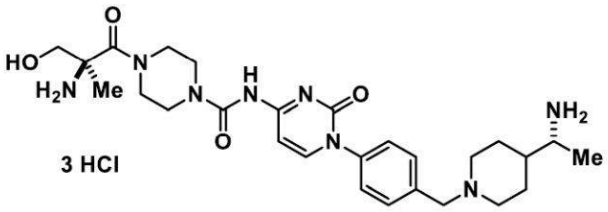
スキームＣ－２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びベンジル（Ｓ）－（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメートから調製した。１Ｈ ＮＭＲ（６００ ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）δ ７．９１（ｄ，１Ｈ），７．６８（ｄ，２Ｈ），７．５６（ｄ，２Ｈ），６．８６（ｄ，１Ｈ），４．５５－４．３８（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．６８（ｍ，８Ｈ），３．６５（ｄ，２Ｈ），３．３１（ｑｕｉｎ，１Ｈ），３．０９（ｔ，２Ｈ），２．０５（ｔ，２Ｈ），２．００－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．７１（ｍ，６Ｈ），１．６５－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２６（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．４．

【０４９０】

化合物２２１
【化２７５】

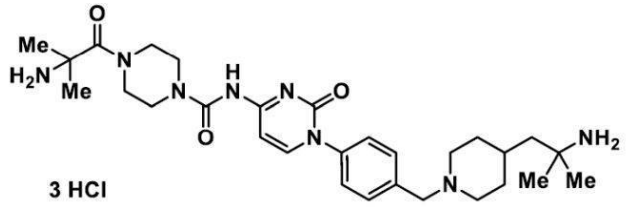


４－［（２Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル］－Ｎ－｛１－［４－（｛４－［（１Ｓ）－１－アミノエチル］ピペリジン－１－イル｝メチル）フェニル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル｝ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及びベンジル（Ｓ）－（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８４　（ｄ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　４．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１１　（ｄ，　１Ｈ），　３．８５　（ｄ，　１Ｈ），　３．７９－３．５４　（ｍ，　１０Ｈ），　３．３１－３．２０　（ｍ，　１Ｈ），　３．０４　（ｔ，　２Ｈ），　２．０７－１．９５　（ｍ，　２Ｈ），　１．９５－１．８３　（ｍ，　１Ｈ），　１．６３　（ｓ，　３Ｈ），　１．６１－１．４７　（ｍ，　２Ｈ），　１．２４　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４１．３．
【０４９１】
化合物２２２
【化２７６】



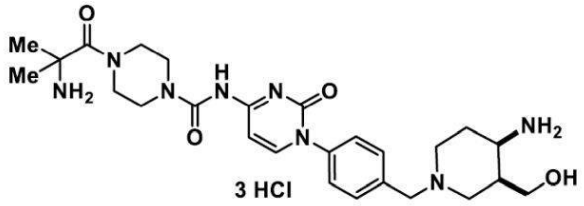
４－［（２Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル］－Ｎ－｛１－［４－（｛４－［（１Ｒ）－１－アミノエチル］ピペリジン－１－イル｝メチル）フェニル］－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル｝ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及びベンジル（Ｒ）－（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８５　（ｄ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　４．３５　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０　（ｄ，　１Ｈ），　３．８５　（ｄ，　１Ｈ），　３．７９－３．５３　（ｍ，　１０Ｈ），　３．３０－３．２２　（ｍ，　１Ｈ），　３．０４　（ｔ，　２Ｈ），　２．０６－１．８２　（ｍ，　３Ｈ），　１．６３　（ｓ，　３Ｈ），　１．６１－１．４５　（ｍ，　２Ｈ），　１．２４　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４１．３．

【０４９２】
化合物２２６
【化２７７】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－［１－（４－｛［４－（２－アミノ－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－イル］メチル｝フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びベンジル（２－メチル－１－（ピペリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８３　（ｄ，　１Ｈ），　７．６１　（ｄ，　２Ｈ），　７．５０　（ｄ，　２Ｈ），　６．８８－６．７５（ｍ，　１Ｈ），　４．３２　（ｓ，　２Ｈ），　３．８１－３．６１　（ｍ，　８Ｈ），３．５２－３．４１　（ｍ，　２Ｈ），　３．０９－２．９４　（ｍ，　２Ｈ），　２．０４－１．９３　（ｍ，　２Ｈ），　１．８４－１．４０　（ｍ，　１１Ｈ），　１．３２（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５３．６．

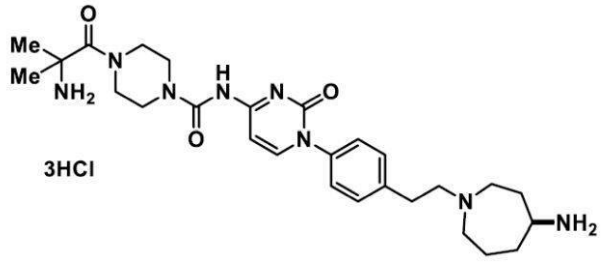
【０４９３】
化合物３２２
【化２７８】



ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びベンジル（ｃｉｓ－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８８　（ｄ，　１Ｈ），７．６２－７．５９　（ｍ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄ，　２Ｈ），　６．７５　（ｄ，１Ｈ），　４．４１－４．３９　（ｍ，　２Ｈ），　４．２７　（ｄ，　１Ｈ），　３．８４－３．８１　（ｍ，　２Ｈ），　３．７８－３．７４　（ｍ，　４Ｈ），　３．６７－３．５５　（ｍ，　６Ｈ），　３．４４　（ｍ，　１Ｈ），　１．５９　（ｓ，　６Ｈ），３．２４－３．１７　（ｍ，　２Ｈ），　２．１７　（ｓ，　２Ｈ），　１．６３　（ｓ，６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２７．６．

【０４９４】
化合物２９３

【化２７９】



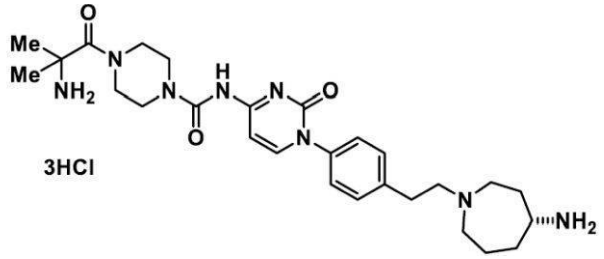
（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びベンジル（Ｓ）－アゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８８　（ｄ，　１Ｈ），　７．５１－７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．４５－７．３９　（ｍ，　２Ｈ），　６．８３　（ｄ，　１Ｈ），　３．８３－３．６６　（ｍ，　９Ｈ），　３．６４－３．４６　（ｍ，　５Ｈ），　３．４５－３．１３　（ｍ，　４Ｈ），　２．４４－２．２１　（ｍ，　２Ｈ），　２．１８－１．９７　（ｍ，　２Ｈ），　１．９０－１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．７２　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．４．　ｅ．ｅ．＞９９％　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５ｘ０．４６ｃｍ、５μｍ）で測定、移動相：ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＨ：ＭｅＯＨ、１：１＋０．１％イソプロピルアミン、１０／９０％ｖ／ｖ、流量：１ｍＬ／分、保持時間：２７．１分。

【０４９５】

化合物２９４

【化２８０】



（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

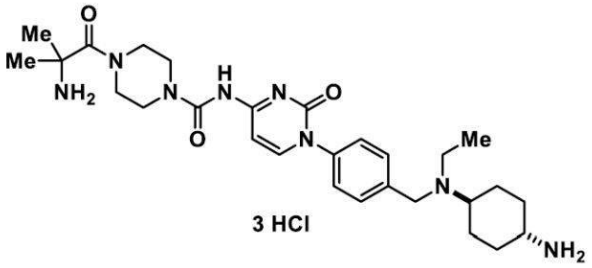
スキームＣ－２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びベンジル（Ｒ）－アゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８８　（ｄ，　１Ｈ），　７．５１－７．４５　（ｍ，　２Ｈ），　７．４５－７．３９　（ｍ，　２Ｈ），　６．８３　（ｄ，　１Ｈ），　３．８３－３．６６　（ｍ，　９Ｈ），　３．６４－３．４６　（ｍ，　５Ｈ），　３．４５－３．１３　（ｍ，　４Ｈ），　２．４４－２．２１　（ｍ，　２Ｈ），　２．１８－１．９７　（ｍ，　２Ｈ），　１．９０－１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．７２　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．４．　ｅ．ｅ．＝１００％　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５ｘ０．４６ｃｍ、５μｍ）で測定、移動相：ｎ－ヘキサン

／ＥｔＯＨ：ＭｅＯＨ、１：１＋０．１％イソプロピルアミン、１０／９０％ｖ／ｖ、流量：１ｍＬ／分、保持時間：３０．３分。

【０４９６】

化合物１１９

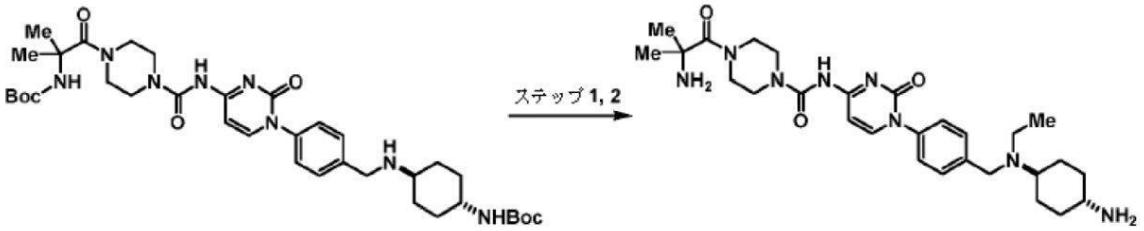
【化２８１】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－３

【化２８２】



試薬：１）ＣＨ３ＣＨＯ、ＮａＢＨ３ＣＮ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、１８時間　２）２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、ｒｔ、１８時間。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート。ＮａＢＨ３ＣＮ（９６ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（４８８ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（０．５ｍＬ）の混合物を含む乾燥ＭｅＯＨ（８ｍＬ）に加え、その混合物を室温で１８時間撹拌した。この混合物を約２ｍＬに濃縮し、２ＭのK_2CO_3水溶液（５０ｍＬ）に加え、ＤＣＭで抽出した（３ｘ５０ｍＬ）。それらの抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、デカントし、濃縮し、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、標題化合物を白色固体として得た（３６５ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）。

【０４９７】

ステップ２：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３６５ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及び２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（２０ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１８時間撹拌し、濃縮した。その残渣

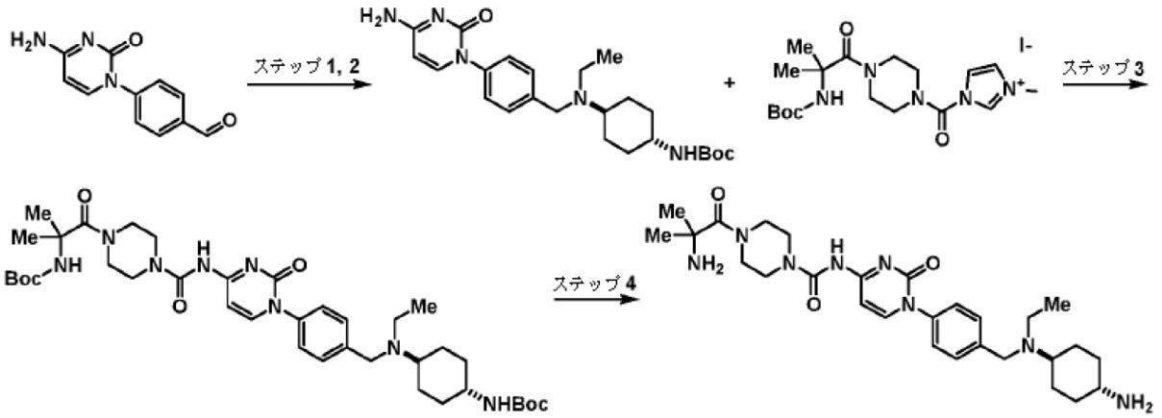
をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＮＨ４ＯＨ）により精製した。生成物画分を濃縮乾固し、２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液でＨＣｌ塩に変換し、濃縮乾固して、標題化合物（２６４ｍｇ、０．４０７ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）δ ７．９７ （ｄ，１Ｈ），７．６３ （ｄ，２Ｈ），７．５２ （ｄ，２Ｈ），６．７８ （ｄ，１Ｈ），４．５０ （ｄ，１Ｈ），４．３２ （ｄ，１Ｈ），３．５９－３．８２ （ｍ，８Ｈ），３．３５－３．４５ （ｍ，１Ｈ），３．１４－３．３３ （ｍ，３Ｈ），２．１１－２．２７ （ｍ，４Ｈ），１．７１－１．８９ （ｍ，２Ｈ），１．６７ （ｓ，６Ｈ），１．４３－１．５７ （ｍ，２Ｈ），１．２５ （ｔ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５３９．４．

【０４９８】

別の方法として、４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩は、スキームＣ－４に従って調製してもよい。

スキームＣ－４

【化２８３】



試薬：ステップ１）Ｎ－Ｂｏｃ－ｔｒａｎｓ－１，４－シクロヘキサンジアミン、ＮａＢＨ４、ＭｅＯＨ、ｒｔ、２２時間 ２）ＣＨ３ＣＨＯ、ＮａＢＨ３ＣＮ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、４４時間 ３）ＣＨ３ＣＮ、還流、１８時間 ４）２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ、ｒｔ、１８時間。

【０４９９】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート。４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンズアルデヒド（１．３８ｇ、６．３８ｍｍｏｌ）及びＮ－Ｂｏｃ－ｔｒａｎｓ－１，４－シクロヘキサンジアミン（１．５１ｇ、７．０４ｍｍｏｌ）の混合物を含む乾燥ＭｅＯＨ（７５ｍＬ）を、室温で３０分間撹拌した。その混合物を濃縮乾固し、乾燥ＭｅＯＨ（７５ｍＬ）に再懸濁した。ＮａＢＨ４（７５０ｍｇ、１９．８ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、その混合物を室温で２２時間撹拌した。それを、全量約１０ｍＬに濃縮し、Ｈ２Ｏ（１００ｍＬ）を加えた。その沈殿を真空濾過により回収し、標題化合物（１．２１ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。

【０５００】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート。ＮａＢＨ３ＣＮ（１．０３ｇ、１６．４ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３．２３ｇ、７．８１ｍｍｏｌ）及びアセト

アルデヒド（１ｍＬ）の混合物を含む乾燥ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に加え、その混合物を室温で４４時間撹拌した。それを、全量約２５ｍＬに濃縮し、１ＭのＮａＯＨ（１５０ｍＬ）を加えた。その沈殿を真空濾過により回収し、標題化合物（３．５５ｇ）を白色固体として得た。

【０５０１】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（６７４ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）及び１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（１．０１ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）の混合物を含む乾燥ＣＨ３ＣＮ（２０ｍＬ）を還流にて１８時間撹拌した。この反応混合物を冷却し、真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）を加え、その有機層を飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（２×５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、デカントし、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、標題化合物（７２６ｍｇ）を白色固体として得た。

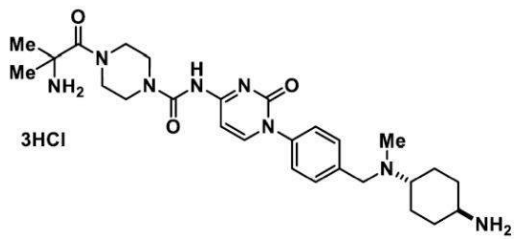
【０５０２】

ステップ４：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（７２６ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及び２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（２５ｍＬ、５０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１８時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＮＨ４ＯＨ）に続いて逆相ＨＰＬＣ（ＣＨ３ＣＮ／Ｈ２Ｏ／ＴＦＡ）により精製した。生成物画分を濃縮乾固し、２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液でＨＣｌ塩に変換し、再度濃縮乾固して、標題化合物（４３７ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ２Ｏ） δ ７．８９ （ｄ， １Ｈ）， ７．５４ （ｄ， ２Ｈ）， ７．４３ （ｄ， ２Ｈ）， ６．６９ （ｄ， １Ｈ）， ４．４１ （ｄ， １Ｈ）， ４．２３ （ｄ， １Ｈ）， ３．４８－３．７６ （ｍ， ８Ｈ）， ３．２６－３．３７ （ｍ， １Ｈ）， ３．１６－３．２４ （ｍ， １Ｈ）， ３．０６－３．１６ （ｍ， ２Ｈ）， ２．０２－２．１９ （ｍ， ４Ｈ）， １．６１－１．８１ （ｍ， ２Ｈ）， １．５８ （ｓ， ６Ｈ）， １．３４－１．４８ （ｍ， ２Ｈ）， １．１６ （ｔ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５３９．４．

【０５０３】

化合物１１８

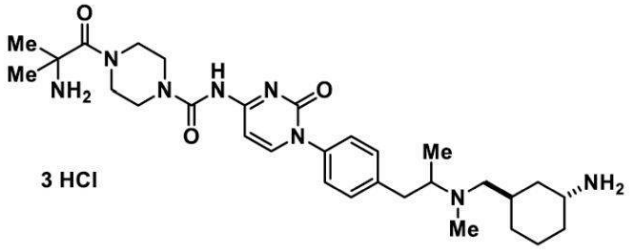
【化２８４】



ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４

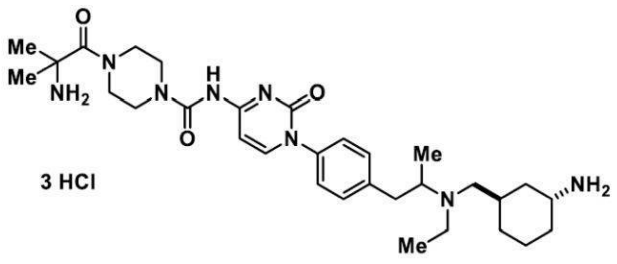
－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及びホルムアルデヒドを使用して調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） 回転異性体混合物，δ ７．８０ （ｄ，１Ｈ），７．５３ （ｄ，２Ｈ），７．４２ （ｄ，２Ｈ），６．７１ （ｄ，１Ｈ），４．４５ （ｄ，１Ｈ），４．１６ （ｄ，１Ｈ），３．５７－３．７０ （ｍ，８Ｈ），３．３３－３．２７ （ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０９ （ｍ，１Ｈ），２．６３ （ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０７ （ｍ，４Ｈ），１．７４－１．６９，（ｍ，２Ｈ），１．５８ （ｓ，６Ｈ），１．４６－１．３７ （ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．２．

【０５０４】
化合物２７９
【化２８５】



ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（３－アミノシクロヘキシル）メチル）（メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（ｔｒａｎｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルムアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） 回転異性体混合物，δ ７．７８ （ｄ，１Ｈ），７．３６－７．２９ （ｍ，４Ｈ），６．７０ （ｄ，１Ｈ），３．６３－３．５８ （ｍ，８Ｈ），３．４５－３．３８ （ｍ，１Ｈ），３．２０－３．１０ （ｍ，３Ｈ），３．００－２．９７ （ｍ，３Ｈ），２．８９－２．７５ （ｍ，３Ｈ），２．２２－２．１５ （ｍ，１Ｈ），１．９０－１．４０ （ｍ，１２Ｈ），１．３１－１．２５ （ｍ，１Ｈ），１．１５ （ｔ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５６７．３．

【０５０５】
化合物２８０
【化２８６】



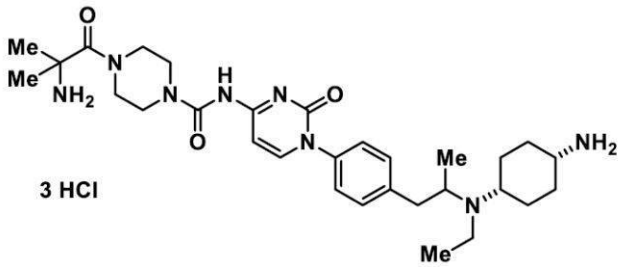
ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（３－アミノシクロヘキシル）メチル）（エチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（（ｔｒａｎｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　７．８５　（ｄ，　１Ｈ），　７．３７－７．１０　（ｍ，　４Ｈ），　６．７０　（ｄ，　１Ｈ），　３．７５－３．６０　（ｍ，８Ｈ），　３．４９－３．３６　（ｍ，　１Ｈ），　３．３６－３．１１　（ｍ，　４Ｈ），　３．０９－２．７６　（ｍ，　３Ｈ），　２．３１－２．１１　（ｍ，　１Ｈ），１．７６－１．６６　（ｍ，　４Ｈ），　１．６０　（ｓ，　６Ｈ），　１．５５－１．５０　（ｍ，　３Ｈ），　１．３２－１．２３　（ｍ，　３Ｈ），　１．５０　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５８１．３．

【０５０６】

化合物２８１

【化２８７】



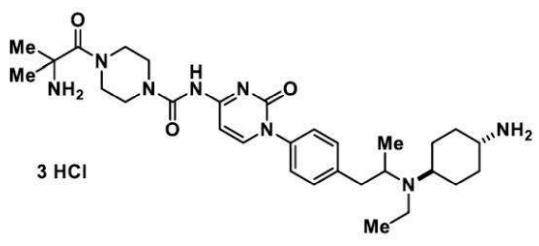
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（ｃｉｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｃｉｓ－４－（（１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）プロパン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　８．４３　（ｄ，　１Ｈ），　８．０８－８．０２　（ｍ，　４Ｈ），　７．３４　（ｄ，１Ｈ），　４．５４　（ｍ，　２Ｈ），　４．３３－４．２９　（ｍ，　８Ｈ），　４．２０－３．７９　（ｍ，　４Ｈ），　３．６３－３．５７　（ｍ，　１Ｈ），　２．７０－２．６７　（ｍ，　４Ｈ），　２．５６－２．４６　（ｍ，　４Ｈ），　２．３２　（ｓ，６Ｈ），　２．１５－１．８５　（ｍ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５６７．３．

【０５０７】

化合物２８２

【化２８８】

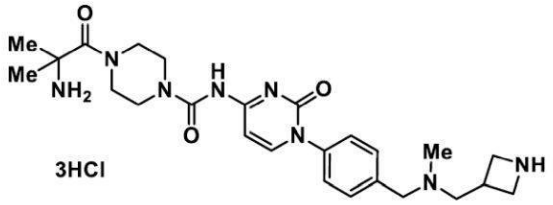


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）プロパン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５６７．４．

【０５０８】

化合物１１１

【化２８９】

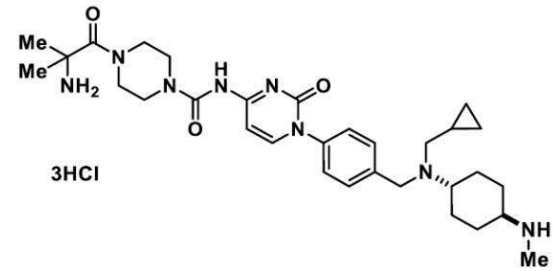


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（アゼチジン－３－イルメチル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート及びホルムアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　７．８０　（ｄ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　２Ｈ），　７．４３　（ｄ，　２Ｈ），　６．７１　（ｄ，　１Ｈ），　４．３９－４．２２　（ｍ，　２Ｈ），　４．２０－４．００　（ｍ，　２Ｈ），　３．９５－３．８５　（ｍ，　２Ｈ），　３．７０－３．５０　（ｍ，　９Ｈ），　３．４２－３．４１　（ｍ，　２Ｈ），　２．６６　（ｓ，　３Ｈ），　１．５７　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４９７．１．

【０５０９】

化合物３０１

【化２９０】



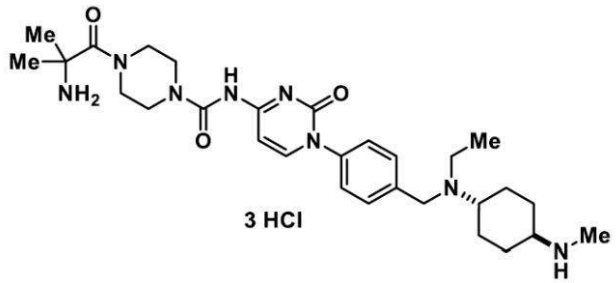
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（シクロプロピルメチル）（ｔｒａｎｓ－４－（メチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）（メチル）カルバメート及びシクロプロパンカルバルデヒド

から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．９８　（ｄ，　１Ｈ），　７．７３－７．６７　（ｍ，　２Ｈ），　７．５７　（ｄ，　２Ｈ），　６．８５　（ｄ，　１Ｈ），　４．５３　（ｑ，　２Ｈ），　３．８７－３．６３　（ｍ，　８Ｈ），　３．５８　（ｔ，　１Ｈ），　３．３１－３．０２　（ｍ，　３Ｈ），　２．７５－２．７１　（ｍ，　３Ｈ），　２．３７－１．７６　（ｍ，　６Ｈ），　１．７２　（ｓ，　６Ｈ），　１．６１－１．４８　（ｍ，　２Ｈ），　０．７２　（ｄ，　１Ｈ），　０．３６－０．２２　（ｍ，　４Ｈ）．

【０５１０】

化合物３０５

【化２９１】



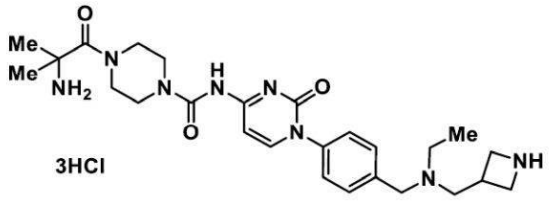
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（エチル（ｔｒａｎｓ－４－（メチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）（メチル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．１４　（ｄ，　１Ｈ），　７．７８－７．７２　（ｍ，　２Ｈ），　７．６５　（ｄ，　２Ｈ），　６．８９　（ｄ，　１Ｈ），　４．７９　（ｍ ｕｎｄｅｒ Ｄ$_2$Ｏ，　２Ｈ）　３．８９－３．７７　（ｍ，　８Ｈ），　３．６０－３．１６　（ｍ，　４Ｈ），　２．８３－２．７５　（ｍ，　３Ｈ），　２．４１－１．８０　（ｍ，　６Ｈ），　１．７８　（ｓ，　６Ｈ），　１．６９－１．４７　（ｍ，　２Ｈ），　１．３７　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５３．４．

【０５１１】

化合物１１３

【化２９２】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（アゼチジン－３－イルメチル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

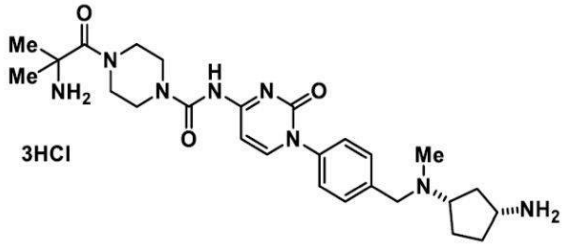
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　７．７４　（ｄ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　２Ｈ），　７．４２　（ｄ，　２Ｈ），　６．７２　（ｄ，　１

Ｈ），４．３５－４．２０（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．９１－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５５（ｍ，８Ｈ），３．４５－３．３５（ｍ，３Ｈ），３．１１－３．０５（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｓ，６Ｈ），１．２１（ｔ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１１．１．

【０５１２】

化合物１１５

【化２９３】



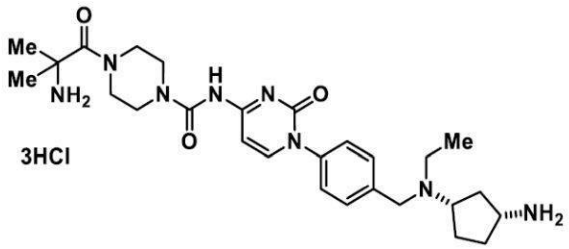
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロペンチル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルマリンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｍｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）回転異性体混合物，δ　７．９０（ｄ，　１Ｈ），７．５８（ｄ，２Ｈ），７．４７（ｄ，２Ｈ），６．７２（ｄ，１Ｈ），４．５５（ｄ，１Ｈ），４．１６（ｄ，１Ｈ），３．８０－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．５１（ｍ，８Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．６１（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１１．０．

【０５１３】

化合物１１６

【化２９４】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロペンチル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

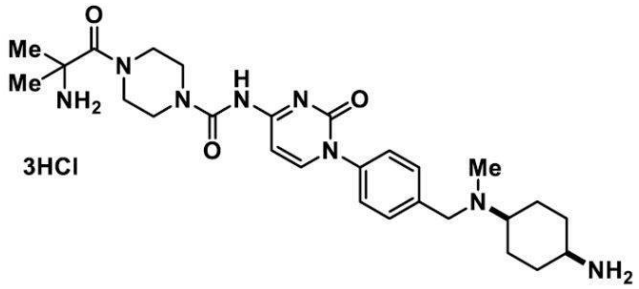
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）回転異性体混合物，δ　７．７４（ｄ，１Ｈ），７．５４（ｄ，２Ｈ），

７．４２（ｄ，２Ｈ），６．７３（ｄ，１Ｈ），４．４５－４．２（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．５２（ｍ，８Ｈ），３．１９－３．０６（ｍ，３Ｈ），２．６０－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．２５－１．７（ｍ，５Ｈ），１．５８（ｓ，６Ｈ），１．３１－１．１８（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．２．

【０５１４】

化合物１２１

【化２９５】



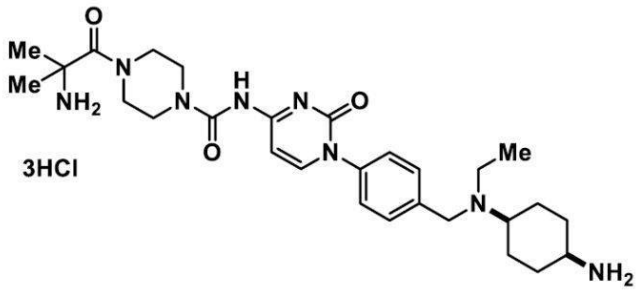
ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（ｃｉｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルマリンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）回転異性体混合物，δ　７．７６（ｄ，１Ｈ），７．５３（ｄ，２Ｈ），７．４１（ｄ，２Ｈ），６．７１（ｄ，１Ｈ），４．４４（ｄ，１Ｈ），４．２１（ｄ，１Ｈ），３．６８－３．５１５（ｍ，８Ｈ），３．５１－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３２（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．１５－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．５７（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［（Ｍ＋２Ｈ）／２］２６３．３．

【０５１５】

化合物１２２

【化２９６】



ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

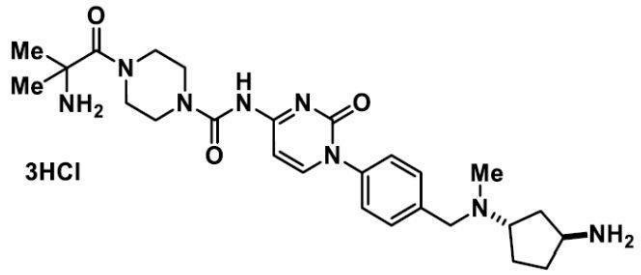
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（ｃｉｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及

びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　７．７８　（ｄ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　２Ｈ），　７．４１　（ｄ，　２Ｈ），　６．７０　（ｄ，　１Ｈ），　４．４２　（ｄ，　１Ｈ），　３．６８－３．４５　（ｍ，　１０Ｈ），　３．４９－３．４１　（ｍ，　１Ｈ），　３．３９－３．３０　（ｍ，　１Ｈ），　３．２８－３．０５　（ｍ，　１Ｈ），　２．１０－１．９０　（ｍ，　４Ｈ），　１．８８－１．７２　（ｍ，　４Ｈ），　１．５７　（ｓ，６Ｈ），　１．１６　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２７０．３

【０５１６】

化合物１２４

【化２９７】



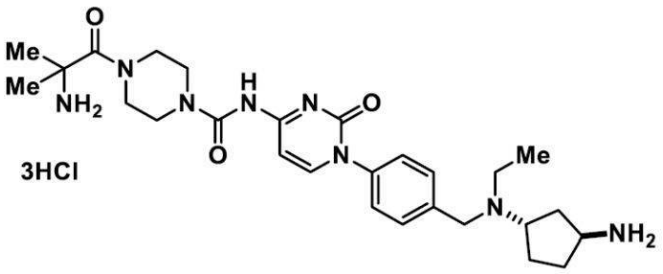
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルマリンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　７．８４　（ｄ，　１Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄ，　２Ｈ），　６．７６　（ｄ，　１Ｈ），　４．５５－４．５０　（ｍ，　１Ｈ），　４．２２－４．１５　（ｍ，　１Ｈ），　３．９５－３．８０　（ｍ，　２Ｈ），　３．６５－３．５５　（ｍ，　８Ｈ），　２．６９　（ｓ，　３Ｈ），　２．４５－２．２０　（ｍ，　４Ｈ），　１．９５－１．６４　（ｍ，　２Ｈ），　１．６３　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．

【０５１７】

化合物１２５

【化２９８】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

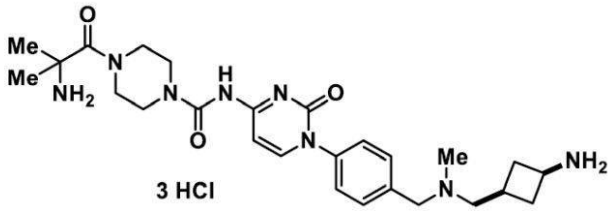
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバ

モイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　７．８０　（ｄ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　２Ｈ），　７．４４　（ｄ，　２Ｈ），　６．７２　（ｄ，　１Ｈ），　４．４５－４．３８　（ｍ，　１Ｈ），　４．３５－４．２５　（ｍ，　１Ｈ），　４．００－３．９４　（ｍ，　１Ｈ），　３．８５－３．７５　（ｍ，　１Ｈ），　３．７０－３．５５　（ｍ，　８Ｈ），　３．１３－３．０５　（ｍ，　２Ｈ），　２．３８－２．１５　（ｍ，　４Ｈ），　１．９０－１．７０　（ｍ，　１Ｈ），　１．６８－１．５８　（ｍ，　１Ｈ），　１．５９　（ｓ，　６Ｈ），　１．２３－１．１７　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２６３．２．

【０５１８】

化合物１２７

【化２９９】



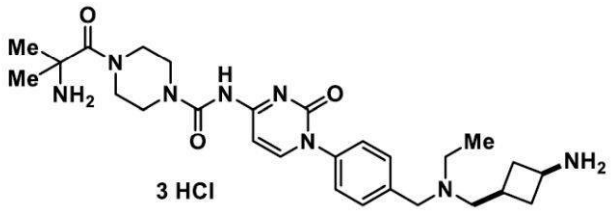
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（ｃｉｓ）－３－アミノシクロブチル）メチル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（（ｃｉｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルマリンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　７．８４　（ｄ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　２Ｈ），　７．４２　（ｄ，　２Ｈ），　６．６９　（ｄ，　１Ｈ），　４．３２　（ｄ，　１Ｈ），　４．１９　（ｄ，　１Ｈ），　３．６８－３．５５　（ｍ，　８Ｈ），　３．３０－３．２１　（ｍ，　２Ｈ），　２．６６　（ｓ，　３Ｈ），　２．６０－２．２．４０　（ｍ，　４Ｈ），　１．９２－１．７５　（ｍ，　２Ｈ），　１．７９　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２５６．１．

【０５１９】

化合物１２８

【化３００】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（ｃｉｓ）－３－アミノシクロブチル）メチル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

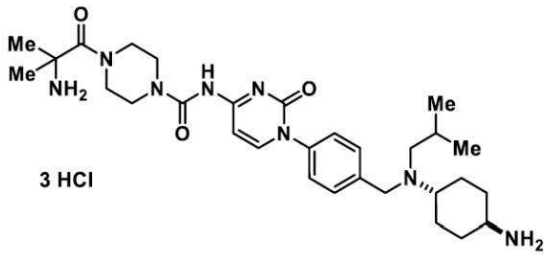
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（（ｃｉｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カ

ルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　７．８１　（ｄ，１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　２Ｈ），　７．４２　（ｄ，　２Ｈ），　６．７０　（ｄ，　１Ｈ），　４．３２－４．２２　（ｍ，　２Ｈ），　３．７６－３．５５　（ｍ，　８Ｈ），　３．１７　（ｔ，　２Ｈ），　３．０８　（ｑ，　２Ｈ）　２．５２－２．４３　（ｍ，　４Ｈ），　１．８６－１．７５　（ｍ，　２Ｈ），　１．５６　（ｓ，　６Ｈ）），　１．２７　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２６３．２．

【０５２０】

化合物１２９

【化３０１】



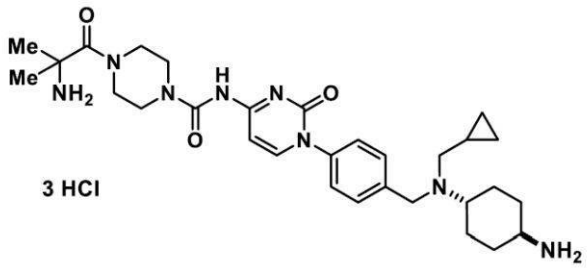
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（イソブチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びイソブチルアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．９５　（ｄ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄ，　２Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　６．８７　（ｄ，　１Ｈ），　４．５７　（ｄ，　１Ｈ），　４．４５　（ｄ，　１Ｈ），　３．８６－３．７１　（ｍ，　８Ｈ），　３．４６　（ｔ，　１Ｈ），　３．２９　（ｔ，　１Ｈ），　３．２２－３．１５　（ｍ，　１Ｈ），　３．０５－２．９９　（ｍ，　１Ｈ），　２．４１－２．１６　（ｍ，　４Ｈ），　１．９４－１．８３　（ｍ，　３Ｈ），　１．７５　（ｓ，　６Ｈ），　１．６５－１．４９　（ｍ，　２Ｈ），　０．９８　（ｄ，　３Ｈ），　０．８６　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５６７．２．

【０５２１】

化合物１３０

【化３０２】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

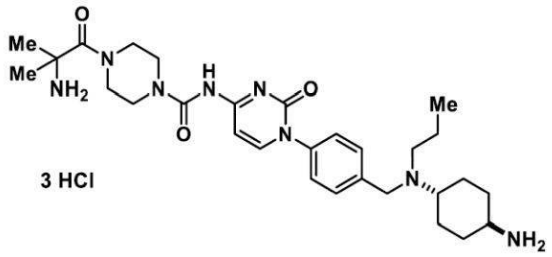
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（ｔ

ｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びシクロプロパンカルバルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，D_2O）　δ　８．０１　（ｄ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，　２Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　６．８７　（ｄ，　１Ｈ），　４．５４　（ｑ，　２Ｈ），　３．８５－３．７０　（ｍ，　８Ｈ），　３．６０　（ｔ，　１Ｈ），　３．３２－３．２２　（ｍ，２Ｈ），　３．１１－３．０４　（ｍ，　１Ｈ），　２．３６－２．１７　（ｍ，　４Ｈ），　１．９６－１．７９　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４　（ｓ，　６Ｈ），　１．６４－１．５０　（ｍ，　２Ｈ），　１．０８－１．０２　（ｍ，　１Ｈ），　０．７４　（ｄ，２Ｈ），　０．３９－０．２６　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５６５．３．

【０５２２】

化合物１３１

【化３０３】



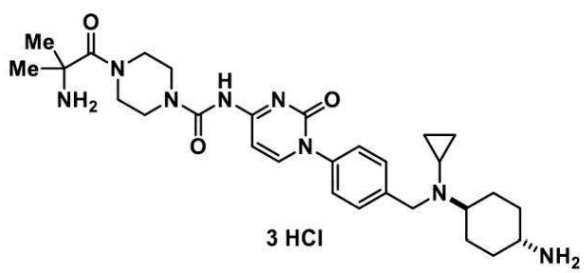
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（プロピル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びプロピオンアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　D_2O）　δ　８．００　（ｄ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　７．６０　（ｄ，２Ｈ），　６．８７　（ｄ，　１Ｈ），　４．５８　（ｄ，　１Ｈ），　４．４０　（ｄ，１Ｈ），　３．８５－３．６９　（ｍ，　８Ｈ），　３．４７　（ｔ，　１Ｈ），　３．３３－３．１９　（ｍ，　２Ｈ），　３．１８－３．０７　（ｍ，　１Ｈ），　２．３７－２．２１　（ｍ，　４Ｈ），　１．９７－１．８１　（ｍ，　２Ｈ），　１．７５　（ｓ，６Ｈ），　１．７１－１．５０　（ｍ，　４Ｈ），　０．９２　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５３．３．

【０５２３】

化合物３４８

【化３０４】



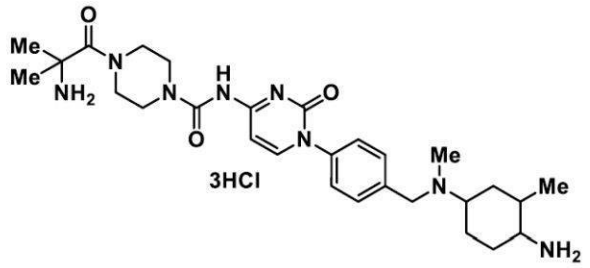
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（シクロプロピル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ

－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及び（１－エトキシシクロプロポキシ）トリメチルシランから調製した。１Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　Ｄ２Ｏ）　δ　７．９９　（ｄ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，　２Ｈ），　７．５６　（ｄ，　２Ｈ），　６．８６　（ｄ，　１Ｈ），　４．６３－４．４６（ｍ，　２Ｈ），　３．８９－３．６０　（ｍ，　８Ｈ），　３．５６－３．４１　（ｍ，１Ｈ），　３．３８－３．２２　（ｍ，　１Ｈ），　３．０１－２．８６　（ｍ，　１Ｈ），　２．４６－２．３２　（ｍ，　２Ｈ），　２．３１－２．１９　（ｍ，　２Ｈ），２．００－１．８９　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４　（ｓ，　６Ｈ），　１．６３－１．４７　（ｍ，　２Ｈ），　１．０９－０．８０　（ｍ，　４Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］５５１．５．

【０５２４】

化合物３３７

【化３０５】

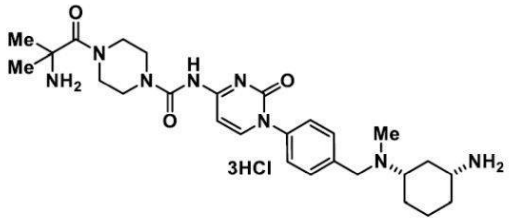


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノ－３－メチルシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）－２－メチルシクロヘキシル）カルバメート及びホルムアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　ジアステレオマー混合物　δ　７．８２　（ｄ，１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　２Ｈ），　７．４４　（ｄ，　２Ｈ），　６．７３　（ｄ，１Ｈ），　４．６３　（ｄ，　１Ｈ），　４．４９－４．４６　（ｍ，　２Ｈ），　４．２０－４．０８　（ｍ，　３Ｈ），　３．９４　（ｄ，　１Ｈ），　３．６５－３．５９　（ｍ，　８Ｈ），　３．４２－３．３６　（ｍ，　３Ｈ），　２．８６－２．８１　（ｍ，１Ｈ），　２．６７－２．５８　（ｍ，　４Ｈ），　２．１２－１．９３　（ｍ，　４Ｈ），　１．６０　（ｓ，　６Ｈ），　１．４６　（ｍ，　１Ｈ），　１．２２－１．１４（ｍ，　１Ｈ），　１．０３－０．９９　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２７０．３．

【０５２５】

化合物３２３

【化３０６】

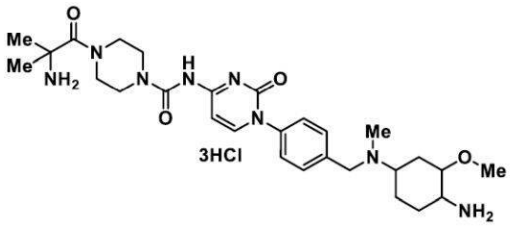


ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（３－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及びホルムアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８９ （ｄ，１Ｈ），７．５８ （ｄ，２Ｈ），７．４７ （ｄ，２Ｈ），４．５１ （ｄ，２Ｈ），４．３１－４．２３ （ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６１ （ｍ，７Ｈ），３．４２－３．３９ （ｍ，１Ｈ），３．４１－３．２２ （ｍ，１Ｈ），２．６９ （ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３２ （ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０９ （ｍ，１Ｈ） ２．０５－１．９７ （ｍ，３Ｈ），１．６１ （ｓ，１Ｈ） １．６０－１．５９ （ｍ，２Ｈ），１．３３－１．２１ （ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．５．

【０５２６】

化合物３４０

【化３０７】

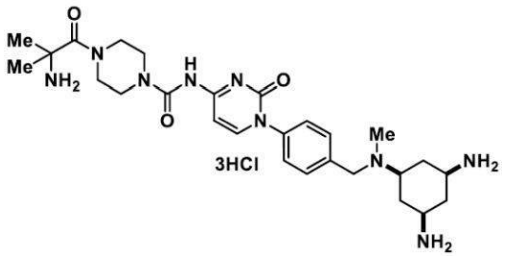


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノ－３－メトキシシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）－２－メトキシシクロヘキシル）カルバメート及びホルムアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） ジアステレオマー混合物，δ ７．８２ （ｄ，１Ｈ），７．５５ （ｄ，２Ｈ），７．４４ （ｄ，２Ｈ），６．７３ （ｄ，１Ｈ），４．６３ （ｄ，１Ｈ），４．４９－４．４６ （ｍ，２Ｈ），４．２０－４．０８ （ｍ，３Ｈ），３．９４ （ｄ，１Ｈ），３．６５－３．５９ （ｍ，８Ｈ），３．４２－３．３６ （ｍ，３Ｈ），２．８６－２．８１ （ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５８ （ｍ，４Ｈ），２．１２－１．９３ （ｍ，４Ｈ），１．６０ （ｓ，６Ｈ），１．４６ （ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１４ （ｍ，１Ｈ），１．０３－０．９９ （ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［（Ｍ＋２Ｈ）／２］ ２７８．３．

【０５２７】

化合物３２５

【化３０８】

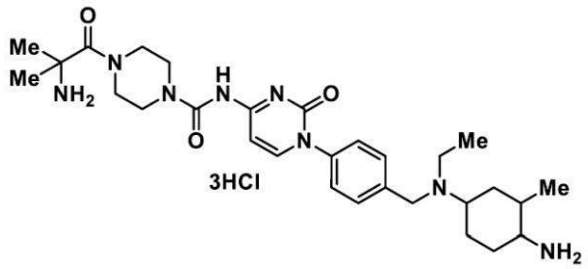


ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（３，５－ジアミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）（５－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキサン－１，３－ジイル）ジカルバメート及びホルムアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　７．８６　（ｄ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　２Ｈ），　７．４４　（ｄ，　２Ｈ），　６．７０　（ｄ，　１Ｈ），　４．４１　（ｂｓ，　２Ｈ），　３．５７－３．６２　（ｍ，　１０Ｈ），　３．３８　（ｔ，　３Ｈ），　３．２４　（ｓ，　１Ｈ），　２．７０　（ｓ，　３Ｈ），　２．４４　（ｓ，　２Ｈ），　２．３５　（ｄ，　１Ｈ），　１．８２－１．７３　（ｍ，　２Ｈ）　１．６２－１．５２　（ｍ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４０．４．

【０５２８】

化合物３３８

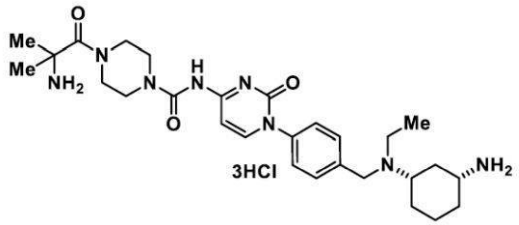
【化３０９】



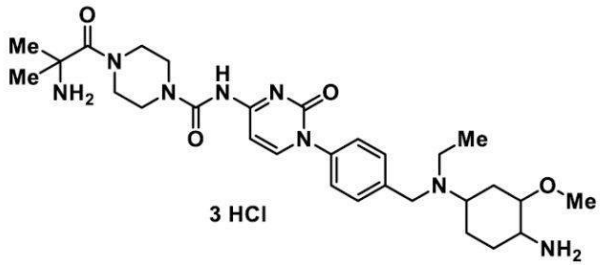
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノ－３－メチルシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）－２－メチルシクロヘキシル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　ジアステレオマー混合物，　δ　７．８２　（ｄ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　２Ｈ），　７．４２　（ｄ，　２Ｈ），　６．７０　（ｄ，　１Ｈ）　４．４１　（ｄ，　２Ｈ），　４．２９　（ｄ，　２Ｈ），　３．６２－３．５８　（ｍ，　８Ｈ），　３．５０　（ｓ，　２Ｈ），　３．４０－３．３７　（ｍ，　２Ｈ），　３．２０－３．１２　（ｍ，　３Ｈ），　２．８１　（ｔ，　１Ｈ），　２．１０－２．００　（ｍ，　３Ｈ），　１．５８　（ｓ，　６Ｈ），　１．４８－１．４１　（ｍ，　１Ｈ），　１．２２－１．１１　（ｍ，　３Ｈ），　０．９２－０．８７　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２７７．３．

【０５２９】

化合物３２４
【化３１０】

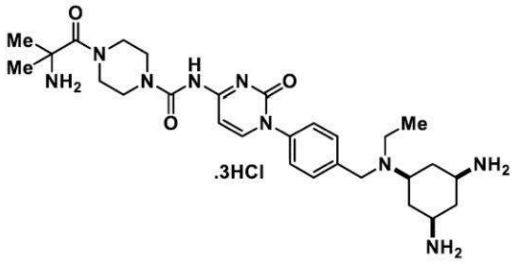


ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（３－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８８－７．４６ （ｄ，１Ｈ），７．５８（ｄ，２Ｈ），７．４７ （ｄ，２Ｈ），６．７５ （ｄ，１Ｈ），４．４７（ｄ，１Ｈ），４．２９ （ｄ，１Ｈ），３．６４ （ｄ，１Ｈ），３．４０（ｄ，８Ｈ），３．４２－３．４０ （ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１７ （ｍ，３Ｈ），２．４０－２．３０ （ｍ，１Ｈ） ２．１０－１．９６ （ｍ，３Ｈ），１．８１－１．６５ （ｍ，１Ｈ） １．６２ （ｓ，６Ｈ），１．４０－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．２１ （ｔ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５３９．５．
【０５３０】
化合物３４１
【化３１１】



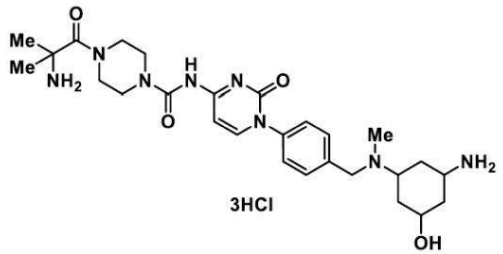
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノ－３－メトキシシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）－２－メトキシシクロヘキシル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） ジアステレオマー混合物，δ ８．０１ （ｄ，１Ｈ），７．６０ （ｄ，２Ｈ），７．４８ （ｄ，２Ｈ），６．７１ （ｄ，１Ｈ），４．５３－４．４８ （ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２６ （ｍ，１Ｈ），３．６６－３．６１ （ｍ，４Ｈ），３．５１－３．４９ （ｍ，８Ｈ），３．３０ （ｓ，３Ｈ），３．１７ （ｂｓ，２Ｈ），２．３１－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０９ （ｄ，１Ｈ） １．９４－１．８９ （ｍ，３Ｈ），１．７６ （ｂｓ，１Ｈ），１．６０ （ｓ，６Ｈ），１．２１ （ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５６９．６．
【０５３１】

化合物３３３
【化３１２】



ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（３，５－ジアミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）（５－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキサン－１，３－ジイル）ジカルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） 回転異性体混合物，δ ７．９１（ｄ，１Ｈ），７．５５ （ｄ，２Ｈ），７．４５ （ｄ，２Ｈ），６．７０ （ｄ，１Ｈ），４．４２ （ｂｓ，２Ｈ），３．６２－３．４６ （ｍ，９Ｈ），３．３８－３．３５ （ｍ，２Ｈ），３．２４ （ｂｓ，２Ｈ），２．４２－２．３３ （ｍ，４Ｈ），１．８２ （ｄ，２Ｈ），１．５７ （ｓ，６Ｈ），１．１９ （ｔ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５４．４．

【０５３２】
化合物３４３
【化３１３】



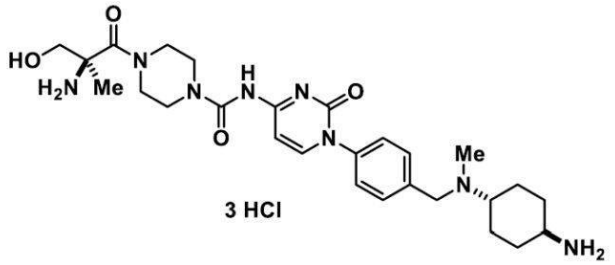
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（３－アミノ－５－ヒドロキシシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルムアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．７７ （ｄ，１Ｈ），７．５８ （ｄ，２Ｈ），７．４４ （ｄ，１Ｈ），７．３０ （ｄ，１Ｈ），６．７３ （ｄ，１Ｈ），４．３３ （ｍ，３Ｈ），４．２５－４．２３ （ｍ，２Ｈ），３．９８－３．９６ （ｍ，３Ｈ），３．８６－３．５９ （ｍ，７Ｈ），３．５２－３．３６ （ｍ，３Ｈ），３．２７ （ｍ，２Ｈ），２．７１－２．６４ （ｍ，４Ｈ），２．６１－２．５８ （ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９０ （ｍ，３Ｈ），１．７８ （ｍ，３Ｈ），１．５９ （ｓ，６Ｈ），１

．２９－１．２５　（ｄ，　６Ｈ），　１．２１－１．１９　（ｍ，　１Ｈ）．　ＬＣＭＳ［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２７１．２．

【０５３３】

化合物２８６

【化３１４】



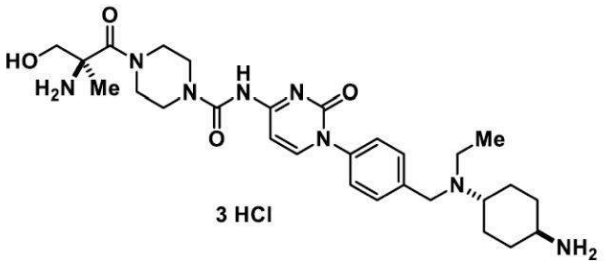
４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（４－（（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及びホルマリンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．９７　（ｄ，　１Ｈ），　７．６５　（ｄ，　２Ｈ），　７．５４　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　４．５６　（ｄ，　１Ｈ），　４．２８　（ｄ，　１Ｈ），　４．１２　（ｄ，　１Ｈ），　３．８６　（ｄ，　１Ｈ），　３．７６－３．６８　（ｍ，　８Ｈ），　３．４１　（ｔ，　１Ｈ），　３．２３　（ｔ，　１Ｈ），　２．７４　（ｓ，　３Ｈ），　２．２９－２．１８　（ｍ，　４Ｈ），　１．８３－１．７６　（ｍ，　２Ｈ），　１．６４　（ｓ，　３Ｈ），　１．５３　（ｑ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４１．３．

【０５３４】

化合物２８７

【化３１５】



４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

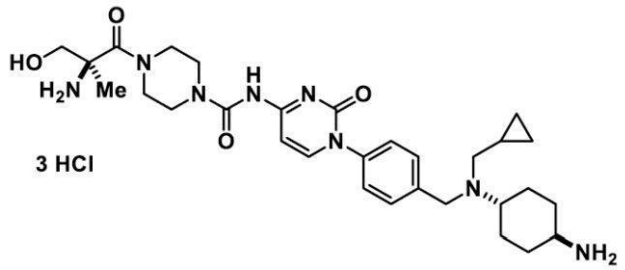
スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（４－（（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．００　（ｄ，　１Ｈ），　７．６５　（

ｄ，２Ｈ），７．５４（ｄ，２Ｈ），６．８１（ｄ，１Ｈ），４．５２（ｄ，１Ｈ），４．３３（ｄ，１Ｈ），４．１１（ｄ，１Ｈ），３．８６（ｄ，１Ｈ），３．７６－３．６８（ｍ，８Ｈ），３．４１（ｔ，１Ｈ），３．３１－３．２０（ｍ，３Ｈ），２．２４－２．１８（ｍ，４Ｈ），１．８６－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｑ，２Ｈ），１．２７（ｔ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５５５．４．

【０５３５】

化合物２７７

【化３１６】



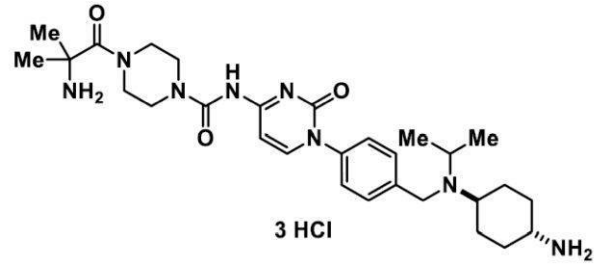
４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（４－（（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及びシクロプロパンカルボキシアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，D_2O）δ ７．９５（ｄ，１Ｈ），７．６９（ｄ，２Ｈ），７．５６（ｄ，２Ｈ），６．８５（ｄ，１Ｈ），４．５５（ｄ，１Ｈ），４．５０（ｄ，１Ｈ），４．１５（ｄ，１Ｈ），３．９０（ｄ，１Ｈ），３．７９－３．６８（ｍ，８Ｈ），３．６０－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１６（ｍ，４Ｈ），１．９０－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ），１．６１－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．０８－０．９９（ｍ，１Ｈ），０．７４－０．６７（ｍ，２Ｈ），０．３６－０．２５（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５８１．４．

【０５３６】

化合物３５６

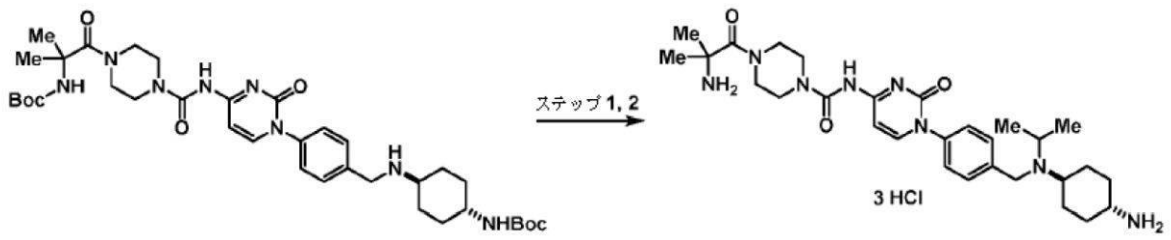
【化３１７】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（イソプロピル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－５

【化３１８】



試薬：１）ｉ－ＰｒＢｒ、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＤＭＦ、５５℃、４０時間　２）ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、ｒｔ、２２時間。
ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）イル）ベンジル）（イソプロピル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（７１．１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（４４．１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、及び２－ブロモプロパン（３０μＬ、０．３２ｍｍｏｌ）の混合物を含むＤＭＦ（０．５ｍＬ）を、５５℃で１８時間撹拌した。さらなる量の２－ブロモプロパン（３０μＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を加え、５５℃で２２時間撹拌を続けた。この混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２×１０ｍＬ）及びブライン（２ｘ１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、デカントし、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）により精製し、標題化合物（４４．５ｍｇ、５９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　７５３．９．

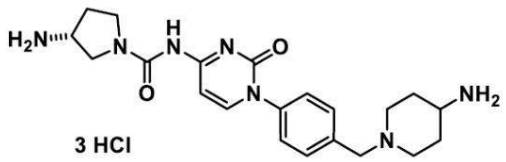
【０５３７】

ステップ２．４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（イソプロピル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）（イソプロピル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（４４．５ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）及び２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（３ｍＬ）の混合物を、室温で２２時間撹拌し、濃縮した。その残渣を逆相ＨＰＬＣ（ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ／ＴＦＡ）により精製し、その生成物画分を、２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液でＨＣｌ塩に変換し、標題化合物（２２．３ｍｇ、５７．０％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．６７　（ｄ，　２Ｈ），　７．５３　（ｄ，　２Ｈ），　７．４０　（ｄ，　１Ｈ），　６．０７　（ｄ，　１Ｈ），　５．３９－５．２６　（ｍ，　１Ｈ），　４．４０　（ｓ，　２Ｈ），　３．９１－３．５９　（ｍ，　８Ｈ），　３．４３－３．２３　（ｍ，　２Ｈ），　２．４７－２．３３　（ｍ，　２Ｈ），　２．３２－２．１９　（ｍ，　２Ｈ），　１．７７　（ｓ，　６Ｈ），　１．７１－１．５５　（ｍ，　４Ｈ），　１．５２　（ｄ，　６Ｈ）．ＬＣＭＳ　［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２７７．３．

【０５３８】

化合物３６７

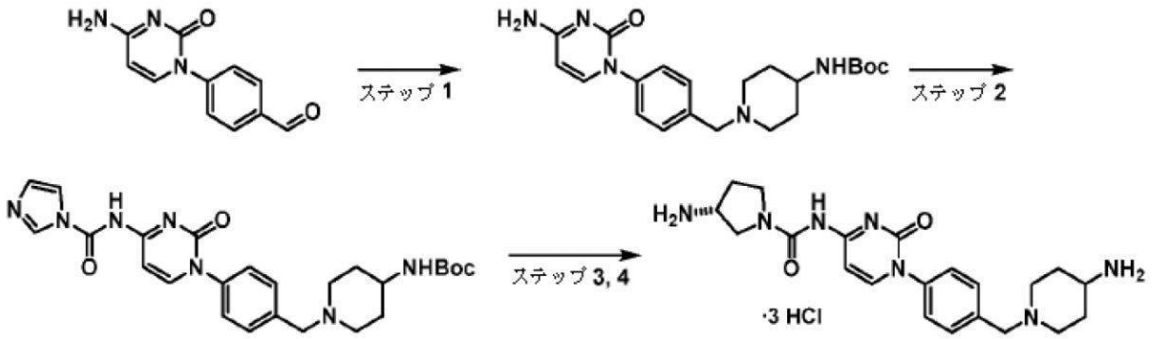
【化３１９】



（Ｒ）－３－アミノ－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６

【化３２０】



試薬：１）ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート、ＤＩＰＥＡ、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$、ＤＣＥ、CH_3CN、ｒｔ、１６時間　２）ＣＤＩ、CH_2Cl_2、ｒｔ、１６時間　３）ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピロリジン－３－イルカルバメート、CH_3CN、ｒｔ、２０時間　４）ＨＣｌ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、４時間。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンズアルデヒド（１．００ｇ、４．６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（１．３９ｇ、７．０ｍｍｏｌ）の１：１ＤＣＥ：ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）懸濁液に、ＤＩＰＥＡ（１．６１ｍＬ、９．２ｍｍｏｌ）及びＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１．９７ｇ、９．３ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を室温で１６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣を$CHCl_3$に溶解し、１０％ＮａＯＨで洗浄した。カラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：$CHCl_3$）による精製で、標題化合物を得た。

【０５３９】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３５０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（１９５ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2懸濁液を、室温で１６時間撹拌した。その溶媒を減圧下除去し、その残渣をＥｔＯＡｃで練和した。その固体を濾過により回収し、標題化合物を得た。

【０５４０】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（４－（４－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピロリジン－３－イルカルバメート（２２．６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物を含むＭｅＣＮ（２ｍＬ）を、室温で２０時間撹

拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ）により精製し、標題化合物を得た。

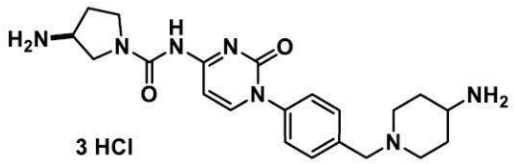
【０５４１】

ステップ４．（Ｒ）－３－アミノ－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（４－（４－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６３．１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及び２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（４．０ｍＬ）の混合物を、室温で４時間撹拌した。この混合物を濃縮乾固し、乾燥ＭｅＯＨを加え、減圧下除去して、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ７．８７ （ｄ， １Ｈ）， ７．５６ （ｄ， ２Ｈ）， ７．４５ （ｄ， ２Ｈ）， ７．００ （ｄ， １Ｈ）， ４．３２ （ｓ， ２Ｈ）， ３．９２－４．０３ （ｍ， １Ｈ）， ３．７２－３．８８ （ｍ， １Ｈ）， ３．５０－３．７０ （ｍ， ５Ｈ），３．３７－３．４９ （ｍ， １Ｈ）， ３．０２－３．１４ （ｍ， ２Ｈ）， ２．２９－２．４４ （ｍ， １Ｈ）， ２．１７－２．２６ （ｍ， ２Ｈ）， ２．０３－２．１６ （ｍ， １Ｈ）， １．７３－１．８７ （ｍ， ２Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ４１２．３．

【０５４２】

化合物３６６

【化３２１】



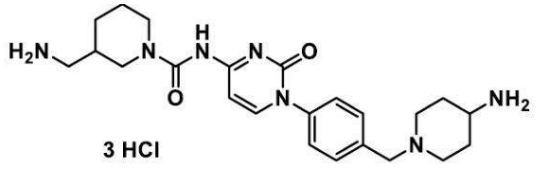
（Ｓ）－３－アミノ－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－ピロリジン－３－イルカルバメートから調製した。ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ４１２．３．

【０５４３】

化合物４６

【化３２２】



３－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド塩酸塩

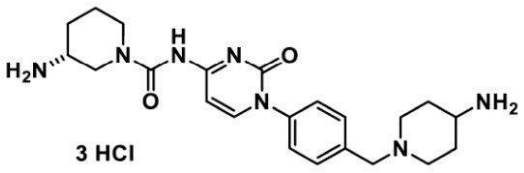
スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（ピペリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ７．８１ （ｄ， １Ｈ）， ７．５６ （ｄ， ２Ｈ）， ７．４４ （ｄ， ２Ｈ）， ６

．７１　（ｄ，　１Ｈ），　４．３１　（ｓ，　２Ｈ），　３．９３－４．０１　（ｍ，　１Ｈ），　３．７８－３．８９　（ｍ，　１Ｈ），　３．５２－３．６１　（ｍ，　２Ｈ），　３．３９－３．４９　（ｍ，　１Ｈ），　３．０７　（ｍ，　３Ｈ），　２．８８－２．９５　（ｍ，　１Ｈ），　２．７９－２．８７　（ｍ，　２Ｈ），　２．１６－２．２７　（ｍ，　２Ｈ），　１．６７－１．９４　（ｍ，　５Ｈ），　１．４０－１．５３　（ｍ，　１Ｈ），　１．２１－１．３３　（ｍ，　１Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４４０．３．

【０５４４】

化合物４７

【化３２３】



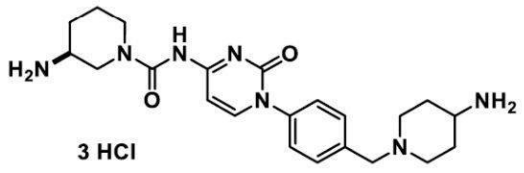
（Ｒ）－３－アミノ－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピペリジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８１　（ｄ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　２Ｈ），　７．４４　（ｄ，　２Ｈ），　６．７０　（ｄ，　１Ｈ），　４．３１　（ｓ，　２Ｈ），　３．９１－３．９８　（ｍ，　１Ｈ），　３．６２－３．７０　（ｍ，　１Ｈ），　３．５２－３．６１　（ｍ，　２Ｈ），　３．２５－３．４８　（ｍ，　４Ｈ），　３．０３－３．１３　（ｍ，　２Ｈ），　２．１６－２．２６　（ｍ，　２Ｈ），　１．９８－２．０７　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０－１．８６　（ｍ，　３Ｈ），　１．５１－１．６９　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４２６．２．

【０５４５】

化合物４８

【化３２４】



（Ｓ）－３－アミノ－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド塩酸塩

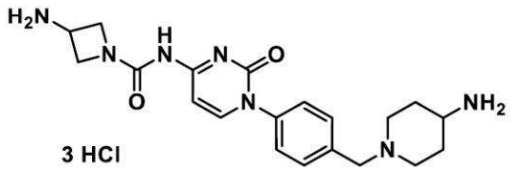
スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－ピペリジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８１　（ｄ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　２Ｈ），　７．４４　（ｄ，　２Ｈ），　６．７０　（ｄ，　１Ｈ），　４．３１　（ｂｒ．　ｓ．，　１Ｈ），　３．９０－３．９９　（ｍ，　１Ｈ），　３．６２－３．７２　（ｍ，　１Ｈ），　３．５２－３．６１　（ｍ，　２Ｈ），　３．２３－３．４９　（ｍ，　４Ｈ），　３．０１－３．１４　（ｍ，　２Ｈ），

２．１６－２．２８　（ｍ，　２Ｈ），　１．９７－２．０８　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０－１．８７　（ｍ，　３Ｈ），　１．５１－１．７０　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４２６．１．

【０５４６】

化合物４９

【化３２５】



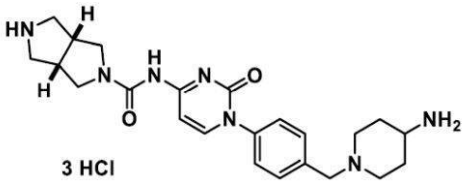
３－アミノ－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）アゼチジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８９　（ｄ，１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　２Ｈ），　７．４４　（ｄ，　２Ｈ），　７．０２　（ｄ，１Ｈ），　４．４１－４．４８　（ｍ，　２Ｈ），　４．３１　（ｓ，　２Ｈ），　４．０７－４．２０　（ｍ，　３Ｈ），　３．５１－３．６１　（ｍ，　２Ｈ），　３．３８－３．４９　（ｍ，　１Ｈ），　３．０２－３．１３　（ｍ，　２Ｈ），　２．１７－２．２６　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４－１．８７　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３９８．２．

【０５４７】

化合物５０

【化３２６】



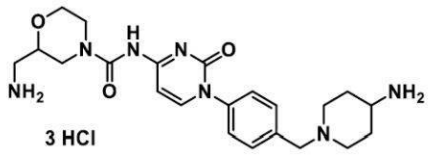
ｃｉｓ－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（ｃｉｓ）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．９１　（ｄ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄ，　２Ｈ），　７．４５　（ｄ，　２Ｈ），　６．９４　（ｄ，　１Ｈ），　４．３２　（ｓ，２Ｈ），　３．６７－３．７９　（ｍ，　２Ｈ），　３．３９－３．６２　（ｍ，　７Ｈ），　３．１３－３．２１　（ｍ，　４Ｈ），　３．０３－３．１２　（ｍ，　２Ｈ），２．１７－２．２７　（ｍ，　２Ｈ），　１．７３－１．８８　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４３８．１．

【０５４８】

化合物５１

【化３２７】



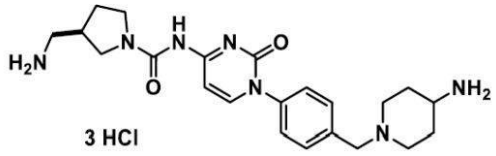
２－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）モルホリン－４－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（モルホリン－２－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．７２　（ｄ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　２Ｈ），　７．３８　（ｄ，　２Ｈ），　６．６６　（ｄ，　１Ｈ），　４．２５　（ｓ，　２Ｈ），　３．９５　（ｄ，　１Ｈ），　３．７９－３．９１　（ｍ，　２Ｈ），　３．６２－３．７２　（ｍ，　１Ｈ），　３．４４－３．５８　（ｍ，　３Ｈ），　３．３１－３．４３　（ｍ，　１Ｈ），　２．９７－３．１３　（ｍ，　４Ｈ），　２．８８－２．９６　（ｍ，　１Ｈ），　２．７４－２．８６　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９－２．２１　（ｍ，　２Ｈ），　１．６７－１．８２　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４４２．２．

【０５４９】

化合物５２

【化３２８】



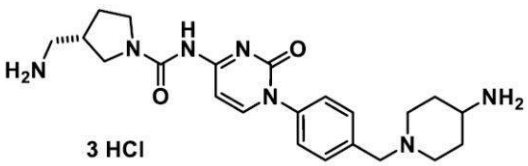
（Ｒ）－３－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．９４　（ｄ，　１Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　７．４７　（ｄ，　２Ｈ），　６．９８　（ｄ，　１Ｈ），　４．３４　（ｓ，　２Ｈ），　３．３４－３．８３　（ｍ，　７Ｈ），　２．９５－３．２１　（ｍ，　４Ｈ），　２．４７－２．６８　（ｍ，　１Ｈ），　２．０５－２．３１　（ｍ，　３Ｈ），　１．６２－１．９１　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４２６．３．

【０５５０】

化合物５３

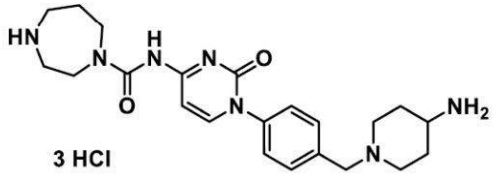
【化３２９】



（Ｓ）－３－（アミノメチル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピロリジ

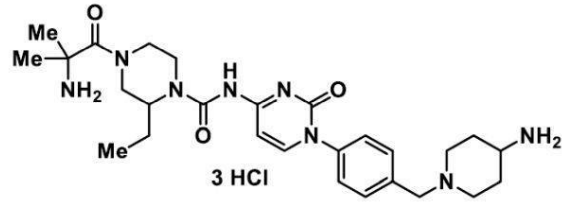
ン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．９２　（ｄ，　１Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　７．４７　（ｄ，　２Ｈ），　７．００　（ｄ，　１Ｈ），　４．３３　（ｓ，　２Ｈ），　３．３６－３．８３　（ｍ，　７Ｈ），　２．９６－３．２１　（ｍ，　４Ｈ），　２．４７－２．６８　（ｍ，１Ｈ），　２．０６－２．３０　（ｍ，　３Ｈ），　１．６２－１．９０　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４２６．４．

【０５５１】
化合物５４
【化３３０】



Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－１，４－ジアゼパン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８６　（ｄ，　１Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　７．４７　（ｄ，　２Ｈ），　６．７２－６．８５　（ｍ，　１Ｈ），　４．３３　（ｓ，　２Ｈ），　３．７４－３．８８　（ｍ，　２Ｈ），　３．６５　（ｔ，　２Ｈ），　３．５８　（ｄ，　２Ｈ），　３．４１－３．５１　（ｍ，　１Ｈ），　３．３２－３．３９　（ｍ，　２Ｈ），　３．２６－３．３２　（ｍ，　２Ｈ），　３．０４－３．１５　（ｍ，　２Ｈ），　２．１９－２．２９　（ｍ，２Ｈ），　２．０３－２．１４　（ｍ，　２Ｈ），　１．７５－１．８９　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４２６．４．

【０５５２】
化合物５５
【化３３１】



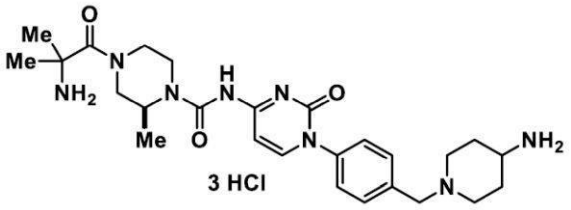
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－エチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－エチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した

。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８２ （ｄ， １Ｈ）， ７．５９ （ｄ， ２Ｈ）， ７．４７ （ｄ， ２Ｈ）， ６．７０ （ｄ， １Ｈ）， ４．３４ （ｓ， ２Ｈ）， ４．２２－４．３１ （ｍ， １Ｈ）， ４．０６－４．１８ （ｍ， １Ｈ）， ３．９５－４．０５ （ｍ， １Ｈ）， ３．５５－３．６４ （ｍ， ２Ｈ）， ３．４１－３．５１ （ｍ， １Ｈ）， ３．１６－３．４１ （ｍ， ３Ｈ）， ２．９２－３．１６ （ｍ， ３Ｈ）， ２．１９－２．２９ （ｍ， ２Ｈ）， １．７６－１．９０ （ｍ， ２Ｈ）， １．５７－１．７０ （ｍ， ７Ｈ）， １．４５－１．５６ （ｍ， １Ｈ）， ０．７８ （ｔ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．３．

【０５５３】

化合物５６

【化３３２】



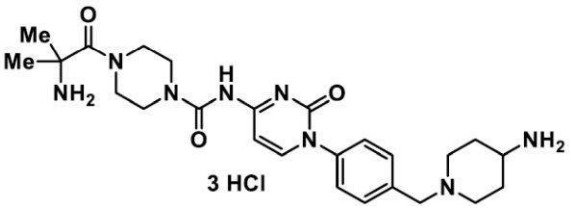
（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（２－メチル－１－（３－メチルピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ$_4$） δ ８．２６ （ｓ， １Ｈ）， ７．８４ （ｄ， ２Ｈ）， ７．６７ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８２ （ｓ， １Ｈ）， ４．６６ （ｓ， １Ｈ）， ４．４７ （ｓ， ２Ｈ）， ４．２９ （ｄ， ３Ｈ）， ３．６４ （ｄ， ２Ｈ）， ３．５７－３．１８ （ｍ， ４Ｈ）， ２．２９ （ｄ， ２Ｈ）， ２．０９ （ｔ， ２Ｈ）， １．７５ （ｓ， ３Ｈ）， １．７２ （ｓ， ３Ｈ）， １．３０ （ｓ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１１．３．

【０５５４】

化合物５７

【化３３３】



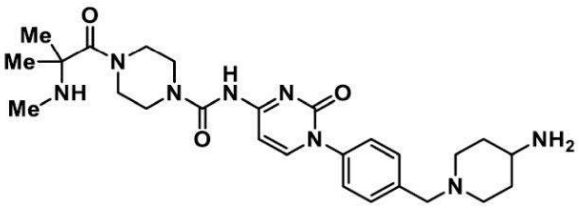
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ４９７．３．

【０５５５】

化合物９６

【化３３４】



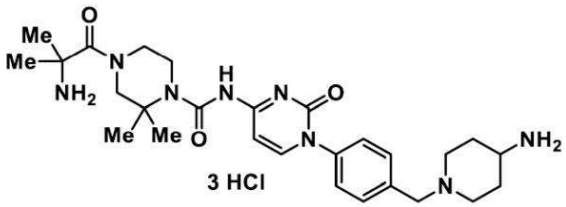
Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（２－メチル－２－（メチルアミノ）プロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びベンジルメチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　７．７１　（ｄ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　２Ｈ），　７．４１　（ｄ，　２Ｈ），　６．３７－６．７６　（ｍ，　１Ｈ），　３．６４－３．７８　（ｍ，　１０Ｈ），　３．１０－３．２０　（ｍ，　１Ｈ），　２．９９－３．０９　（ｍ，　２Ｈ），　２．６７　（ｓ，　３Ｈ），　２．２２－２．３２　（ｍ，　２Ｈ），　１．９８－２．０５　（ｍ，　２Ｈ），　１．６５－１．７６　（ｍ，　８Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．３．

【０５５６】

化合物５８

【化３３５】



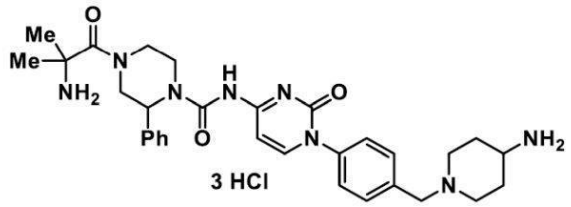
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．０６　（ｄ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，　２Ｈ），　７．６０　（ｄ，　２Ｈ），　６．７６　（ｄ，　１Ｈ），　４．４６　（ｓ，　２Ｈ），　４．０５－３．６３　（ｍ，　８Ｈ），　３．６３－３．５０　（ｍ，　１Ｈ），　３．２２　（ｔ，　２Ｈ），　２．３５　（ｄ，　２Ｈ），　２．０３－１．８８　（ｍ，　２Ｈ），　１．７５　（ｓ，　６Ｈ），　１．５６　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０５５７】

化合物５９

【化３３６】



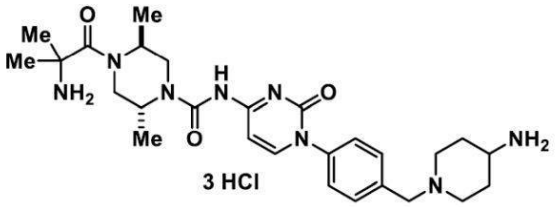
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－フェニルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（３－フェニルピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， メタノール－ｄ$_{4}$） δ ８．３９ （ｄ， １Ｈ）， ７．８４ （ｄ， ２Ｈ）， ７．６５ （ｄ， ２Ｈ）， ７．３８ （ｄ， ４Ｈ）， ７．３４－７．２４ （ｍ， １Ｈ）， ６．９２ （ｄ， １Ｈ）， ５．７１ （ｓ， １Ｈ）， ４．４５ （ｓ， ２Ｈ）， ４．３１ （ｄ， １Ｈ）， ４．０６ （ｄ， １Ｈ）， ３．７０－３．４４ （ｍ， ６Ｈ）， ３．３２ （ｓ， １Ｈ）， ３．２４ （ｄ， ２Ｈ）， ２．２６ （ｄ， ２Ｈ）， ２．０８ （ｄ， ２Ｈ）， １．５３ （ｄ， ６Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５７３．２．

【０５５８】

化合物６０

【化３３７】



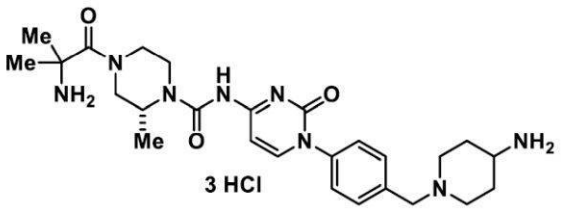
（２Ｒ，５Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ８．１２ （ｄ， １Ｈ）， ７．７３ （ｄ， ２Ｈ）， ７．６２ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８６ （ｄ， １Ｈ）， ４．５７ （ｓ， ２Ｈ）， ４．４７ （ｓ， ２Ｈ）， ４．０４ （ｄ， ２Ｈ）， ３．７２ （ｄ， ２Ｈ）， ３．６７－３．５３ （ｍ， １Ｈ）， ３．５３－３．３２ （ｍ， ２Ｈ）， ３．３０－３．１６ （ｍ， ２Ｈ）， ２．３７ （ｄ， ２Ｈ）， ２．０５－１．８８ （ｍ， ２Ｈ）， １．７８ （ｓ， ６Ｈ）， １．３２ （ｄ， ６Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．３．

【０５５９】

化合物６１

【化３３８】



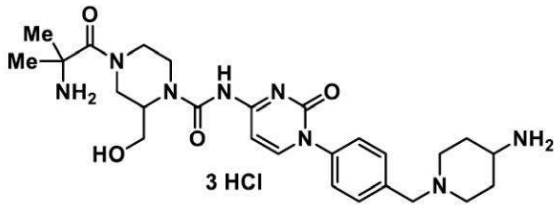
（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（２－メチル－１－（３－メチルピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．３．

【０５６０】

化合物６２

【化３３９】



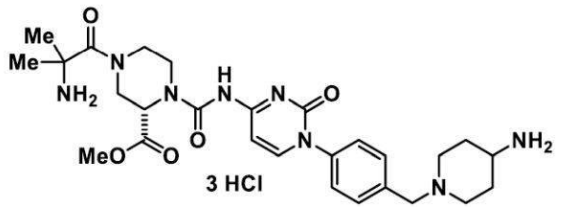
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２７．２．

【０５６１】

化合物６３

【化３４０】



メチル（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－１－（（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－２－カルボキシレート塩酸塩

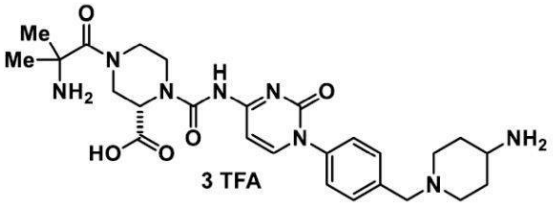
スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピ

ペリジン－４－イル）カルバメート及びメチル（Ｓ）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－２－カルボキシレートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５５．４．

【０５６２】

化合物６４

【化３４１】



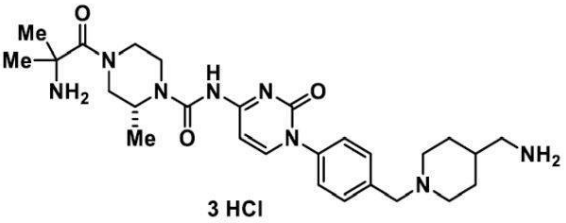
（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－１－（（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－２－カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びメチル（Ｓ）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－２－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　７．７３－７．５６　（ｍ，　３Ｈ），　７．５９－７．３１　（ｍ，　２Ｈ），　６．４７　（ｓ，　１Ｈ）　４．３７　（ｓ，　２Ｈ），　４．２１　（ｄ，　１Ｈ），　３．５８　（ｄ，　２Ｈ），　３．５０－３．２０　（ｍ，　７Ｈ），　３．１４　（ｔ，　２Ｈ），　２．２４　（ｄ，　２Ｈ），　１．９６　（ｄ，Ｈ），　１．６８　（ｓ，３Ｈ），　１．６５　（ｓ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４１．２．

【０５６３】

化合物８２

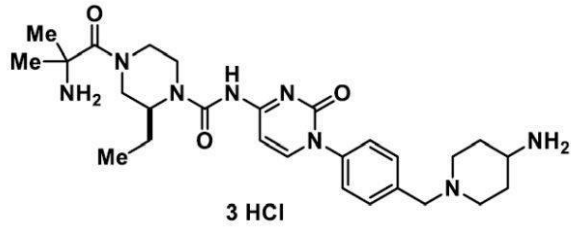
【化３４２】



（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６の通りに、ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート及び（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－（３－メチルピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．０１　（ｄ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　６．８５　（ｄ，　１Ｈ），　４．５５　（ｄ，　１Ｈ），　４．４３　（ｓ，　２Ｈ），　４．２３　（ｄ，　１Ｈ），　４．１０　（ｄ，　１Ｈ），　３．６４　（ｄ，　２Ｈ），　３．５６－３．２５　（ｄ，　２Ｈ），　３．１２　（ｔ，　２Ｈ），　２．９９　（ｄ，　２Ｈ），　２．１０　（ｄ，　３Ｈ），　１．７７　（ｄ，　６Ｈ），　１．６２－１．４５　（ｍ，　２Ｈ），　１．２９　（ｓ，　５Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０５６４】
化合物８３
【化３４３】

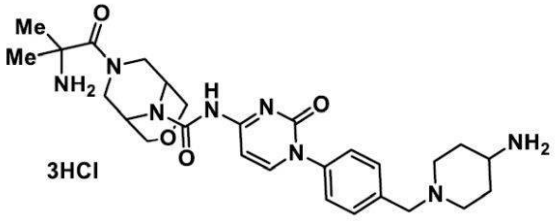


（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－エチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－６の通りに、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－エチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．１５　（ｄ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　２Ｈ），　７．６２　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　４．４６　（ｓ，　２Ｈ），　４．４３－４．３５　（ｍ，　２Ｈ），　４．２３　（ｓ，　１Ｈ），　４．１２　（ｄ，　１Ｈ），　３．７５－３．６６　（ｍ，　２Ｈ），　３．６５－３．５１　（ｍ，　２Ｈ），　３．４６－３．３２　（ｍ，　２Ｈ），　３．２３　（ｔ，　２Ｈ），　２．３５　（ｄ，　２Ｈ），　２．０４－１．８９　（ｍ，　２Ｈ），　１．７５　（ｄ，　６Ｈ），　１．７０－１．５５　（ｄ，　２Ｈ），　０．９０　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．
【０５６５】
化合物８４
【化３４４】

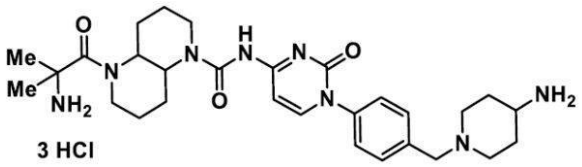


（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－エチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－６の通りに、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－エチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．００　（ｄ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　７．６０　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），　４．４４　（ｄ，　２Ｈ），　４．４３－４．３３　（ｍ，　２Ｈ），　４．２３　（ｓ，　１Ｈ），　４．１２　（ｄ，　１Ｈ），　３．７９－３．６５　（ｍ，　３Ｈ），　３．６５－３．５３　（ｍ，　１Ｈ），　３．３６　（ｓ，　２Ｈ），　３．２２　（ｔ，　２Ｈ），　２．３６　（ｄ，　２Ｈ），　２．０３－１．８７　（ｍ，　２Ｈ），　１．７６　（ｄ，　６Ｈ），　１．７０－１．５６　（ｍ，　２Ｈ），　０．９０　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

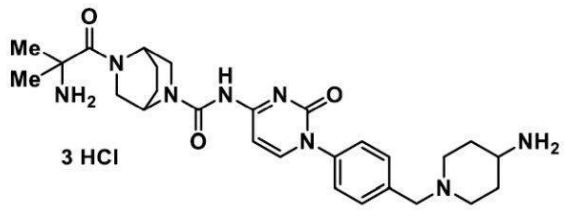
【０５６６】
化合物８５
【化３４５】



７－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－６の通りに、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．２．
【０５６７】
化合物８６
【化３４６】



５－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）オクタヒドロ－１，５－ナフチリジン－１（２Ｈ）－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－６の通りに、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－（オクタヒドロ－１，５－ナフチリジン－１（２Ｈ）－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．０２　（ｄ，１Ｈ），　７．７０　（ｄ，　２Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，１Ｈ），　４．６２　（ｓ，　２Ｈ），　４．４６　（ｓ，　２Ｈ），　３．９２　（ｓ，２Ｈ），　３．７１　（ｄ，　２Ｈ），　３．５８　（ｔ，　２Ｈ），　３．３８－３．１５　（ｍ，　３Ｈ），　２．３６　（ｄ，　２Ｈ），　２．１６　（ｂｒ．　ｓ，　２Ｈ），　２．０３－１．８６　（ｍ，　４Ｈ），　１．８２－１．５６　（ｍ，　１０Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５１．２．
【０５６８】
化合物８７
【化３４７】

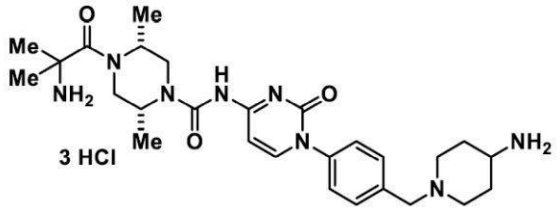


５－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－６の通りに、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（２，５－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．１３　（ｄ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，　２Ｈ），　７．６１　（ｄ，　２Ｈ），　７．０７　（ｄ，　１Ｈ），　４．６１　（ｄ，　２Ｈ），　４．４７　（ｓ，　２Ｈ），　４．１８－３．７６　（ｍ，　２Ｈ），　３．７１　（ｄ，　２Ｈ），　３．６７－３．４３　（ｍ，３Ｈ），　３．２３　（ｔ，　２Ｈ），　２．３６　（ｄ，　２Ｈ），　２．１５　（ｓ，２Ｈ），　２．０６－１．８４　（ｍ，　４Ｈ），　１．７４　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２３．３．

【０５６９】

化合物８８

【化３４８】

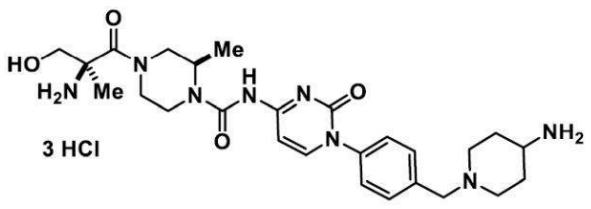


（２Ｒ，５Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－６の通りに、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２Ｒ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．９７　（ｄ，１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　７．６０　（ｄ，　２Ｈ），　６．８８　（ｄ，１Ｈ），　４．４６　（ｓ，　２Ｈ），　４．４３－４．２８　（ｍ，　２Ｈ），　４．２２　（ｄ，　１Ｈ），　４．１０　（ｄ，　１Ｈ），　３．７１　（ｄ，　２Ｈ），　３．５９　（ｓ，　１Ｈ），　３．５１－３．３９　（ｍ，　１Ｈ），　３．２３　（ｔ，　３Ｈ），　２．３６　（ｄ，　２Ｈ），　２．０２－１．８８　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４（ｄ，　６Ｈ），　１．２８　（ｄ，　３Ｈ），　１．１８　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０５７０】

化合物８９

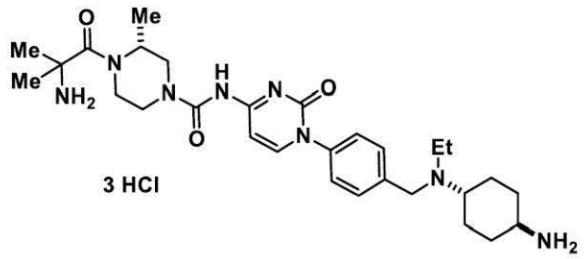
【化３４９】



（Ｒ）－４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－

１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－６の通りに、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチル－４－（（Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－カルボニル）オキサゾリジン－３－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９８ （ｄ， １Ｈ）， ７．７１ （ｄ， ２Ｈ）， ７．６０ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８５ （ｄ， １Ｈ）， ４．５７ （ｓ， １Ｈ）， ４．４６ （ｓ， ２Ｈ）， ４．２３ （ｄ， １Ｈ）， ４．１８ （ｄ， １Ｈ）， ４．１０ （ｄ， １Ｈ）， ３．９３ （ｄ， １Ｈ）， ３．７１ （ｄ， ３Ｈ）， ３．６３－３．５３ （ｍ， １Ｈ）， ３．５３－３．３３ （ｍ， ３Ｈ）， ３．２２ （ｔ， ２Ｈ），２．３６ （ｄ， ２Ｈ），１．９９－１．８７ （ｍ， ２Ｈ），１．７３ （ｓ， ３Ｈ），１．２９ （ｄ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２７．３．

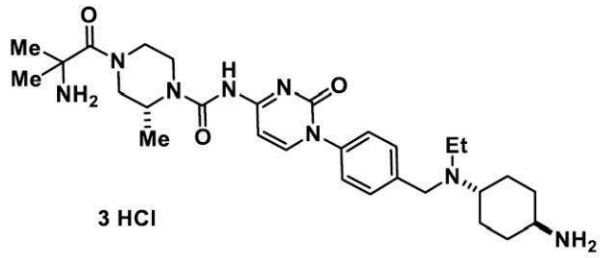
【０５７１】
化合物２７４
【化３５０】



（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－４－（（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（２－メチル－１－（２－メチルピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ２Ｏ） δ ８．００ （ｄ， １Ｈ），７．７１ （ｄ， ２Ｈ），７．６０ （ｄ， ２Ｈ），６．８７ （ｄ， １Ｈ），４．６９ （ｓ， １Ｈ），４．５８ （ｄ， １Ｈ），４．３９ （ｄ， １Ｈ），４．１９ （ｓ， １Ｈ），４．００ （ｓ， ２Ｈ），３．６９ （ｓ， １Ｈ），３．５３－３．４１ （ｍ， １Ｈ），３．４０－３．１８ （ｍ， ５Ｈ），２．４１－２．１９ （ｍ， ４Ｈ），１．９９－１．８０ （ｍ， ２Ｈ），１．７４ （ｓ， ６Ｈ），１．５８ （ｔ， ２Ｈ），１．３３ （ｔ， ３Ｈ），１．２６ （ｓ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５３．４．

【０５７２】
化合物２７５

【化３５１】



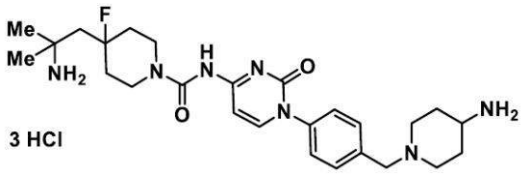
（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－４－（（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（２－メチル－１－（３－メチルピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ７．９４ （ｄ， １Ｈ）， ７．７０ （ｄ， ２Ｈ）， ７．５９ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８５ （ｄ， １Ｈ）， ４．５７ （ｄ， ２Ｈ）， ４．３９ （ｄ， １Ｈ）， ４．２３ （ｄ， １Ｈ）， ４．０９ （ｄ， １Ｈ）， ３．４８ （ｓ， ３Ｈ）， ３．４１－３．２１ （ｍ， ５Ｈ）， ２．３７－２．１５ （ｍ， ４Ｈ）， １．９８－１．８１ （ｍ， ２Ｈ）， １．７７ （ｓ， ６Ｈ）， １．７０－１．５０ （ｍ， ２Ｈ）， １．３３ （ｔ， ３Ｈ）， １．２８ （ｓ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５３．４．

【０５７３】

化合物２３３

【化３５２】



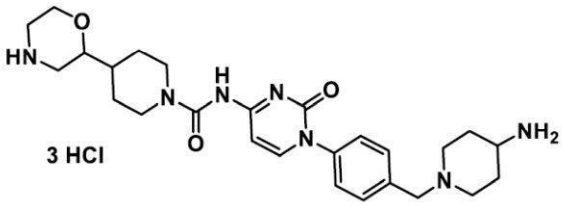
４－（２－アミノ－２－メチルプロピル）－Ｎ－（１－｛４－［（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－フルオロピペリジン－４－イル）－２－メチルプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ７．９２－７．８３ （ｍ， １Ｈ）， ７．６４ （ｄ， ２Ｈ）， ７．５２ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８９－６．７７ （ｍ， １Ｈ）， ４．３９ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１１－３．９３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．７０－３．６２ （ｍ， ２Ｈ）， ３．５７－３．４６ （ｍ， １Ｈ）， ３．３７－３．２３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．２２－３．０８ （ｍ， ２Ｈ）， ２．３４－２．２４ （ｍ， ２Ｈ）， ２．１８－２．０４ （ｍ， ４Ｈ）， １．９６－１．６９ （ｍ， ４Ｈ）， １．４５ （ｓ， ６Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５００．４．

【０５７４】

化合物３８４

【化３５３】



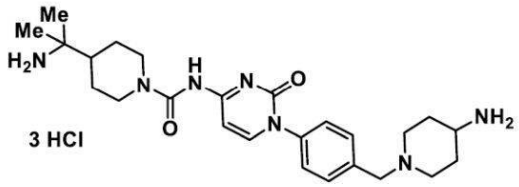
Ｎ－（１－｛４－［（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（モルホリン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペリジン－４－イル）モルホリン－４－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８６　（ｄ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８０　（ｄ，　１Ｈ），　４．３８　（ｓ，　２Ｈ），　４．２１－４．０２　（ｍ，　３Ｈ），　３．８４－３．７９　（ｍ，　１Ｈ），　３．７１－３．５８　（ｍ，　３Ｈ），　３．５７－３．４５　（ｍ，　１Ｈ），　３．３８　（ｄ，　１Ｈ），　３．２８　（ｄ，　１Ｈ），　３．２０－３．０７　（ｍ，　３Ｈ），　３．０６－２．８４　（ｍ，　３Ｈ），　２．３５－２．１８　（ｍ，　２Ｈ），　１．９８－１．７５　（ｍ，　４Ｈ），　１．７４－１．６３　（ｍ，　１Ｈ），　１．４４－１．２４　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４９６．４．

【０５７５】

化合物２３０

【化３５４】



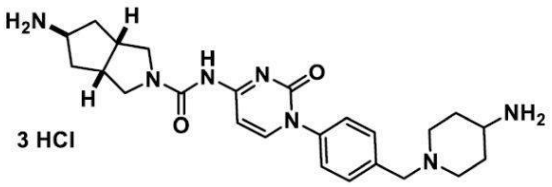
Ｎ－（１－｛４－［（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（２－アミノプロパン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－（ピペリジン－４－イル）プロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８７　（ｄ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８０　（ｄ，　１Ｈ），　４．３８　（ｓ，　２Ｈ），　４．３０－４．１５　（ｍ，　２Ｈ），　３．７２－３．５８　（ｍ，　２Ｈ），　３．５７－３．４４　（ｍ，　１Ｈ），　３．２１－３．０９　（ｍ，　２Ｈ），　３．０３－２．８８　（ｍ，　２Ｈ），　２．３３－２．２２　（ｍ，　２Ｈ），　１．９６－１．７３　（ｍ，５Ｈ），　１．４５－１．２１　（ｍ，　８Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４６８．５．

【０５７６】

化合物２３１

【化３５５】



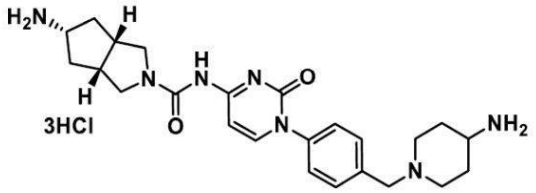
（３ａＲ，５Ｓ，６ａＳ）－５－アミノ－Ｎ－（１－｛４－［（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（３ａＲ，５ｓ，６ａＳ）－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）カルバメートから調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．９９（ｄ，１Ｈ），７．６９（ｄ，２Ｈ），７．５７（ｄ，２Ｈ），７．１２（ｄ，１Ｈ），４．５１－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．６４（ｍ，４Ｈ），３．６３－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．２０（ｔ，２Ｈ），３．０４（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ），２．３４（ｄ，２Ｈ），２．１８－１．８４（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４５２．４．

【０５７７】

化合物２９５

【化３５６】



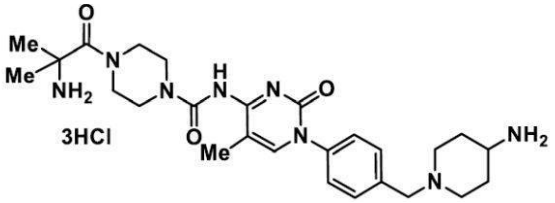
（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－５－アミノ－Ｎ－（１－｛４－［（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル］フェニル｝－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２－カルボキサミド塩酸塩。

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（３ａＲ，５ｒ，６ａＳ）－オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－５－イル）カルバメートから調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．９２（ｄ，１Ｈ），７．６４（ｄ，２Ｈ），７．５２（ｄ，２Ｈ），７．０９（ｄ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．８１－３．４１（ｍ，８Ｈ），３．２３－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２４（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．４４（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４５２．４．

【０５７８】

化合物２３４

【化３５７】



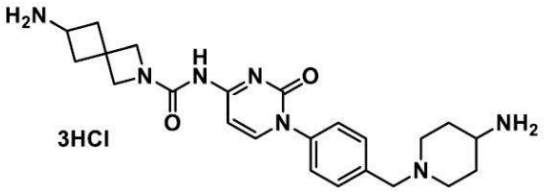
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－５－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－５－メチル－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．６２　（ｄ，　２Ｈ），　７．５３－７．４５　（ｍ，　３Ｈ），　４．３８　（ｂｒ．ｓ．，　２Ｈ），　３．８６－３．４０　（ｍ，　１１Ｈ），　３．１４　（ｂｒ．　ｔ．，　２Ｈ），　２．３４－２．２２　（ｍ，　２Ｈ），　２．０１－１．７８　（ｍ，　５Ｈ），　１．６８　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．５．

【０５７９】

化合物２８９

【化３５８】



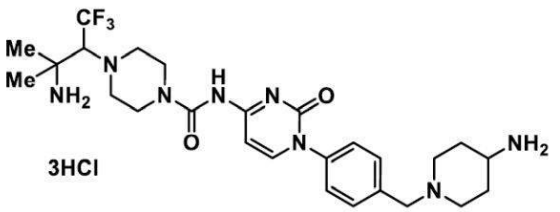
６－アミノ－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキサミド塩酸塩。

スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４３８．３．

【０５８０】

化合物２９１

【化３５９】



４－（３－アミノ－１，１，１－トリフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

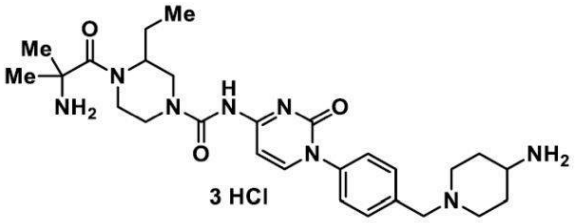
スキームＣ－６と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピ

ペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（４，４，４－トリフルオロ－２－メチル－３－（ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５１．４．

【０５８１】

化合物７８

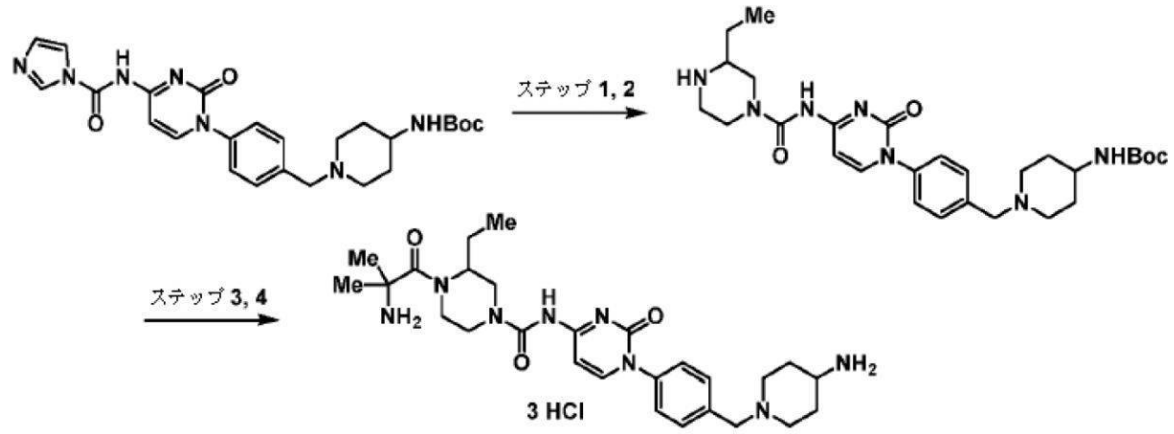
【化３６０】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－エチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－７

【化３６１】



試薬：１）１－（２－エチルピペラジン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オントリフルオロアセテート、ＣＨ３ＣＮ、８５℃、２時間　２）ＬｉＯＨ・Ｈ２Ｏ、ＴＨＦ：Ｈ２Ｏ、ｒｔ、２時間　３）２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸、ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、５０℃、１６時間　４）ＨＣｌ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、４時間。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（３－エチル－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１３５ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及び１－（２－エチルピペラジン－１－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オントリフルオロアセテート（９１ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を、ＣＨ３ＣＮに溶解し、２時間加熱還流した。その溶媒を減圧下除去した。この粗製反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）に溶解し、水で洗浄した（３ｘ２５ｍＬ）。カラムクロマトグラフィー（ＣＨＣｌ３：ＭｅＯＨ）による精製で標題化合物を得た。

【０５８２】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（３－エチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（３－エチル－４－（２，２，

２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１３８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ．）及びＬｉＯＨ・Ｈ２Ｏ（９７ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ：Ｈ２Ｏ（１：１）に懸濁し、室温で２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣をＨ２Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＣＨＣｌ３で抽出した（３ｘ５０ｍＬ）。それらの有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０５８３】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）－３－エチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸（２８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（５２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ懸濁液に、ＤＩＰＥＡ（０．０３ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた。その懸濁液を１０分間撹拌し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（３－エチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（７５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液を滴下した。この混合物を５０℃で１６時間撹拌した。飽和ＬｉＣｌ水溶液（１０ｍＬ）を加え、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（１ｘ１５ｍＬ）。その有機層を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＣＨＣｌ３：ＭｅＯＨ）により精製し、標題化合物を得た。

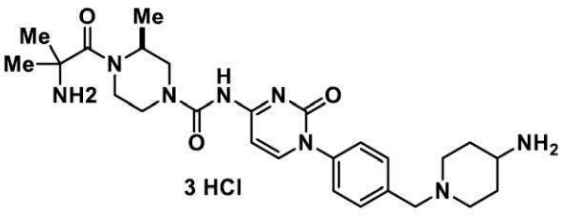
【０５８４】

ステップ４：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－エチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）－３－エチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（８０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を含むＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（２Ｎ、１０ｍＬ）を、室温で４時間撹拌し、減圧下濃縮して、標題化合物を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，　ＣＤ３ＯＤ）　δ　８．３５　（ｓ，　１Ｈ），　７．８５　（ｄ，　２Ｈ），　７．６７　（ｄ，　２Ｈ），　６．９０　（ｓ，　１Ｈ），　４．４７　（ｓ，　２Ｈ），　４．３５　（ｓ，　２Ｈ），　３．６３　（ｄ，　２Ｈ），　３．５２　（ｔ，　２Ｈ），　３．２８－３．１１　（ｓ，　５Ｈ），　２．２９　（ｄ，　３Ｈ），　２．１１　（ｔ，　２Ｈ），　１．７４　（ｓ，　３Ｈ），　１．５８　（ｓ，　３Ｈ），　１．２９　（ｓ，　２Ｈ），　０．９５　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．２．

【０５８５】

化合物７２

【化３６２】



（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

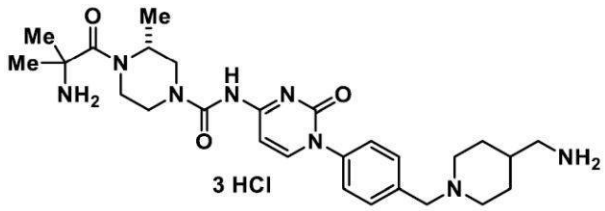
スキームＣ－７と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ

）－２－メチルプロパン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　８．３４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８６　（ｄ，　２Ｈ），　７．６８　（ｄ，　２Ｈ），　６．９１　（ｓ，　１Ｈ），　４．４８　（ｓ，　２Ｈ），　４．２７　（ｄ，　２Ｈ），　３．７３－３．１６　（ｍ，　１０Ｈ），　２．２９　（ｄ，　２Ｈ），　２．１１　（ｔ，　２Ｈ），　１．７３　（ｓ，　３Ｈ），　１．７１　（ｓ，　３Ｈ），　１．３１　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．３．

【０５８６】

化合物６５

【化３６３】



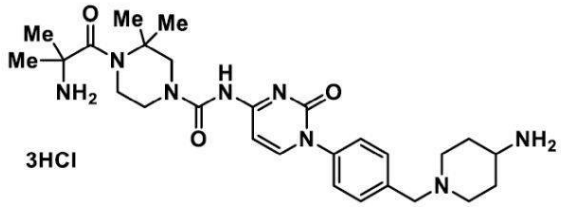
（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－７と同様の方法で、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（４－（４－（３－メチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．９５　（ｄ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　２Ｈ），　７．６２　（ｄ，　２Ｈ），　６．９３　（ｄ，　１Ｈ），　４．５３　（ｓ，　２Ｈ），　４．２４　（ｓ，　１Ｈ），　４．１４－３．９７　（ｍ，　２Ｈ），　３．８７－３．６４　（ｍ，　３Ｈ），　３．４１　（ｓ，　２Ｈ），　３．２７　（ｄ，　２Ｈ），　２．９７　（ｓ，　１Ｈ）　２．５０　（ｓ，　２Ｈ），　１．９３－１．７２　（ｍ，　６Ｈ），　１．６８　（ｓ，　３Ｈ），　１．５５　（ｓ，　２Ｈ），　１．３４　（ｄ，　３Ｈ）．

【０５８７】

化合物７３

【化３６４】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

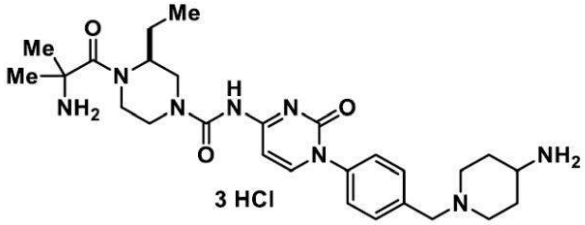
スキームＣ－７と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（３，３－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_4$）　δ　７．９４　（ｄ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　２Ｈ），　７．６３　（ｄ，　２Ｈ），　６．６４　（ｓ，　１Ｈ），　４．４７　（ｓ，　２Ｈ），　３．９７　（ｓ，　２Ｈ），　３．７７　（ｄ，　２Ｈ），　３．６６　（ｄ，　２Ｈ），　３．５２　（ｓ，　２Ｈ），　３．２５　（ｓ，　２Ｈ），　２．３０　（ｄ，　２Ｈ），

２．１１　（ｔ，　２Ｈ），　１．７１　（ｓ，　２Ｈ），　１．４９　（ｄ，　６Ｈ），　１．３１　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０５８８】

化合物６６

【化３６５】



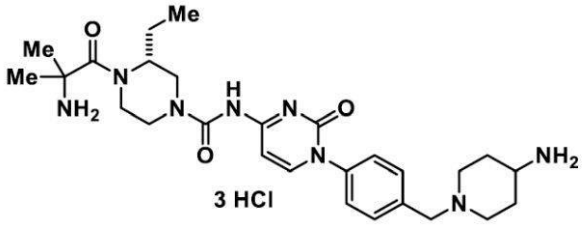
（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－エチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－７と同様の方法で、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（３－エチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，$Ｄ_{2}Ｏ$）　δ　７．９３　（ｄ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　６．８４　（ｄ，　１Ｈ），　４．４６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１９　（ｄ，　２Ｈ），　４．００　（ｄ，　１Ｈ），　３．７７－３．６３　（ｍ，　２Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ），３．３５－３．３０　（ｍ，　１Ｈ）　３．３０－３．１５　（ｍ，　４Ｈ），　２．３６　（ｄ，　２Ｈ），　２．０２－１．８５　（ｍ，　２Ｈ），），　１．６０　（ｄ，　６Ｈ），　１．３７－１．２３　（ｍ，　２Ｈ）　０．８６　（ｓ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０５８９】

化合物６７

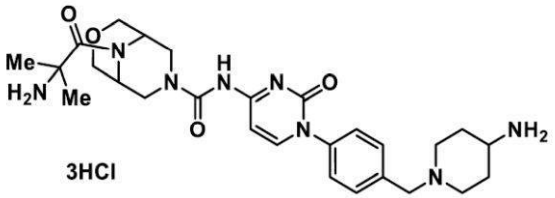
【化３６６】



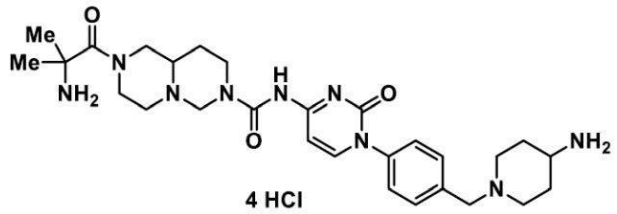
（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－エチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－７と同様の方法で、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（３－エチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，$Ｄ_{2}Ｏ$）　δ　７．９８　（ｄ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　７．６０（ｄ，　２Ｈ），　６．８４　（ｄ，　１Ｈ），　４．５８　（ｓ，　１Ｈ），　４．４６　（ｓ，　２Ｈ），　４．２２　（ｄ，　２Ｈ），　４．０２　（ｄ，　１Ｈ），　３．７１　（ｄ，　２Ｈ），　３．６２－３．５５　（ｍ，　２Ｈ），　３．２２　（ｔ，　４Ｈ），　２．３６　（ｄ，　２Ｈ），　１．００－１．９０　（ｍ，　２Ｈ），　１．７６　（ｄ，　６Ｈ），　１．７３－１．６３　（ｍ，　２Ｈ），　０．８６　（ｓ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．２．

【０５９０】
化合物６８
【化３６７】

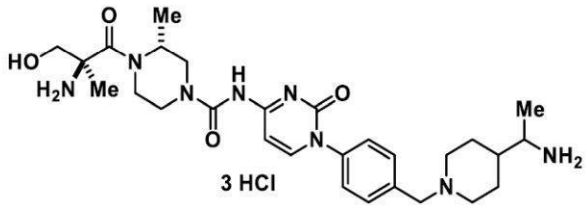


９－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナン－７－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－７と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（３－オキサ－８，１０－ジアザビシクロ［４．３．１］デカン－８－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ８．０５（ｄ，１Ｈ），７．７２（ｄ，２Ｈ），７．６１（ｄ，２Ｈ），６．７９（ｄ，１Ｈ），４．６４－４．３７（ｍ，６Ｈ），４．１７（ｄ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｄ，２Ｈ），３．５９（ｔ，２Ｈ），３．２１（ｔ，２Ｈ），２．３６（ｄ，２Ｈ），２．０７－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｓ，６Ｈ），１．５９（ｄ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５３９．２．
【０５９１】
化合物６９
【化３６８】



８－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピラジン－２（６Ｈ）－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－７と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．９０（ｄ，１Ｈ），７．７１（ｄ，２Ｈ），７．５９（ｄ，２Ｈ），６．７６（ｄ，１Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．６６－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｄ，４Ｈ），２．３６（ｄ，２Ｈ），２．０２－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｓ，６Ｈ），１．３５（ｄ，４Ｈ），１．２９（ｔ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５５２．２．
【０５９２】
化合物７０

【化３６９】



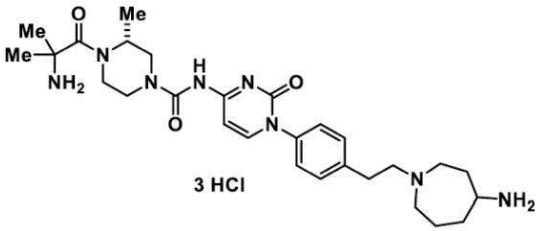
（３Ｒ）－４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－（１－アミノエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－７と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（１－（４－（４－（（Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメート及び（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－４－カルボン酸から調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５５．４．

【０５９３】

化合物７１

【化３７０】



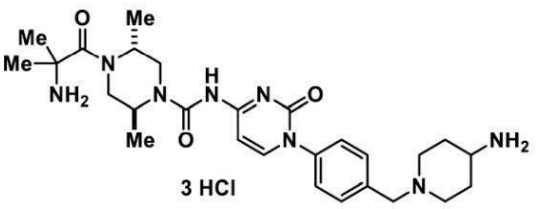
（３Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－７と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（（Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）アゼパン－４－イル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，D_2O）　δ　７．７８　（ｄ，　１Ｈ），　７．３６　（ｄ，　２Ｈ），　７．２９　（ｄ，　２Ｈ），　６．７０　（ｄ，　１Ｈ），　４．０１　（ｓ，　１Ｈ），　３．８７　（ｓ，　１Ｈ），　３．５８　（ｓ，　２Ｈ），　３．４９－３．３２　（ｍ，　５Ｈ），　３．３３－２．９５　（ｍ，　７Ｈ），　２．１８　（ｓ，　２Ｈ），　２．０４－１．７９　（ｍ，　２Ｈ），　１．５９　（ｄ，　７Ｈ），　１．４１－０．９５　（ｍ，　４Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．３．

【０５９４】

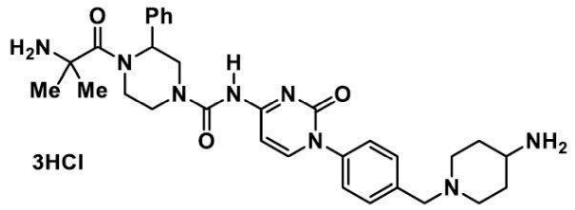
化合物７４

【化３７１】



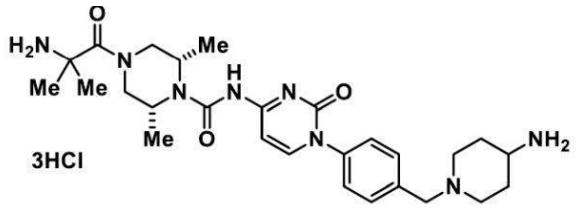
（２Ｓ，５Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－７と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８９　（ｄ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　７．６０　（ｄ，　２Ｈ），　６．８５　（ｄ，　１Ｈ），　４．６１　（ｓ，　２Ｈ），　４．４７　（ｓ，　２Ｈ），　４．０３　（ｄ，　２Ｈ），　３．７２　（ｄ，　２Ｈ），　３．５９　（ｔ，　１Ｈ），　３．３７　（ｓ，　２Ｈ），　３．２３　（ｓ，　２Ｈ），　２．３７　（ｄ，　２Ｈ），　１．９６　（ｄ，　２Ｈ），　１．７８　（ｓ，　６Ｈ），　１．４７－１．１５　（ｍ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０５９５】
化合物７５
【化３７２】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－フェニルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－７と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（２－オキソ－４－（３－フェニルピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５７３．２．

【０５９６】
化合物７６
【化３７３】



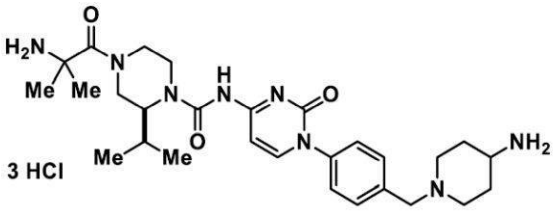
ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－７と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（ｃｉｓ－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　８．２７－８．４０　（ｍ，　１Ｈ），　７．８５　（ｄ，　２Ｈ），　７．６６　（ｄ，　２Ｈ），　６．８９－７．０１　（ｍ，　１Ｈ），　４．５５－４．６９　（ｍ，　２Ｈ），　４．４６　（ｓ，　２Ｈ），　４．２３－４．３９　（ｍ，　２Ｈ），　３．５８－３．６８　（ｍ，　２Ｈ），　３．４５－３．５７　（ｍ，

１Ｈ），３．１９－３．４０（ｍ，４Ｈ），２．２２－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．０３－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．７４（ｓ，６Ｈ），１．３４－１．４５（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．３．

【０５９７】

化合物７７

【化３７４】



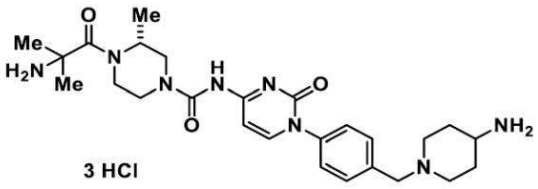
（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－イソプロピルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－７と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（４－（４－（２－イソプロピルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ８．３９（ｄ，１Ｈ），７．８５（ｄ，２Ｈ），７．６７（ｄ，２Ｈ），６．８５－７．０８（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），４．２５－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．５７（ｍ，３Ｈ），３．１９－３．２８（ｍ，２Ｈ），２．９４－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｄ，２Ｈ），２．０４－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．９０－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．７５（ｓ，３Ｈ），１．６９（ｓ，３Ｈ），１．０５－１．１７（ｍ，３Ｈ），０．９２（ｄ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５３９．３．

【０５９８】

化合物７９

【化３７５】



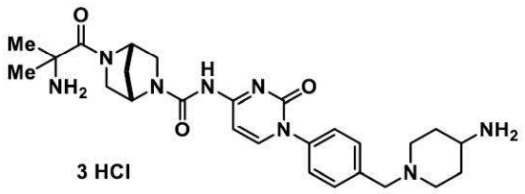
（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－７と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（４－（４－（３－メチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１１．３．

【０５９９】

化合物８０

【化３７６】



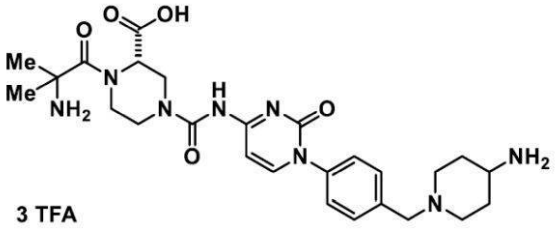
ｃｉｓ－５－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－７と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（ｃｉｓ－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５０９．３．

【０６００】

化合物８１

【化３７７】



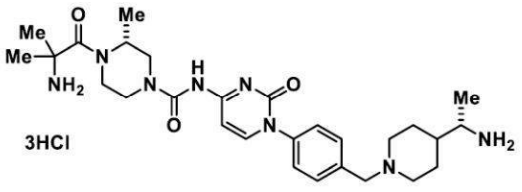
（Ｓ）－１－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－４－（（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－２－カルボン酸トリフルオロ酢酸塩

スキームＣ－７と同様の方法で、メチル（Ｓ）－４－（（１－（４－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－２－カルボキシレート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４５６．３．

【０６０１】

化合物２０６

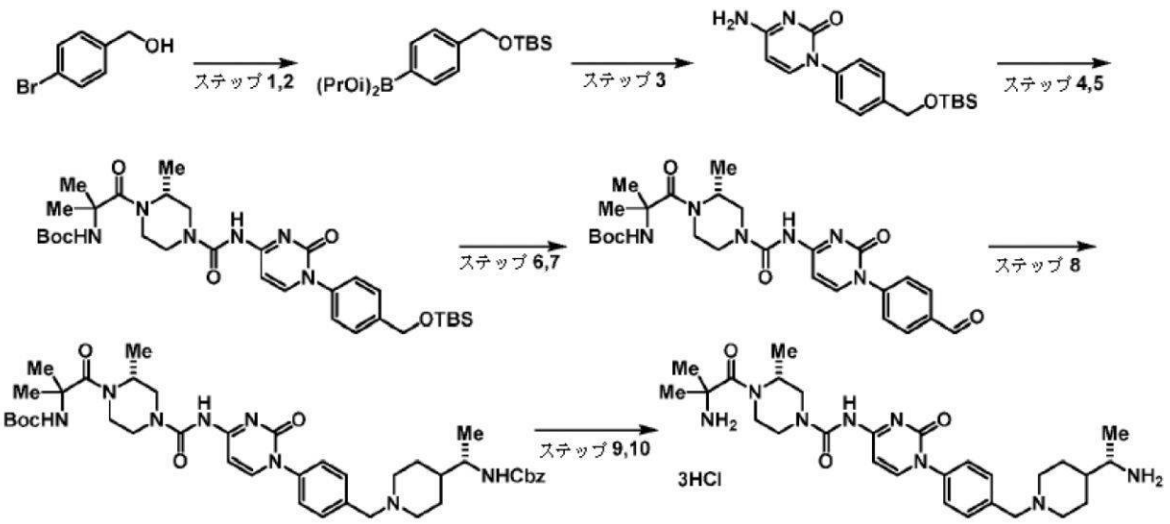
【化３７８】



（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－（（Ｓ）－１－アミノエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－８

【化３７９】



試薬：１）ＴＢＳＣｌ、イミダゾール、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ、１６時間　２）ＢｕＬｉ、ＴＨＦ、－７８℃（ｉＰｒＯ）３Ｂ　３）シトシン、ＴＭＥＤＡ、Ｃｕ（ＯＡｃ）２・Ｈ２Ｏ、４：１ＭｅＯＨ：Ｈ２Ｏ　ｒｔ、４８時間　４）ＣＤＩ、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ、４時間　５）ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（２－メチル－１－（２－メチルピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、ＣＨ３ＣＮ、８５℃、１６時間　６）ＴＢＡＦ、ＴＨＦ　０℃～ｒｔ、１６時間　７）デス・マーチンペルヨージナン、０．１％Ｈ２Ｏ：ＣＨ２Ｃｌ２　８）ベンジル（Ｓ）－（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメート、Ｎａ（ＯＡｃ）３ＢＨ、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＥ、ｒｔ、１６時間　９）Ｄｅｇｕｓｓａタイプ Ｐｄ／Ｃ、Ｈ２、ＭｅＯＨ、ｒｔ　１６時間　１０）ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、ｒｔ、８時間。

ステップ１：（（４－ブロモベンジル）オキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン。（４－ブロモフェニル）メタノール（２．０ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃｌ２（５０ｍＬ）溶液に、イミダゾール（１．４ｇ、２１．２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（１．９ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を１６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その固体をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解し、Ｈ２Ｏ（１００ｍＬ）で洗浄した。その有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０６０２】

ステップ２：ジイソプロピル（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）フェニル）ボロネート。（（４－ブロモベンジル）オキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（２．０ｇ、６．６７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液を、－７８℃まで冷却した。２．５ＭのＢｕＬｉのヘキサン溶液（８．０ｍＬ）を３０分かけて滴下し、温度を－６０℃未満に維持した。その反応物を２５分間撹拌した。ホウ酸トリイソプロピル（２．３ｍＬ、１０．０ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下した。その反応混合物を室温まで加温し、１５分間撹拌した。２ＮのＨＣｌ（５０ｍＬ）を加え、その反応物を３０分間撹拌した。その二相混合物を分離し、その水層をＣＨ２Ｃｌ２で抽出した（２×５０ｍＬ）。合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０６０３】

ステップ３：４－アミノ－１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）フェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン。シトシン（０．７４ｇ、６．６７ｍｍｏｌ）及びジイソプロピル（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）フェニル）ボロネート（２．３ｇ、６．６７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ：Ｈ２Ｏ（４：１、６０ｍｌ）懸濁液を室温にて大気中、３０分間撹拌した。ＴＭＥＤＡ（１．２ｍｌ、

８．０ｍｍｏｌ）及びＣｕ（ＯＡｃ）$_2$Ｈ$_2$Ｏ（１．３３ｇ、６．６７ｍｍｏｌ）を加え、その反応物を室温にて大気中、４８時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、冷Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）を加えた。その固体を濾過し、Ｈ$_2$Ｏ（２ｘ１５ｍＬ）及びＥｔ$_2$Ｏ（３ｘ１０ｍＬ）で洗浄して標題化合物を得た。

【０６０４】

ステップ４：Ｎ－（１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド。４－アミノ－１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）フェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（５００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（３６５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の乾燥ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$懸濁液を室温で１６時間撹拌した。その溶媒を減圧下除去し、その固体をＥｔＯＡｃで練和して標題化合物を得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０６０５】

ステップ５：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。Ｎ－（１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド（１４１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びスキーム１のステップ２で調製した（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－（２－メチルピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（９５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を、ＣＨ$_3$ＣＮに溶解し、２時間加熱還流した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その粗製反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）に溶解し、水で洗浄した（３ｘ２５ｍＬ）。フラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ$_3$）による精製で標題化合物を得た。

【０６０６】

ステップ６：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（９０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の０℃のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、２ＭのＴＢＡＦのＴＨＦ溶液（０．２８ｍＬ）を５分かけて加えた。この溶液を１６時間撹拌した。この粗製反応混合物を減圧下濃縮して油性残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た。

【０６０７】

ステップ７：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１５０．０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の撹拌０．１％Ｈ$_2$Ｏ：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を１時間撹拌した。この粗製反応混合物をさらなるＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０ｍＬ）に溶解し、ＮａＨＣＯ$_3$／Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$水溶液で洗浄した（１×２０ｍＬ）。その水層を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した（１ｘ１０ｍＬ）。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

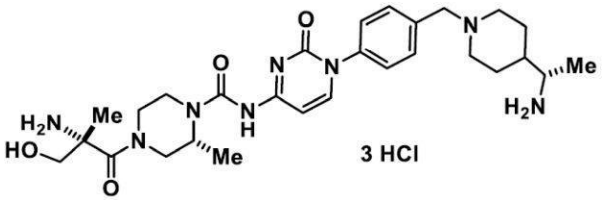
【０６０８】
ステップ８：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（Ｒ）－４－（（１－（４－（（４－（（Ｓ）－１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の攪拌ＤＣＥ（１０ｍＬ）溶液に、（Ｓ）－ベンジル（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメート（７．８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）に続いてＮａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨ（１３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０１ｍＬ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を１６時間攪拌した。この反応混合物を、１ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ）で処理し、CH_2Cl_2で抽出した（２×２０ｍＬ）。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。

【０６０９】
ステップ９：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（Ｒ）－４－（（１－（４－（（４－（（Ｓ）－１－アミノエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（Ｒ）－４－（（１－（４－（（４－（（Ｓ）－１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びＤｅｇｕｓｓａタイプのＰｄ／Ｃ（１０重量％、２．４ｍｇ）の室温混合物に、N_2下でＭｅＯＨを加えた。その反応混合物をH_2でフラッシュし、H_2雰囲気下、１６時間攪拌した。この反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過した。その有機層を減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０６１０】
ステップ１０：（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－（（Ｓ）－１－アミノエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル（１－（（Ｒ）－４－（（１－（４－（（４－（（Ｓ）－１－アミノエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２－メチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートを、ＨＣｌ／ＭｅＯＨ溶液（５ｍＬ）に溶解し、８時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、その粗製固体をＲＰＨＰＬＣ（H_2O：CH_3CN：ＴＦＡ）により精製し、減圧下濃縮した。ＨＣｌ／ＭｅＯＨの添加（３ｘ１５ｍＬ）及び減圧下での蒸発により、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， D_2O） δ ７．８４ （ｄ， １Ｈ）， ７．６３ （ｄ， ２Ｈ）， ７．５１ （ｄ， ２Ｈ）， ７．３９ （ｄ， １Ｈ）， ４．３６ （ｓ， ２Ｈ）， ４．０９ （ｄ， １Ｈ）， ３．９３ （ｔ， ２Ｈ）， ３．６４－３．５５ （ｍ， ４Ｈ）， ３．２６ （ｓ， ２Ｈ）， ３．０５ （ｔ， ２Ｈ）， ２．５７ （ｓ， １Ｈ）， ２．０３ （ｄ， ４Ｈ）， １．９０ （ｓ， １Ｈ）， １．６７ （ｄ， ６Ｈ）， １．５６ （ｓ， ２Ｈ）， １．２３ （ｄ， ４Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５３９．４．

【０６１１】
化合物２０７

【化３８０】



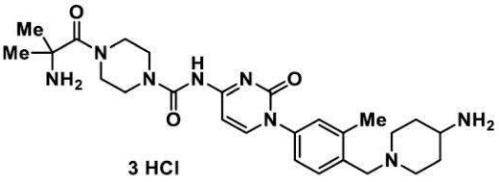
（Ｒ）－４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－（（Ｓ）－１－アミノエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－８の通りに、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（（Ｒ）－４－（（１－（４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－３－メチルピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及び（Ｓ）－ベンジル（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８３　（ｄ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ　，　２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８０　（ｄ，　１Ｈ），　４．５０　（ｓ，　２Ｈ），　４．３６　（ｓ，　２Ｈ），　４．１８　（ｓ，　１Ｈ），　４．１３　（ｄ，　１Ｈ），　４．０２　（ｓ，　１Ｈ），　３．８６　（ｄ，　１Ｈ），　３．６０　（ｄ，　２Ｈ），　３．４０　（ｓ，　２Ｈ），　３．２９－３．２１　（ｍ，　１Ｈ），　３．０５　（ｔ，　２Ｈ），　２．０３　（ｄ，　２Ｈ），　２．０１－１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１．８９　（ｓ，　１Ｈ），　１．６７　（ｓ，　３Ｈ），　１．５５　（ｓ，　２Ｈ），　１．２６－１．１７　（ｍ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５５．３．

【０６１２】

化合物９１

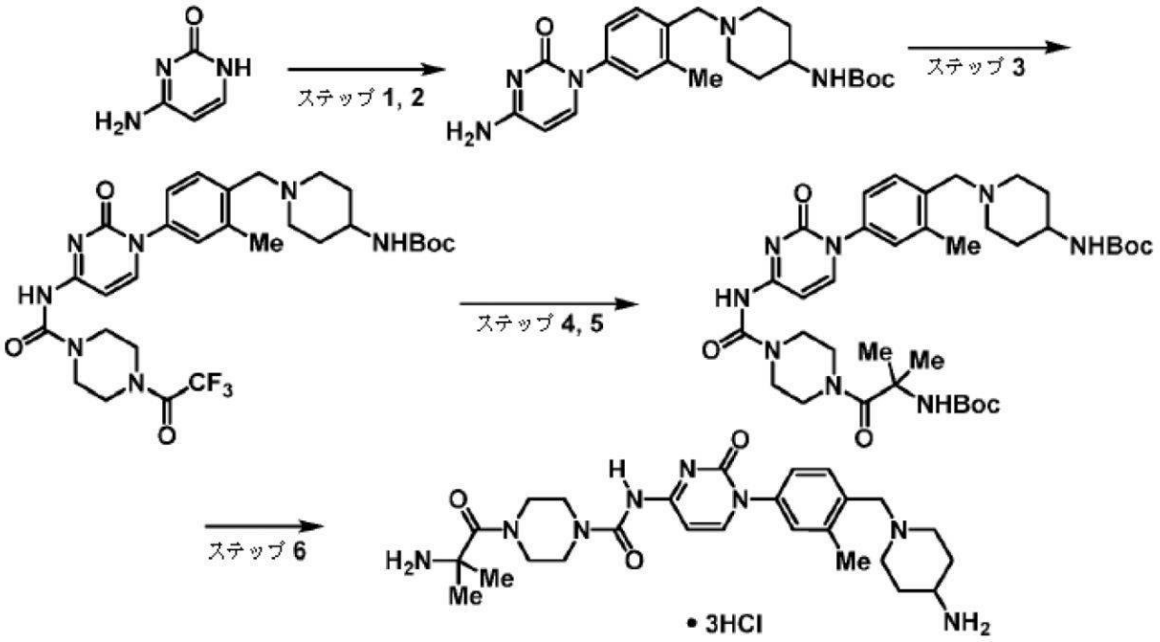
【化３８１】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－９

【化３８２】



試薬：１）（４－ホルミル－３－メチルフェニル）ボロン酸、ＴＭＥＤＡ、Ｃｕ（ＯＡｃ）２・Ｈ２Ｏ、ＭｅＯＨ：Ｈ２Ｏ、ｒｔ、１６時間　２）ＤＩＰＥＡ、Ｎａ（ＯＡｃ）３ＢＨ、ＤＣＥ：ＣＨ３ＣＮ、ｒｔ、１６時間　３）ＣＨ３ＣＮ、８５℃、１６時間　４）Ｋ２ＣＯ３、ＭｅＯＨ、ｒｔ、２時間　５）２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸、ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ、１６時間　６）ＨＣｌ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、４時間。

ステップ１：４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－メチルベンズアルデヒド。シトシン（２．６０ｇ、２４ｍｍｏｌ）及び（４－ホルミル－３－メチルフェニル）ボロン酸（３．５３ｇ、２４ｍｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ：Ｈ２Ｏ混合溶媒（４：１、２５ｍｌ）の懸濁液を、室温にて大気中、撹拌した。３０分後、ＴＭＥＤＡ（６．７０ｍｌ、２８ｍｍｏｌ）及びＣｕ（ＯＡｃ）２・Ｈ２Ｏ（４．７０ｇ、２４ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を、室温にて大気中、１６時間撹拌した。ＭｅＯＨを減圧蒸発させ、残りの混合物をＨ２Ｏで希釈し、０℃で１５分間撹拌して、固体を沈殿させた。その固体を濾過し、Ｈ２Ｏ（１ｘ２５ｍＬ）及びＥｔ２Ｏ（１ｘ２５ｍＬ）で洗浄して標題化合物を得た。

【０６１３】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－メチルベンズアルデヒド（１．００ｇ、４．６ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（１．３９ｇ、７．０ｍｍｏｌ）の撹拌ＤＣＥ：ＣＨ３ＣＮ（１：１、２５ｍＬ）懸濁液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．６１ｍＬ、９．２ｍｍｏｌ）及びＮａ（ＯＡｃ）３ＢＨ（１．９７ｇ、９．３ｍｍｏｌ）を加えた。その反応物を室温で１６時間撹拌し、溶媒を減圧蒸発させた。その固体をＣＨＣｌ３に溶解し、１０％ＮａＯＨで洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ３）を介した精製により、標題化合物を得た。

【０６１４】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－メチル－４－（２－オキソ－４－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。３－メチル－１－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボニル）－１Ｈ－イミダ

ゾール－３－イウムヨージド（２１１ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－３－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の乾燥ＣＨ３ＣＮ（１２ｍＬ）溶液を、８５℃まで加熱し、８時間還流した。溶媒を減圧下除去し、その粗製反応混合物をＣＨＣｌ３（１２５ｍＬ）とＨ２Ｏ（１２５ｍＬ）間で分配した。その有機層を減圧下濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ３）により精製し、標題化合物を得た。

【０６１５】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－メチル－４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－メチル－４－（２－オキソ－４－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１２５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）及びＫ２ＣＯ３（８３ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨに溶解し、室温で２時間撹拌し、溶媒を減圧下除去した。その粗製固体をＨ２Ｏ（２５ｍＬ）に溶解し、その水層をＣＨＣｌ３で抽出した（３ｘ２５ｍＬ）。それらの有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０６１６】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸（３７ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（６８．４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃｌ２（１０ｍＬ）懸濁液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０３ｍＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。この懸濁液を１５分間撹拌した。固体ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－メチル－４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメートを加え、その溶液を室温で１６時間撹拌した。その溶液をＣＨ２Ｃｌ２（１０ｍＬ）で希釈し、Ｈ２Ｏで洗浄した（１ｘ２５ｍＬ）。合わせた有機物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ３）により精製して、標題化合物を得た。

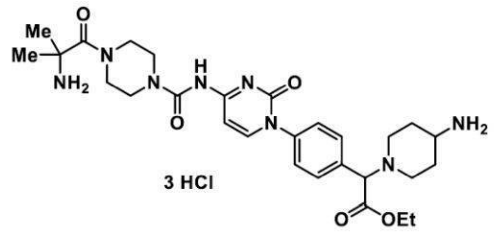
【０６１７】

ステップ６：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（９５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を、２ＭのＨＣｌ／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に室温で４時間溶解した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その固体をジエチルエーテルで練和し、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）：δ ８．３７（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），３．８６－３．７６（ｍ，８Ｈ），３．６９（ｄ，２Ｈ），３．６１－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｓ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｄ，２Ｈ），２．２２－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．７４（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１１．３．

【０６１８】

化合物９２

【化３８３】



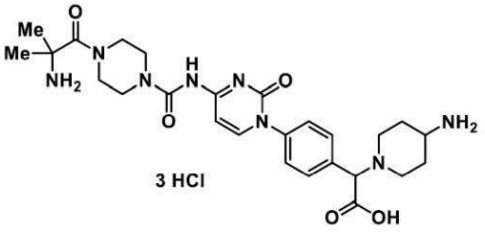
エチル２－（４－（４－（４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）－２－（４－アミノピペリジン－１－イル）アセテート塩酸塩

スキームＣ－９と同様の方法で、エチル２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）アセテート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５６９．４．

【０６１９】

化合物９３

【化３８４】



２－（４－（４－（４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）－２－（４－アミノピペリジン－１－イル）酢酸塩酸塩

スキームＣ－９と同様の方法で、エチル２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）アセテート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：　δ　８．２４　（ｓ，　１Ｈ），　７．８１（ｄ，　２Ｈ），　７．７２　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｓ，　１Ｈ），　５．３８（ｓ，　１Ｈ），　３．８２－３．７２　（ｍ，　８Ｈ），　３．３５　（ｓ，　５Ｈ），２．３８－２．０３　（ｍ，　４Ｈ），　１．７１　（ｓ，　３Ｈ），　１．１９　（ｓ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４１．３．

【０６２０】

化合物９５

【化３８５】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（６－（（４－（１－アミノエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピリジン－３－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

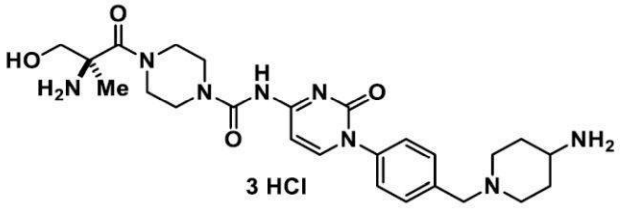
スキームＣ－９と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（６－ホルミル

ピリジン－３－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．７３　（ｄ，　１Ｈ），８．０７－８．０１　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　（ｄ，　１Ｈ），　７．７２　（ｄ，１Ｈ），　６．８４　（ｄ，　１Ｈ），　４．５３　（ｓ，　２Ｈ），　３．８３－３．６１　（ｍ，　１０Ｈ），　３．４７　（ｓ，　１Ｈ），　３．３０　（ｄ，　２Ｈ），　３．２５－３．１０　（ｍ，　２Ｈ），　２．０２　（ｓ，　２Ｈ），　１．９５　（ｓ，１Ｈ），　１．７０　（ｓ，　６Ｈ），　１．３２－１．２８　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２６．４．

【０６２１】

化合物９７

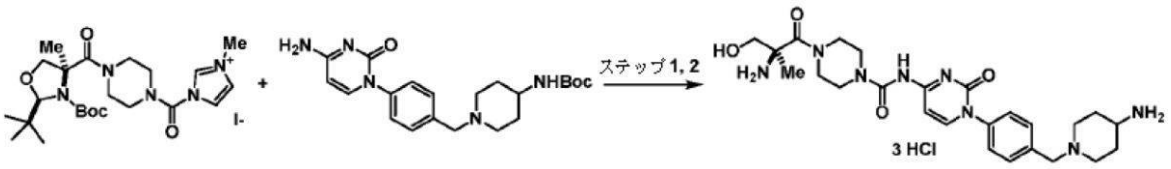
【化３８６】



（Ｓ）－４－（２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１０

【化３８７】



試薬：１）ＣＨ$_3$ＣＮ、８５℃、８時間　２）ＨＣｌ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、４時間。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（４－（（１－（４－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート。１－（４－（（２Ｒ，４Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－４－カルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（４８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の混合物を含むＣＨ$_3$ＣＮ（１２ｍＬ）を還流にて８時間攪拌した。その溶媒を減圧下除去し、その残渣をＣＨＣｌ$_3$（５０ｍＬ）とＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）間で分配した。その有機層を減圧下濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＣＨＣｌ$_3$）により精製し、標題化合物を得た。

【０６２２】

ステップ２：（Ｓ）－４－（２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－（４－（（１－（４－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブ

トキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート（２８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（１．５Ｍ、１０ｍＬ）の混合物を室温で４時間撹拌した。溶媒を減圧下除去し、その固体をジエチルエーテルで練和して、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ８．３８ （ｓ， １Ｈ）， ７．８５ （ｄ， ２Ｈ）， ７．６８ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８７ （ｓ， １Ｈ）， ４．４７ （ｓ， ２Ｈ）， ４．１１ （ｄ， １Ｈ）， ３．９４－３．６９ （ｍ， ９Ｈ）， ３．６３ （ｄ， ２Ｈ）， ３．５２ （ｓ， １Ｈ）， ３．２８ （ｄ， ２Ｈ）， ２．２９ （ｄ， ２Ｈ）， ２．１７－２．０３ （ｍ， ２Ｈ）， ２．１７ （ｓ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１３．３．

【０６２３】

化合物９８

【化３８８】



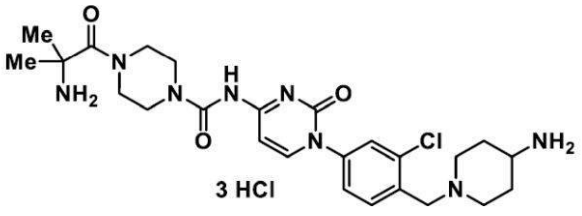
（Ｓ）－４－（２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）－３－クロロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１０と同様の方法で、１－（４－（（２Ｒ，４Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－４－カルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．６７－７．８３ （ｍ， １Ｈ）， ７．５０－７．５８ （ｍ， ２Ｈ）， ７．２８－７．３７ （ｍ， １Ｈ）， ６．６２－６．８７ （ｍ， １Ｈ）， ４．０４ （ｄ， １Ｈ）， ３．８３－３．９７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．７８ （ｄ， １Ｈ）， ３．６７ （ｂｒ．ｓ．， ４Ｈ）， ３．６１ （ｂｒ．ｓ．， ４Ｈ）， ３．２０－３．３０ （ｍ， １Ｈ）， ３．０７－３．２０ （ｍ， ２Ｈ）， ２．３９－２．６３ （ｍ， ２Ｈ）， １．９４－２．０６ （ｍ， ２Ｈ）， １．５９－１．７２ （ｍ， ２Ｈ）， １．５７ （ｓ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５４７．３．

【０６２４】

化合物９９

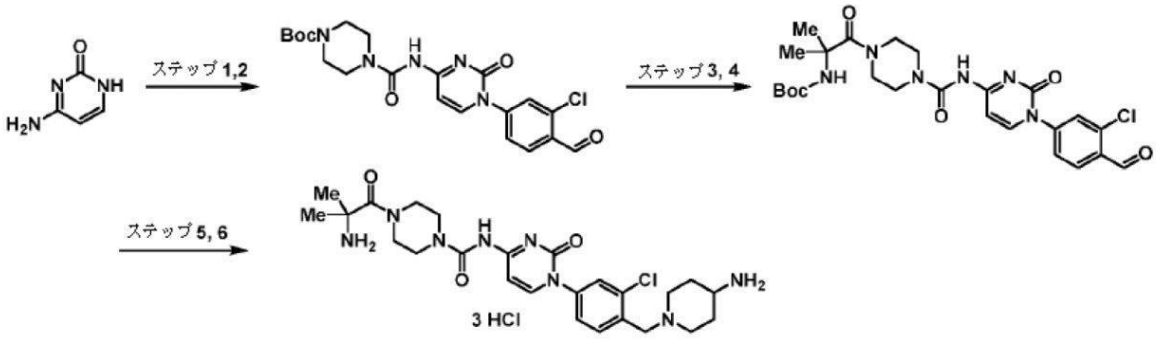
【化３８９】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）－３－クロロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１１

【化３９０】



試薬：１）（３－クロロ－４－ホルミルフェニル）ボロン酸、ＴＭＥＤＡ、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$・Ｈ$_2$Ｏ、ＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ、１６時間、ｒｔ、２）１－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド、ＣＨ$_3$ＣＮ、１６時間、ｒｔ　３）ＴＦＡ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、１．５時間　４）２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン酸、ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ｒｔ、１６時間　５）ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート、ＤＩＰＥＡ、Ｎａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨ、ＤＣＥ：ＣＨ$_3$ＣＮ、ｒｔ、１６時間　６）ＨＣｌ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、４時間。

ステップ１：４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－クロロベンズアルデヒド。シトシン及び（３－クロロ－４－ホルミルフェニル）ボロン酸を含むＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ混合物（４：１、２５ｍｌ）の懸濁液を、室温にて大気中、撹拌した。３０分後、ＴＭＥＤＡ及びＣｕ（ＯＡｃ）$_2$・Ｈ$_2$Ｏを加えた。この反応物を、室温にて大気中、１６時間撹拌した。ＭｅＯＨを減圧蒸発させ、残りの混合物をＨ$_2$Ｏ（２５ｍｌ）で希釈し、０℃で１５分間撹拌した。この混合物を濾過し、標題化合物を白色固体として回収した。

【０６２５】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１－（３－クロロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボキシレート。１－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド及び４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－クロロベンズアルデヒドを、乾燥ＣＨ$_3$ＣＮ（１２ｍＬ）に溶解した。その溶液を窒素雰囲気下で１６時間加熱還流した。その後、溶媒を減圧下除去し、その粗製反応混合物をＣＨＣｌ$_3$（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）間で分配した。その有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（８５％）を白色固体として得た。

【０６２６】

ステップ３：Ｎ－（１－（３－クロロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１－（３－クロロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボキシレートを、１：１トリフルオロ酢酸：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$溶液（１０ｍＬ）に溶解した。この反応物を室温で１．５時間撹拌した。この溶媒及びトリフルオロ酢酸を減圧除去した。この粗製反応混合物を、ジエチルエーテルで練和し、固体沈殿を得た。この沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た。

【０６２７】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－クロロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２４－メチルプロパン酸及びＨＡＴＵの乾燥Ｃ

H_2Cl_2懸濁液に、ＤＩＰＥＡを加えた。その懸濁液を１０分間撹拌した。固体Ｎ－（１－（３－クロロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩を加え、その溶液を室温で１６時間撹拌した。その溶液をCH_2Cl_2（２５ｍＬ）で希釈し、水で洗浄した。その有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーを介した精製により、標題化合物を白色固体として得た。

【０６２８】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）－３－クロロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－クロロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメートの１：１ＤＣＥ：ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）懸濁液に、ＤＩＰＥＡ及び$Na(OAc)_3BH$を加えた。その反応物を室温で１６時間撹拌し、その後その溶媒を減圧下除去した。その固体を$CHCl_3$に溶解し、１０％ＮａＯＨで洗浄した。フラッシュクロマトグラフィーを介した精製により、標題化合物を白色固体として得た。

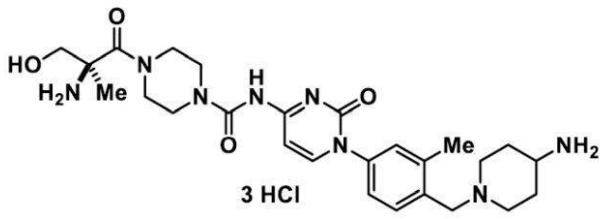
【０６２９】

ステップ６：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）－３－クロロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）－３－クロロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートを、２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液で処理し、室温で４時間撹拌した。その溶媒及び過剰のＨＣｌを減圧下除去し、その固体をジエチルエーテルで練和し、高真空下で乾燥して、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．２９（ｄ，１Ｈ），８．０６（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，１Ｈ），６．８５（ｄ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｂｒ．ｓ，９Ｈ），３．７２（ｄ，２Ｈ），３．４１（ｔ，２Ｈ），２．３０（ｄ，２Ｈ），２．１３（ｑ，２Ｈ），１．７２（ｄ ６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５３１．３．

【０６３０】

化合物１０１

【化３９１】



（Ｓ）－４－（２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

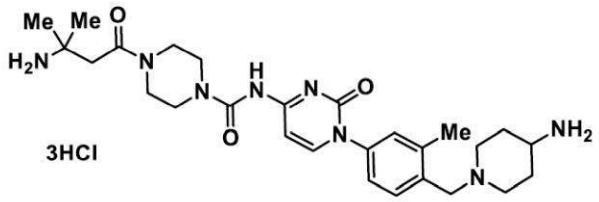
スキームＣ－１１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－（（１－（４－ホルミル－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４

－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ　７．７９　（ｄ，　１Ｈ），　７．８１－７．７４　（ｍ，　１Ｈ），　７．４２－７．３４　（ｍ，　３Ｈ），　４．２３　（ｓ，　２Ｈ），　４．１０　（ｄ，　１Ｈ），　３．８４　（ｄ，　１Ｈ），　３．７８－３．６７　（ｍ，　８Ｈ），　３．６５－３．２８　（ｍ，　１Ｈ），　２．５４　（ｓ，　３Ｈ），　２．２８　（ｄ，　２Ｈ），　２．１９－２．０６　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２７．４．

【０６３１】

化合物９４

【化３９２】



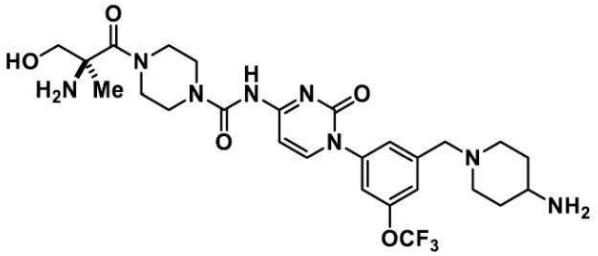
４－（３－アミノ－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－（（１－（４－ホルミル－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－４－オキソブタン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．００　（ｄ，　１Ｈ），　７．６６　（ｄ，　１Ｈ），　７．４７　（ｓ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ　１Ｈ），　６．８７　（ｄ，　１Ｈ），　４．５０　（ｓ，　２Ｈ），　３．７６　（ｂｒ　ｓ．　２Ｈ），　３．７４　（ｂｒ　ｓ，　８Ｈ），　３．６５－３．５６　（ｍ，　１Ｈ），　３．３２　（ｔ，２Ｈ），　２．８８　（ｓ，　２Ｈ），　２．５１　（ｓ，　３Ｈ），　２．３６　（ｄ，２Ｈ），　２．０３－１．９４　（ｍ，　２Ｈ），　１．４６　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０６３２】

化合物１０３

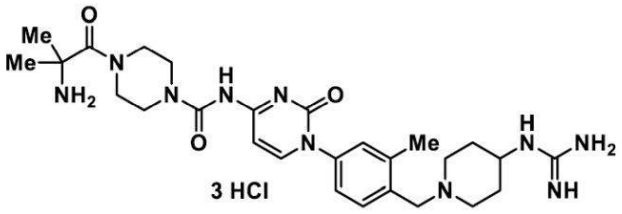
【化３９３】



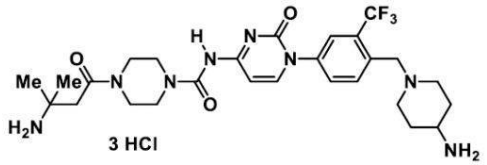
（Ｓ）－４－（２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（３－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド

スキームＣ－１１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－（（１－（３－ホルミル－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５９７．

３．
【０６３３】
化合物１０４
【化３９４】

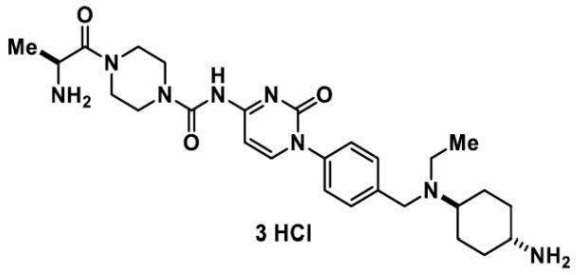


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－グアニジノピペリジン－１－イル）メチル）－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及び１，２－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（ピペリジン－４－イル）グアニジンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ３ＯＤ）　δ　８．４０　（ｓ，　１Ｈ），　７．８３　（ｓ，　１Ｈ），　７．７１　（ｓ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　２Ｈ），　６．８７　（ｓ，　１Ｈ），　４．４９　（ｓ，　１Ｈ），　３．８３－３．７１　（ｍ，　１０Ｈ），　３．６４－３．５５　（ｍ，　３Ｈ），　３．３　（ｓ，　８Ｈ），　２．５６　（ｓ，　３Ｈ），　２．５６　（ｓ，　３Ｈ），　２．２６－２．１３　（ｍ，　３Ｈ），　２．０３－１．９１　（ｍ，　３Ｈ），　１．６９　（ｓ，　６Ｈ），　１．５５　（ｓ，　６Ｈ），　１．２６　（ｓ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５３．３．
【０６３４】
化合物１０６
【化３９５】



４－（３－アミノ－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－（（１－（４－ホルミル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５７９．３．
【０６３５】
化合物３５７

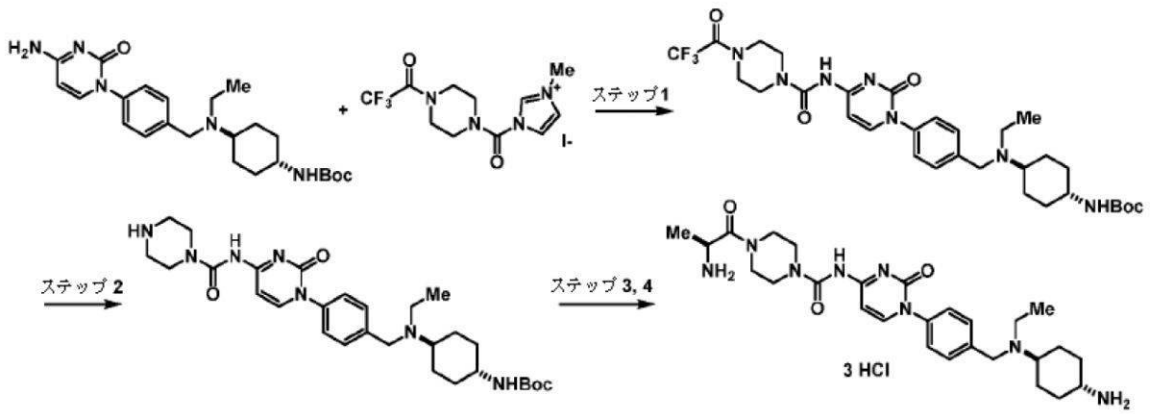
【化３９６】



４－（Ｌ－アラニル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２

【化３９７】



試薬：１）ＣＨ３ＣＮ、還流、２０時間　２）Ｋ２ＣＯ３、ＭｅＯＨ、ｒｔ、２日間　３）Ｂｏｃ－Ｌ－Ａｌａ、ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ｒｔ、１７時間　４）２．０ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、ｒｔ、１８時間。

ステップ１．ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（エチル（４－（２－オキソ－４－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（６０５ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）及び３－メチル－１－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボニル）－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（６８７ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ）の混合物を含むＣＨ３ＣＮ（２０ｍＬ）を、還流にて２０時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）を加え、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（３ｘ５０ｍＬ）及びブライン（１ｘ５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、デカントし、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）により精製し、標題化合物（５１５ｍｇ、５８％）を白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ１２．８７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，２Ｈ），７．３４－７．１８（ｍ，３Ｈ），５．８８－５．７５（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．４４－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．４４（ｍ，３Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８３（ｄ，２Ｈ），１．５０－１．３２（ｍ，１１Ｈ），１．１４－１．０２（ｍ，２Ｈ），０．９８（ｔ，３Ｈ）．

【０６３６】

ステップ２．ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（エチル（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（エチル（４－（２－オキソ－４－（４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（５１５ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及びＫ２ＣＯ３（３４９ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）の混合物を含むＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液を室温で２日間攪拌した。その溶媒を除去し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（５０ｍＬ）を加え、その水層をＤＣＭで抽出した（３ｘ７５ｍＬ）。その抽出物を濃縮乾固して、標題化合物（４５６ｍｇ、９３％）を白色固体として得た。

【０６３７】

ステップ３．ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アラニル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（エチル（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（７５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アラニン（３３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６４．９ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．０７ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）の混合物を含むＤＭＦ（０．５ｍＬ）を、室温で１７時間攪拌した。この混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（２ｘ８ｍＬ）及びブライン（２ｘ８ｍＬ）で洗浄した。その有機層と残りのエマルションを濃縮し、水（５ｍＬ）を加え、その固体を真空濾過により回収し、標題化合物（６８．８ｍｇ、７０．５％）を白色固体として得た。

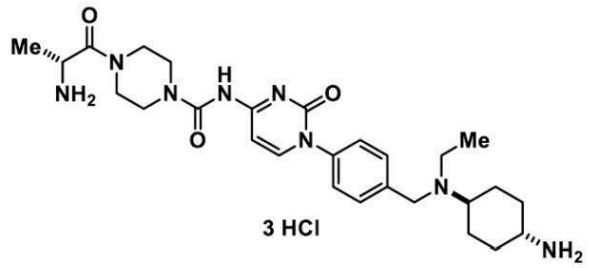
【０６３８】

ステップ４．４－（Ｌ－アラニル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－（４－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アラニル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（６９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及び２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（２ｍＬ、４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１８時間攪拌し、濃縮した。その残渣をＨＰＬＣ（ＣＨ３ＣＮ／Ｈ２Ｏ／ＴＦＡ）により、及びフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＮＨ４ＯＨ）により精製した。生成物画分を２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液でＨＣｌ塩に変換して、標題化合物（２１．９ｍｇ、３６．４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ２Ｏ）　δ　８．１０－７．９５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８１－７．６８　（ｍ，　２Ｈ），　７．６８－７．５５　（ｍ，　２Ｈ），　６．９７－６．８１　（ｍ，　１Ｈ），　４．６４－４．５４　（ｍ，　１Ｈ），　４．４２　（ｄ，　１Ｈ），　３．８９－３．６４　（ｍ，　８Ｈ），　３．６３－３．５５　（ｍ，　１Ｈ），　３．５５－３．４５　（ｍ，　１Ｈ），　３．４５－３．２３　（ｍ，　３Ｈ），　２．４３－２．１９　（ｍ，　４Ｈ），　２．０３－１．７９　（ｍ，　２Ｈ），　１．７１－１．４９　（ｍ，　５Ｈ），　１．４４－１．２９　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．４．

【０６３９】

化合物３５８

【化３９８】



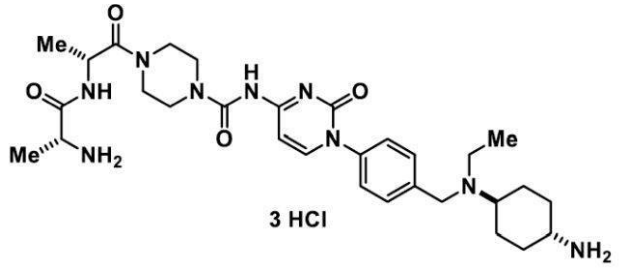
４－（Ｄ－アラニル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（エチル（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及び（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アラニンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．０７　（ｄ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄ，　２Ｈ），　７．６３　（ｄ，　２Ｈ），　６．８９　（ｄ，　１Ｈ），　４．６５－４．５５　（ｍ，　２Ｈ），　４．４２　（ｄ，　１Ｈ），　３．８６－３．６９　（ｍ，　８Ｈ），　３．５６－３．４６　（ｍ，　１Ｈ），　３．４４－３．２５　（ｍ，　３Ｈ），　２．３９－２．２２　（ｍ，　４Ｈ），　２．００－１．８１　（ｍ，　２Ｈ），　１．６９－１．５１　（ｍ，　５Ｈ），　１．３６　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０６４０】

化合物３５９

【化３９９】



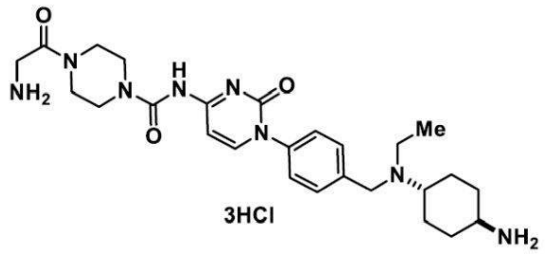
４－（Ｄ－アラニル－Ｄ－アラニル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（エチル（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及び（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｄ－アラニル－Ｄ－アラニンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．０６　（ｄ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄ，　２Ｈ），　７．６３　（ｄ，　２Ｈ），　６．９０　（ｄ，　１Ｈ），　４．９５－４．８７　（ｍ，　１Ｈ），　４．６１　（ｄ，　１Ｈ），　４．４３　（ｄ，　１Ｈ），　４．１６　（ｑ，　１Ｈ），　３．９２－３．６６　（ｍ，　８Ｈ），　３．５６－３．４５　（ｍ，　１Ｈ），　３．４４－３．２５　（ｍ，　３Ｈ），　２．４０－２．２１　（ｍ，　４Ｈ），　２．０１－１．８１　（ｍ，　２Ｈ），　１．６９－１．５３　（ｍ，　５Ｈ），　１．４３　（ｄ，　３Ｈ），　１．３６　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５９６．４．

【０６４１】

化合物３１１

【化４００】



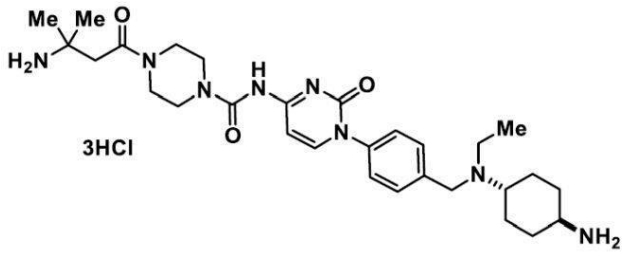
Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－グリシルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（エチル（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及び（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ７．８４ （ｄ，１Ｈ），７．７１ （ｄ，２Ｈ），７．５９ （ｄ，２Ｈ），６．６６ （ｄ，１Ｈ），４．５８ （ｓ，１Ｈ），４．３８ （ｓ，１Ｈ），４．００ （ｓ，２Ｈ），３．７４－３．６８ （ｍ，６Ｈ），３．５１ （ｔ，２Ｈ），３．４６－３．４１ （ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１７ （ｍ，３Ｈ），２．３１－２．２１ （ｍ，４Ｈ），１．９２－１．８２ （ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５２ （ｍ，２Ｈ），１．３２ （ｔ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１１．３．

【０６４２】

化合物３１２

【化４０１】



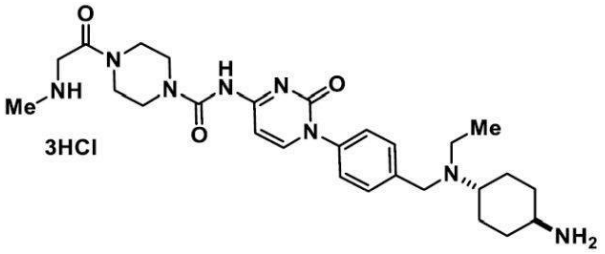
４－（３－アミノ－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（エチル（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及び３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタン酸から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ） δ ７．８３ （ｄ，１Ｈ），７．７１ （ｄ，２Ｈ），７．５９ （ｄ，２Ｈ），６．６７ （ｄ，１Ｈ），４．５６ （ｓ，１Ｈ），４．３７ （ｓ，１Ｈ），３．７６－３．６８ （ｍ，８Ｈ），３．４３ （ｔ，１Ｈ），３．２８－３．１７ （ｍ，３Ｈ），３．０３ （ｓ，２Ｈ），２．３１－２．２１ （ｍ，４Ｈ），１．９２－１．８２ （ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５２ （ｍ，２Ｈ），１．４４ （ｓ，６Ｈ），１．３３ （ｔ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５３．４．

【０６４３】

化合物３１３

【化４０２】



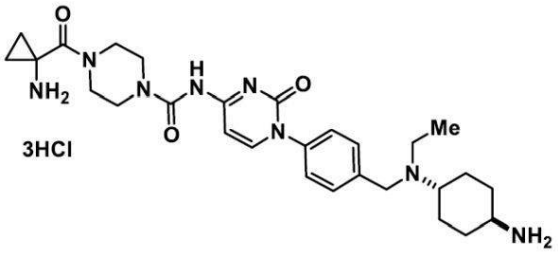
Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（メチルグリシル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（エチル（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及びＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－メチルグリシンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　７．８３　（ｄ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　６．６６　（ｄ，　１Ｈ），　４．５６　（ｓ，　１Ｈ），　４．３７　（ｓ，　１Ｈ），　４．１３　（ｓ，　２Ｈ），　３．７４－３．６８　（ｍ，　６Ｈ），　３．５０　（ｔ，　２Ｈ），　３．４６－３．４１　（ｍ，　１Ｈ），　３．２８－３．１７　（ｍ，　３Ｈ），　２．７６　（ｓ，　３Ｈ），　２．３１－２．２１　（ｍ，　４Ｈ），　１．９２－１．８２　（ｍ，　２Ｈ），　１．６１－１．５２　（ｍ，　２Ｈ），　１．３３　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０６４４】

化合物３１４

【化４０３】



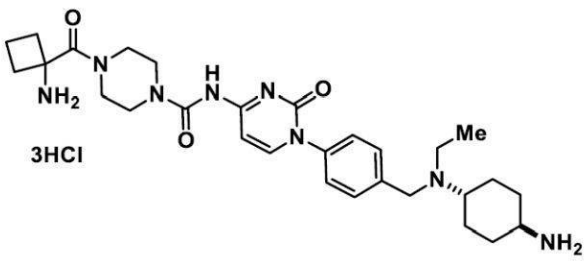
Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（１－アミノシクロプロパン－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（エチル（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及び１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロプロパン－１－カルボン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_3$ＯＤ）　δ　７．７４　（ｄ，　１Ｈ），　７．７０　（ｄ，　２Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　６．５４　（ｄ，　１Ｈ），　４．５６　（ｓ，　１Ｈ），　４．３７　（ｓ，　１Ｈ），　３．９２　（ｔ，　４Ｈ），　３．４３　（ｔ，　１Ｈ），　３．４０　（ｔ，　８Ｈ），　３．２８－３．１７　（ｍ，　３Ｈ），　２．３１－２．２１　（ｍ，　４Ｈ），　１．９２－１．８２　（ｍ，　２Ｈ），　１．６０－１．５２　（ｍ，　２Ｈ），　１．３４　（ｔ，　３Ｈ）．

【０６４５】

化合物３１５

【化４０４】

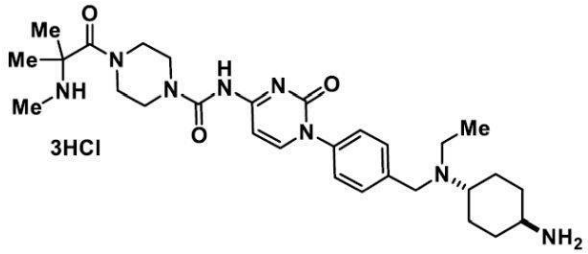


４－（１－アミノシクロブタン－１－カルボニル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（エチル（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及び１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブタン－１－カルボン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　７．８４　（ｄ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　６．６６　（ｄ，　１Ｈ），　４．５６　（ｓ，　１Ｈ），　４．３７　（ｓ，　１Ｈ），　３．７５－３．６１　（ｍ，　８Ｈ），　３．４４　（ｔ，　１Ｈ），　３．２８－３．１７　（ｍ，　３Ｈ），　２．９２－２．８５　（ｍ，　２Ｈ），　２．４５－２．３７　（ｍ，　２Ｈ），　２．３６－２．３２　（ｍ，　１Ｈ），　２．３１－２．２１　（ｍ，　４Ｈ），　２．１２－２．０５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９２－１．８２　（ｍ，　２Ｈ），　１．６０－１．５２　（ｍ，　２Ｈ），　１．３４　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５１．４．

【０６４６】

化合物３１６

【化４０５】

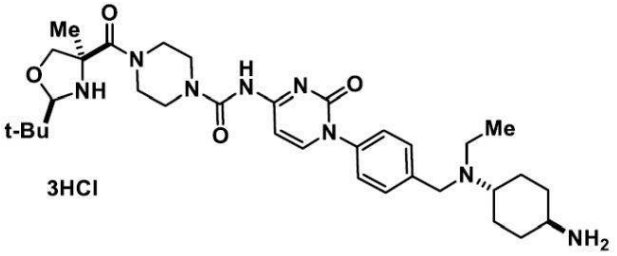


Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（２－メチル－２－（メチルアミノ）プロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（エチル（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及び２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）－２－メチルプロパン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　７．７７　（ｄ，　１Ｈ），　７．７０　（ｄ，　２Ｈ），　７．５９　（ｄ，　２Ｈ），　６．６５　（ｄ，　１Ｈ），　４．５６　（ｓ，　１Ｈ），　４．３７　（ｓ，　１Ｈ），　３．７１　（ｓ，　８Ｈ），　３．４３　（ｔ，　１Ｈ），　３．３５　（ｓ，　３Ｈ），　３．２８－３．１７　（ｍ，　３Ｈ），　２．３１－２．２１　（ｍ，　４Ｈ），　１．９２－１．８２　（ｍ，　２Ｈ），　１．７０　（ｓ，　６Ｈ），　１．６１－１．５２　（ｍ，　２Ｈ），　１．３３　（ｔ，　３Ｈ）．

【０６４７】

化合物３２６

【化４０６】



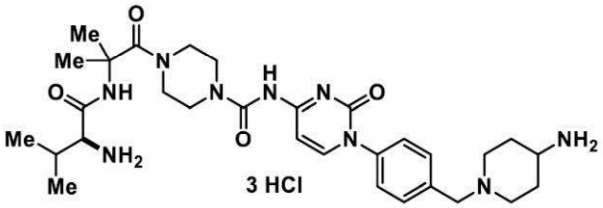
Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－４－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（エチル（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート及び（２Ｒ，４Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－４－カルボン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　７．７１　（ｄ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　２Ｈ），　７．３５　（ｄ，　２Ｈ），　６．６２　（ｄ，　１Ｈ），　４．５０　（ｓ，　１Ｈ），　４．２３　（ｓ，　１Ｈ），　４．０５　（ｓ，　１Ｈ），　３．８９－３．６３　（ｍ，　８Ｈ），　３．５６　（ｄ，　１Ｈ），　３．５２－３．３８　（ｍ，　１Ｈ），　３．２７　（ｄ，　１Ｈ），　２．７０　（ｔ，　１Ｈ），　２．６２－２．５４　（ｍ，　３Ｈ），　１．９９－１．８４　（ｍ，　４Ｈ），　１．４９　（ｓ，　３Ｈ），　１．４８－１．３８　（ｍ，　２Ｈ），　１．２４－１．１５　（ｍ，　２Ｈ），　１．０２　（ｔ，　３Ｈ），　０．９５　（ｄ，　９Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　６２３．４．

【０６４８】

化合物３６４

【化４０７】



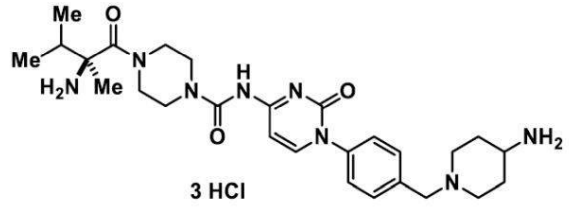
（Ｓ）－４－（２－（２－アミノ－３－メチルブタンアミド）－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び（Ｓ）－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－メチルブタンアミド）－２－メチルプロパン酸から調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５６９．４．

【０６４９】

化合物３８５

【化４０８】



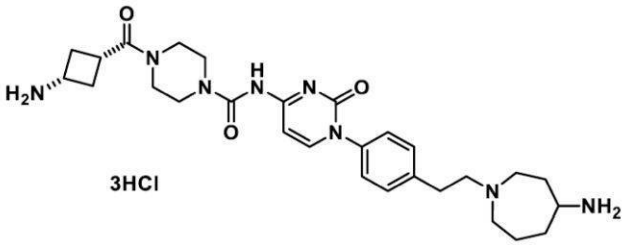
（Ｓ）－４－（２－アミノ－２，３－ジメルブタノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２，３－ジメチルブタン酸から調製した。

【０６５０】

化合物３０３

【化４０９】



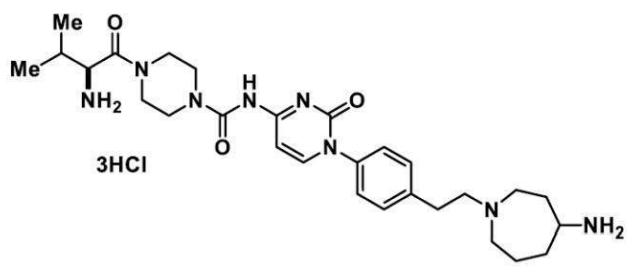
Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（ｃｉｓ－３－アミノシクロブタン－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）アゼパン－４－イル）カルバメート及び１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－カルボン酸から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ８．１２（ｄ，１Ｈ），７．５７（ｄ，２Ｈ），７．５１（ｄ，２Ｈ），６．８７（ｄ，１Ｈ），３．８２－３．４５（ｍ，１７Ｈ），３．２５（ｔ，２Ｈ），２．７６－２．６６（ｍ，４Ｈ），２．４８－１．７５（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５３７．４．

【０６５１】

化合物３０４

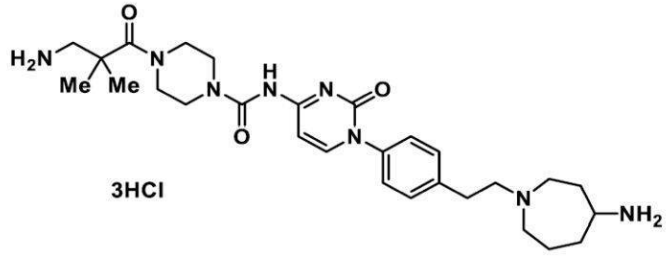
【化４１０】



４－（Ｌ－バリル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－

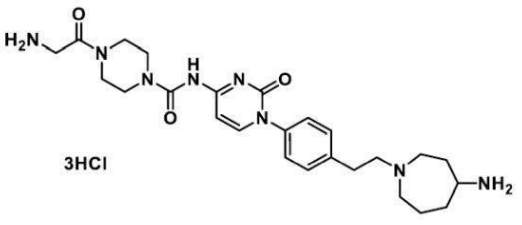
カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）アゼパン－４－イル）カルバメート及び（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－バリンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．１０　（ｄ，　１Ｈ），７．５６　（ｄ，　２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８６　（ｄ，　１Ｈ），３．８６－３．５１　（ｍ，　１６Ｈ），　３．２５　（ｔ，　２Ｈ），　２．４８－２．２４　（ｍ，　３Ｈ），　２．２３－２．００　（ｍ，　２Ｈ），　１．９８－１．７３（ｍ，　２Ｈ），　１．１５　（ｄ，　３Ｈ），　１．０６　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］　５３９．４．

【０６５２】
化合物３０６
【化４１１】



４－（３－アミノ－２，２－ジメチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）アゼパン－４－イル）カルバメート及び３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２，２－ジメチルプロパン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．０４　（ｄ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　２Ｈ），　７．４４　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　３．８８－３．６２　（ｍ，　８Ｈ），　３．６４－３．３４　（ｍ，　６Ｈ），　３．２７－３．１６　（ｍ，　３Ｈ），　３．１０　（ｓ，２Ｈ），　２．４２－１．９７　（ｍ，　４Ｈ），　１．９０－１．６０　（ｍ，　２Ｈ），　１．４３　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．４．

【０６５３】
化合物３０７
【化４１２】



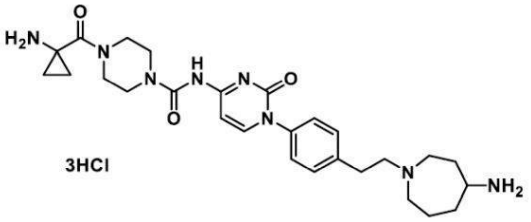
Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－グリシジルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）アゼパン－４－イル）カルバメート及び（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．１５　（ｄ，　１Ｈ），　７

．５３　（ｄ，　２Ｈ），　７．４７　（ｄ，　２Ｈ），　６．８０　（ｄ，　１Ｈ），　４．１０　（ｓ，　２Ｈ），　３．７８－３．４９　（ｍ，　１５Ｈ），　３．２０　（ｔ，　２Ｈ），　２．４３－１．６１　（ｍ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４９７．３．

【０６５４】

化合物３０８

【化４１３】



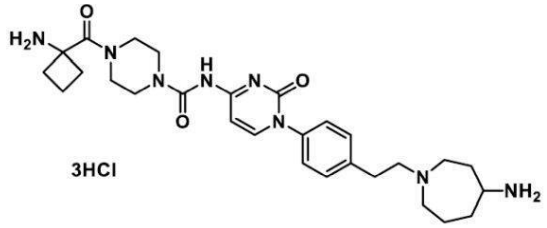
Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（１－アミノシクロプロパン－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）アゼパン－４－イル）カルバメート及び１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロプロパン－１－カルボン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．０８　（ｄ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　２Ｈ），　７．４５　（ｄ，　２Ｈ），　６．８０　（ｄ，　１Ｈ），　３．８４－３．６７　（ｍ，　８Ｈ），　３．６３－３．４７　（ｍ，　５Ｈ），　３．４３－３．２７　（ｍ，　２Ｈ），　３．１８　（ｔ，　２Ｈ），　２．４０－１．６３　（ｍ，　６Ｈ），　１．４７－１．１４　（ｍ，　４Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２３．４．

【０６５５】

化合物３０９

【化４１４】



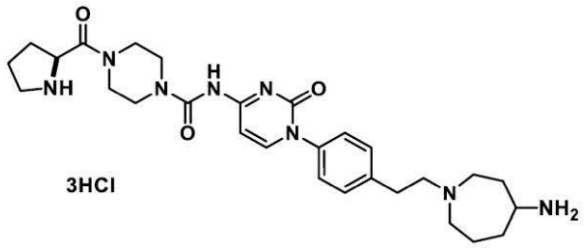
Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（１－アミノシクロブタン－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）アゼパン－４－イル）カルバメート及び１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブタン－１－カルボン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．０５　（ｄ，　１Ｈ），　７．５４　（ｄ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄ，　２Ｈ），　６．８６　（ｄ，　１Ｈ），　３．８３－３．７４　（ｍ，　８Ｈ），　３．６７－３．５３　（ｍ，　５Ｈ），　３．２３　（ｔ，　２Ｈ），　２．９７－２．８８　（ｍ，　２Ｈ），　２．５５－１．６６　（ｍ，　１２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３７．４．

【０６５６】

化合物３１０

【化４１５】



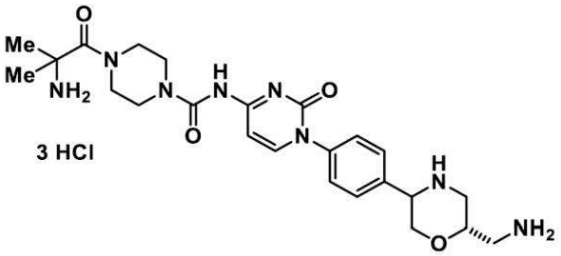
４－（Ｌ－プロリル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（２－オキソ－４－（ピペラジン－１－カルボキサミド）ピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）アゼパン－４－イル）カルバメート及び（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－プロリンから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３７．３．

【０６５７】

化合物３５２

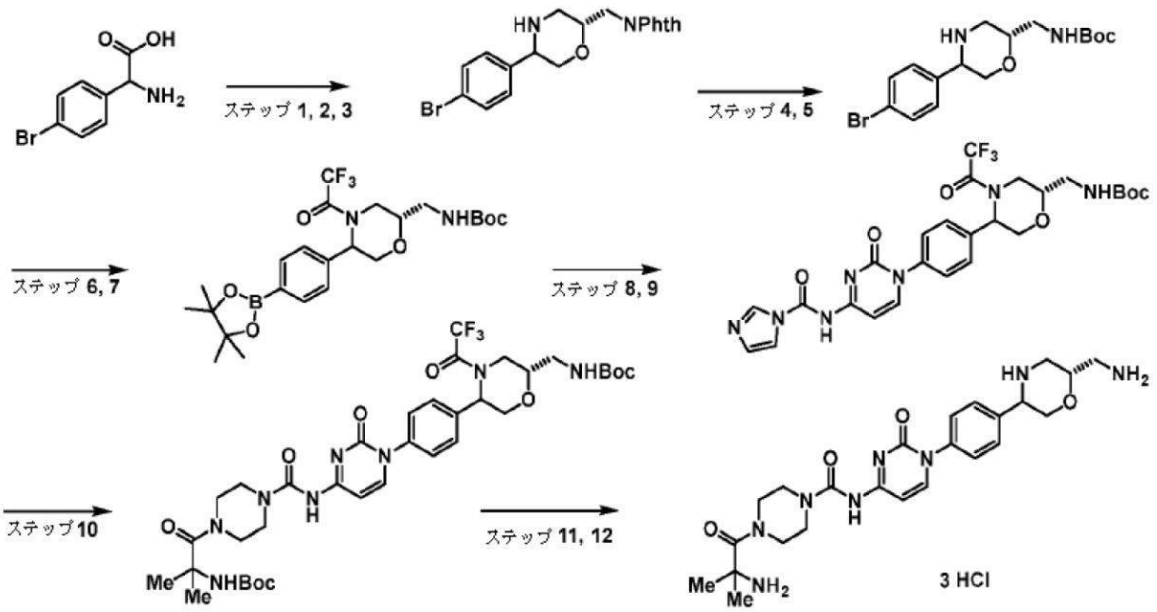
【化４１６】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（６Ｓ）－６－（アミノメチル）モルホリン－３－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１３

【化４１７】



試薬：１）ＮａＢＨ４、Ｉ２、ＴＨＦ、６５℃、１６時間　２）（Ｓ）－グリシジルフタ

ルイミド、ＥｔＯＨ、６５℃、２４時間　３）ＤＩＡＤ、ＰＰｈ３　０℃～ｒｔ、４時間　４）ヒドラジン一水和物、ＥｔＯＨ、７０℃、４時間　５）Ｂｏｃ２Ｏ、Ｅｔ３Ｎ、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ、１６時間　６）ＴＦＡＡ、Ｅｔ３Ｎ、ＣＨ２Ｃｌ２、０℃～ｒｔ、１６時間　７）（Ｂ（ｐｉｎ））２、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２・ＣＨ２Ｃｌ２、ＫＯＡｃ、ジオキサン、１００℃、１６時間　８）シトシン、ＴＭＥＤＡ、Ｃｕ（ＯＡｃ）２・Ｈ２Ｏ、４：１ＭｅＯＨ：Ｈ２Ｏ　ｒｔ．４８時間　９）１，１’－カルボニルジイミダゾール、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ．４時間　１０）ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート　ＣＨ３ＣＮ、８５℃、３時間　１１）ＬｉＯＨ、１：１ＴＨＦ：Ｈ２Ｏ　ｒｔ、１６時間　１２）ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、ｒｔ、４時間。

ステップ１：２－アミノ－２－（４－ブロモフェニル）エタン－１－オール。２－アミノ－２－（４－ブロモフェニル）酢酸の０℃のＴＨＦ（２．０ｇ、８．６ｍｍｏｌ）懸濁液に、ＮａＢＨ４（８２６ｍｇ、２１．７ｍｍｏｌ）を加えた。Ｉ２（２．２ｇ、８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液を１０分かけて滴下し、その反応物を６５℃まで１６時間加熱した。その反応物を室温まで冷却し、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を加えてクエンチした。この反応混合物を減圧下濃縮し、１０％ＮａＯＨ（１００ｍＬ）で希釈し、２時間撹拌した。その水相をＣＨＣｌ３で抽出し（３ｘ１５０ｍＬ）、合わせた有機物を減圧下濃縮した。この粗製反応混合物をカラムクロマトグラフィー（ＮＨ４ＯＨ：ＭｅＯＨ：ＣＨＣｌ３）により精製し、標題化合物を得た。

【０６５８】

ステップ２：２－（（２Ｒ）－３－（（１－（４－ブロモフェニル）－２－ヒドロキシエチル）アミノ）－２－ヒドロキシプロピル）イソインドリン－１，３－ジオン。２－アミノ－２－（４－ブロモフェニル）エタン－１－オール（２１４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－グリシジルフタルイミド（２０３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液を８０℃まで２４時間加熱した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その粗製固体をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０６５９】

ステップ３：２－（（（２Ｒ）－５－（４－ブロモフェニル）モルホリン－２－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン。２－（（２Ｒ）－３－（（１－（４－ブロモフェニル）－２－ヒドロキシエチル）アミノ）－２－ヒドロキシプロピル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（６０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の０℃の撹拌ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＤＩＡＤ（０．０４８ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を５分かけて滴下した。この反応混合物を室温まで加温し、４時間撹拌した。この反応物を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０６６０】

ステップ４：（（２Ｓ）－５－（４－ブロモフェニル）モルホリン－２－イル）メタンアミン。２－（（（２Ｒ）－５－（４－ブロモフェニル）モルホリン－２－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）溶液に、ヒドラジン一水和物（０．０２５ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を７０℃まで４時間加熱し、濃縮し、ＣＨＣｌ３（５ｍＬ）で希釈した。固体を濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。その粗製残渣をＣＨＣｌ３（２５ｍＬ）に溶解し、Ｈ２Ｏ（１０ｍＬ）及び飽和ＮａＣｌ水溶液（１５ｍＬ）で洗浄した。その有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０６６１】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（（（２Ｒ）－５－（４－ブロモフェニル）モルホリン－２－イル）メチル）カルバメート。（（２Ｓ）－５－（４－ブロモフェニル）モルホリン－２－イル）メタンアミン（３１２ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃｌ２（１０ｍＬ）懸濁液に、Ｅｔ３Ｎ（０．６５ｍＬ、４．６ｍｍｏｌ）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジ

カルボネート（５０３ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。この反応混合物をCH_2Cl_2（５０ｍＬ）で希釈し、H_2O（５０ｍＬ）で洗浄し、減圧下濃縮した。この粗製反応混合物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０６６２】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル（（（２Ｓ）－５－（４－ブロモフェニル）－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）モルホリン－２－イル）メチル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（（（２Ｒ）－５－（４－ブロモフェニル）モルホリン－２－イル）メチル）カルバメート（１８０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の０℃のCH_2Cl_2（１０ｍＬ）溶液に、Et_3N（０．１０ｍＬ、０．７３ｍｍｏｌ）及びＴＦＡＡ（０．０８２ｍＬ、０．０８５ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。この反応混合物をCH_2Cl_2（５０ｍＬ）で希釈し、H_2Oで洗浄した（１ｘ５０ｍＬ）。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０６６３】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル（（（２Ｓ）－５－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）モルホリン－２－イル）メチル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（（（２Ｓ）－５－（４－ブロモフェニル）－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）モルホリン－２－イル）メチル）カルバメート（２１０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ビス－ピナコラートジボロン（１５０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（１０ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（１４３ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）のジオキサン懸濁液を脱気し、１００℃まで１６時間加熱した。この粗製反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）による精製で標題化合物を得た。

【０６６４】

ステップ８：ｔｅｒｔ－ブチル（（（２Ｓ）－５－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）モルホリン－２－イル）メチル）カルバメート。シトシン（３７ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（（２Ｓ）－５－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）モルホリン－２－イル）メチル）カルバメート（１１０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ：H_2O（４：１、１００ｍＬ）懸濁液を、室温にて大気中、３０分間撹拌した。ＴＭＥＤＡ（０．０９０ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）及び$Cu(OAc)_2$・H_2O（６６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を加え、その反応物を室温にて大気中、４８時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、H_2O（１０ｍＬ）を加えた。その水相を$CHCl_3$で抽出し（３ｘ１５ｍＬ）、合わせた有機物を減圧下濃縮した。この粗製反応混合物をカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$：ＭｅＯＨ）により精製し、標題化合物を得た。

【０６６５】

ステップ９：ｔｅｒｔ－ブチル（（（２Ｓ）－５－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）モルホリン－２－イル）メチル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（（（２Ｓ）－５－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）モルホリン－２－イル）メチル）カルバメート（４５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（２４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１２ｍＬ）懸濁液を、室温で１６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣をＥｔＯＡｃで練和した。その固体を回収して、標題化合物を得た。

【０６６６】

ステップ１０：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（６Ｓ）－６－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－４－（２，２，２－トリフルオロアセ

チル）モルホリン－３－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（（（２Ｓ）－５－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）モルホリン－２－イル）メチル）カルバメート（５３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（２４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）に溶解し、２時間加熱還流した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その粗製反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）に溶解し、H_2Oで洗浄した（３ｘ２０ｍＬ）。この反応混合物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０６６７】

ステップ１１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（６Ｒ）－６－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）モルホリン－３－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（６Ｓ）－６－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－４－（２，２，２－トリフルオロアセチル）モルホリン－３－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（７５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の１：１ＴＨＦ：H_2O（２ｍＬ）溶液に、ＬｉＯＨ（１０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を加えた。その反応物を室温で１６時間攪拌し、H_2O（５ｍＬ）で希釈し、２ＮのＨＣｌを加えて酸性化した。その有機層を分離し、水層を$CHCl_3$で抽出した（３ｘ１０ｍＬ）。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

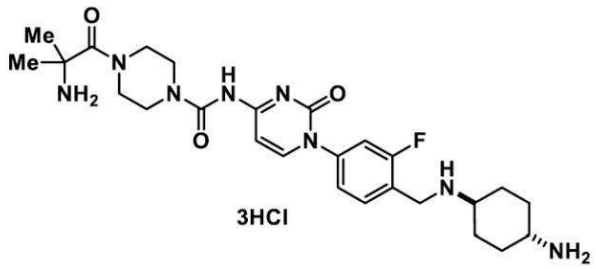
【０６６８】

ステップ１２：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（６Ｓ）－６－（アミノメチル）モルホリン－３－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（６Ｒ）－６－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）モルホリン－３－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートを、ＨＣｌ／ＭｅＯＨ溶液（５ｍＬ）に溶解し、４時間攪拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その粗製固体をＲＰＨＰＬＣ（H_2O：CH_3CN：ＴＦＡ）により精製した。２ＮのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（５ｍＬ）の添加及び減圧下での蒸発により、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， D_2O） δ ８．１４ （ｄ， １Ｈ）， ７．６４ （ｄ， ２Ｈ）， ７．５３ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８１ （ｄ， １Ｈ）， ５．２１ （ｄ， １Ｈ）， ４．３２ （ｓ， １Ｈ）， ３．７９ （ｓ， ３Ｈ）， ３．７５ （ｓ， ５Ｈ）， ３．４８ （ｓ， １Ｈ）， ３．４５－３．３３ （ｍ， ２Ｈ）， ３．２５ （ｄ， ２Ｈ）， ３．１０－２．９９ （ｍ， １Ｈ）， １．７３ （ｓ， ６Ｈ）．

【０６６９】

化合物３３０

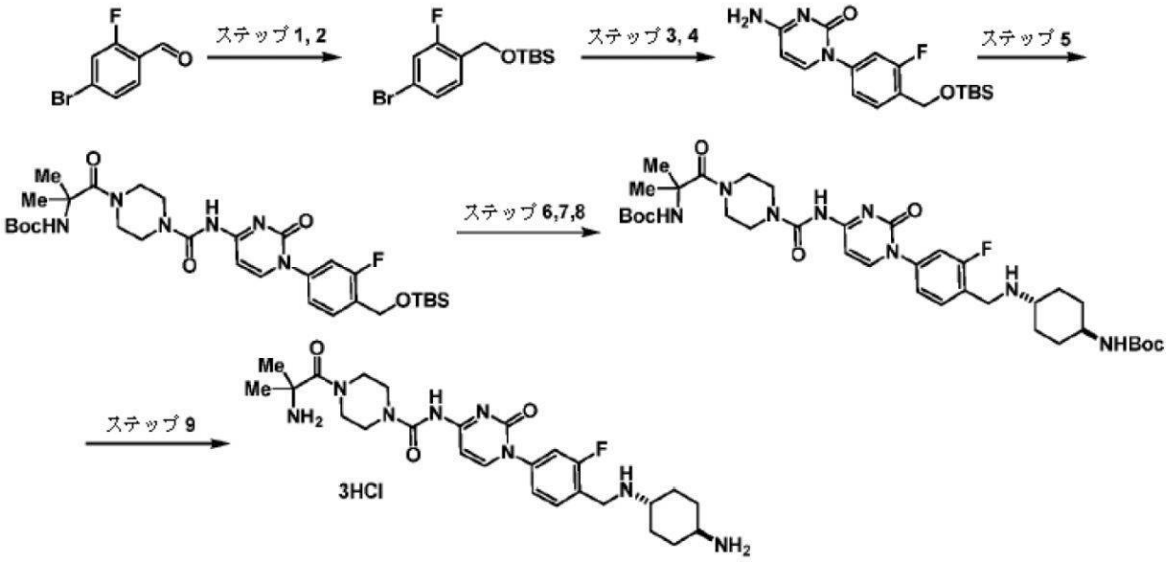
【化４１８】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１４

【化４１９】



試薬：１）ＮａＢＨ４、ＭｅＯＨ、２時間　２）ＴＢＳＣｌ、イミダゾール、ＤＭＦ、１６時間　３）ＢｕＬｉ、ＴＨＦ、－７８℃　（ｉＰｒＯ）３Ｂ、ＮａＨＣＯ３、３時間　４）シトシン、ＴＭＥＤＡ、Ｃｕ（ＯＡｃ）２・Ｈ２Ｏ、４：１ＭｅＯＨ：Ｈ２Ｏ、１６～４８時間　５）１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド、ＣＨ３ＣＮ、８０℃、１６時間　６）ＴｓＯＨ、ＭｅＯＨ、４５分　７）デス・マーチンペルヨージナン、ＣＨ２Ｃｌ２、１時間　８）ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバメート、ＮａＢＨ４、ＭｅＯＨ、１６時間　９）ＨＣｌ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、４時間。

ステップ１：（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）メタノール。４－ブロモ－２－フルオロベンズアルデヒド（１０．２ｇ、５０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５００ｍＬ）溶液を、０℃まで冷却し、ＮａＢＨ４（５．７０ｇ、１５１ｍｍｏｌ）を１０分かけて加えた。その溶液を１６時間撹拌した。過剰のＭｅＯＨを除去し、その粗製混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）と１ＮのＮａＯＨ（５００ｍＬ）間で分配した。この１ＮのＮａＯＨを、さらなる量のＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濃縮して、標題化合物を粘稠油～白色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０６７０】

ステップ２：（（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）オキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン。４－ブロモ－２－フルオロフェニル）メタノール（１０．１ｇ、４９．３

ｍｍｏｌ）の粗製ＤＭＦ（２５０ｍＬ）溶液に、ＴＢＳＣｌ（１１．１ｇ、７３．９ｍｍｏｌ）に続いてイミダゾール（６．７１ｇ、９８．５ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を１６時間撹拌した。この粗製溶液を、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）とＬｉＣｌ（５００ｍＬ）間で分配した。このＬｉＣｌを廃棄し、有機層をさらなるＬｉＣｌで洗浄した（２ｘ２５０ｍＬ）。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮して粗製油を得、これをカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）を介して精製して、標題化合物を透明油として得た。

【０６７１】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（（２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ジメチルシラン。（（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）オキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１５．０ｇ、４７．０ｍｍｏｌ）の撹拌ＴＨＦ（３５０ｍＬ）溶液を、－７８℃まで冷却した。１ＭのＢｕＬｉのヘキサン溶液（４７．０ｍＬ、１１７ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下し、温度を－６０℃未満に維持した。２５分後、ホウ酸トリイソプロピル（１６．０ｍＬ、７０．５ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下した。その反応混合物を室温まで加温し、１５分間撹拌した。１５０ｍＬのＮａＨＣＯ３水溶液（新たに作製したもの）を加え、その反応物を３０分間撹拌した。その二相混合物を分離し、その水層をCH_2Cl_2で洗浄した（２×２５０ｍＬ）。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０６７２】

ステップ４：４－アミノ－１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロフェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン。シトシン（１７．２５ｇ、４７．０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ジメチルシラン（１７．３ｇ、４７．１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ：H_2O（４：１、５００ｍｌ）懸濁液を、室温にて大気中、３０分間撹拌した。ＴＭＥＤＡ（６．０ｇ、５１．８ｍｍｏｌ）及び$Cu(OAc)_2H_2O$（９．４ｇ、４７．１ｍｍｏｌ）を加え、その反応物を室温にて大気中、４８時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、冷H_2O（１００ｍＬ）を加えた。その固体を濾過し、H_2O（５ｘ５０ｍＬ）、Et_2O（３ｘ３０ｍＬ）、及びH_2O（２ｘ３０ｍＬ）で洗浄して標題化合物を得た。

【０６７３】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。４－アミノ－１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロフェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１．９３ｇ、５．５ｍｍｏｌ）及び１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（３．９２ｇ、７．７ｍｍｏｌ）の撹拌CH_3CN（７５ｍＬ）溶液を、８０℃で１６時間加熱した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その粗製物質をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ）により精製し、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　６４７．４．

【０６７４】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－フルオロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（５５０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ（３２３ｍｇ、１．７

０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液を１時間撹拌した。過剰のＭｅＯＨを真空中で除去した。その粗製混合物をCH_2Cl_2（７５ｍＬ）と$NaHCO_3$（１５０ｍＬ）間で分配した。そのCH_2Cl_2（７５ｍＬ）溶液を取り、これにＤＭＰ（６５２ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した。その溶液を、CH_2Cl_2と$NaHCO_3$と$Na_2S_2O_3$（１００ｍＬ）間で分配した。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３１．２．

【０６７５】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－フルオロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（８０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（３２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を１６時間撹拌し、これに$NaBH_4$（１７ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を加え、その溶液をさらに１時間撹拌した。過剰のＭｅＯＨを除去し、その粗製混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と１ＮのＮａＯＨ（１００ｍＬ）間で分配し、その水層をさらなるＥｔＯＡｃで洗浄した（２ｘ１００ｍＬ）。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮した。この粗製物質をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ）により精製し、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　７２９．８

【０６７６】

ステップ８：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。固体ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（０．１５ｍｍｏｌ）に、ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（５０ｍＬ）を加えた。この溶液を４時間撹拌し、過剰のＭｅＯＨを真空中で除去した。その粗製固体を、水に溶解し、撹拌しながら８０℃まで加熱し、混濁するまで貧溶媒を加え、室温まで冷却することによる水及びイソプロパノールからの再結晶により、またはＲＰＨＰＬＣを介し、２ＮのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（５ｍＬ）の添加による塩酸塩への変換及び減圧下での蒸発により精製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　D_2O）　δ　８．０４　（ｄ，　１Ｈ），　７．６９　（ｔ，　１Ｈ），　７．４６－７．３７　（ｍ，　２Ｈ），　６．８３　（ｄ，　１Ｈ），　４．４２　（ｓ，　２Ｈ），　３．８５－３．６７　（ｍ，　８Ｈ），　３．３８－３．２２　（ｍ，　２Ｈ），　２．３９－２．１９　（ｍ，　４Ｈ），　１．７２　（ｓ，　６Ｈ），　１．６８－１．４９　（ｍ，　４Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２９．３．

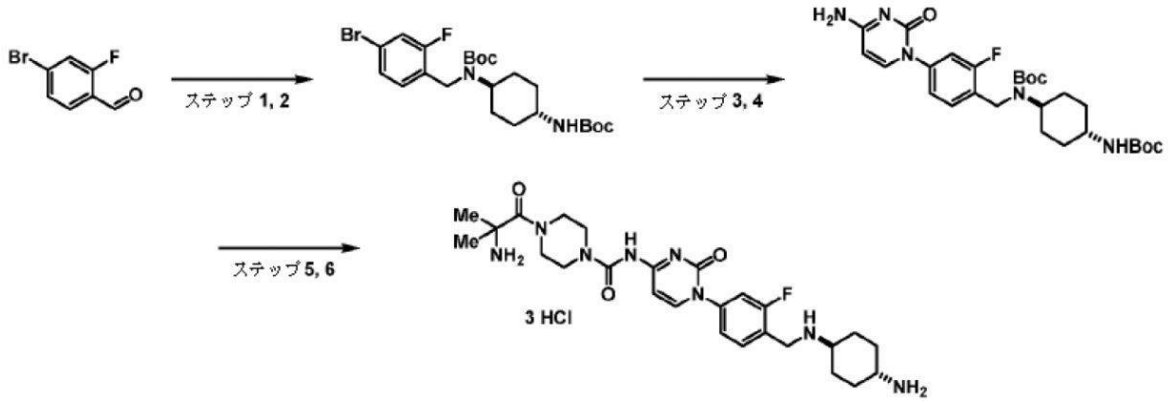
【０６７７】

別の方法として、化合物３３０は、スキームＣ－１４ａに従って調製してもよい。

【０６７８】

スキームＣ－１４ａ

【化４２０】



試薬：１）ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバメート、ＮａＢＨ$_4$、ＭｅＯＨ、０℃～ｒｔ、１６時間　２）Ｂｏｃ$_2$Ｏ、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＴＨＦ：Ｈ$_2$Ｏ、ｒｔ、１６時間　３）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、Ｂ$_2$ｐｉｎ$_2$、ＫＯＡｃ、ジオキサン、還流、１６時間　４）シトシン、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$・Ｈ$_2$Ｏ、ＴＭＥＤＡ、ＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ、ｒｔ、４日間　５）１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド、ＣＨ$_3$ＣＮ、還流、２日間　６）２ＭのＨＣｌ／ＭｅＯＨ、ｒｔ、１８時間。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート。４－ブロモ－２－フルオロベンズアルデヒド（５．０ｇ、２５ｍｍｏｌ）の０℃のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（７．９ｇ、３７ｍｍｏｌ）に続いてＮａＢＨ$_4$（０．４７ｇ、１２ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５００ｍＬ）で希釈し、１０％ＮａＯＨで洗浄し（１ｘ５００ｍＬ）、これをＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５００ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、減圧下濃縮して、粗製標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４０１．２．

【０６７９】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（９．０ｇ、２２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ：Ｈ$_2$Ｏ（１：１、３０ｍＬ）溶液に、Ｂｏｃ$_2$Ｏ（７．３ｇ、３４ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（１５ｇ、１１０ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を室温で１６時間撹拌した。その有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した（２ｘ５０ｍＬ）。合わせた有機物を、飽和ＮａＣｌ水溶液（１ｘ１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥した。その粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー（Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た（９．８ｇ、２０ｍｍｏｌ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．２５　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　７．１１　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　４．３２　（ｓ，　３Ｈ），　４．０６　（ｂｒ．　ｓ，　１Ｈ），　３．３１　（ｂｒ．　ｓ，　１Ｈ），　２．００　（ｄ，　２Ｈ），　１．７０　（ｂｒ．　ｓ，　２Ｈ），　１．４２　（ｓ，　９Ｈ），　１．３６　（ｂｒ．　ｓ，　１１Ｈ），　１．１９　（ｓ，　２Ｈ）．

【０６８０】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）（２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（４－ブロモ－２－フルオロベンジル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（９．８ｇ、２０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐ

ｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（０．４８ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５．８ｇ、５９ｍｍｏｌ）、及びB_2pin_2（５．５ｇ、２１ｍｍｏｌ）を含むフラスコを減圧し、これにN_2を充填した。ジオキサン（６ｍＬ）を加え、その混合物をN_2で脱気し、その後１０５℃まで１６時間加熱した。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドを通して濾過した。その濾液を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物（９．９ｇ、１８ｍｍｏｌ）を得、これを直ちに次のステップに進めた。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．５０ （ｄ，１Ｈ），７．４１ （ｄ，１Ｈ），７．２２ （ｂｒ．ｓ，１Ｈ），４．３５ （ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．０７ （ｂｒ．ｓ，１Ｈ），３．２９ （ｂｒ．ｓ，１Ｈ），１．９８ （ｄ，２Ｈ），１．７３ （ｂｒ．ｓ，２Ｈ），１．５５－１．０２ （ｍ，３４Ｈ）．

【０６８１】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－フルオロベンジル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）（２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）カルバメート（９．９ｇ、１８ｍｍｏｌ）及びシトシン（２．０ｇ、１８ｍｍｏｌ）の混合物を含むＭｅＯＨ（４５０ｍＬ）及びH_2O（１５０ｍＬ）を、室温で３０分間攪拌した。$Cu(OAc)_2$・H_2O（３．６ｇ、１８ｍｍｏｌ）及びＴＭＥＤＡ（３．３ｍＬ、２２ｍｍｏｌ）をその反応物に加え、それを室温にて大気中、４日間攪拌した。その反応混合物を減圧下濃縮してＭｅＯＨを除去し、H_2Oを加え（約６５０ｍＬ）、その懸濁液を数時間激しく攪拌し、ゴム状の残渣が固体になるまでスパチュラでこすりつけた。その沈殿を真空濾過により回収し、純度約６０％の標題化合物（６．５６ｇ、６９％）を、オフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５３２．３．

【０６８２】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－フルオロベンジル）（（ｔｒａｎｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－フルオロベンジル）（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（６．５６ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）及び１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（８．２０ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）の混合物を含むCH_3CN（１２５ｍＬ）を還流にて２日間攪拌した。この混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２ｘ３５０ｍＬ）及びブライン（３５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、標題化合物（４．３８ｇ、４２．８％）を明黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １２．９４ （ｓ，１Ｈ），７．４１－７．２９ （ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２１ （ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０５ （ｍ，２Ｈ），５．８７－５．７９ （ｍ，１Ｈ），４．９１－４．８２ （ｍ，１Ｈ），４．５０－４．２８ （ｍ，３Ｈ），４．１５－３．９８ （ｍ，１Ｈ），３．９２－３．５５ （ｍ，８Ｈ），３．３８－３．２４ （ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９５ （ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６７ （ｍ，２Ｈ），１．５８－１．２８ （ｍ，３３Ｈ），１．２６－１．１１ （ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ８２９．６．

【０６８３】

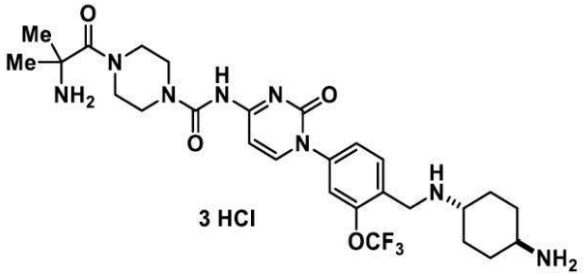
ステップ６：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（

ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－２－フルオロベンジル）（（ｔｒａｎｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（３．８８ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）及び２ＭのＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（１００ｍＬ、２００ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１８時間攪拌した。その沈殿を真空濾過により回収し、その固体をイソプロパノールの後Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した。その固体をＨ$_2$Ｏ／イソプロパノールから再結晶し、標題化合物を白色固体として得た。分析データは以前のデータと一致した。

【０６８４】

化合物３３２

【化４２１】



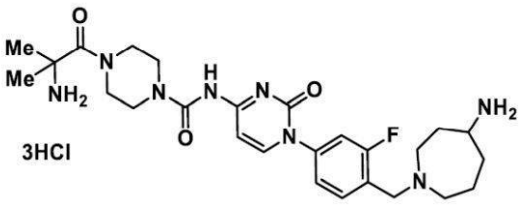
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びＮ－ｂｏｃ－ｔｒａｎｓ－１，４－シクロヘキサンジアミンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９０ （ｄ，１Ｈ），７．７５ （ｄ，１Ｈ），７．６４ （ｓ，１Ｈ），７．５０ （ｄ，１Ｈ），６．８４ （ｄ，１Ｈ），４．４４ （ｓ，２Ｈ），３．７９－３．６５ （ｍ，８Ｈ），３．３６－３．２１ （ｍ，２Ｈ），２．３９－２．１８ （ｍ，４Ｈ），１．７１ （ｓ，６Ｈ），１．６７－１．４８ （ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５９５．２．

【０６８５】

化合物３３４

【化４２２】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノアゼパン－１－イル）メチル）－３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

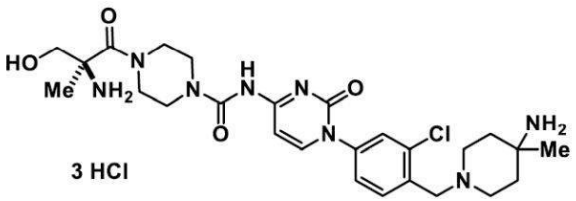
スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－フルオロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カ

ルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．１８ （ｄ， １Ｈ）， ７．７６ （ｔ， １Ｈ）， ７．４９ （ｄ， １Ｈ）， ７．４４ （ｄ， １Ｈ）， ６．８０ （ｄ， １Ｈ）， ４．５４ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８２－３．６９ （ｍ， ８Ｈ）， ３．６４－３．４４ （ｍ， ４Ｈ）， ３．４１－３．１９ （ｍ， １Ｈ）， ２．４２－１．９６ （ｍ， ５Ｈ）， １．８４ （ｍ， １Ｈ）， １．７１ （ｓ， ６Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２９．３．

【０６８６】

化合物３６０

【化４２３】



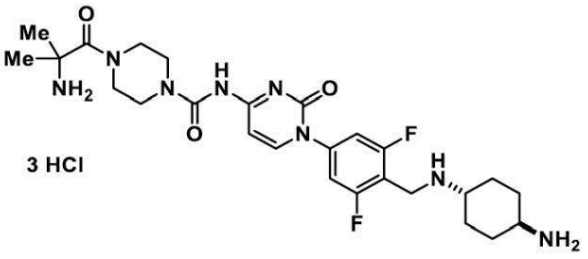
（Ｓ）－４－（２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル）メチル）－３－クロロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－（（１－（３－クロロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）－４－メチルオキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（４－メチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５６１．２．

【０６８７】

化合物３５３

【化４２４】

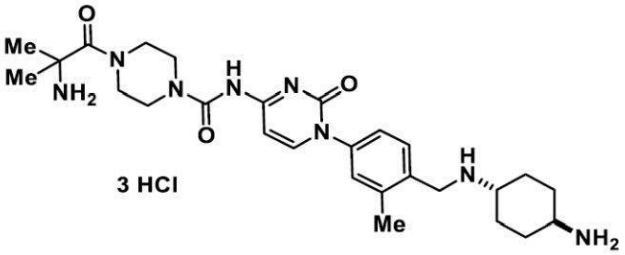


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）－３，５－ジフルオロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

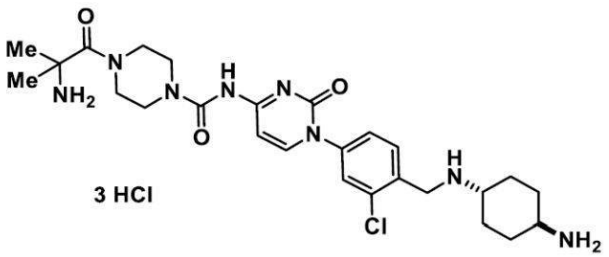
スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３，５－ジフルオロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びＮ－ｂｏｃ－ｔｒａｎｓ－１，４－シクロヘキサンジアミンから調製した。１Ｈ ＮＭＲ ７．８６ （ｄ， １Ｈ）， ７．３１ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８５ （ｄ， １Ｈ）， ４．４６ （ｓ， ２Ｈ）， ３．８６－３．６６ （ｍ， ８Ｈ）， ３．４１－３．２３ （ｍ， ２Ｈ）， ２．４１－２．２０ （ｍ， ４Ｈ）， １．７２ （ｓ， ６Ｈ）， １．６８－１．４９ （ｍ， ４Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５４７．４．

【０６８８】

化合物２８３
【化４２５】

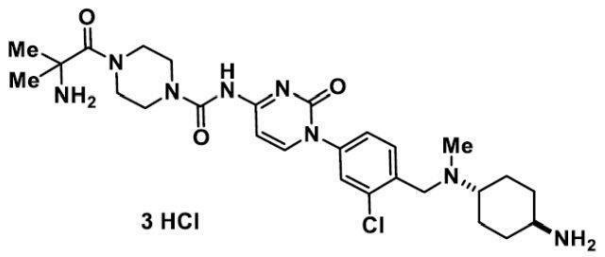


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３６．
【０６８９】
化合物２７１
【化４２６】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）－３－クロロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－クロロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ２Ｏ）　δ　８．００　（ｄ，１Ｈ），　７．７５　（ｔ，　２Ｈ），　７．５７－７．５２　（ｍ，　１Ｈ），　６．８６　（ｄ，　１Ｈ），　４．５３　（ｓ，　２Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ），　３．７４　（ｓ，　５Ｈ），　３．４８－３．３８　（ｍ，　１Ｈ），　３．３６－３．２４　（ｍ，　１Ｈ），　２．４１　（ｄ，　２Ｈ），　２．２５　（ｄ，　２Ｈ），　１．７４　（ｄ，　６Ｈ），　１．７１－１．５２　（ｍ，　４Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４５．３．
【０６９０】
化合物２７２

【化４２７】



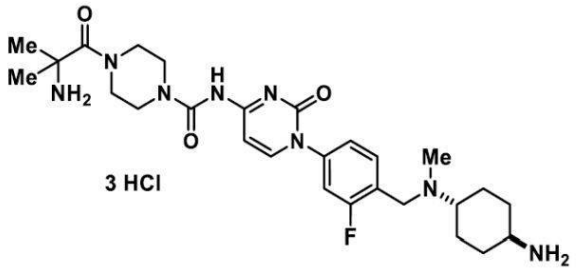
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）－３－クロロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド

スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－クロロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ） δ ８．０６ （ｄ，１Ｈ），７．８２－７．７７ （ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５５ （ｍ，１Ｈ），６．８５ （ｄ，１Ｈ），４．８３ （ｄ，１Ｈ），４．３７ （ｄ，１Ｈ），３．７８ （ｓ，３Ｈ），３．７５ （ｓ，５Ｈ），３．６３－３．４８ （ｍ，２Ｈ），３．３４－３．２６ （ｍ，１Ｈ），２．８５ （ｓ，３Ｈ），２．４２－２．２３ （ｍ，４Ｈ），２．０３－１．７８ （ｍ，２Ｈ），１．７４ （ｓ，６Ｈ），１．７０－１．５５ （ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５９．３．

【０６９１】

化合物２７８

【化４２８】



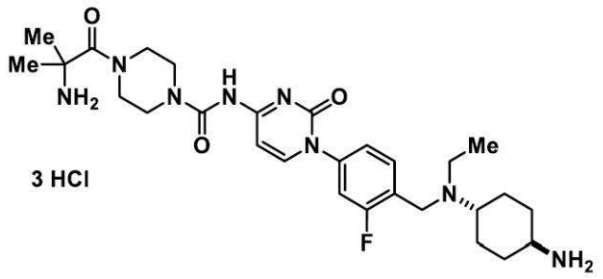
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－フルオロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８８（ｄ，１Ｈ），７．７１ （ｔ，１Ｈ），７．５０－７．３３ （ｍ，２Ｈ），６．８６ （ｄ，１Ｈ），４．６９ （ｄ，１Ｈ），４．３２ （ｄ，１Ｈ），３．９２－３．５９ （ｍ，８Ｈ），３．４９ （ｔ，１Ｈ），３．２８ （ｔ，１Ｈ），２．８３ （ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２２ （ｍ，２Ｈ），１．９２－１．７６ （ｍ，２Ｈ），１．７３ （ｓ，６Ｈ），１．６４－１．５３ （ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５４３．３．

【０６９２】

化合物３５５

【化４２９】



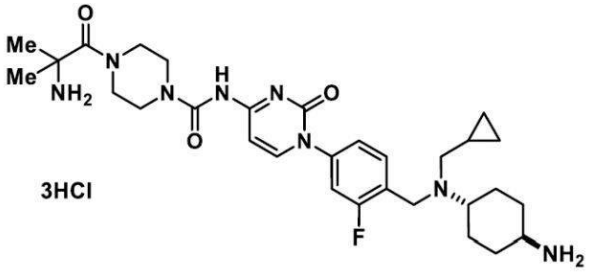
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－フルオロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．７４（ｄ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．３０　（ｄｄ，　１Ｈ），　７．２５　（ｄｄ，　１Ｈ），　６．７０　（ｄ，　１Ｈ），　４．４９　（ｄ，　１Ｈ），　４．２１　（ｄ，　１Ｈ），　３．６１　（ｂｒ　ｓ，　３Ｈ），　３．５８－３．５０　（ｍ，　５Ｈ），　３．３９－３．２９　（ｍ，　１Ｈ），　３．２５－３．０７　（ｍ，３Ｈ），　２．１７－２．０３　（ｍ，　４Ｈ），　１．８５－１．５９　（ｍ，　２Ｈ），　１．５７　（ｓ，　６Ｈ），　１．４９－１．３５　（ｍ，　２Ｈ），　１．１７（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５７．３．

【０６９３】

化合物３０２

【化４３０】



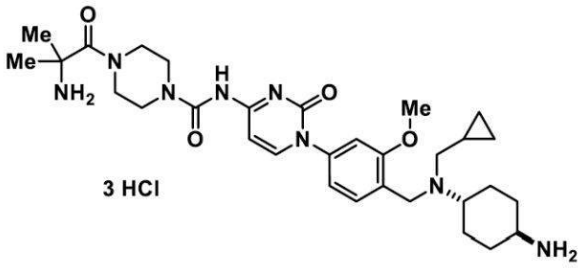
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－フルオロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びシクロプロパンカルバルデヒドから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５８３．３．

【０６９４】

化合物３１７

【化４３１】



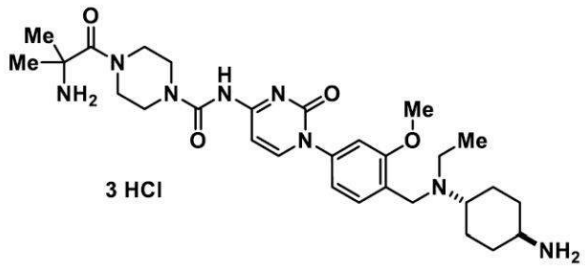
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びシクロプロパンカルバルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．０１　（ｄ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄ，　１Ｈ），　７．２３　（ｓ，　１Ｈ），　７．１２　（ｄ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　１Ｈ），　４．６１－４．３９　（ｍ，　２Ｈ），　３．９３　（ｓ，　３Ｈ），　３．８４－３．６５　（ｍ，　８Ｈ），　３．５７　（ｔ，　２Ｈ），　３．２９－３．０４　（ｍ，　３Ｈ），　２．３２－２．１６　（ｍ，　４Ｈ），　１．９８－１．７８　（ｍ，　２Ｈ），　１．７２　（ｓ，　６Ｈ），　１．６２－１．４８　（ｍ，　１Ｈ），　１．１１－１．０２　（ｍ，　１Ｈ），　０．７５－０．６９　（ｍ，　２Ｈ），　０．４０－０．２７　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５９５．４

【０６９５】

化合物３１８

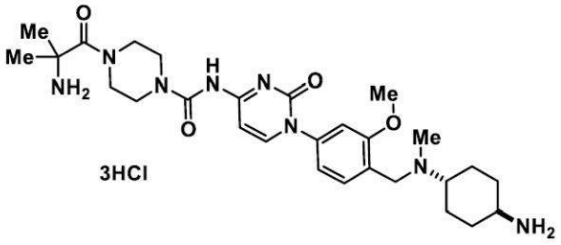
【化４３２】



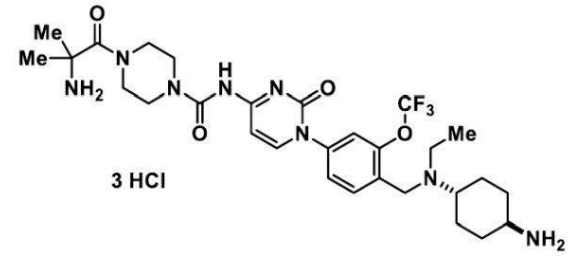
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．９５　（ｄ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　１Ｈ），　７．２１　（ｓ，　１Ｈ），　７．１０　（ｄ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　１Ｈ），　４．６１－４．２２　（ｍ，　２Ｈ），　３．９２　（ｓ，　３Ｈ），　３．８３－３．６６　（ｍ，　８Ｈ），　３．５０－３．２３　（ｍ，　４Ｈ），　２．２８－２．１８　（ｍ，　４Ｈ），　１．９７－１．７５　（ｍ，　２Ｈ），　１．７２　（ｓ，　６Ｈ），　１．６６－１．４９　（ｍ，　２Ｈ），　１．３０　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５６９．４．

【０６９６】
化合物３２７
【化４３３】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ８．０２（ｄ， １Ｈ）， ７．５８ （ｄ， １Ｈ）， ７．２３ （ｓ， １Ｈ）， ７．１３（ｄ， １Ｈ）， ６．８３ （ｄ， １Ｈ）， ４．６６ （ｄ， １Ｈ）， ４．１２（ｄ， １Ｈ）， ３．９２ （ｓ， ３Ｈ）， ３．８７－３．６９ （ｍ， ８Ｈ），３．４２ （ｔ， １Ｈ）， ３．２６ （ｔ， １Ｈ）， ２．７９ （ｓ， ３Ｈ），２．３３－２．２３ （ｍ， ４Ｈ）， １．９９－１．７５ （ｍ， ２Ｈ）， １．７３ （ｓ， ６Ｈ）， １．６５－１．５１ （ｍ， ２Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］５５５．４．
【０６９７】
化合物３２８
【化４３４】



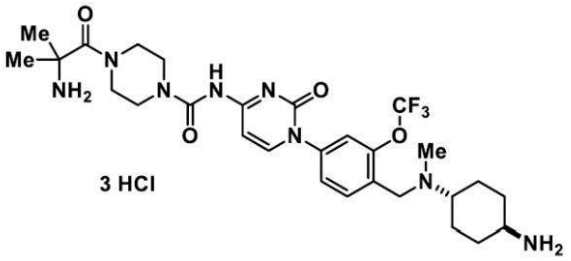
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ８．００ （ｄ， １Ｈ）， ７．８１ （ｄ， １Ｈ）， ７．６９ （ｓ，１Ｈ）， ７．５５ （ｄ， １Ｈ）， ６．８３ （ｄ， １Ｈ）， ４．６９ （ｄ，１Ｈ）， ４．３４ （ｄ， １Ｈ）， ３．８０－３．６５ （ｍ， ８Ｈ）， ３．４９ （ｔ， １Ｈ）， ３．３８－３．２３ （ｍ， ３Ｈ）， ２．３２－２．１７ （ｍ， ４Ｈ）， ２．０１－１．７８ （ｍ， ２Ｈ）， １．７２ （ｓ， ６Ｈ），

１．６４－１．５４　（ｍ，　２Ｈ），　１．３２　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　６２３．４．

【０６９８】

化合物３２９

【化４３５】



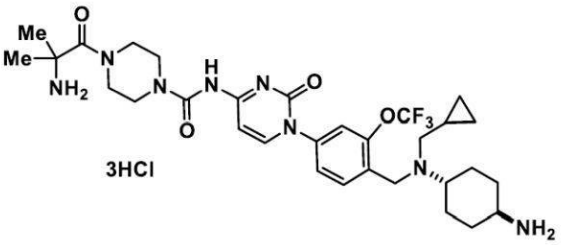
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　D_2O）　δ　８．０５　（ｄ，　１Ｈ），　７．８２　（ｄ，　１Ｈ），　７．６９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　１Ｈ），　４．７８－４．７１　（ｍ，　１Ｈ），　４．２７　（ｄ，　１Ｈ），　３．８２－３．６８　（ｍ，　８Ｈ），　３．４８　（ｔ，　１Ｈ），　３．２８　（ｔ，　１Ｈ），　２．８２　（ｓ，　３Ｈ），　２．３６－２．２０　（ｍ，　４Ｈ），　１．９７－１．７６　（ｍ，　２Ｈ），　１．７２　（ｓ，　６Ｈ），　１．６４－１．５１　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　６０９．４．

【０６９９】

化合物３３１

【化４３６】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

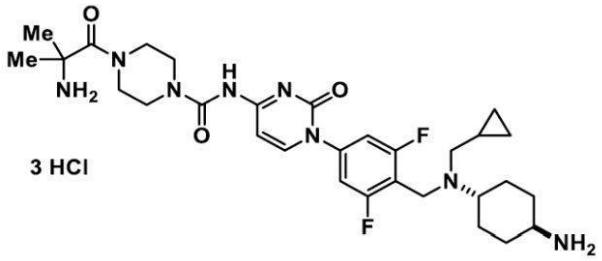
スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びシクロプロパンカルバルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　D_2O）　δ　７．９６　（ｄ，　１Ｈ），　７．８１　（ｄ，　１Ｈ），　７．６９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　１Ｈ），　６．８５　（ｄ，　１Ｈ），　４．６８　（ｄ，　２Ｈ），　４．５２　（ｄ，　２Ｈ），　３．８７－

３．６７（ｍ，８Ｈ），３．６４（ｔ，１Ｈ），３．２９－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．１７（ｍ，４Ｈ），２．０１－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｓ，６Ｈ），１．６７－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．１１－１．０４（ｍ，１Ｈ），０．７４（ｄ，２Ｈ），０．３６（ｄ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］６４９．４．

【０７００】

化合物３５４

【化４３７】



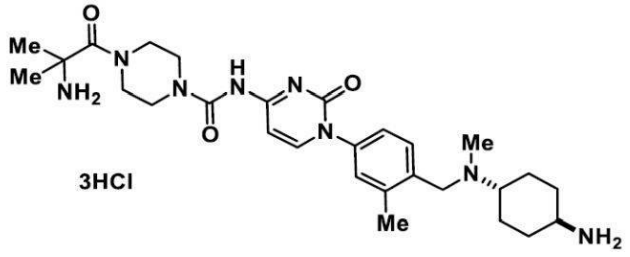
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）－３，５－ジフルオロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３，５－ジフルオロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びシクロプロパンカルバルデヒドから調製した。^{1}Ｈ（４００ＭＨｚ，D_2O）ＮＭＲ δ ７．８６（ｄ，１Ｈ），７．３４（ｄ，２Ｈ），６．８５（ｄ，１Ｈ），４．６５－４．５０（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．６１（ｍ，８Ｈ），３．３２－３．１３（ｍ，４Ｈ），３．３９－１．７７（ｍ，５Ｈ），１．７１（ｓ，６Ｈ），１．６４－０．９５（ｍ，４）０．８０－０．３５（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］６０１．５．

【０７０１】

化合物２８４

【化４３８】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

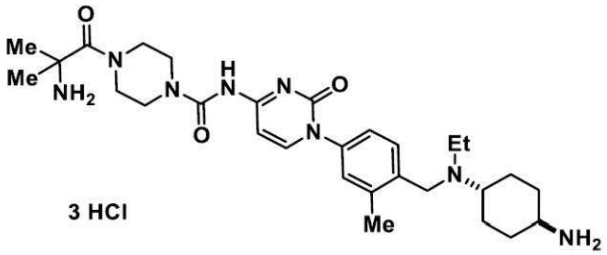
スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルマリンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，D_2O）δ ８．０８（ｄ，１Ｈ），７．６３（ｄ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４０（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｄ，１Ｈ），４．６８

（ｄ，　１Ｈ），　４．２８　（ｄ，　１Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ），　３．７６（ｓ，　５Ｈ），　３．５９－３．５０　（ｍ，　１Ｈ），　３．３５－３．２６　（ｍ，１Ｈ），　２．８１　（ｓ，　３Ｈ），　２．４９　（ｓ，　３Ｈ），　２．３９－２．２４　（ｍ，　４Ｈ），　２．０２－１．７９　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４　（ｓ，　６Ｈ），　１．７０－１．５６　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．３．

【０７０２】

化合物２８５

【化４３９】



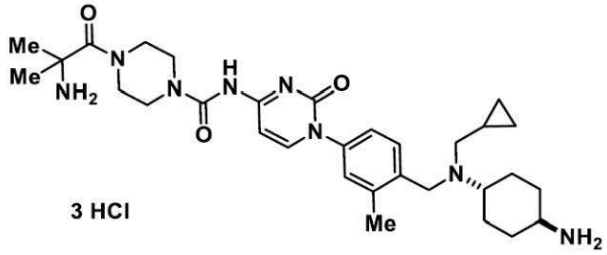
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．０１　（ｄ，　１Ｈ），　７．６２　（ｄ，　１Ｈ），　７．４６　（ｓ，１Ｈ），　７．４４－７．３９　（ｍ，　１Ｈ），　６．８５　（ｄ，　１Ｈ），　４．６２　（ｄ，　１Ｈ），　４．３３　（ｄ，　１Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ），　３．７５　（ｓ，　５Ｈ），　３．６０－３．５０　（ｍ，　１Ｈ），　３．４３－３．２６（ｍ，　３Ｈ），　２．４８　（ｓ，　３Ｈ），　２．３６－２．２３　（ｍ，　４Ｈ），２．１２－１．９６　（ｍ，　１Ｈ），　１．９６－１．８０　（ｍ，　１Ｈ），　１．７５　（ｓ，　６Ｈ），　１．７１－１．５６　（ｍ，　２Ｈ），　１．３３　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５３．４．

【０７０３】

化合物２７０

【化４４０】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

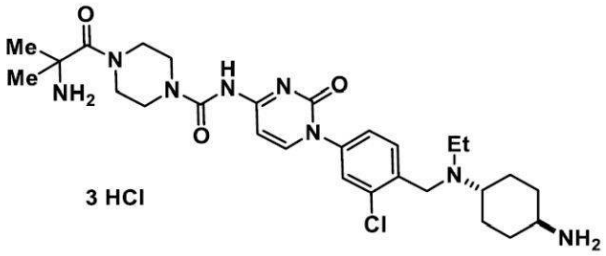
スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カル

バメート及びシクロプロパンカルバルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．０１　（ｄ，　１Ｈ），　７．６３　（ｄ，　１Ｈ），　７．４６　（ｓ，　１Ｈ），　７．４２　（ｄ，　１Ｈ），　６．８５　（ｄ，　１Ｈ），　４．６０　（ｄ，　１Ｈ），　４．４６　（ｄ，　１Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ），　３．７４　（ｄ，　６Ｈ），　３．３４－３．２２　（ｍ，　２Ｈ），　３．１８－３．０５　（ｍ，　１Ｈ），　２．５０　（ｓ，　３Ｈ），　２．４１－２．２０　（ｍ，　４Ｈ），　２．１０－１．９４　（ｍ，　１Ｈ），　１．９４－１．８１　（ｍ，　１Ｈ），　１．７４　（ｄ，　６Ｈ），　１．７２－１．５１　（ｍ，　２Ｈ），　１．１７－１．０２　（ｍ，　１Ｈ），　０．８２－０．７０　（ｍ，　２Ｈ），　０．４２－０．２７　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５７９．６．

【０７０４】

化合物２７３

【化４４１】



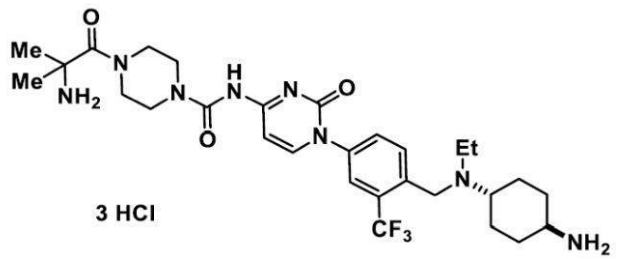
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）－３－クロロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－クロロ－４－ホルミルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．０２　（ｄ，　１Ｈ），　７．８３－７．７７　（ｍ，　２Ｈ），　７．５７　（ｄｄ，　１Ｈ），　６．８６　（ｄ，　１Ｈ），　４．７６　（ｄ，　１Ｈ），　４．４６　（ｄ，　１Ｈ），　３．７９　（ｂｒ．　ｓ，　３Ｈ），　３．７４　（ｂｒ．　ｓ，　５Ｈ），　３．６２－３．５０　（ｍ，　１Ｈ），　３．４３－３．２５　（ｍ，　３Ｈ），　２．３９－２．２５　（ｍ，　４Ｈ），　２．１０－１．９５　（ｍ，　１Ｈ），　１．９５－１．８１　（ｍ，　１Ｈ），　１．７５　（ｓ，　６Ｈ），　１．６９－１．５６　（ｍ，　２Ｈ），　１．３５　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５７３．６．

【０７０５】

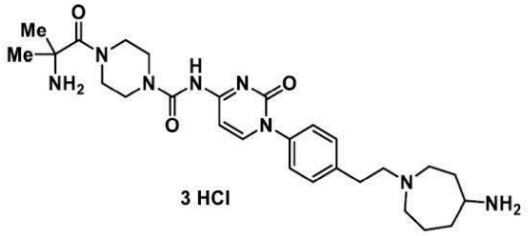
化合物２７６

【化４４２】

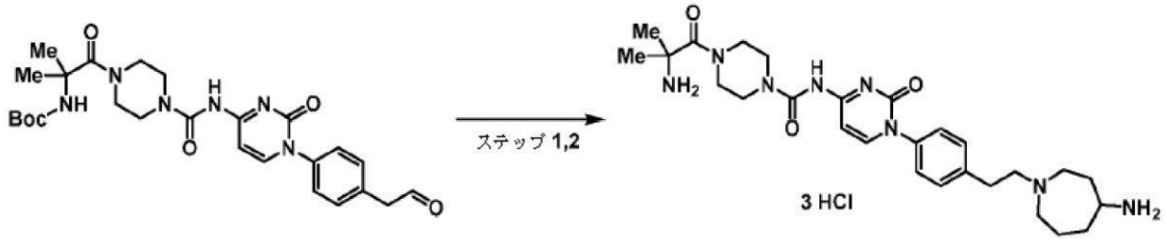


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－

カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－ホルミル－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．０５　（ｓ，　１Ｈ），　７．９６　（ｄ，　１Ｈ），　７．９４－７．８２　（ｍ，　２Ｈ），　６．８９　（ｄ，　１Ｈ），　４．８３　（ｄ，　１Ｈ），　４．５１　（ｄ，　１Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ），　３．７４　（ｓ，　５Ｈ），　３．６４－３．５５　（ｍ，　１Ｈ），　３．４４－３．２２　（ｍ，　３Ｈ），　２．３０　（ｄ，　４Ｈ），　２．０５－１．８２　（ｍ，　２Ｈ），　１．７５　（ｓ，　６Ｈ），　１．７２－１．５４　（ｍ，　２Ｈ），　１．３３　（ｔ，　３Ｈ）．ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　６０７．４．
【０７０６】
化合物２１
【化４４３】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５
【化４４４】



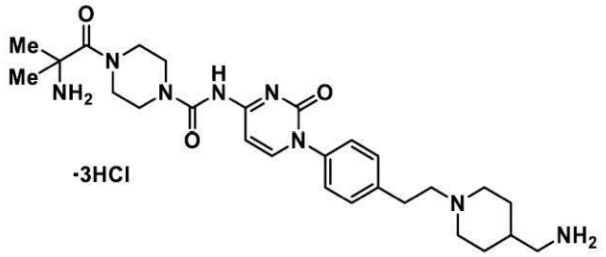
試薬：１）ｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメート、ＮａＣＮＢＨ$_3$、ＭｅＯＨ、１６時間　２）ＨＣｌ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、４時間。
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（５０．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメート（３０．０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）に続いてＮａＣＮＢＨ$_3$（２５．０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を室温で１６時間撹拌した。過剰のＭｅＯＨを除去し、その粗製溶液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と１ＮのＮａＯＨ（５０ｍＬ）間で分配した。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。
【０７０７】

ステップ２：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートを、ＨＣｌ／ＭｅＯＨ溶液（５０ｍＬ）に溶解し、４時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、その粗製固体をＲＰＨＰＬＣ（H_2O：CH_3CN：ＴＦＡ）により精製し、減圧下濃縮した。生成物画分を、ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液を加えてＨＣｌ塩に変換し、減圧下除去して標題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　D_2O）　δ　８．０５　（ｄ，　１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　２Ｈ），　７．４９　（ｄ，　２Ｈ），　６．８６　（ｄ，　１Ｈ），　３．８５－３．７４　（ｍ，　８Ｈ），　３．６５－３．５４　（ｍ，　５Ｈ），　３．２３　（ｔ，　２Ｈ），　３．０３－３．００　（ｍ，　１Ｈ），　２．４４－２．３１　（ｍ，　２Ｈ），　２．１９－２．０２　（ｍ，　３Ｈ），　１．７７　（ｓ，　６Ｈ），　１．３７　（ｔ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０７０８】

化合物１

【化４４５】



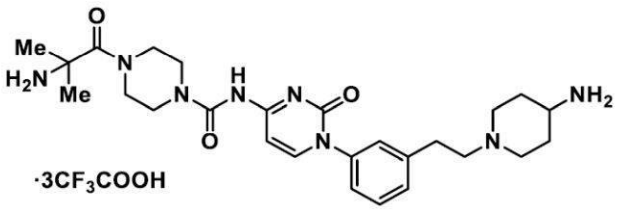
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（ピペリジン－４－イルメチル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０７０９】

化合物２

【化４４６】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（３－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドトリトリフルオロアセテート

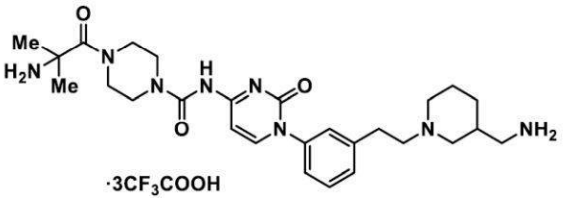
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（３－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カル

バメート及びｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８９ （ｄ， １Ｈ）， ７．５９ （ｔ， １Ｈ）， ７．５１－７．４８ （ｍ， １Ｈ）， ７．４２ （ｓ， １Ｈ）， ７．３９ （ｄ， １Ｈ）， ６．８９ （ｄ， １Ｈ）， ３．８４－３．７０ （ｍ， ８Ｈ）， ３．５２－３．４７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．２３－３．１６ （ｍ， ３Ｈ）， ２．４１－２．３４ （ｍ， ４Ｈ）， ２．０１－１．９１ （ｍ， ４Ｈ）， １．７５ （ｓ， ６Ｈ） ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１１．３．

【０７１０】

化合物３

【化４４７】



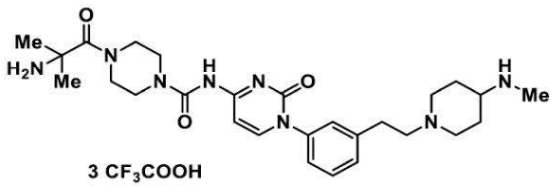
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（３－（２－（３－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（３－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（ピペリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．０２ （ｄ， １Ｈ）， ７．５９ （ｔ， １Ｈ）， ７．５０ （ｄ， １Ｈ）， ７．４３ （ｓ， １Ｈ）， ７．３９ （ｄ， １Ｈ）， ６．８４ （ｄ， １Ｈ）， ３．８５－３．６７ （ｍ， ８Ｈ）， ３．４８ （ｔ， ２Ｈ）， ３．２１ （ｔ， ２Ｈ）， ３．０９－２．９５ （ｍ， ３Ｈ）， ２．８６ （ｔ， ２Ｈ）， ２．３２－２．２２．（ｍ， １Ｈ）， ２．１３－２．０２ （ｍ， ２Ｈ）， １．７５ （ｓ， ６Ｈ）， １．４３－１．３３ （ｍ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．４．

【０７１１】

化合物４

【化４４８】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（３－（２－（４－（メチルアミノ）ピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩。

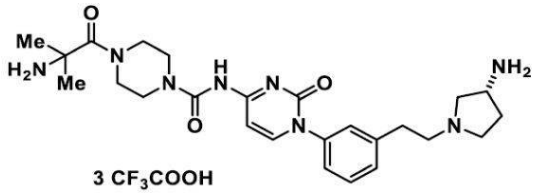
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（３－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルメチル（ピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．０５ （ｄ， １Ｈ）， ７．６０ （ｔ， １Ｈ）， ７．５１ （ｄ， １Ｈ）， ７．４３ （ｓ， １Ｈ）， ７．４０ （ｄ， １Ｈ）， ６．８４ （ｄ， １Ｈ）， ３．８８－３．７１ （ｍ， １０Ｈ）， ３．５２－３．４７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．２３－３．１６ （ｍ， ４

Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｄ，２Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．４．

【０７１２】

化合物５

【化４４９】



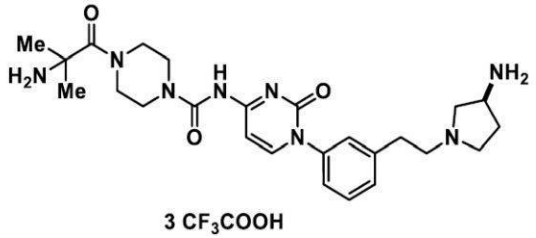
（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（３－（２－（３－アミノピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩。

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（３－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピロリジン－３－イルカルバメートから調製した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４９７．４．

【０７１３】

化合物６

【化４５０】



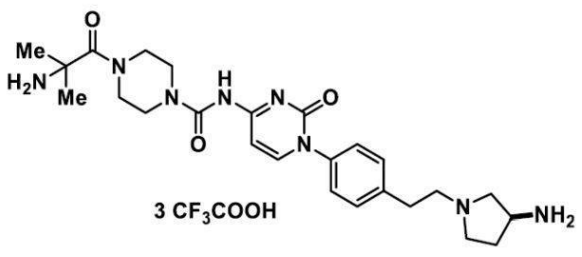
（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（３－（２－（３－アミノピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩。

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（３－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－ピロリジン－３－イルカルバメートから調製した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４９７．３．

【０７１４】

化合物７

【化４５１】



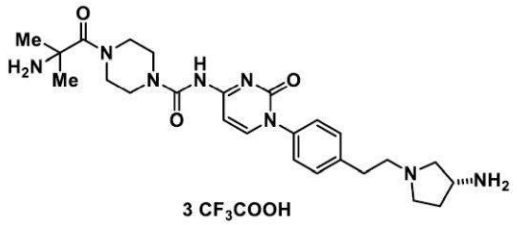
（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－アミノピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリ

ミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩。
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－ピロリジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．０９　（ｄ，　１Ｈ），　７．５４　（ｄ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），　４．３８－４．１０　（ｍ，　２Ｈ），　３．８３－３．６４　（ｍ，　１１Ｈ），　３．５９－３．３１　（ｍ，　２Ｈ），　３．２２　（ｔ，　２Ｈ），　２．８３－２．０８　（ｍ，　２Ｈ），　１．７５　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４９７．３．

【０７１５】

化合物８

【化４５２】

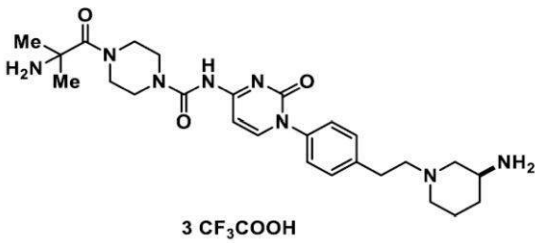


（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－アミノピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩。
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピロリジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．０９　（ｄ，　１Ｈ），　７．５４　（ｄ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），　４．３８－４．１０　（ｍ，　２Ｈ），　３．８３－３．６４　（ｍ，　１１Ｈ），　３．５９－３．３１　（ｍ，　２Ｈ），　３．２２　（ｔ，　２Ｈ），　２．８３－２．０８　（ｍ，　２Ｈ），　１．７５　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４９７．３．

【０７１６】

化合物９

【化４５３】



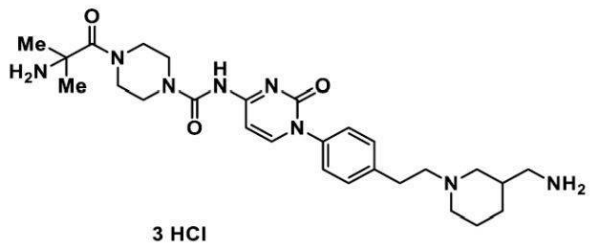
（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－アミノピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩。
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－ピペリジン－３－イルカルバメートから調製した

。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．１９ （ｄ， １Ｈ）， ７．５２ （ｄ， ２Ｈ）， ７．４６ （ｄ， ２Ｈ）， ６．７８ （ｄ， １Ｈ）， ３．９１－３．６１ （ｍ， １２Ｈ）， ３．５５ （ｔ， ２Ｈ）， ３．２２ （ｔ， ２Ｈ）， ３．１７－３．００ （ｍ， ２Ｈ）， ２．２９－２．１３ （ｍ， ２Ｈ）， １．９５－１．７８ （ｍ， １Ｈ）， １．７２ （ｓ， ６Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１１．４．

【０７１７】

化合物１０

【化４５４】



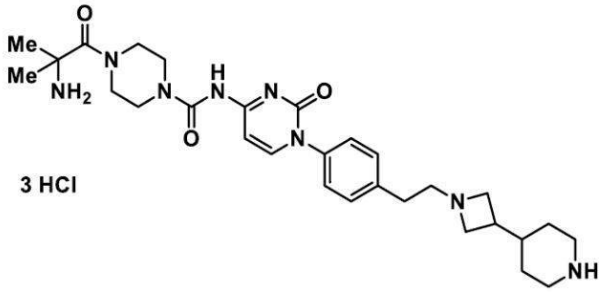
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（ピペリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．１３ （ｄ， １Ｈ）， ７．５２ （ｄ， ２Ｈ）， ７．４７ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８１ （ｄ， １Ｈ）， ３．８４－３．６９ （ｍ， １０Ｈ）， ３．４８ （ｔ， ２Ｈ）， ３．２１ （ｔ， ２Ｈ）， ３．１１－３．０５ （ｍ， １Ｈ）， ３．０３－２．９５ （ｍ， ２Ｈ）， ２．８８ （ｔ， １Ｈ）， ２．２７ （ｂｓ， １Ｈ）， ２．１４－２．０２ （ｍ， ２Ｈ）， １．８８－１．７８ （ｍ， １Ｈ）， １．７４ （ｓ， ６Ｈ）， １．３９－１．２９ （ｍ， １Ｈ）．

【０７１８】

化合物３７２

【化４５５】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（２－オキソ－１－（４－（２－（３－（ピペリジン－４－イル）アゼチジン－１－イル）エチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

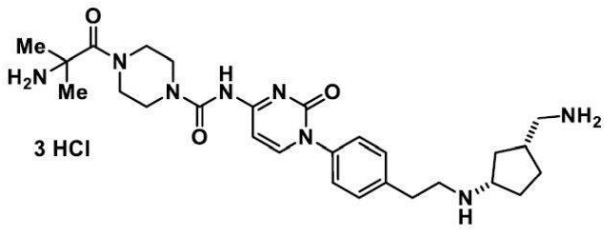
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル４－（アゼチジン－３－イル）ピペリジン－１－カルボキ

シレートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．１３　（ｄ，　１Ｈ），　７．５４－７．４４　（ｍ，　４Ｈ），　６．８０　（ｄ，　１Ｈ），　４．２９　（ｔ，　１Ｈ），　４．１３　（ｄ，　１Ｈ），　３．９１　（ｔ，　１Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ），　３．７５　（ｓ，　５Ｈ），　３．６２　（ｔ，　１Ｈ），　３．５５　（ｔ，　２Ｈ），　３．４３　（ｄ，　２Ｈ），　３．０９－２．９３　（ｍ，　４Ｈ），　２．８２－２．６９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０１－１．８０　（ｍ，　３Ｈ），　１．７４　（ｓ，　６Ｈ），　１．４１－１．２４　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５１．３．

【０７１９】

化合物１７７

【化４５６】



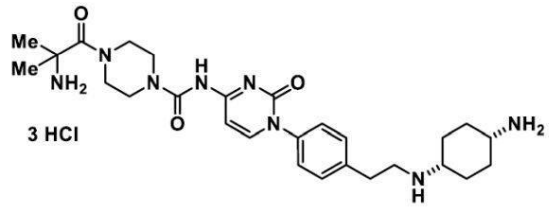
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（アミノメチル）シクロペンチル）アミノ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．００　（ｄ，　１Ｈ），　７．５７　（ｄ，　２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．９１　（ｄ，　１Ｈ），　３．８８－３．７５　（ｍ，　８Ｈ），　３．４６　（ｔ，　２Ｈ），　３．２２－３．０８　（ｍ，　５Ｈ），　２．５５－２．４５　（ｍ，　１Ｈ），　２．４０－２．３２　（ｍ，　１Ｈ），　２．３０－２．２２　（ｍ，　１Ｈ），　２．１１－２．０１　（ｍ，　１Ｈ），　１．９２－１．８５　（ｍ，　１Ｈ），　１．８１　（ｓ，　６Ｈ），　１．６６－１．５２　（ｍ，　１Ｈ），　１．４９－１．３７　（ｍ，　１Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．１．

【０７２０】

化合物１７９

【化４５７】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（ｃｉｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。

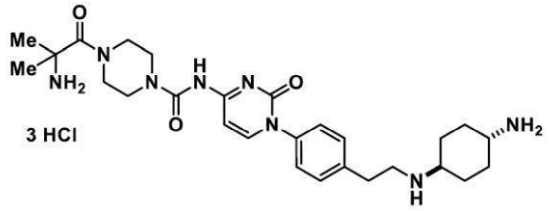
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｂｏｃ－ｃｉｓ－１，４－シクロヘキサンジアミンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．０８　（ｄ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ

，２Ｈ），７．４４（ｄ，２Ｈ），６．８０（ｄ，１Ｈ），３．８６－３．６７（ｍ，８Ｈ），３．５５－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３５（ｍ，３Ｈ），３．１２（ｔ，２Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．３．

【０７２１】

化合物１８０

【化４５８】



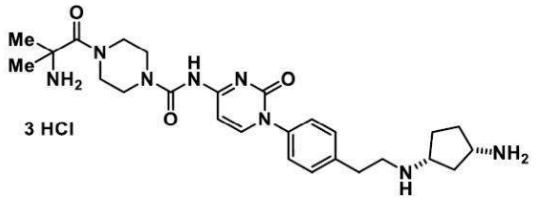
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｂｏｃ－ｔｒａｎｓ－１，４－シクロヘキサンジアミンから調製した。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，D_2O）δ７．９８（ｄ，１Ｈ），７．４９（ｄ，２Ｈ），７．４３（ｄ，２Ｈ），６．８２（ｄ，１Ｈ），３．８１－３．６８（ｍ，８Ｈ），３．３９（ｔ，２Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｔ，２Ｈ），２．２１（ｄ，４Ｈ），１．７２（ｓ，６Ｈ），１．５９－１．４７（ｍ，４Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］５２５．３．

【０７２２】

化合物１８１

【化４５９】

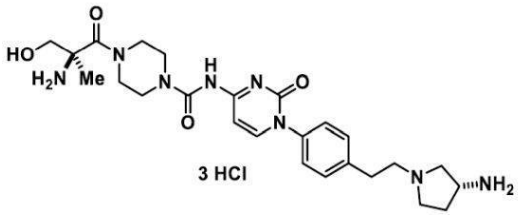


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）アミノ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，D_2O）δ７．９８（ｄ，１Ｈ），７．５０（ｄ，２Ｈ），７．４４（ｄ，２Ｈ），６．８２（ｄ，１Ｈ），３．８４－３．６５（ｍ，１０Ｈ），３．４０（ｔ，２Ｈ），３．１３（ｔ，２Ｈ），２．６９（ｐ，１Ｈ），２．２２（ｓｅｐｔ，２Ｈ），１．９５－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，７Ｈ）．［Ｍ＋Ｈ］５１１．４．

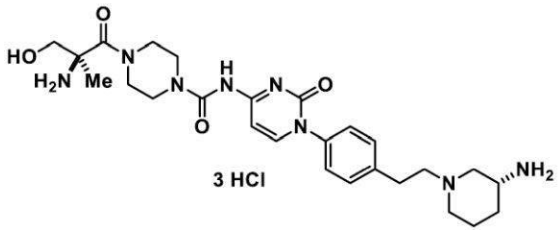
【０７２３】

化合物１１
【化４６０】



４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（Ｒ）－３－アミノピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチル－４－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）オキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピロリジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．１０　（ｄ，　１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄ，　２Ｈ），　６．８３　（ｄ，　１Ｈ），　４．３３－４．１３　（ｍ，　３Ｈ），　４．０４－３．６３　（ｍ，　１２Ｈ），　３．５５．３．３７　（ｍ，　２Ｈ），　３．２２　（ｔ，　２Ｈ），　２．８６－２．１０　（ｍ，　２Ｈ），　１．７０　（ｓ，　３Ｈ）．ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１３．４．

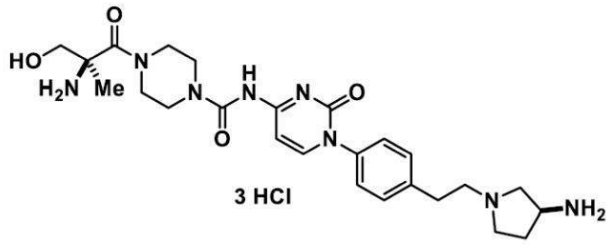
【０７２４】
化合物１２
【化４６１】



４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチル－４－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）オキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピペリジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．１１　（ｄ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），　４．１７　（ｄ，　１Ｈ），　３．９１　（ｄ，　２Ｈ），　３．８５－３．６４　（ｍ，　１０Ｈ），　３．５８　（ｔ，　２Ｈ），　３．２４　（ｔ，　２Ｈ），　３．１９－３．０４　（ｍ，　２Ｈ），　２．３１－２．１６　（ｍ，　２Ｈ），　１．９６－１．８２　（ｍ，　１Ｈ），　１．７７－１．６７　（ｍ，　４Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２７．３．

【０７２５】
化合物１３

【化４６２】

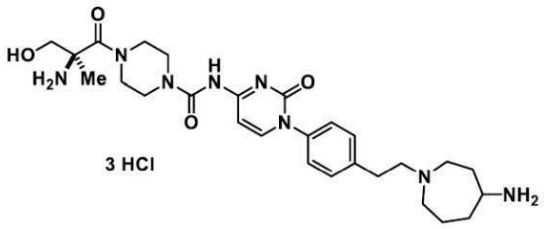


４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチル－４－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）オキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－ピロリジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．１０　（ｄ，　１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄ，　２Ｈ），　６．８３　（ｄ，　１Ｈ），　４．３３－４．１３　（ｍ，　３Ｈ），　４．０４－３．６３　（ｍ，　１２Ｈ），　３．５５．３．３７　（ｍ，　２Ｈ），　３．２２　（ｔ，　２Ｈ），　２．８６－２．１０　（ｍ，　２Ｈ），　１．７０　（ｓ，　３Ｈ）．ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１３．４．

【０７２６】

化合物３８１

【化４６３】

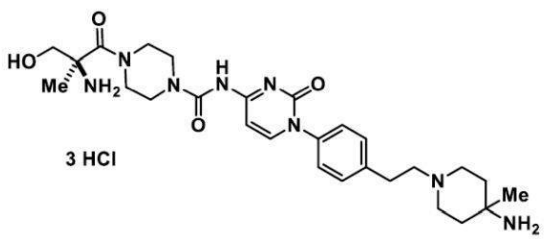


４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチル－４－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）オキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４１．４．

【０７２７】

化合物３６１

【化４６４】



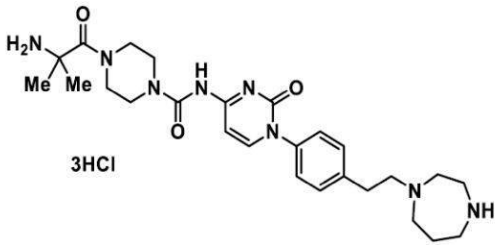
（Ｓ）－４－（２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＳＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）－４－メチルピペリジン－４－イル）カルバメート及び１－（４－（（２Ｒ，４Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－４－カルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージドから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４１．３．

【０７２８】

化合物１４

【化４６５】



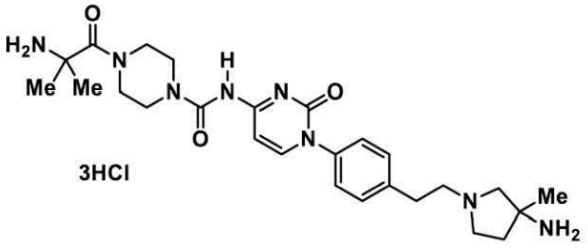
Ｎ－（１－（４－（２－（１，４－ジアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．２１　（ｄ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄ，　２Ｈ），　６．７９　（ｄ，　１Ｈ），　３．８７－３．６７　（ｍ，　１４Ｈ），　３．６１　（ｔ，　２Ｈ），　３．５１　（ｔ，　２Ｈ），　３．２３　（ｔ，　２Ｈ），　２．３３　（ｓ，　２Ｈ），　１．７３　（ｓ，　６ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．３．

【０７２９】

化合物１５

【化４６６】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－アミノ－３－メチルピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

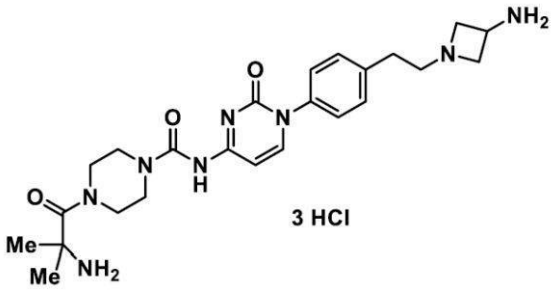
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（３－メチルピロリジン－３－イル）カルバメートから調

製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．０９　（ｄ，　１Ｈ），７．５４　（ｄ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），３．８０－３．７２　（ｍ，　１０Ｈ），　３．６８　（ｔ，　２Ｈ），　３．６３－３．４２　（ｍ，　２Ｈ），　３．２１　（ｔ，　２Ｈ），　２．４４　（ｂｓ，　２Ｈ），１．７４　（ｓ，　６Ｈ），　１．６５　（ｓ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１１．４．

【０７３０】

化合物１６

【化４６７】



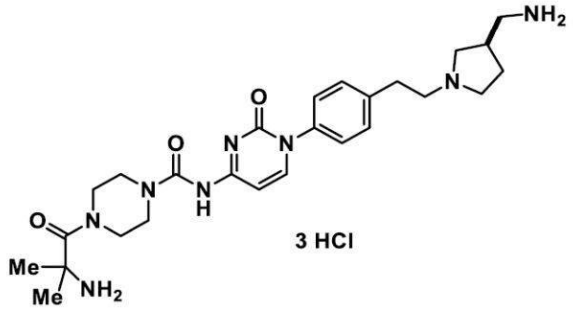
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－アミノアゼチジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．１４　（ｄ，　１Ｈ），　７．５３　（ｄ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　４．６５－４．３４　（ｍ，　５Ｈ），　３．８４－３．７０　（ｍ，　１０Ｈ），　３．１０　（ｔ，　２Ｈ），　１．７４　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４８３．４．

【０７３１】

化合物１７

【化４６８】



（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

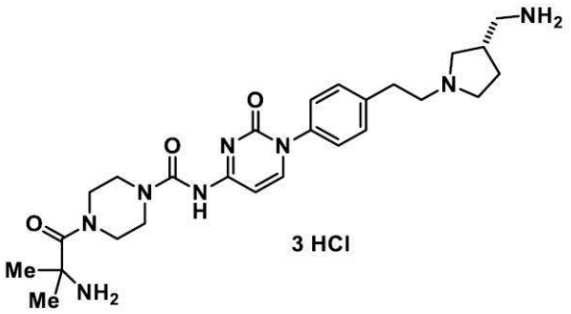
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．２３　（ｄ，　１Ｈ），　７．５４　（ｄ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄ，　２Ｈ），　６．７９　（ｄ，　１Ｈ），　３．９７－３．９３　（ｍ，　１Ｈ），　３．８４－３．７３　（ｍ，　８Ｈ）

３．６３－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｔ，２ｈ），３．１２－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．７３（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１１．５．

【０７３２】

化合物１８

【化４６９】



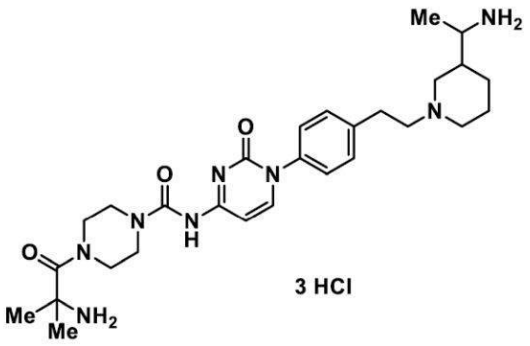
（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，D_2O）δ ８．２３（ｄ，１Ｈ），７．５４（ｄ，２Ｈ），７．４８（ｄ，２Ｈ），６．７９（ｄ，１Ｈ），３．９７－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７３（ｍ，８Ｈ）３．６３－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｔ，２ｈ），３．１２－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．７３（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１１．４．

【０７３３】

化合物２２

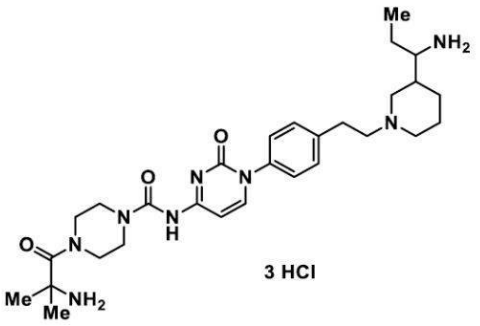
【化４７０】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－（１－アミノエチル）ピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒド

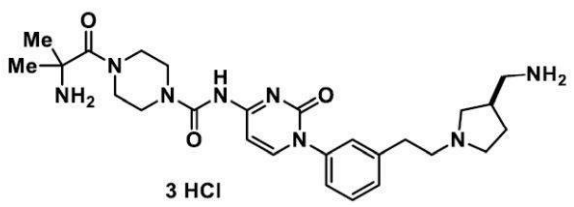
ロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（ピペリジン－３－イル）エチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．０２ （ｄ， １Ｈ），７．５５ （ｄ， ２Ｈ），７．４９ （ｄ， ２Ｈ），６．８７ （ｄ， １Ｈ），３．８２－３．７１ （ｍ， １０Ｈ），３．５５－３．５２ （ｍ， ２Ｈ），３．４５－３．４１ （ｍ， ２Ｈ），３．２５ （ｔ， ２Ｈ），２．１７ （ｄ， ２Ｈ），２．１１－１．９５ （ｍ， ２Ｈ），１．９６－１．８８ （ｍ， １Ｈ），１．７７ （ｓ， ６Ｈ），１．５２－１．４１ （ｍ， １Ｈ），１．３８ （ｄ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５３９．４．

【０７３４】
化合物２３
【化４７１】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－（１－アミノプロピル）ピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（ピペリジン－３－イル）プロピル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．０６ （ｄ， １Ｈ），７．５５ （ｄ， ２Ｈ），７．４９ （ｄ， ２Ｈ），６．８６ （ｄ， １Ｈ），３．８２－３．６６ （ｍ， １０Ｈ），３．５５－３．５２ （ｍ， ２Ｈ），３．２７－３．２５ （ｍ， ３Ｈ），３．０６－２．９８ （ｑ， ２Ｈ），２．３８－２．２２ （ｍ， １Ｈ），２．１９－２．１２ （ｍ， １Ｈ），２．０６－１．９９ （ｍ， １Ｈ），１．９０－１．８１ （ｍ， ２Ｈ），１．７７ （ｓ， ６Ｈ），１．７４－１．６７ （ｍ， １Ｈ），１．５６－１．３７ （ｍ， １Ｈ），１．０４ （ｔ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５３．４．

【０７３５】
化合物２４
【化４７２】



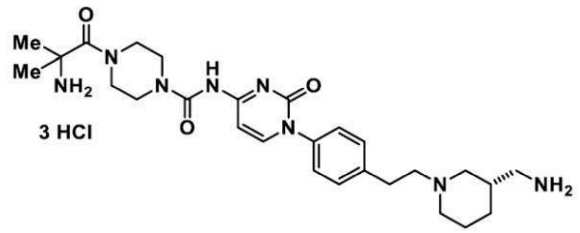
（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（３－（２－（３－

（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（３－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） 回転異性体混合物 δ ７．８６ （ｄ，１Ｈ），７．４３ （ｔ，１Ｈ），７．３６ （ｄ，１Ｈ），７．３１－７．２１ （ｍ，２Ｈ），６．７１ （ｄ，１Ｈ），３．８１－３．７７ （ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５９ （ｍ，８Ｈ），３．５１－３．４５ （ｍ，４Ｈ），３．２５－２．９２ （ｍ，６Ｈ），２．８９－２．７５ （ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５３ （ｍ，１Ｈ），２．３４－２．３０ （ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１５ （ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８１ （ｍ，１Ｈ），１．５９ （ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［（Ｍ＋２Ｈ）／２］２５６．１．

【０７３６】

化合物２５

【化４７３】

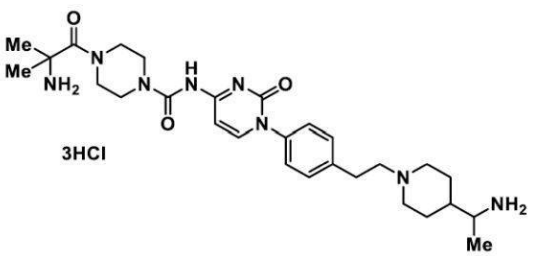


（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（ピペリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９７ （ｄ，１Ｈ），７．５１ （ｄ，２Ｈ），７．４５ （ｄ，２Ｈ），６．８４ （ｄ，１Ｈ），３．８６－３．６７ （ｍ，１０Ｈ），３．４８ （ｔ，２Ｈ），３．２１ （ｔ，２Ｈ），３．１１－２．９５ （ｍ，３Ｈ），２．８７ （ｔ，１Ｈ），２．３４－２．２０ （ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０１ （ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７７ （ｍ，１Ｈ），１．７４ （ｓ，６Ｈ），１．４１－１．３０ （ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．３．

【０７３７】

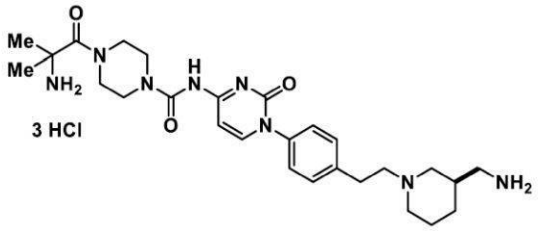
化合物１６８

【化４７４】

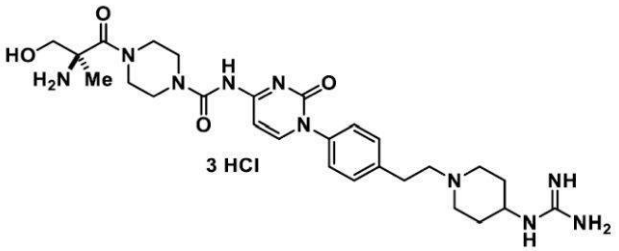


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－（１－ア

ミノエチル）ピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．２．
【０７３８】
化合物２６
【化４７５】

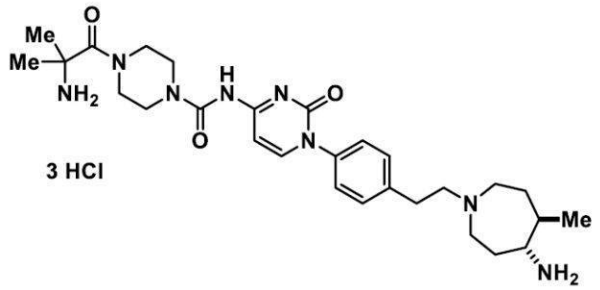


（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（ピペリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．９７　（ｄ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　７．４５　（ｄ，　２Ｈ），　６．８４　（ｄ，　１Ｈ），　３．８６－３．６７　（ｍ，　１０Ｈ），　３．４８　（ｔ，　２Ｈ），　３．２１　（ｔ，　２Ｈ），　３．１１－２．９５　（ｍ，　３Ｈ），　２．８７　（ｔ，　１Ｈ），　２．３４－２．２０　（ｍ，　１Ｈ），　２．１５－２．０１　（ｍ，　２Ｈ），　１．８９－１．７７　（ｍ，　１Ｈ），　１．７４　（ｓ，　６Ｈ），　１．４１－１．３０　（ｍ，　１Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．
【０７３９】
化合物３４９
【化４７６】

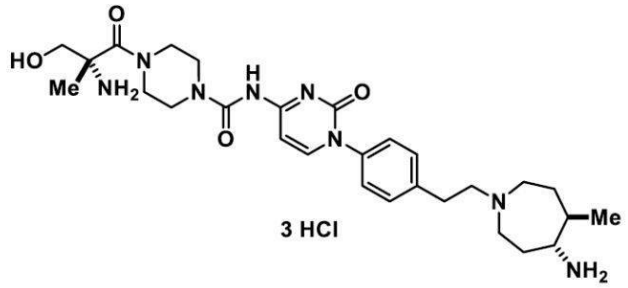


（Ｓ）－４－（２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－グアニジノピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５と同様の方法で、４－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－４－カルボニル）－Ｎ－（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド及び１，２－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（ピペリジン－４－イル）グアニジンから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５３．４．

【０７４０】
化合物２７
【化４７７】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（ｔｒａｎｓ－４－アミノ－５－メチルアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（５－メチルアゼパン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８６　（ｄ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　２Ｈ），　７．４０　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　３．８０－３．６５　（ｍ，　８Ｈ），　３．５８－３．４３　（ｍ，　５Ｈ），　３．２６－３．１１　（ｍ，　４Ｈ），　２．３０－２．２１　（ｍ，　２Ｈ），　２．０８－１．８５　（ｍ，　３Ｈ），　１．７０　（ｓ，　６Ｈ），　１．１５－１．０９　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．２．
【０７４１】
化合物２８
【化４７８】



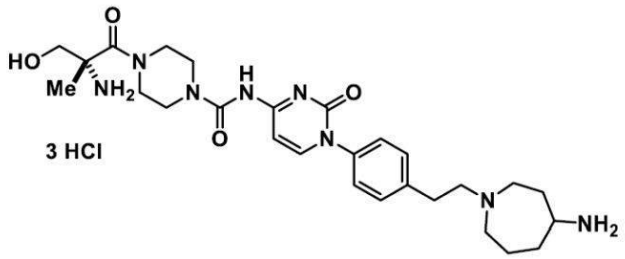
４－（（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（ｔｒａｎｓ－４－アミノ－５－メチルアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチル－４－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）オキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（５－メチルアゼパン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．０１　（ｄ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　２Ｈ），　７．４４　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），　４．１５　（ｄ，　１Ｈ），　３．８９　（ｄ，　１Ｈ），　３．８１－３．６９　（ｍ，　９Ｈ），　３．６０－３．４７　（ｍ，　４Ｈ），　３．３０－３．１３　（ｍ，　４Ｈ），　２．３３－２．１１

（ｍ，　２Ｈ），　２．０９－１．８８　（ｍ，　３Ｈ），　１．６８　（ｓ，　３Ｈ），１．１５　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５５．４．

【０７４２】

化合物３５

【化４７９】



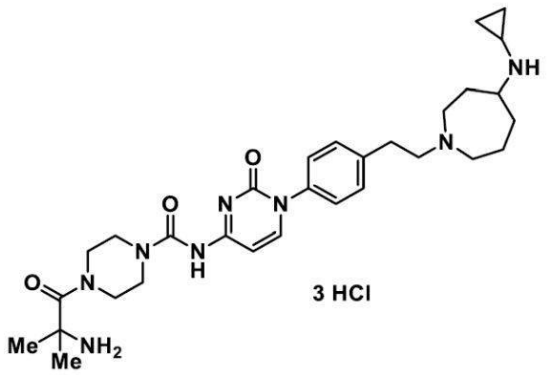
４－（（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチル－４－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－カルボニル）オキサゾリジン－３－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　D_2O）　δ　８．１８　（ｄ，　１Ｈ），　７．５６　（ｄ，　２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８４　（ｄ，　１Ｈ），　４．２０　（ｄ，　１Ｈ），　３．９４　（ｄ，　１Ｈ），　３．８７－３．７２　（ｍ，　８Ｈ），　３．６５－３．４８　（ｍ，　３Ｈ），　３．２８－３．２１　（ｍ，　２Ｈ），　２．４４－１．９８　（ｍ，　８Ｈ），　１．７２　（ｓ，　３Ｈ），　１．４１－１．２４　（ｍ，　２Ｈ）．

【０７４３】

化合物２９

【化４８０】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－（シクロプロピルアミノ）アゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

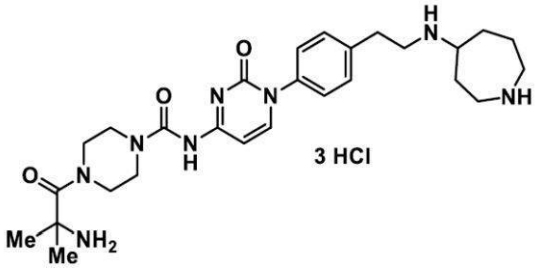
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イル（シクロプロピル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　D_2O）　δ　８．０５　（ｄ，　１Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　７．４６　（ｄ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），　３．８４－３．６８　（ｍ，　１０Ｈ），　３．６８－３．３７　（ｍ，　６Ｈ），

３．２０（ｔ，２Ｈ），２．８０－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．３４－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．７３（ｓ，６Ｈ），１．００－０．８４（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５６５．４．

【０７４４】

化合物３０

【化４８１】



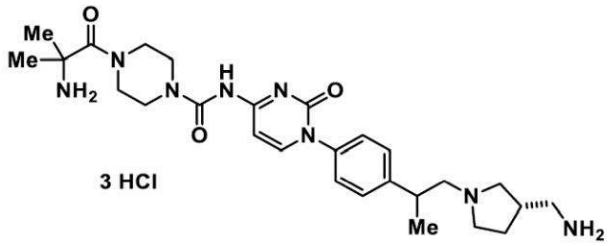
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（アゼパン－４－イルアミノ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル４－アミノアゼパン－１－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ ７．９４（ｄ，１Ｈ），７．５１（ｄ，２Ｈ），７．４４（ｄ，２Ｈ），６．８５（ｄ，１Ｈ），３．８５－３．６９（ｍ，８Ｈ），３．５８－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｔ，２Ｈ），２．４９－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．００（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７４（ｓ，６Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．４．

【０７４５】

化合物３６８

【化４８２】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（１－（（Ｓ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド

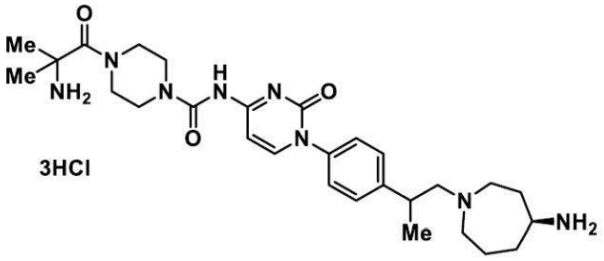
スキームＣ－１５と同様の方法で、２－（４－ブロモフェニル）プロパン－１－オール及びスキーム５のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ ７．９６（ｄ，１Ｈ），７．５７（ｄ，２Ｈ），７．４８（ｄ，２Ｈ），６．８４（ｄ，１Ｈ），３．８２－３．６９（ｍ，８Ｈ），３．６８－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０６（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．

７１－２．５９　（ｍ，　１Ｈ），　２．４６－２．３４　（ｍ，　１Ｈ），　２．３０－２．２０　（ｍ，　１Ｈ），　２．０１－１．８８　（ｍ，　１Ｈ），　１．７３　（ｓ，　６Ｈ），　１．３６　（ｄ，　３Ｈ）　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０７４６】

化合物２９０

【化４８３】



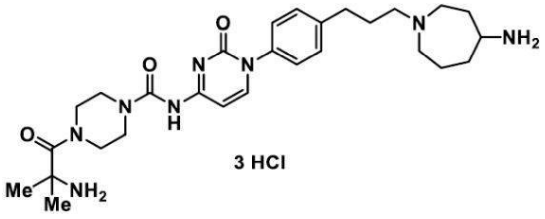
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（１－（（Ｓ）－４－アミノアゼパン－１－イル）プロパン－２－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（１－オキソプロパン－２－イル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－アゼパン－４－イルカルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．４．

【０７４７】

化合物３１

【化４８４】



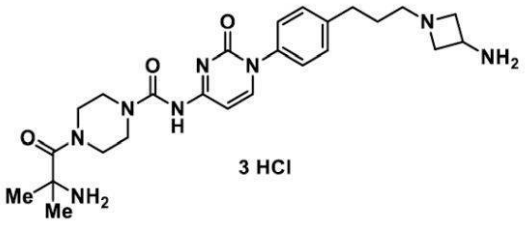
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（３－（４－アミノアゼパン－１－イル）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（３－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　８．１８　（ｄ，　１Ｈ），　７．４５　（ｄ，　２Ｈ），　７．４１　（ｄ，　２Ｈ），　６．７６　（ｄ，　１Ｈ），　３．８２－３．６９　（ｍ，　８Ｈ），　３．６４－３．５７　（ｍ，　１Ｈ），　３．５７－３．４１　（ｍ，　２Ｈ），　３．２９－３．０６　（ｍ，　４Ｈ），　２．７９　（ｔ，　２Ｈ），　２．３５－１．９０　（ｍ，　７Ｈ），　１．８１－１．６１　（ｍ，　７Ｈ）．ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．４．

【０７４８】

化合物３２

【化４８５】



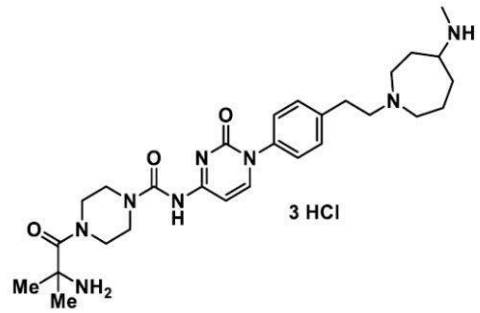
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（３－（３－アミノアゼチジン－１－イル）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（３－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－３－イルカルバメートから調製した。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ８．０２（ｄ，１Ｈ），７．４３（ｄ，２Ｈ），７．３８（ｄ，２Ｈ），６．７９（ｄ，１Ｈ），４．７０－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．５６－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．６８（ｍ，８Ｈ），３．３６（ｔ，２Ｈ），２．８０（ｔ，２Ｈ），２．０１－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４９７．４．

【０７４９】

化合物３３

【化４８６】



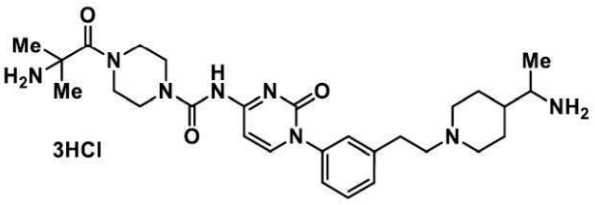
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－（メチルアミノ）アゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イル（メチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ７．９２（ｄ，１Ｈ），７．５０（ｄ，２Ｈ），７．４４（ｄ，２Ｈ），６．８４（ｄ，１Ｈ），３．８５－３．６７（ｍ，８Ｈ），３．６３－３．３９（ｍ，６Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，３Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２９－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．７３（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５３９．３．

【０７５０】

化合物３４

【化４８７】



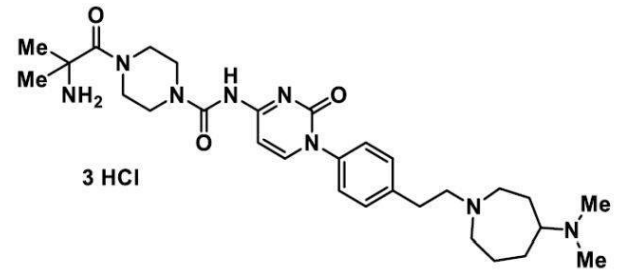
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（３－（２－（４－（１－アミノエチル）ピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（３－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ７．８５ （ｄ， １Ｈ）， ７．４６ （ｔ， １Ｈ）， ７．３９－７．２４ （ｍ， ３Ｈ）， ６．７１ （ｄ， １Ｈ）， ３．６３－３．６０ （ｍ， ８Ｈ）， ３．３２ （ｔ， ２Ｈ）， ３．２５－３．１５ （ｍ， １Ｈ）， ３．０５ （ｔ， ２Ｈ）， ２．９５ （ｔ， ２Ｈ）， １．９７－１．９３ （ｍ， ２Ｈ）， １．８８－１．８２ （ｍ， １Ｈ）， １．６０ （ｓ， ６Ｈ）， １．５１－１．４８ （ ｍ， ４Ｈ）， １．１７ （ｄ， ３Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５３９．２．

【０７５１】

化合物３６

【化４８８】



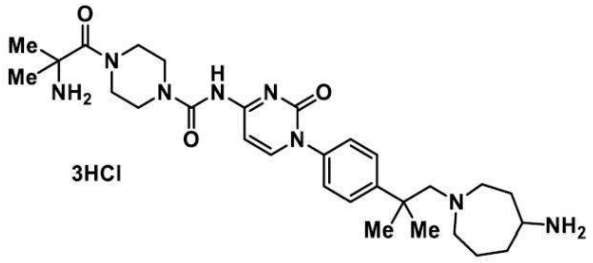
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－（ジメチルアミノ）アゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びＮ，Ｎ－ジメチルアゼパン－４－アミンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， Ｄ$_{2}$Ｏ） δ ７．８７ （ｄ， １Ｈ）， ７．５０ （ｄ， ２Ｈ）， ７．４４ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８６ （ｄ， １Ｈ）， ３．８２－３．６９ （ｍ， ８Ｈ）， ３．６８－３．５１ （ｍ， ４Ｈ）， ３．２４－３．１８ （ｍ， ２Ｈ）， ２．８６ （ｄ， １Ｈ）， ２．４４－２．２９ （ｍ， ４Ｈ）， ２．０９－１．８４ （ｍ， ４Ｈ）， １．７４ （ｓ， ６Ｈ）， １．３５ （ｄ， ６Ｈ） ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５３．３．

【０７５２】

化合物３７

【化４８９】

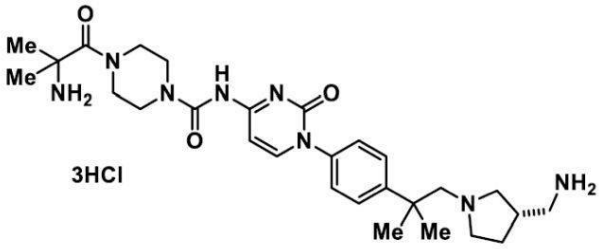


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（１－（４－アミノアゼパン－１－イル）－２－メチルプロパン－２－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－（４－（（１－（４－（２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．９１　（ｄ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　２Ｈ），　７．４８　（ｄ，　２Ｈ），　６．８３　（ｄ，　１Ｈ），　３．７９－３．６７　（ｍ，　８Ｈ），　３．６５－３．３７　（ｍ，　４Ｈ），　３．２９－２．９７　（ｍ，　５Ｈ），　２．２６－２．１０　（ｍ，　２Ｈ），　２．０１－１．７８　（ｍ，　２Ｈ），　１．７１　（ｓ，　６Ｈ），　１．５０　（ｄ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５３．２．

【０７５３】

化合物３８

【化４９０】

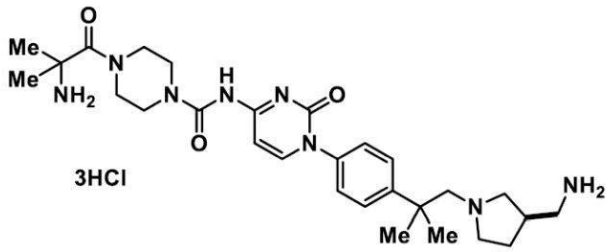


（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（１－（３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）－２－メチルプロパン－２－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－（４－（（１－（４－（２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８９　（ｄ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８８　（ｄ，　１Ｈ），　３．８４－３．６９　（ｍ，　８Ｈ），　３．６１－３．４２　（ｍ，　２Ｈ），　３．３４－３．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．１４－３．００　（ｍ，　１Ｈ），　２．８５－２．５４　（ｍ，　２Ｈ），　２．４０－２．０２　（ｍ，　１Ｈ），　１．９４－１．８０　（ｍ，　１Ｈ），　１．７５　（ｓ，　６Ｈ），　１．５４　（ｓ，　６Ｈ），　１．３５　（ｄ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．２．

【０７５４】

化合物３９

【化４９１】



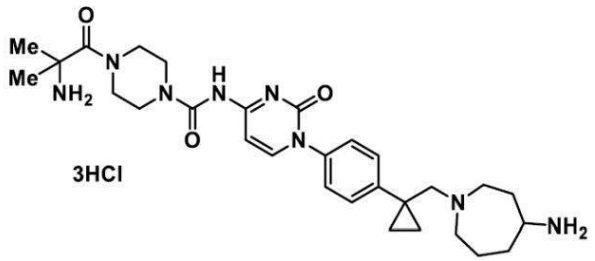
（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（１－（３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）－２－メチルプロパン－２－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－（４－（（１－（４－（２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８９　（ｄ，　１Ｈ），　７．７１　（ｄ，　２Ｈ），　７．５１　（ｄ，　２Ｈ），　６．８８　（ｄ，　１Ｈ），　３．８４－３．６９　（ｍ，　８Ｈ），　３．６１－３．４２　（ｍ，　２Ｈ），　３．３４－３．１６　（ｍ，　２Ｈ），　３．１４－３．００　（ｍ，　１Ｈ），　２．８５－２．５４　（ｍ，　２Ｈ），　２．４０－２．０２　（ｍ，　１Ｈ），　１．９４－１．８０　（ｍ，　１Ｈ），　１．７５　（ｓ，　６Ｈ），　１．５４　（ｓ，　６Ｈ），　１．３５　（ｄ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．２．

【０７５５】

化合物４０

【化４９２】



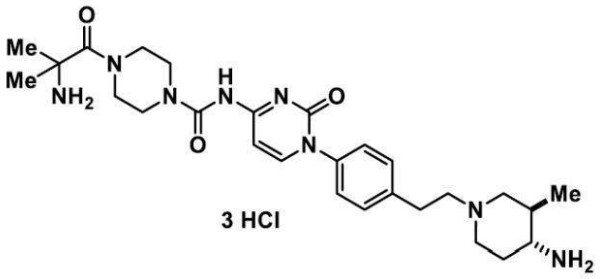
４　４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（１－（（４－アミノアゼパン－１－イル）メチル）シクロプロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（１－ホルミルシクロプロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．９９　（ｄ，　１Ｈ），　７．６９　（ｄ，　２Ｈ），　７．４６　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　３．８２－３．６７　（ｍ，　８Ｈ），　３．６７－３．５４　（ｍ，　３Ｈ），　３．５０－３．３３　（ｍ，　３Ｈ），　３．１９－３．０１　（ｍ，　１Ｈ），　２．２９－２．１８　（ｍ，　２Ｈ），　２．０３－１．８５　（ｍ，　２Ｈ），　１．７２　（ｓ，　６Ｈ），　１．６９－１．５４　（ｍ，　２Ｈ），　１．２５－１．０６　（ｍ，　４Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５１．２．

【０７５６】

化合物４１

【化４９３】



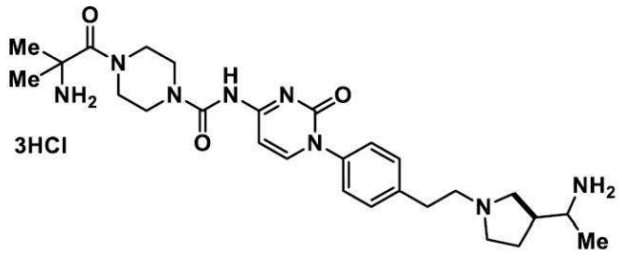
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（ｔｒａｎｓ－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．９０　（ｄ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　２Ｈ），　７．４４　（ｄ，　２Ｈ），　６．８５　（ｄ，　１Ｈ），　３．８５－３．６８　（ｍ，　８Ｈ），　３．４９　（ｔ，　２Ｈ），　３．３１－３．２６　（ｍ，　１Ｈ），　３．２０　（ｔ，　１Ｈ），　２．９７　（ｔ，　１Ｈ），　２．４２－２．３６　（ｍ，　１Ｈ），　２．２２－２．１４　（ｍ，　２Ｈ），　２．０８　（ｓ，　３Ｈ），　２．０４－１．９８　（ｍ，　１Ｈ），　１．７４　（ｓ，　６Ｈ），　１．３５　（ｄ，　１Ｈ），　１．２５　（ｔ，　１Ｈ），　１．１４　（ｄ，　１Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．４．

【０７５７】

化合物４２

【化４９４】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（３Ｓ）－３－（１－アミノエチル）ピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

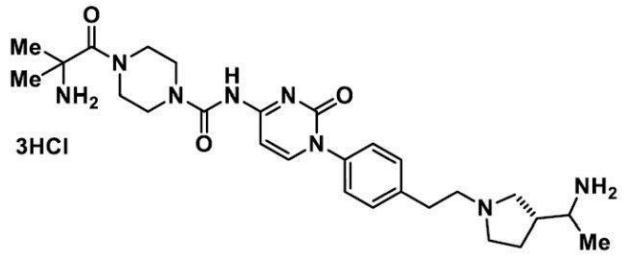
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（（Ｓ）－ピロリジン－３－イル）エチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．９３　（ｄ，　１Ｈ），　７．５０　（ｄ，　２Ｈ），　７．４３　（ｄ，　２Ｈ），　６．８３　（ｄ，　１Ｈ），　３．８２－３．６８　（ｍ，　８Ｈ），　３．６３－３．５６　（ｍ，　２Ｈ），　３．５４－３．４２　（ｍ，　１Ｈ），　３．１７　（ｔ，　２Ｈ），　３．１０－３．００　（ｍ，　２Ｈ），　２．８７－２．７８　（ｍ，　１Ｈ），　２．６６－２．５４　（ｍ，　１Ｈ），　２．４２－２．２２　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９－２．

０１（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｓ，６Ｈ），１．３８－１．３１（ｍ，３Ｈ）ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．３．

【０７５８】

化合物４３

【化４９５】



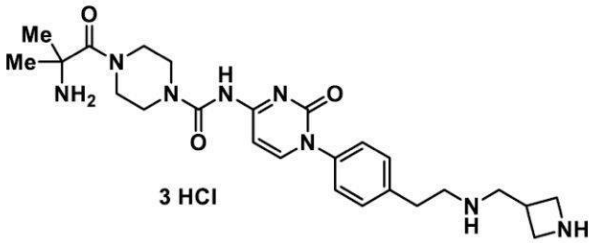
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（３Ｒ）－３－（１－アミノエチル）ピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）エチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ ７．９３（ｄ，１Ｈ），７．５０（ｄ，２Ｈ），７．４３（ｄ，２Ｈ），６．８３（ｄ，１Ｈ），３．８２－３．６８（ｍ，８Ｈ），３．６３－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｔ，２Ｈ），３．１０－３．００（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｓ，６Ｈ），１．３８－１．３１（ｍ，３Ｈ）ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．３．

【０７５９】

化合物３４５

【化４９６】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（アゼチジン－３－イルメチル）アミノ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

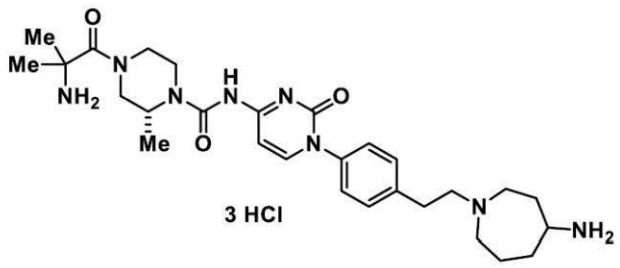
スキームＣ－１５と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル３－（アミノメチル）アゼチジン－１－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ ８．０４（ｄ，１Ｈ），７．５２（ｄ，２Ｈ），７．４７（ｄ，２Ｈ），６．８５（ｄ，１Ｈ），４．２８（ｔ，２Ｈ），４．０９（ｔ，２Ｈ），３．８８－３．７２（ｍ，８Ｈ），３．４９－３．３８（ｍ，５Ｈ），３．１５（ｔ，２Ｈ

），１．７６（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４９７．２７

【０７６０】

化合物９０

【化４９７】



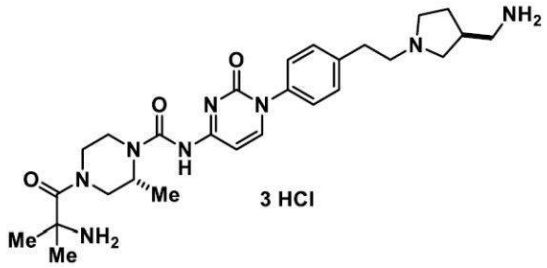
（２Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１５と同様の方法で、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－（３－メチル－４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ ７．９８（ｄ，１Ｈ），７．５２（ｄ，２Ｈ），７．４６（ｄ，２Ｈ），６．８３（ｄ，１Ｈ），４．５７（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｄ，１Ｈ），４．０９（ｄ，１Ｈ），３．７２（ｓ，１Ｈ），３．６５－３．１１（ｍ，１３Ｈ），２．３４（ｓ，２Ｈ），２．０８（ｄ，２Ｈ），１．７６（ｄ，７Ｈ），１．３１（ｄ，３Ｈ）ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５３９．３．

【０７６１】

化合物２０４

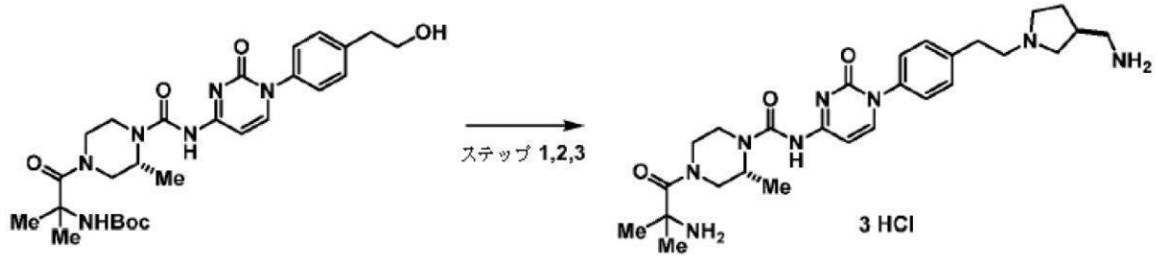
【化４９８】



（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（Ｓ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

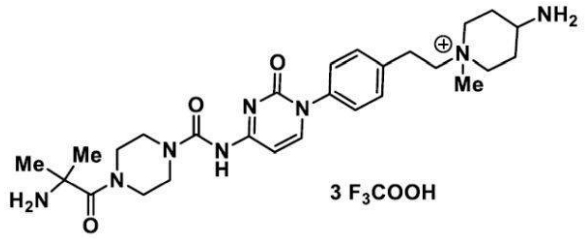
スキームＣ－１６

【化４９９】



試薬：１）ＴｓＣｌ、Ｅｔ３Ｎ、ＤＭＡＰ　ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ．１６時間　２）Ｋ２ＣＯ３、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメート、ＣＨ３ＣＮ、７０℃、１６時間　３）ＨＣｌ、ＣＨ３ＯＨ、ｒｔ．４時間。
ステップ１：（Ｒ）－４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル４－メチルベンゼンスルホネート。（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（５２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＥｔ３Ｎ（０．０４ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）の室温ＣＨ２Ｃｌ２溶液に、トシルクロリド（２８．５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（０．２ｍｇ、０．００２ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を１６時間撹拌し、減圧下濃縮した。その粗製固体をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ３（１ｘ１５ｍＬ）及びＨ２Ｏ（１５ｍＬ）で洗浄した。その有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。
【０７６２】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（（（Ｒ）－１－（４－（４－（（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）ピロリジン－３－イル）メチル）カルバメート。（Ｒ）－４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル４－メチルベンゼンスルホネート（５４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ溶液に、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメート（１９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＫ２ＣＯ３（２１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を加えた。その反応物を７０℃まで１６時間加熱し、溶媒を減圧下濃縮した。その粗製固体をＣＨＣｌ３に溶解し、濾過し、その濾液をフラッシュクロマトグラフィー（ＣＨＣｌ３／ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物を得た。
【０７６３】
ステップ３：（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（Ｒ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（（（Ｒ）－１－（４－（４－（（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－２－メチルピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）ピロリジン－３－イル）メチル）カルバメートを、ＨＣｌ／ＭｅＯＨ溶液（１０ｍＬ）で処理し、室温で４時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その固体をＥｔ２Ｏで練和し、標題化合物を得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）δ７．８７（ｄ，１Ｈ），７．３８（ｄ，２Ｈ），７．３１（ｄ，２Ｈ），６．６７（ｄ，１Ｈ），４．４１（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄ，１Ｈ），３．９４（ｄ，１Ｈ），３．８５－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｄ，２Ｈ），３．４１－２．９１（ｍ，９Ｈ），２．７８（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｓ，６Ｈ），１．１２（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２５．３．
【０７６４】
化合物１９６

【化５００】



４－アミノ－１－（４－（４－（４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）－１－メチルピペリジン－１－イウムトリフルオロ酢酸塩

スキームＣ－１７

【化５０１】



試薬：１）ＭｅＩ、ＣＨ３ＣＮ、ｒｔ、４時間　２）ＴＦＡ、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ、１．５時間。

ステップ１：４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）－１－メチルピペリジン－１－イウムヨージド。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１０ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）のＣＨ３ＣＮ（１ｍＬ）溶液に、ＭｅＩ（４．４μＬ、０．０７０ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を室温で４時間撹拌し、白色沈殿を形成した。その固体を回収し、ＥｔＯＡｃで練和し、標題化合物を得た。

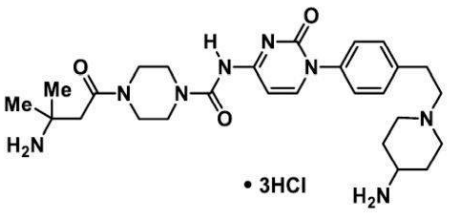
【０７６５】

ステップ２：４－アミノ－１－（４－（４－（４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）－１－メチルピペリジン－１－イウムトリフルオロ酢酸塩。４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）－１－メチルピペリジン－１－イウムヨージド（８ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）懸濁液に、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加えた。この溶液を室温で１．５時間撹拌し、その後その反応混合物を減圧下濃縮した。ＨＰＬＣによる精製。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ２Ｏ）　δ　８．１０　（ｄ，　１Ｈ），　７．４９　（ｄ，　２Ｈ），　７．４４　（ｓ，　２Ｈ），　６．７７　（ｄ，　１Ｈ），　３．８８－３．６４　（ｍ，　１０Ｈ），　３．６３－３．４２　（ｍ，　３Ｈ），　３．３２－３．１２　（ｍ，　５Ｈ），　２．３８－２．０８　（ｍ，　４Ｈ），　２．０６－１．８８　（ｍ，　２Ｈ），　１．７０　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ　＋Ｈ］　５２６．２．

【０７６６】

化合物１９７

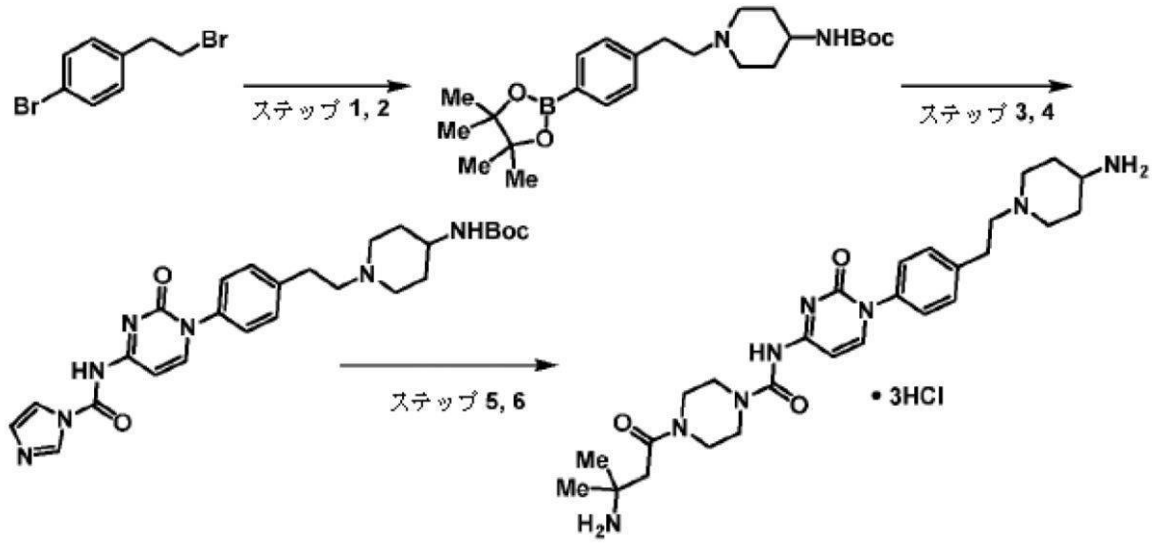
【化５０２】



４－（３－アミノ－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１８

【化５０３】



試薬：ステップ１）ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート、K_2CO_3、CH_3CN、ＮａＩ、７０℃、４時間　２）B_2pin_2　Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2Cl_2$、ＫＯＡｃ、１，４－ジオキサン、１１０℃　３）シトシン、ＴＭＥＤＡ、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$・H_2O、ＭｅＯＨ：H_2O（４：１）、ｒｔ、２４時間　４）ＣＤＩ、CH_2Cl_2、ｒｔ、１６時間　５）ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－４－オキソ－４－（ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）カルバメート、ＴＨＦ、還流、１６時間　６）ＭｅＯＨ、ＨＣｌ、ｒｔ、４時間。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－ブロモフェネチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。炭酸カリウム（２．１０ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（０．５７ｇ、３．８ｍｍｏｌ）及び４－（Ｎ－Ｂｏｃ－アミノ）ピペリジン（０．７６ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）のN_2下７０℃の乾燥CH_3CN（２２ｍＬ）懸濁液に、１－ブロモ－４－（２－ブロモエチル）ベンゼン（１．０ｇ、３．８ｍｍｏｌ）を３分かけて滴下した。その反応物を７０℃で１６時間攪拌し、冷却し、その固体を濾過した。その濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

【０７６７】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェネチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。オーブン乾燥した圧力フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－ブロモフェネチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．３０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．２４ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（０．２２ｇ、２．１９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2Cl_2$（０．１３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、及び乾燥

ジオキサン（１０ｍＬ）を充填した。この反応混合物を脱気し、窒素でフラッシュした（３ｘ）。その反応物を、予熱した１１０℃の油浴に置き、１６時間撹拌した。この混合物を冷却し、減圧下濃縮し、ＣＨＣｌ３（１０ｍＬ）を加えた。その溶液を、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、その水層を抽出した（クロロホルム２ｘ１０ｍＬ）。その有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た。

【０７６８】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。シトシン（５２．０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェネチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２０ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の混合物を、大気中、撹拌４：１ＭｅＯＨ：水溶液（１５ｍＬ）に溶解した。３０分後、Ｃｕ（ＯＡｃ）２・Ｈ２Ｏ（９３．０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン（６４．０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を加え、その溶液を１２時間撹拌した。メタノールを減圧下蒸発させた。氷（２０ｇ）を加え、その混合物を３０分間撹拌した。その沈殿を真空濾過により回収し、標題化合物を得た。

【０７６９】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。撹拌子を入れたオーブン乾燥丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（３３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を充填し、乾燥ＣＨ２Ｃｌ２（１０ｍＬ）を窒素雰囲気下で加えた。その反応混合物を室温にてＮ２下、１６時間撹拌した。この混合物を減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

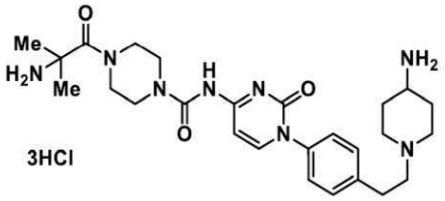
【０７７０】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－（（１－（４－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－４－オキソブタン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２１ｍｍｏｌ）の撹拌乾燥ＴＨＦ（６ｍＬ）溶液に、乾燥ＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解したｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－４－オキソ－４－（ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）カルバメート（５１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を滴下した。その反応混合物を還流にて１６時間撹拌し、その後溶媒を減圧蒸発させた。その残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、ＥｔＯＡｃと水間で分配した。その有機層を水（３ｘ５０ｍｌ）及びブライン（１５ｍｌ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製で標題化合物を得た。

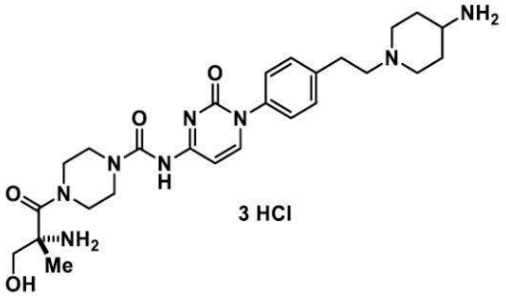
【０７７１】

ステップ６：４－（３－アミノ－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－（（１－（４－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－４－オキソブタン－２－イル）カルバメート（９０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を、２ＭのＨＣｌのメタノール溶液（１０ｍＬ）に溶解した。この反応混合物を４時間撹拌し、減圧下濃縮した。その固体をジエチルエーテルで粉砕し、乾燥して、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５

．４．
【０７７２】
化合物１９８
【化５０４】

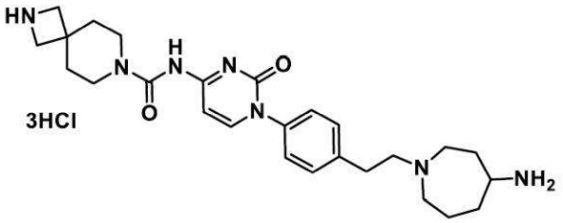


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１８と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ８．０６－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｄ，２Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｄ，１Ｈ），３．７９（ｄ，１０Ｈ），３．６７－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｄ，４Ｈ），２．４０（ｄ，２Ｈ），２．０７－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｄ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１１．５．
【０７７３】
化合物１９９
【化５０５】

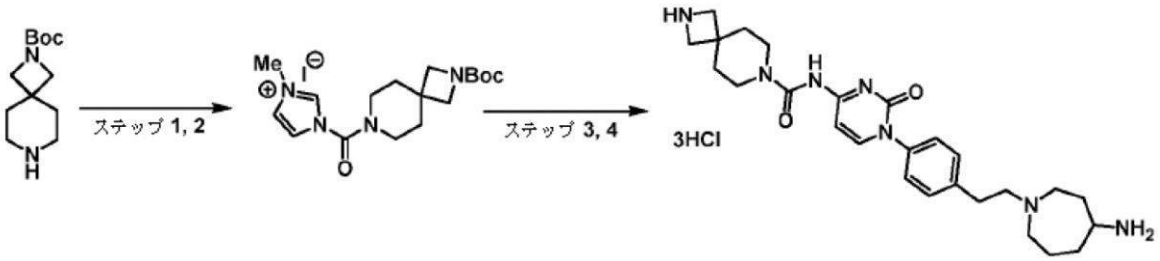


（Ｒ）－４－（２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１８と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート及び（２Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチル－４－（ピペラジン－１－カルボニル）オキサゾリジン－３－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ８．１２（ｄ，１Ｈ），７．５３（ｄ，２Ｈ），７．４７（ｄ，２Ｈ），６．８２（ｄ，１Ｈ），４．１７（ｄ，１Ｈ），３．９２（ｄ，１Ｈ），３．８５－３．７０（ｍ，１０Ｈ）３．６６－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，４Ｈ），２．３９（ｄ，２Ｈ），２．０６－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２７．４．
【０７７４】

化合物１９２
【化５０６】



Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１９
【化５０７】



試薬：ステップ１）ＣＤＩ、CH_2Cl_2、ｒｔ、２時間　２）ＭｅＩ、CH_3CN、ｒｔ、１６時間　３）ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）アゼパン－４－イル）カルバメート　CH_3CN、９０℃、１６時間　４）４ＭのＨＣｌのジオキサン溶液、ｒｔ、４時間。
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル７－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボニル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート。ｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（０．２ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の撹拌CH_2Cl_2（５ｍＬ）溶液に、ＣＤＩ（０．１７２ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を室温で２時間撹拌した。それをH_2O（５０ｍＬ）に注入し、CH_2Cl_2で抽出した（３×２０ｍＬ）。その抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＤＭＳＯ－d_6，　４００　ＭＨｚ）　δ　７．９８　（ｄ，　１Ｈ），　７．４２　（ｔ，　１Ｈ），　７．０２　（ｔ，　１Ｈ），　３．６５－３．５５　（ｍ，　４Ｈ），　３．４５－３．３５　（ｍ，　４Ｈ），　１．７５　（ｔ，　４Ｈ），　１．３７　（ｓ，　９Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３２１．１．
【０７７５】
ステップ２：１－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド。ｔｅｒｔ－ブチル７－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボニル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（０．２８ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の撹拌CH_3CN（３ｍＬ）溶液に、ＭｅＩ（０．７４ｇ、０．３４ｍＬ、５．２５ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を室温で１６時間撹拌し、真空中で濃縮して、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　３３５．１．
【０７７６】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル７－（（１－（４－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）アゼパン－４－イル）カルバメート（０．２

ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及び１－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（０．２６ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の混合物を含むＣＨ３ＣＮ（３ｍＬ）を、９０℃で１６時間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮し、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＣＨ３ＯＨ／ＣＨ２Ｃｌ２）により精製し、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］６８０．２．

【０７７７】

ステップ４：Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル７－（（１－（４－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（０．０９ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）と４ＭのＨＣｌのジオキサン溶液（５ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）の混合物を含む１，４－ジオキサン（３ｍＬ）を、室温で４時間攪拌した。それを真空中で濃縮し、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）で練和し、その残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）δ ７．７４（ｄ，１Ｈ），７．３４（ｄ，２Ｈ），７．２７（ｄ，２Ｈ），６．６７（ｄ，１Ｈ），３．８３（ｓ，４Ｈ），３．５９－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３７（ｍ，７Ｈ），３．０５－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．５５（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４８０．２．

【０７７８】

化合物１９３

【化５０８】



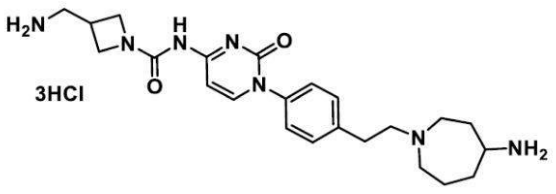
６－アミノ－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－１９と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）アゼパン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）カルバメート塩酸塩から調製した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４６６．２．

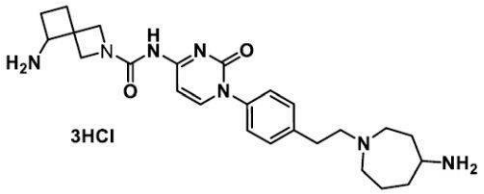
【０７７９】

化合物１９４

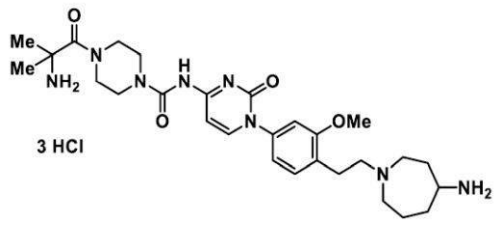
【化５０９】



Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－３－（アミノメチル）アゼチジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１９と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）アゼパン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（アゼチジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４４０．４．
【０７８０】
化合物１９５
【化５１０】

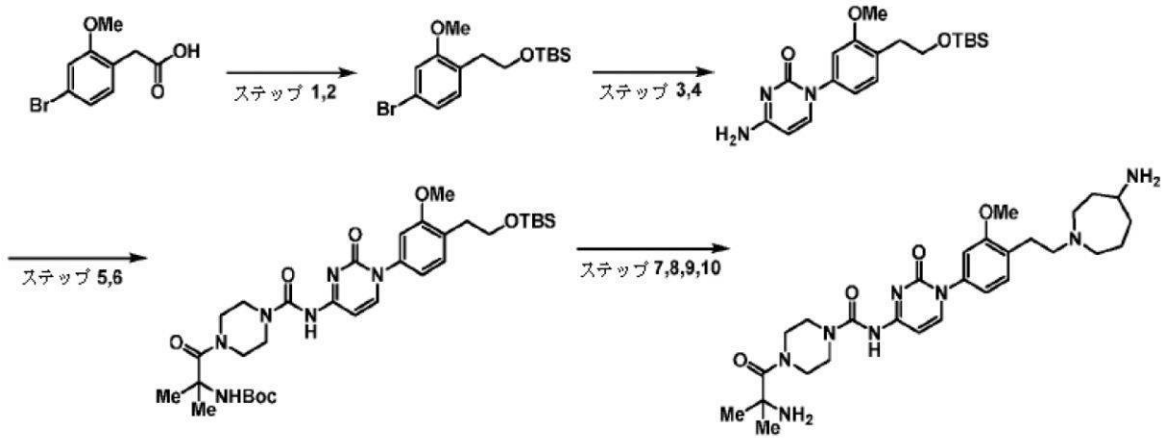


５－アミノ－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－１９と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェネチル）アゼパン－４－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－５－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）　δ　７．８４　（ｄ，　１Ｈ），　７．３４　（ｄ，　２Ｈ），　７．２７　（ｄ，　２Ｈ），　６．９９　（ｄ，　１Ｈ），　４．０５－３．９６　（ｍ，　４Ｈ），　３．７９　（ｔ，　１Ｈ），　３．５８－３．５５　（ｍ，　２Ｈ），　３．４１－３．３７　（ｍ，　４Ｈ），　３．２８－３．１１　（ｍ，　２Ｈ），　３．０５－３．０１　（ｍ，　２Ｈ），　２．１８－２．０４　（ｍ，　４Ｈ），　１．９５－１．８３　（ｍ，　３Ｈ），　１．７０－１．５５　（ｍ，　２Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　４６６．２．
【０７８１】
化合物３７１
【化５１１】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－２０

【化５１２】



試薬１）BH_3ＴＨＦ、ＴＨＦ　０℃　２）ＴＢＳＣｌ、NEt_3、ＤＭＦ　３）ＢｕＬｉ、ＴＨＦ、－７８℃（ｉＰｒＯ）$_3$Ｂ、２ＮのＨＣｌ　４）シトシン、ＴＭＥＤＡ、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$・H_2O、４：１ＭｅＯＨ：H_2O　５）ＣＤＩ、CH_2Cl_2　６）ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート、CH_3CN、８０℃　７）ＴＢＡＦ、ＴＨＦ、０℃～ｒｔ　８）ＤＭＰ、０．１％H_2O：CH_2Cl_2、１５分間　９）ｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメート、$NaH(OAc)_3$、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＥ、１６時間　１０）ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、４～８時間。

ステップ１：２－（４－ブロモ－２－メトキシフェニル）エタン－１－オール。２－（４－ブロモ－２－メトキシフェニル）酢酸（２．００ｇ、８．２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液を０℃まで冷却し、これにBH_3・ＴＨＦ（１６．４６ｍｌ、１６．４６ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下した。その溶液を１６時間撹拌した。過剰のBH_3・ＴＨＦをＭｅＯＨ（１００ｍＬ）でクエンチし、その溶媒を蒸発させて、標題化合物を得た。

【０７８２】

ステップ２：（４－ブロモ－２－メトキシフェネトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン。２－（４－ブロモ－２－メトキシフェニル）エタン－１－オール（８．２３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）溶液に、NEt_3（２．２ｍｌ、１６．５ｍｍｏｌ）及びＴＢＳＣｌ（１．４８ｇ、９．９ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を１６時間撹拌した。その反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とＬｉＣｌ（５０ｍＬ）間で分配した。その有機層を、ＬｉＣｌで洗浄した（２ｘ５０ｍＬ）。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して油性残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０７８３】

ステップ３：ジイソプロピル（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－メトキシフェニル）ボロネート。（４－ブロモ－２－メトキシフェネトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１．２ｇ、３．５ｍｍｏｌ）の撹拌ＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液を、－７８℃まで冷却した。１ＭのＢｕＬｉのヘキサン溶液（３．５ｍＬ、８．８ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下し、温度を－６０℃未満に維持した。２５分後、ホウ酸トリイソプロピル（１．２ｍＬ、５．３ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下した。その反応混合物を室温まで加温し、１５分間撹拌した。２ＮのＨＣｌ（２０ｍＬ）を加え、その反応物を３０分間撹拌した。その二相混合物を分離し、その水層をCH_2Cl_2で洗浄した（２×５０ｍＬ）。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０７８４】

ステップ４：４－アミノ－１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－メトキシフェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン。シトシン（０．

３９ｇ、３．５ｍｍｏｌ）及びジイソプロピル（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－メトキシフェニル）ボロネート（３．５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ：Ｈ２Ｏ（４：１、４０ｍｌ）懸濁液を室温にて大気中、３０分間撹拌した。ＴＭＥＤＡ（０．６７ｍｌ、３．７ｍｍｏｌ）及びＣｕ（ＯＡｃ）２・Ｈ２Ｏ（０．６９ｇ、３．５ｍｍｏｌ）を加え、その反応物を室温にて大気中、４８時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、冷Ｈ２Ｏ（５０ｍＬ）を加えた。その固体を濾過し、Ｈ２Ｏ（５ｘ５０ｍＬ）、Ｅｔ２Ｏ（３ｘ３０ｍＬ）及びＨ２Ｏ（２×３０ｍＬ）で洗浄して標題化合物を得た。

【０７８５】

ステップ５：Ｎ－（１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド。４－アミノ－１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－メトキシフェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（２００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（１４６ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃｌ２（１２ｍＬ）懸濁液を室温で１６時間撹拌した。その溶媒を減圧下除去し、標題化合物を得た。

【０７８６】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。Ｎ－（１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド（０．８１ｍｍｏｌ）及びスキーム１で調製したｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（３２９ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を、ＣＨ３ＣＮ（３０ｍＬ）に溶解し、２時間加熱還流した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その固体をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）に溶解し、水で洗浄した（３ｘ２０ｍＬ）。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０７８７】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－ヒドロキシエチル）－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（３００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の０℃の撹拌ＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、２ＭのＴＢＡＦのＴＨＦ（１．０ｍＬ）溶液を２０分かけて加えた。この溶液を１６時間撹拌した。この粗製反応混合物を減圧下濃縮して油性残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー（ＣＨ２Ｃｌ２：ＭｅＯＨ）により精製し、標題化合物を得た。

【０７８８】

ステップ８：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－メトキシ－４－（２－オキソエチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－ヒドロキシエチル）－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（４５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の撹拌０．１％Ｈ２Ｏ：ＣＨ２Ｃｌ２（２０ｍＬ）溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（５５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を

１５分間攪拌した。この粗製反応混合物をさらなるＣＨ２Ｃｌ２（５０ｍＬ）に溶解し、ＮａＨＣＯ３／Ｎａ２Ｓ２Ｏ３水溶液で洗浄した（１×５０ｍＬ）。その水層を、ＣＨ２Ｃｌ２で抽出した（１ｘ１０ｍＬ）。合わせた有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０７８９】

ステップ９：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アゼパン－１－イル）エチル）－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－メトキシ－４－（２－オキソエチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（２２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメート（１３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）に続いてＮａＨ（ＯＡｃ）３（１７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１滴）を加えた。この反応物を１６時間攪拌した。この反応混合物を、１ＮのＮａＯＨ（１０ｍＬ）で処理し、ＣＨ２Ｃｌ２で抽出した（２×２０ｍＬ）。合わせた有機物をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

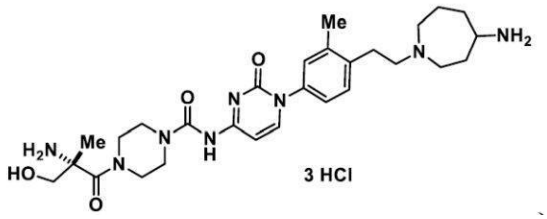
【０７９０】

ステップ１０：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アゼパン－１－イル）エチル）－３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメートを、ＨＣｌ／ＭｅＯＨ溶液（５０ｍＬ）に溶解し、４時間攪拌した。そのＨＣｌ／ＭｅＯＨを蒸発させ、その粗製固体をＲＰＨＰＬＣ（Ｈ２Ｏ：ＣＨ３ＣＮ：ＴＦＡ）により精製し、減圧下濃縮した。ＨＣｌ／ＭｅＯＨの添加（３ｘ１５ｍＬ）及び減圧下での蒸発により、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）δ ８．０１ （ｄ，１Ｈ），７．４１ （ｄ，１Ｈ），７．１２ （ｓ，１Ｈ），７．０３ （ｄ，１Ｈ），６．８２ （ｄ，１Ｈ），３．８８ （ｓ，３Ｈ），３．８４－３．７０ （ｍ，８Ｈ），３．６２－３．５３ （ｍ，３Ｈ），３．４８－３．３８ （ｍ，３Ｈ），３．３２－３．２０ （ｍ，１Ｈ），３．１４ （ｔ，２Ｈ），２．４１－２．２０ （ｍ，３Ｈ），２．２２－１．９８ （ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７５ （ｍ，１Ｈ），１．７３ （ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５５．２．

【０７９１】

化合物１３９

【化５１３】



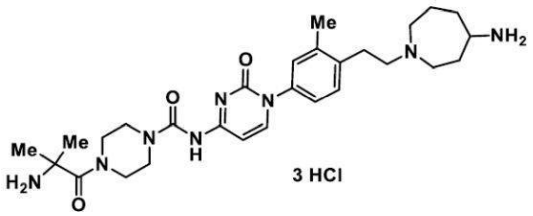
４－（（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩スキームＣ－２０と同様の方法で、２－（４－ブロモ－２－メチルフェニル）エタン－１－オール、１－（４－（（２Ｒ，４Ｓ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－

（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－メチルオキサゾリジン－４－カルボニル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド、及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．００ （ｄ，１Ｈ），７．３８ （ｄ，１Ｈ），７．３０ （ｓ，１Ｈ），７．２５ （ｄ，１Ｈ），６．７８ （ｄ，１Ｈ），４．１３ （ｄ，１Ｈ），３．８７ （ｄ，１Ｈ），３．７６ （ｓ，２Ｈ），３．７１ （ｓ，７Ｈ），３．５８ （ｓ，２Ｈ），３．３９ （ｔ，３Ｈ），３．３２ （ｓ，２Ｈ），３．１９－３．１１ （ｍ，２Ｈ），２．３７ （ｓ，３Ｈ），２．３４－２．２０ （ｍ，２Ｈ），２．１９－１．９６ （ｍ，２Ｈ），１．９１－１．６８ （ｍ，１Ｈ），１．６５ （ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５５．３．

【０７９２】

化合物１４０

【化５１４】



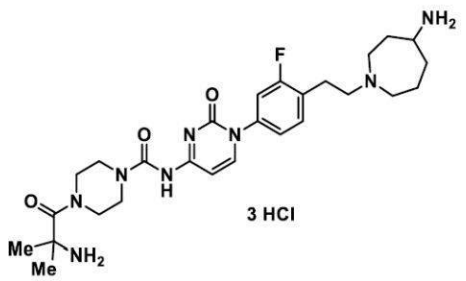
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）－３－メチルフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２０と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－（４－（（１－（３－メチル－４－（２－オキソエチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９８ （ｄ，１Ｈ），７．３８ （ｄ，１Ｈ），７．３０ （ｓ，１Ｈ），７．２５ （ｄ，１Ｈ），６．７８ （ｄ，１Ｈ），３．７５，（ｓ，２Ｈ），３．７１ （ｓ，８Ｈ），３．５８ （ｓ，２Ｈ），３．４１ （ｔ，２Ｈ），３．３１ （ｓ，２Ｈ），３．１５ （ｔ，２Ｈ），２．３７ （ｓ，３Ｈ），２．３６－２．１９，（ｍ，２Ｈ），２．１８－１．９８ （ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７３ （ｍ，１Ｈ），１．７０ （ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５３９．４．

【０７９３】

化合物１４１

【化５１５】



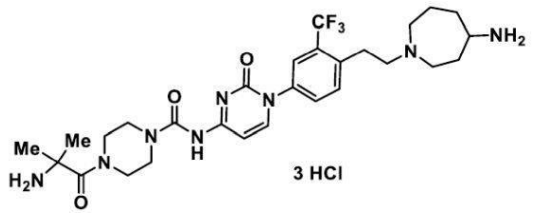
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）－３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２０と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（３－フルオロ－４－（２－オキソエチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．２６－８．２２　（ｍ，　１Ｈ），　７．５１　（ｔ，　１Ｈ），　７．３５－７．２４　（ｍ，　２Ｈ），　６．７３　（ｄ，　１Ｈ），　３．７９－３．６６　（ｍ，　８Ｈ），　３．５９－３．３９　（ｍ，　５Ｈ），　３．３９－３．３３　（ｍ，　１Ｈ），　３．２２－３．１２　（ｍ，　３Ｈ），　２．３８－１．７０　（ｍ，　６Ｈ），　１．６７　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４３．３．

【０７９４】

化合物１４２

【化５１６】



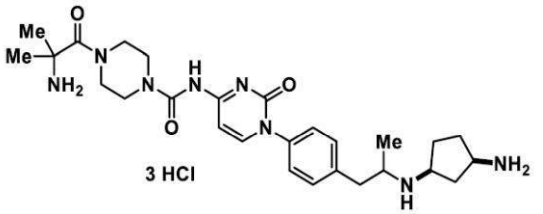
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２０と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．９０　（ｄ，　１Ｈ），　７．８５　（ｄ，　１Ｈ），　７．７２－７．６０　（ｍ，　２Ｈ），　６．８２　（ｄ，　１Ｈ），　３．７４　（ｓ，　４Ｈ），　３．６９　（ｓ，　６Ｈ），　３．６３－３．５２　（ｍ，　４Ｈ），　３．５１－３．４１　（ｍ，　２Ｈ），　３．３６－３．２６　（ｍ，　２Ｈ），　２．４１－２．２０　（ｍ，　２Ｈ），　２．１８－１．９２　（ｍ，　２Ｈ），　１．９１－１．７２　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５９３．２．

【０７９５】

化合物１５０

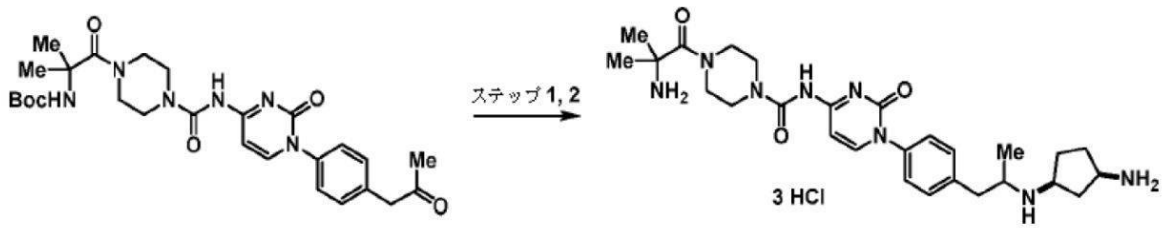
【化５１７】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロペンチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２１

【化５１８】



試薬：１）ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）カルバメート、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ、４Åのｍｓ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、１６時間　２）ＨＣｌのジオキサン溶液、ジオキサン、ｒｔ、４時間。
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（０．４５ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）カルバメート（１７７ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の撹拌メタノール（１０ｍＬ）溶液に、活性化した４Åのｍｓ（３．０ｇ）及びＮａＢＨ$_3$ＣＮ（０．１０５ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を０℃にて、Ｎ$_2$雰囲気下で加えた。その反応混合物を室温で２４時間撹拌した。得られた反応混合物を減圧下濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）により精製し、標題化合物（０．３６ｇ、６０％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　７２５．２．

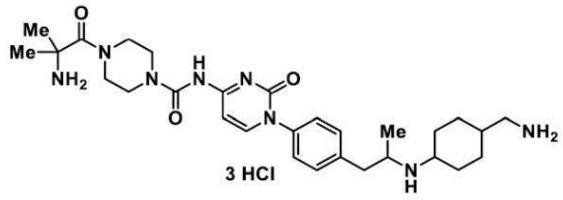
【０７９６】

ステップ１０：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロペンチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（０．０９ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の撹拌１，４－ジオキサン（３ｍＬ）溶液に、４ＭのＨＣｌのジオキサン溶液（５ｍｌ）を加えた。この混合物を室温で４時間撹拌し、減圧下濃縮し、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）で練和した。得られた粗製物質を、セミ分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８９　（ｄ，　１Ｈ），　７．３１－７．２５　（ｍ，　４Ｈ），　６．６２　（ｄ，　１Ｈ），　３．７６－３．７２　（ｍ，　１Ｈ），　３．５８－３．４９　（ｍ，　１０Ｈ），　３．１２－３．０７　（ｍ，　１Ｈ），　２．７５－２．７０　（ｍ，　１Ｈ），　２．５３－２．５０　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９－２．０１　（ｍ，　２Ｈ），　１．７６－１．７２　（ｍ，　２Ｈ），　１．６４－１．５８　（ｍ，　１Ｈ），　１．５３　（ｓ，　６Ｈ），　１．０９　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．２．

【０７９７】

化合物１５２

【化５１９】

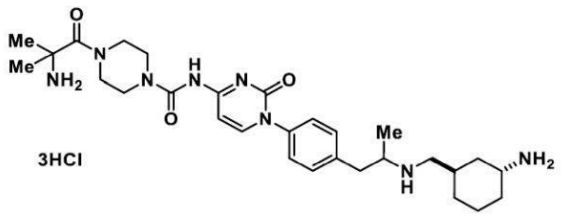


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（４－アミノシクロヘキシル）メチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．７２ （ｄ， １Ｈ）， ７．３４－７．２７ （ｍ， ４Ｈ）， ６．７１ （ｄ， １Ｈ）， ３．６２－３．５１ （ｍ， ８Ｈ）， ３．３８－３．３４ （ｍ， １Ｈ）， ３．２２－３．１０ （ｍ， ２Ｈ）， ３．９５－２．８５ （ｍ， ２Ｈ）， ２．７６－２．２２ （ｍ， ２Ｈ）， ２．１０－２．００ （ｍ， １Ｈ）， １．９５－１．７５ （ｍ， ３Ｈ）， １．５９ （ｓ， ６Ｈ）， １．５５－１．４５ （ｍ， １Ｈ）， １．３５－１．２５ （ｍ， １Ｈ）， １．２２ （ｔ， ３Ｈ）， １．０５－０．９０ （ｍ， ２Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５３．３．

【０７９８】

化合物１５５

【化５２０】

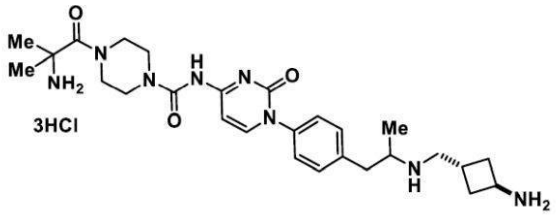


ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（３－アミノシクロヘキシル）メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．７７ （ｄ， １Ｈ）， ７．３３－７．２７ （ｍ， ４Ｈ）， ６．６８ （ｄ， １Ｈ）， ３．７０－３．４０ （ｍ， ８Ｈ）， ３．４０－３．３０ （ｍ， ２Ｈ）， ３１．７－３．１０ （ｍ， １Ｈ）， ２．８０－２．６５ （ｍ， ２Ｈ）， ２．１０－２．０１ （ｍ， １Ｈ）， １．７５－１．４１ （ｍ， １３Ｈ）， １．２６－１．１９ （ｍ， ２Ｈ）， １．１２ （ｄ， ３Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５３．３．

【０７９９】

化合物１５６

【化５２１】



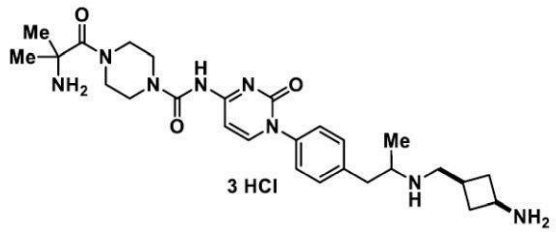
ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（３－アミノシクロブチル）メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。

スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（Ｄ$_2$Ｏ，　４００　ＭＨｚ）　δ　７．８３（ｄ，　１Ｈ），　７．８３－７．２９　（ｍ，　４Ｈ），　６．７５－６．７０　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　３．８２－３．７９　（ｍ，　１Ｈ），　３．６３－３．４８　（ｍ，　８Ｈ），　３．２４－３．１０　（ｍ，　３Ｈ），　２．７９－２．５５　（ｍ，　３Ｈ），　２．２５－２．３３　（ｍ，　２Ｈ），　２．２２－２．１７　（ｍ，　２Ｈ），　１．５８　（ｓ，　６Ｈ），　１．１３　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２６３．１．

【０８００】

化合物１５９

【化５２２】



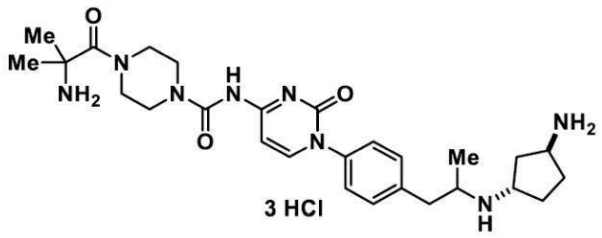
ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（３－アミノシクロブチル）メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　７．８０（ｄ，　１Ｈ），　７．３６－７．３０　（ｍ，　４Ｈ），　６．７２　（ｄ，　１Ｈ），　３．６８－３．４８　（ｍ，　１０Ｈ），　３．１５－３．１１　（ｍ，　３Ｈ），　２．８９－２．７２　（ｍ，　１Ｈ），　２．５０－２．３９　（ｍ，　３Ｈ），　１．８７－１．８４　（ｍ，　２Ｈ），　１．５９　（ｓ，　６Ｈ），　１．１４　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２６３．１．

【０８０１】

化合物１６２

【化５２３】

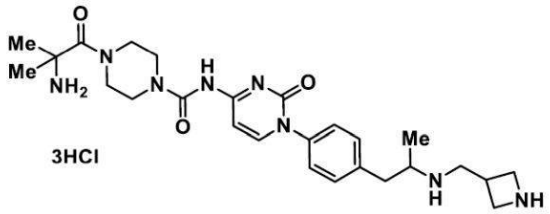


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。
スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（Ｄ$_2$Ｏ，　４００　ＭＨｚ）　δ　７．７６　（ｄ，　１Ｈ），　７．３４－７．２７　（ｍ，　４Ｈ），　６．７９　（ｄ，　１Ｈ），　３．９３－３．８８　（ｍ，　１Ｈ），　３．７９－３．７１　（ｍ，　２Ｈ），　３．６８－３．５１　（ｍ，　８Ｈ），　３．１６－３．１０　（ｍ，　１Ｈ），　２．８０－２．７１　（ｍ，　１Ｈ），　２．２５－２．２３　（ｍ，　２Ｈ），　２．１１　（ｔ，２Ｈ），　１．６７－１．５２　（ｍ，　８Ｈ），　１．１４－１．１２　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．４

【０８０２】

化合物１６５

【化５２４】

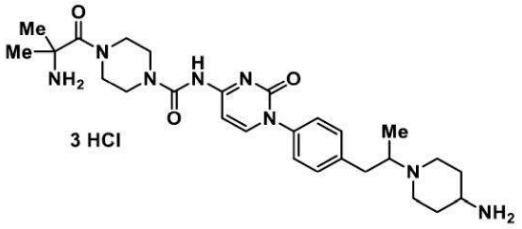


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（アゼチジン－３－イルメチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。
スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル３－（アミノメチル）アゼチジン－１－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）：　δ　７．８６　（ｄ，１Ｈ），　７．３５－７．２９　（ｍ，　４Ｈ），　６．６８　（ｄ，　１Ｈ），　４．１５－４．１１　（ｍ，　２Ｈ），　３．９５－３．８９　（ｍ，　２Ｈ），　３．６９－３．４８　（ｍ，　９Ｈ），　３．４１－３．２１　（ｍ，　４Ｈ），　２．７９－２．７３　（ｍ，　１Ｈ），　１．５８　（ｓ，　６Ｈ），　１．１３　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋２Ｈ］／２　２５６．１．

【０８０３】

化合物１６９

【化５２５】



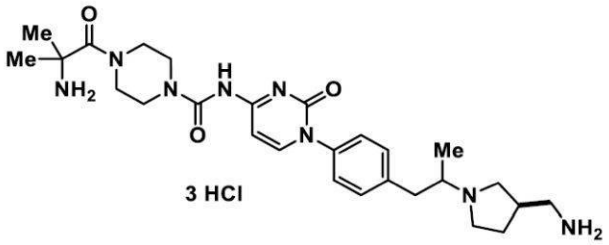
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及び４－Ｂｏｃアミノピペリジンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９６ （ｄ， １Ｈ）， ７．５０ （ｄ， ２Ｈ）， ７．４６ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８５ （ｄ， １Ｈ）， ３．８４－３．６７（ｍ， １１Ｈ）， ３．６７－３．５５ （ｍ， １Ｈ）， ３．４４－３．３１ （ｍ， ３Ｈ）， ３．０４－２．９１ （ｍ， １Ｈ）， ２．４４ （ｄ， ２Ｈ）， ２．１５－１．９７ （ｍ， ２Ｈ）， １．７５ （ｓ， ６Ｈ）， １．３９－１．１５ （ｍ， ３Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．３．

【０８０４】

化合物１７０

【化５２６】



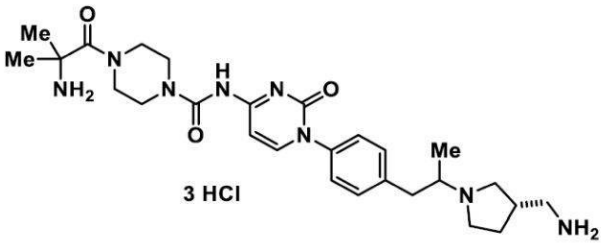
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（Ｒ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９５ （ｄ， １Ｈ）， ７．４４ （ｄ， ２Ｈ）， ７．４０ （ｄ， ２Ｈ）， ６．７８ （ｄ， １Ｈ）， ３．９７－３．５５ （ｍ， ９Ｈ）， ３．５１－３．３９ （ｍ， １Ｈ），３．３８－３．２５ （ｍ， ２Ｈ）， ３．２７－２．９６ （ｍ， ３Ｈ）， ２．９３－２．６４ （ｍ， ３Ｈ）， ２．４９－２．２６ （ｍ， １Ｈ）， １．９９－１．７１ （ｍ， １Ｈ）， １．６８ （ｄ， ６Ｈ）， １．２４ （ｄ， ３Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．３．

【０８０５】

化合物２００

【化５２７】



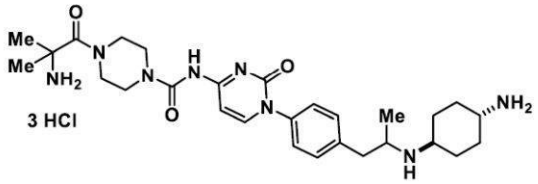
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（Ｓ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９６ （ｄ，１Ｈ），７．５７ （ｄ，２Ｈ），７．４８ （ｄ，２Ｈ），６．８４ （ｄ，１Ｈ），３．８２－３．６９ （ｍ，９Ｈ），３．５８－３．４３ （ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３０ （ｍ，２Ｈ），３．３０－３．００ （ｍ，３Ｈ），２．９９－２．６８ （ｍ，３Ｈ），２．７１－２．５９ （ｍ，１Ｈ），２．５０－２．２９ （ｍ，１Ｈ），２．０５－１．７６ （ｍ，１Ｈ），１．７３ （ｓ，６Ｈ），１．３０ （ｄ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．３．

【０８０６】

化合物１７１

【化５２８】



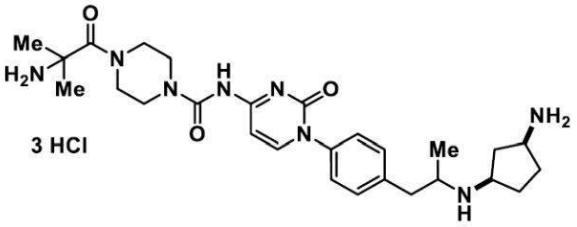
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びＮ－Ｂｏｃ－ｔｒａｎｓ－１，４－シクロヘキサンジアミンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．８９ （ｄ，１Ｈ），７．４８ （ｓ，２Ｈ），７．４５ （ｄ，２Ｈ），６．８６ （ｄ，１Ｈ），３．７８ （ｓ，４Ｈ），３．７４ （ｓ，５Ｈ），３．３９ （ｓ，１Ｈ），３．２６ （ｓ，２Ｈ），２．９１ （ｓ，１Ｈ），２．３１－２．１６ （ｍ，４Ｈ），１．７５ （ｓ，６Ｈ），１．６５－１．５０ （ｍ，４Ｈ），１．２９ （ｄ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５３９．３．

【０８０７】

化合物１７２

【化５２９】



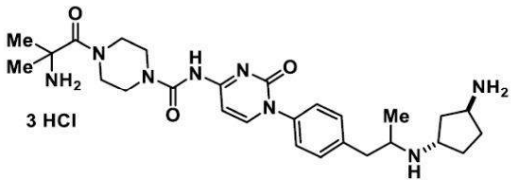
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９５ （ｄ，１Ｈ），７．４９ （ｓ，２Ｈ），７．４６ （ｄ，２Ｈ），６．８５ （ｄ，１Ｈ），３．９４ （ｓ，１Ｈ），３．７９ （ｓ，４Ｈ），３．７４ （ｓ，６Ｈ），３．３４－３．２３ （ｍ，１Ｈ），３．０４－２．８８ （ｍ，１Ｈ），２．８０－２．６６ （ｍ，１Ｈ），２．３４－２．１７ （ｍ，２Ｈ），１．９９－１．７６ （ｍ，３Ｈ），１．７５ （ｓ，６Ｈ），１．３０ （ｄ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．４．

【０８０８】

化合物１７３

【化５３０】



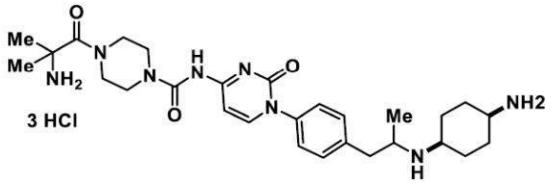
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。

スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９２ （ｄ，１Ｈ），７．５３－７．４３ （ｍ，４Ｈ），６．８６ （ｄ，１Ｈ），４．１３－３．９９ （ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８８ （ｍ，１Ｈ），３．７８ （ｓ，３Ｈ），３．７３ （ｓ，６Ｈ），３．３５－３．２３ （ｍ，１Ｈ），２．９７－２．８７ （ｍ，１Ｈ），２．４０ （ｓ，２Ｈ），２．２８ （ｔ，２Ｈ），１．７９ （ｓ，２Ｈ），１．７５ （ｓ，６Ｈ），１．２９ （ｄ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．３．

【０８０９】

化合物１７４

【化５３１】



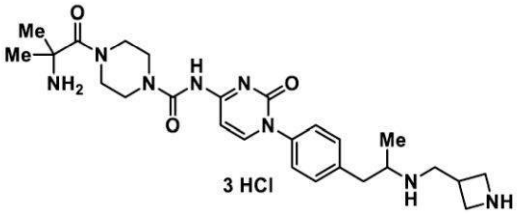
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（ｃｉｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。

スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びＮ－Ｂｏｃ－ｃｉｓ－１，４－シクロヘキサンジアミンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９８ （ｄ １Ｈ），７．５１ （ｄ，２Ｈ），７．４６ （ｄ，２Ｈ），６．８５ （ｄ，１Ｈ），３．８０ （ｓ，４Ｈ），３．７５ （ｓ，５Ｈ），３．６３－３．５０ （ｍ，２Ｈ），３．３５－３．２９ （ｍ，１Ｈ），２．９１ （ｔ，１Ｈ），２．０８ （ｓ，２Ｈ），１．９７ （ｓ，４Ｈ），１．８６－１．７５ （ｍ，２Ｈ），１．７５ （ｓ，６Ｈ），１．２９ （ｄ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５３９．３．

【０８１０】

化合物３４６

【化５３２】



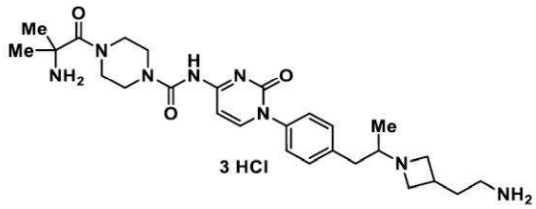
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（アゼチジン－３－イルメチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル３－（アミノメチル）アゼチジン－１－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．１１ （ｄ，１Ｈ），７．４８ （ｓ，４Ｈ），６．８１ （ｄ，１Ｈ），４．２８ （ｓ，２Ｈ），４．０７ （ｓ，２Ｈ），３．７９ （ｓ，３Ｈ），３．７５ （ｓ，５Ｈ），３．６６ （ｓ，１Ｈ），３．５８－３．４３ （ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３３ （ｍ，１Ｈ），３．２８ （ｄ，１Ｈ），２．９１ （ｔ，１Ｈ），１．７４ （ｄ，６Ｈ），１．２８ （ｄ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１１．２．

【０８１１】

化合物３４７

【化５３３】



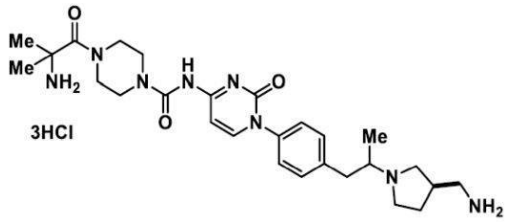
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－（２－アミノエチル）アゼチジン－１－イル）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（２－（アゼチジン－３－イル）エチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ２Ｏ）　δ　７．９６　（ｄ，　１Ｈ），　７．５３－７．３９　（ｍ，　４Ｈ），　６．８５　（ｄ，　１Ｈ），　４．３６－４．１８　（ｍ，　２Ｈ），　４．０７－３．８４　（ｍ，　２Ｈ），　３．７９　（ｂｒ．　ｓ，　３Ｈ），　３．７３　（ｂｒ．　ｓ，　５Ｈ），　３．０５－２．８９　（ｍ，　２Ｈ），　２．８４　（ｓ，　２Ｈ），　２．１６－１．９３　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４　（ｄ，　６Ｈ），　１．２８　（ｔ　２Ｈ）　１．２１　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０８１２】

化合物３７８

【化５３４】



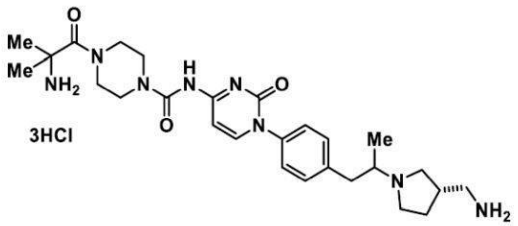
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（Ｒ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．４．

【０８１３】

化合物３８２

【化５３５】

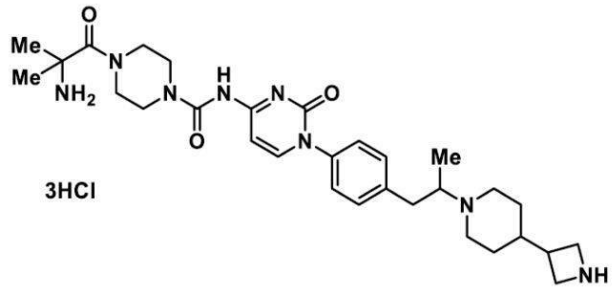


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（Ｒ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２５．３．

【０８１４】

化合物３７９

【化５３６】

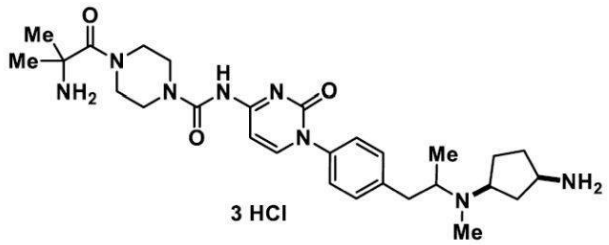


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－（アゼチジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－２１と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロピル）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル３－（ピペリジン－４－イル）アゼチジン－１－カルボキシレートから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５６５．４．

【０８１５】

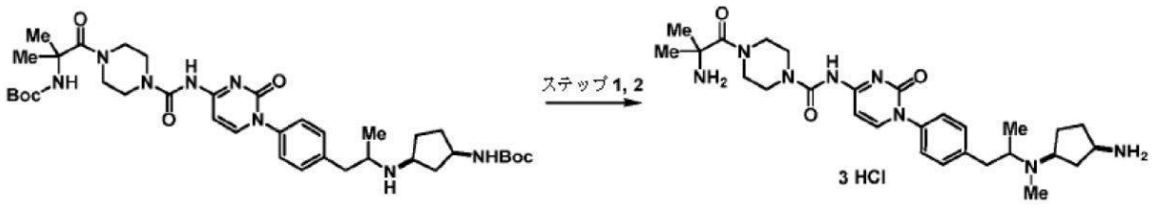
化合物１４９

【化５３７】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロペンチル）（メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－２２

【化５３８】



試薬：１）ホルムアルデヒド（３７％）、ＮａＣＮＢＨ３、４ÅのＭＳ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、１６時間　２）ＨＣｌのジオキサン溶液、ジオキサン、ｒｔ、３時間。
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）（メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（０．１１０ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド（３７％水溶液、０．１２ｍｌ、１．５１ｍｍｏｌ）の０℃の撹拌ＭｅＯＨ（３．０ｍｌ）溶液に、活性化した４Åのモレキュラーシーブ（０．８０ｇ）及びＮａＣＮＢＨ３（０．０１９ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を室温で１６分間撹拌した。得られた反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＣＨ２Ｃｌ２）により精製し、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　［（Ｍ＋２Ｈ－Ｂｏｃ）／２］　３２０．０．

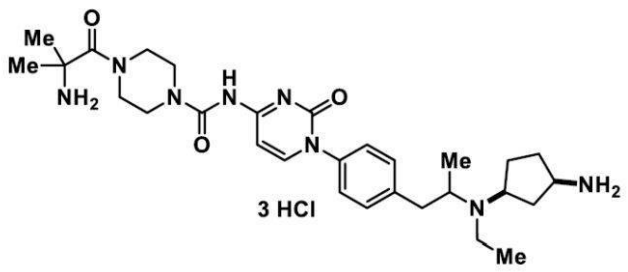
【０８１６】

ステップ２：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロペンチル）（メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）（メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（０．０９ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の撹拌１，４－ジオキサン（３ｍＬ）溶液に、４ＭのＨＣｌのジオキサン溶液（５ｍＬ）を加えた。この混合物を室温で３時間撹拌し、減圧下濃縮し、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）で練和した。得られた粗製物質を分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ２Ｏ，　８０℃）　回転異性体混合物，　δ　７．４０－８．３９　（ｍ，　１Ｈ），　８．０５－８．０１　（ｍ，　４Ｈ），　７．３３－７．３０　（ｍ，　１Ｈ），　４．５０－４．２７　（ｍ，　１２Ｈ），　４．０５－４．０１　（ｍ，　１Ｈ），　３．８３－３．８１　（ｍ，　１Ｈ），　３．５３－３．４６　（ｍ，　４Ｈ），　３．３０－３．２３　（ｍ，　２Ｈ），　２．８７－２．７９　（ｍ，　３Ｈ），　２．６１－２．４９　（ｍ，　４Ｈ），　２．３１－２．２９　（ｍ，　６Ｈ），　１．８７－１．８４　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．４．

【０８１７】

化合物１５１

【化５３９】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロペンチル）（エチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

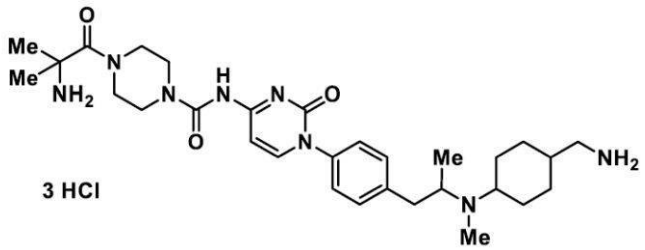
スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－

（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　７．７７　（ｄ，　１Ｈ），　７．３３－７．２７　（ｍ，　４Ｈ），　６．６９　（ｄ，　１Ｈ），　３．９７－３．５０　（ｍ，　１２Ｈ），　３．４６　－３．３９　（ｍ，　２Ｈ），　３．２２－３．１１　（ｍ，　３Ｈ），　２．９５－２．７５　（ｍ，　２Ｈ），　２．６８－２．５０　（ｍ，　２Ｈ），　２．２０－１．７０　（ｍ，　６Ｈ），　１．５７　（ｓ，　６Ｈ），　１．３１－１．２６　（ｍ，　３Ｈ），　１．１７－１．１１　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５３．１．

【０８１８】

化合物１５３

【化５４０】



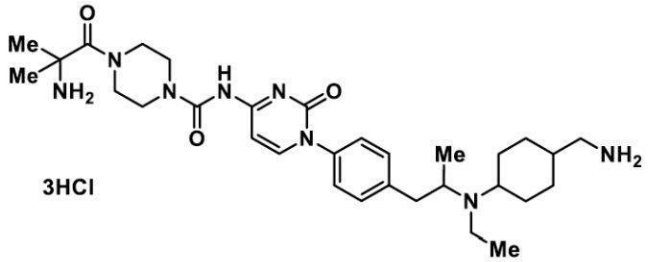
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルマリンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ　＋　１滴のＴＦＡ）　回転異性体混合物，　δ　８．０３　（ｄ，　１Ｈ），　７．４０－７．３０　（ｍ，　３Ｈ），　７．０８－７．２３　（ｍ，　１Ｈ），　６．６４　（ｄ，　１Ｈ），　３．８１－３．５０　（ｍ，　９Ｈ），　３．３４－３．０８　（ｍ，３Ｈ），　２．９２－２．５６　（ｍ，　６Ｈ），　２．２０－１．８１　（ｍ，５Ｈ），　１．５８－１．４１　（ｍ，　９Ｈ）　１．２６－１．００　（ｍ，　５Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５６７．３．

【０８１９】

化合物１５４

【化５４１】



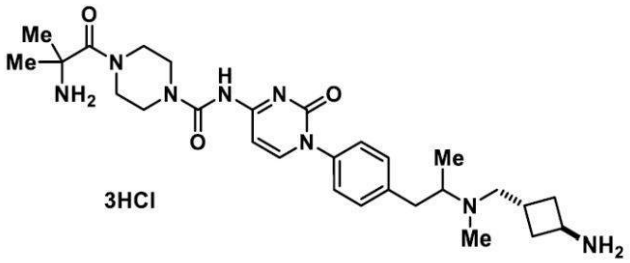
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（４－（アミノメチル）シクロヘキシル）（エチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　７．７４　（ｄ，　１Ｈ），　７．３４－７．２７　（ｍ，　４Ｈ），　６．７０　（ｄ，　２Ｈ），　３．８５－３．７５　（ｍ，　２Ｈ），　３．６５－３．５１　（ｍ，　７Ｈ），　３．４０－３．１０　（ｍ，　５Ｈ），　２．９５－２．７２　（ｍ，　４Ｈ），　２．１５－１．６１　（ｍ，　６Ｈ），　１．６０－１．４１　（ｍ，　８Ｈ），　１．２７－１．２４　（ｍ，　３Ｈ），　１．１８－１．０４　（ｍ，　５Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５８１．２．

【０８２０】

化合物１５７

【化５４２】



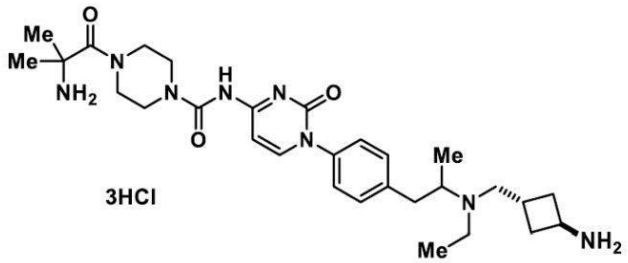
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（ｔｒａｎｓ－３－アミノシクロブチル）メチル）（メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（ｔｒａｎｓ－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルマリンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（Ｄ$_2$Ｏ，　４００　ＭＨｚ）　回転異性体混合物，　δ　７．７７　（ｄ，　１Ｈ），　７．３５－７．２８　（ｍ，　４Ｈ），　６．７０　（ｄ，　１Ｈ），　３．８５－３．７５　（ｍ，　１Ｈ），　３．６５－３．５５　（ｍ，　８Ｈ），　３．４５－３．３４　（ｍ，　２Ｈ），　３．２３－３．１０　（ｍ，　２Ｈ），　２．８４　（ｔ，　２Ｈ），　２．７１　（ｄ，　３Ｈ），　２．３２－２．２０　（ｍ，　４Ｈ），　１．５８　（ｓ，　６Ｈ），　１．１２　（ｔ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２７０．２．

【０８２１】

化合物１５８

【化５４３】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（ｔｒａｎ

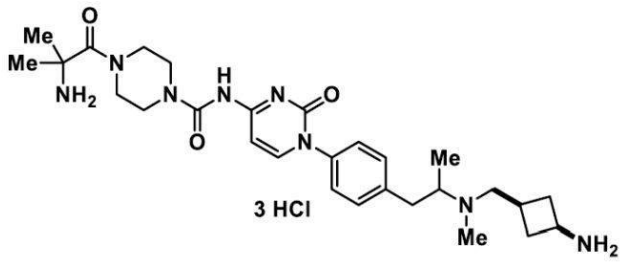
ｓ－３－アミノシクロブチル）メチル）（エチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（ｔｒａｎｓ－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （Ｄ$_2$Ｏ， ４００ ＭＨｚ） 回転異性体混合物， δ ７．８２ （ｄ， １Ｈ）， ７．３５－７．２８ （ｍ， ４Ｈ）， ６．７２ （ｂｒ ｓ， １Ｈ）， ３．７８－８７ （ｍ， １Ｈ）， ３．７６－３．５２ （ｍ， ９Ｈ）， ３．４８－３．１０ （ｍ， ７Ｈ），２．８８－２．７９ （ｍ， ２Ｈ）， ２．３２－２．２０ （ｍ， ４Ｈ），１．５５ （ｓ， ６Ｈ）， １．２５－１．１７ （ｍ， ３Ｈ）， １．１４－１．０９ （ｍ， ３Ｈ）． ＬＣＭＳ ［（Ｍ＋２Ｈ）／２］ ２７７．２．

【０８２２】

化合物１６０

【化５４４】



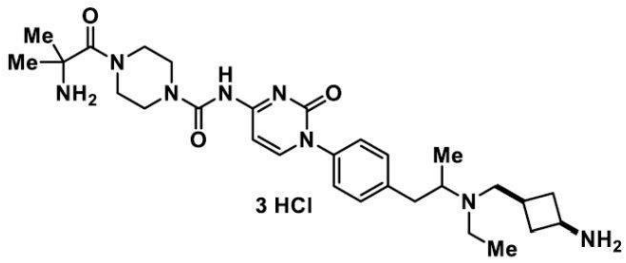
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（ｃｉｓ－３－アミノシクロブチル）メチル）（メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（ｃｉｓ－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルマリンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ， ８０ ℃） 回転異性体混合物， δ ８．４２ （ｄ， １Ｈ）， ８．０７－８．０２ （ｍ， ４Ｈ）， ７．３４ （ｄ， １Ｈ）， ４．６６－４．２８ （ｍ， １２Ｈ）， ３．８５－３．９５ （ｍ， ３Ｈ）， ３．５７－３．５１ （ｍ， １Ｈ）， ３．４４ （ｓ， ３Ｈ）， ３．２８－３．１４ （ｍ， ３Ｈ）， ２．６３－２．６１ （ｍ， ２Ｈ）， ２．３２ （ｓ， ６Ｈ） １．８７ （ｄ， ３Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５３９．２．

【０８２３】

化合物１６１

【化５４５】

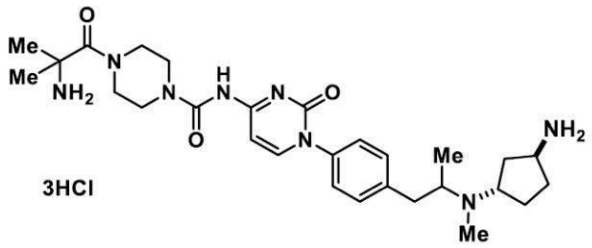


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（ｃｉｓ－３－アミノシクロブチル）メチル）（エチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（ｃｉｓ－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，D_2O，　８０　℃）　回転異性体混合物，　δ　８．３８　（ｄ，　１Ｈ），　８．１２－７．９５　（ｍ，　４Ｈ），　７．３１　（ｄ，　１Ｈ），　４．４０－４．２７　（ｍ，　１１Ｈ），　３．９５－３．７５　（ｍ，　４Ｈ），　３．５８－３．４８　（ｍ，　１Ｈ），　３．２３－３．１６　（ｍ，　３Ｈ），　２．６５－２．５５　（ｍ，　２Ｈ），　２．３０　（ｓ，　６Ｈ），　１．９２－１．９９　（ｍ，　３Ｈ），　１．８４　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５３．３．

【０８２４】

化合物１６３

【化５４６】

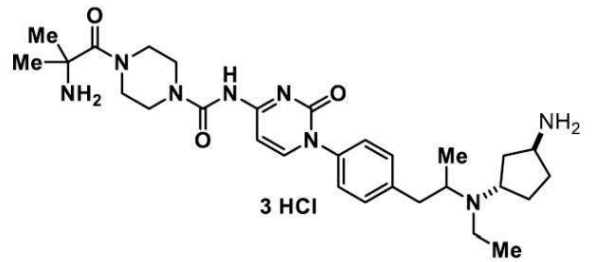


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）（メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルマリンから調製した。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．６．

【０８２５】

化合物１６４

【化５４７】



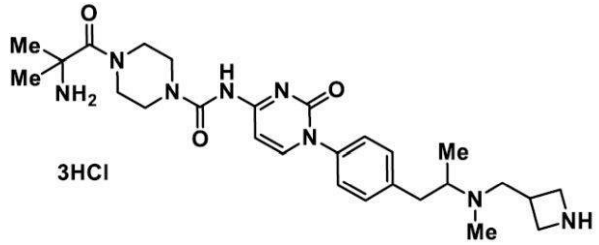
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）（エチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル

）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びアセトアルデヒドから調製した。ＬＣＭＳ　[（Ｍ＋２Ｈ）／２]　２７７．２．

【０８２６】

化合物１６６

【化５４８】



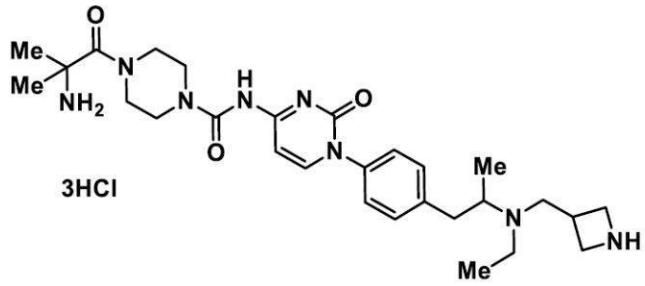
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（アゼチジン－３－イルメチル）（メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート及びホルマリンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　７．７５　（ｄ，　１Ｈ），　７．３６－７．２９　（ｍ，　４Ｈ），　６．７１　（ｄ，　１Ｈ），　４．２１－４．１０　（ｍ，　２Ｈ），　４．１３－３．９６　（ｍ，　２Ｈ），　３．９０－３．５３　（ｍ，　８Ｈ），　３．４１－３．３９　（ｍ，　３Ｈ），　３．１５－３．１１　（ｍ，　２Ｈ），　２．８７－２．８１　（ｍ，　１Ｈ），　２．７２　（ｓ，　３Ｈ），　１．５９　（ｓ，　６Ｈ），　１．１４　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　[（Ｍ＋２Ｈ）／２]　２６３．１．

【０８２７】

化合物１６７

【化５４９】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（アゼチジン－３－イルメチル）（エチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

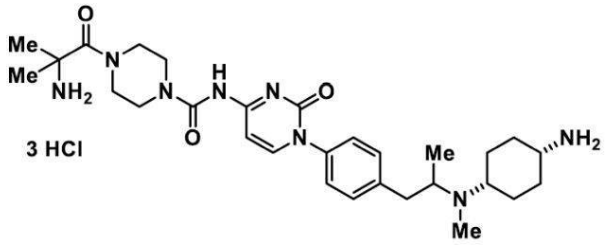
スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート及びアセトアルデヒドから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　δ　７．７５　（ｄ，　１Ｈ），　７．３６－７．２９　（ｍ，　４Ｈ），　６．７１　（ｄ，　１Ｈ），　４．１７　（ｔ，　２Ｈ），　３．４０－３．９０　（ｍ，　２Ｈ），　３．８０－３．５５　（ｍ，　９Ｈ），　３．４９－３．３３　（ｍ，　４Ｈ），　３．

２０－３．１１（ｍ，４Ｈ），２．９５－２．７０（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｓ，６Ｈ），１．３０－１．１８（ｍ，３Ｈ），１．１５－１．１１（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［（Ｍ＋２Ｈ）／２］２６９．９．

【０８２８】

化合物１７５

【化５５０】



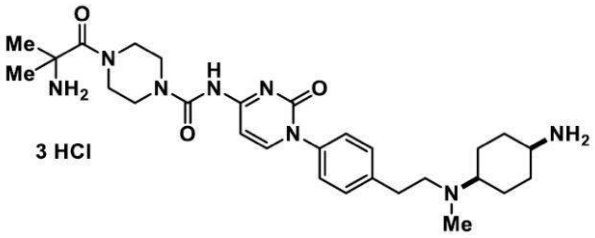
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（ｃｉｓ－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（ｃｉｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）プロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルマリンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ ７．９７（ｄ，１Ｈ），７．５５－７．４２（ｍ，４Ｈ），６．８４（ｄ，１Ｈ），４．０５－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，５Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．５４（ｓ，１Ｈ），３．４１－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｄ，３Ｈ），２．２３－１．７８（ｍ，７Ｈ），１．７４（ｓ，６Ｈ），１．３７－１．２４（ｍ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５５３．２．

【０８２９】

化合物１７６

【化５５１】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（ｃｉｓ－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

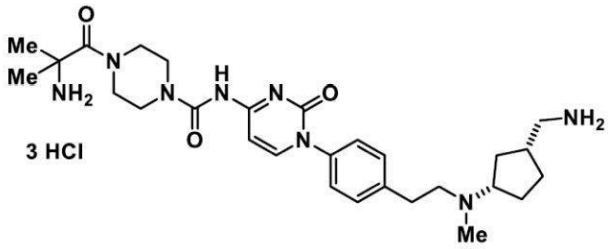
スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（ｃｉｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルマリンから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ ７．９４（ｄ，１Ｈ），７．５２（ｄ，２Ｈ），７．４５（ｄ，２Ｈ），６．８５（ｄ，１Ｈ），３．８３－３．７０（ｍ，８Ｈ），３．６８－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２１

（ｍ，　１Ｈ），　３．２０－３．１２　（ｍ，　１Ｈ），　２．９４　（ｓ，　３Ｈ），２．１２－１．８０　（ｍ，　８Ｈ），　１．７４　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．４．

【０８３０】

化合物１７８

【化５５２】



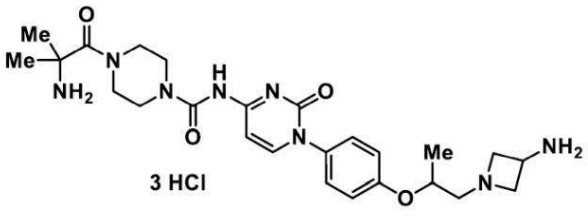
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（アミノメチル）シクロペンチル）（メチル）アミノ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２２と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロペンチル）アミノ）エチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート及びホルマリンから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（５００　ＭＨｚ，　D_2O）　δ　８．１３　（ｄ，　１Ｈ），　７．５２　（ｄ，　２Ｈ），　７．４５（ｄ，　２Ｈ），　６．７９　（ｄ，　１Ｈ），　３．８７－３．６８　（ｍ，　８Ｈ），３．６１－３．５０　（ｍ，　１Ｈ），　３．４２－３．３５　（ｍ，　１Ｈ），　３．３２　（ｓ，　３Ｈ），　３．３０－３．２１　（ｍ，　１Ｈ），　３．１５－２．９９（ｍ，　２Ｈ），　２．９４　（ｄ，　２Ｈ），　２．４５－２．１５　（ｍ，　３Ｈ），２．０３－１．８２　（ｍ，　２Ｈ），　１．７２　（ｓ，　６Ｈ），　１．５６－１．４４　（ｍ，　１Ｈ），　０．９１　（ｔ，　１Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５３９．７．

【０８３１】

化合物１８２

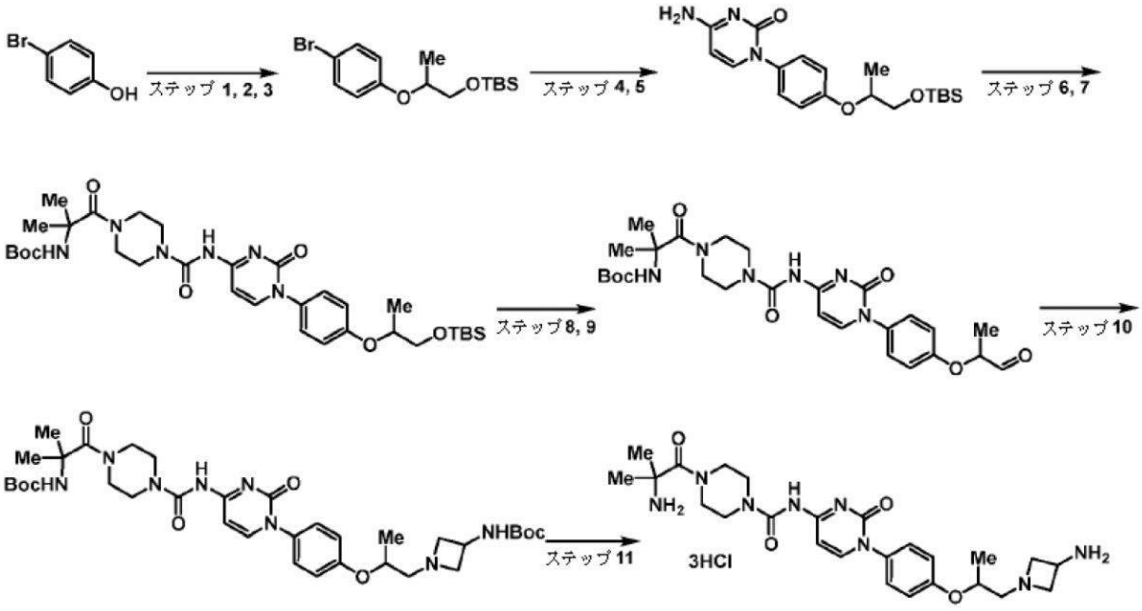
【化５５３】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（１－（３－アミノアゼチジン－１－イル）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。

スキームＣ－２３

【化５５４】



試薬：１）メチル２－ヒドロキシプロパノエート、ＤＩＡＤ、ＰＰｈ３、０℃～ｒｔ、１６時間　２）ＮａＢＨ４、ＥｔＯＨ、０℃～ｒｔ、１６時間　３）ＴＢＳＣｌ、イミダゾール、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ、１６時間　４）ＢｕＬｉ、ＴＨＦ、－７８℃、（ｉＰｒＯ）３Ｂ、５）シトシン、ＴＭＥＤＡ、Ｃｕ（ＯＡｃ）２・Ｈ２Ｏ、４：１ＭｅＯＨ：Ｈ２Ｏ、ｒｔ、４８時間　６）ＣＤＩ、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ．４時間　７）ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート、ＣＨ３ＣＮ、８５℃、３時間　８）ＴＢＡＦ、ＴＨＦ、０℃～ｒｔ、１６時間　９）ＤＭＰ、０．１％ＣＨ２Ｃｌ２：Ｈ２Ｏ、ｒｔ、１５分　１０）ｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－３－イルカルバメート、ＮａＢＨ３ＣＮ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、１６時間　１１）ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、ｒｔ、４時間。

ステップ１：メチル２－（４－ブロモフェノキシ）プロパノエート。４－ブロモフェノール（２．５０ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）、メチル２－ヒドロキシプロパノエート（１．５０ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）、及びトリフェニルホスフィン（３．７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）の０℃の撹拌溶液に、ＤＩＡＤ（２．９ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を１５分かけて滴下した。その反応物を室温で１６時間撹拌した。揮発性物質を減圧下除去し、その反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た。

【０８３２】

ステップ２：２－（４－ブロモフェノキシ）プロパン－１－オール。メチル２－（４－ブロモフェノキシ）プロパノエート（１．２ｇ、４．６ｍｍｏｌ）の０℃の撹拌ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）溶液に、ＮａＢＨ４（５２１ｍｇ、１３．８ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を室温まで加温し、３６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、ＣＨＣｌ３（１００ｍＬ）に溶解し、１０％ＮａＯＨ溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。その有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０８３３】

ステップ３：（２－（４－ブロモフェノキシ）プロポキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン。２－（４－ブロモフェノキシ）プロパン－１－オール（１．０７ｇ、４．６ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃｌ２（５０ｍＬ）溶液に、イミダゾール（４６８ｍｇ、６．９ｍｍｏｌ）及びｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（１．０３ｇ、６．９ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を室温で１６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を加え、Ｈ２Ｏ（１００ｍＬ）で洗浄した。その有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、減圧下濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し

、標題化合物を得た。
【０８３４】
ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチルジメチル（２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロポキシ）シラン。（２－（４－ブロモフェノキシ）プロポキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（３５０ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液を、－７８℃まで冷却し、２．５ＭのＢｕＬｉのヘキサン溶液（３．８０ｍＬ）を３０分かけて滴下した。温度を－６０℃未満に維持した。その反応物を２５分間攪拌し、ホウ酸トリイソプロピル（１．１２ｍＬ、４．８２ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下した。その反応混合物を室温まで加温し、１５分間攪拌した。２ＮのＨＣｌ（５０ｍＬ）を加え、その反応物を３０分間攪拌した。その二相混合物を分離し、その水層をCH_2Cl_2で抽出した（２×５０ｍＬ）。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。
【０８３５】
ステップ５：４－アミノ－１－（４－（（１－（（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン。シトシン（３５５ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルジメチル（２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロポキシ）シラン（９９２ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）の４：１ＭｅＯＨ：H_2O（１００ｍＬ）懸濁液を室温にて大気中、３０分間攪拌した。ＴＭＥＤＡ（０．８７ｍＬ、３．８ｍｍｏｌ）及び$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$（６４０ｍｇ、３，２ｍｍｏｌ）を加え、その反応物を室温にて大気中、４８時間攪拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、冷H_2O（１００ｍＬ）を加えた。その固体を濾過し、H_2O（２ｘ２０ｍＬ）及びEt_2O（３ｘ２０ｍＬ）で洗浄して標題化合物を得た。
【０８３６】
ステップ６：Ｎ－（１－（４－（（１－（（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド。４－アミノ－１－（４－（（１－（（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（６８ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１２ｍＬ）懸濁液を室温で１６時間攪拌した。その溶媒を減圧下除去し、その固体をＥｔＯＡｃで練和した。その固体を回収して、標題化合物を得た。
【０８３７】
ステップ７：ｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（１－（（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。Ｎ－（１－（４－（（１－（（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド（１２２ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）及びｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（７２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を、CH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、２時間加熱還流した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）に溶解し、水で洗浄した（３×２０ｍＬ）。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。
【０８３８】
ステップ８：ｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（１－（（ｔ－ブチルジメチルシリル

）オキシ）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１５０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の０℃のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、１ＭのＴＢＡＦのＴＨＦ溶液（０．４５ｍＬ）を５分かけて滴下した。この溶液を室温まで加温し、１６時間撹拌した。この粗製反応混合物を減圧下濃縮して油性残渣を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た。

【０８３９】

ステップ９：ｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート。ｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（４０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の撹拌０．１％H_2O：CH_2Cl_2（１０ｍＬ）溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（４４ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加えた。その溶液を１時間撹拌した。CH_2Cl_2（１５ｍＬ）を加え、その反応混合物を、$NaHCO_3$／$Na_2S_2O_3$水溶液（１５ｍＬ）で洗浄した。その水層を、CH_2Cl_2（１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥し、標題化合物まで減圧下濃縮した。

【０８４０】

ステップ１０：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（１－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アゼチジン－１－イル）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（（１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（２８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の撹拌ＭｅＯＨ溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－３－イルカルバメート（１３ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（５．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を室温で１６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、$CHCl_3$（１５ｍＬ）を加え、１０％ＮａＯＨ溶液（１５ｍＬ）で洗浄した。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

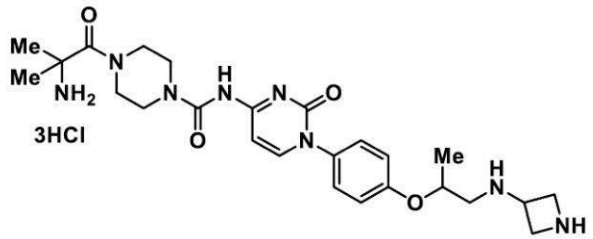
【０８４１】

ステップ１１：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（１－（３－アミノアゼチジン－１－イル）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（（１－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アゼチジン－１－イル）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（０．０５ｍｍｏｌ）及びＨＣｌ／ＭｅＯＨ溶液（５ｍＬ）の混合物を、室温で４時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、その粗製固体をＲＰＨＰＬＣ（H_2O：CH_3CN：ＴＦＡ）により精製し、減圧下濃縮した。ＨＣｌ／ＭｅＯＨの添加及び減圧下での蒸発により、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， D_2O） δ ８．０６ （ｄ， １Ｈ）， ７．４４ （ｄ， ２Ｈ）， ７．１８ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８１ （ｄ， １Ｈ）， ４．９４－４．８５ （ｍ， ２Ｈ）， ４．７０ （ｓ， ２Ｈ）， ４．６５－４．４７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．７９ （ｓ， ４Ｈ）， ３．７４ （ｓ， ６Ｈ）， １．７４ （ｓ， ６Ｈ）， １．３８ （ｄ， ３Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１３．３．

【０８４２】

化合物１８３

【化５５５】

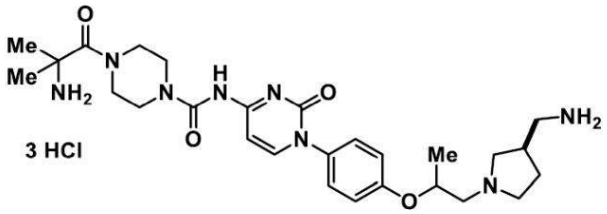


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（１－（アゼチジン－３－イルアミノ）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。
スキームＣ－２３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（（１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル－３－アミノ－アゼチジン－１－カルボキシレートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．１２　（ｄ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　２Ｈ），　７．２２　（ｄ，　２Ｈ），　６．８０　（ｄ，　１Ｈ），　４．９２　（ｓ，　１Ｈ），　４．６２－４．４２　（ｍ，　５Ｈ），　３．８０　（ｂｒ．　ｓ，　４Ｈ），　３．７６　（ｂｒ．　ｓ，　４Ｈ），　３．４７－３．３７　（ｍ，　２Ｈ），　１．７４　（ｓ，　６Ｈ），　１．４０　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５１３．３．

【０８４３】

化合物１８４

【化５５６】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（１－（（Ｒ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－２３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（（１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．１１　（ｄ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　２Ｈ），　７．２２　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ，　１Ｈ），　４．９７　（ｓ，　１Ｈ），　３．９６－３．５３　（ｍ，　１２Ｈ），　３．５２－３．２９　（ｍ，　１Ｈ），　３．２６－３．０２　（ｍ，　３Ｈ），　３．０１－２．６６　（ｍ，　１Ｈ），　２．５３－２．２９　（ｍ，　１Ｈ），　２．０９－１．７６　（ｍ，　１Ｈ），　１．７４　（ｓ，　６Ｈ），　１．３９　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４１．２．

【０８４４】

化合物１８５

【化５５７】



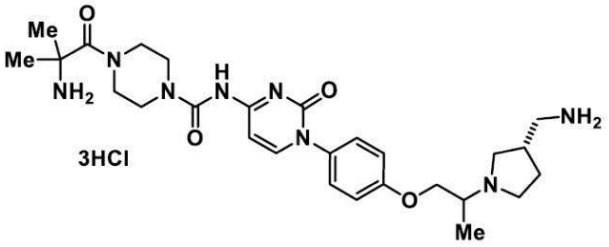
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（１－（（Ｓ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２３と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（（１－オキソプロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．１１　（ｄ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　２Ｈ），　７．２２　（ｄ，　２Ｈ），　６．８１　（ｄ１Ｈ），　４．９８　（ｓ，　１Ｈ），　４．０５－３．５０　（ｍ，　１２Ｈ），　３．５０－３．３３　（ｍ，　１Ｈ），　３．２６－３．０３　（ｍ，　３Ｈ），　３．０２－２．７１　（ｍ，　１Ｈ），　２．５５－２．２６　（ｍ，　１Ｈ），　２．１０－１．７８　（ｍ，　１Ｈ），　１．７４　（ｓ，　６Ｈ），　１．３９　（ｄ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５４１．３．

【０８４５】

化合物１８６

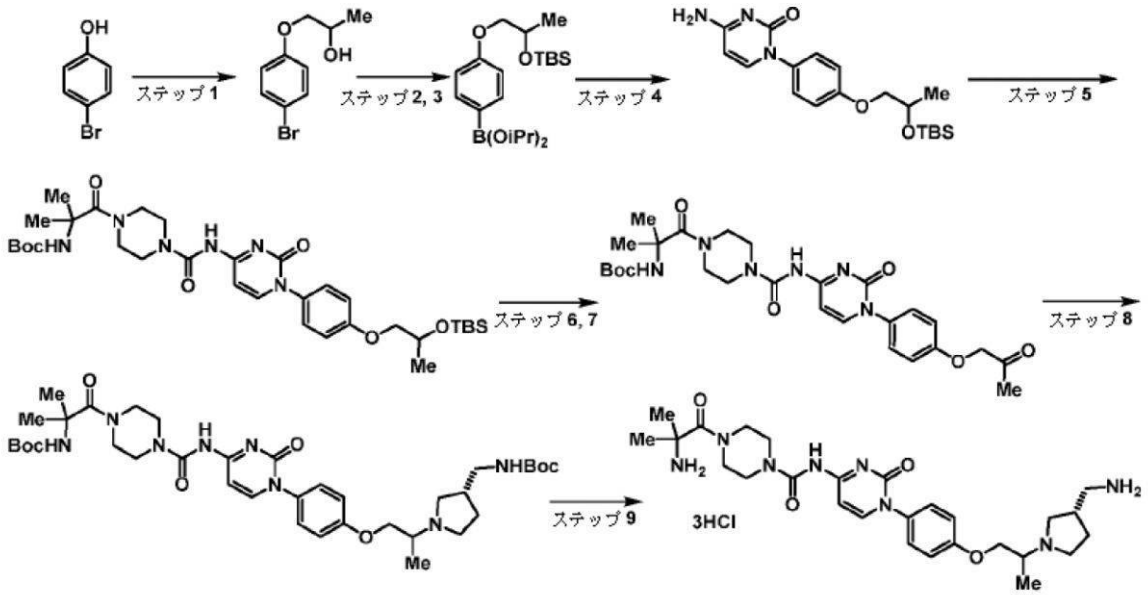
【化５５８】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（Ｓ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２４

【化５５９】



試薬：ステップ１）プロピレングリコール、Ｋ２ＣＯ３、炭酸ジエチル、１１０℃、８日間、２）ＴＢＳＣｌ、イミダゾール、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ、１６時間　３）ｎＢｕＬｉ、Ｂ（ＯｉＰｒ）３、ＴＨＦ、－７８℃～ｒｔ、３時間　４）シトシン、ＴＭＥＤＡ、Ｃｕ（ＯＡｃ）２・Ｈ２Ｏ、ＣＨ３ＯＨ：Ｈ２Ｏ（４：１）、ｒｔ、１６時間　５）１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド、ＣＨ３ＣＮ、９０℃、１６時間　６）ＴＢＡＦ、ＴＨＦ、ｒｔ、１６時間　７）デス・マーチンペルヨージナン、ＣＨ２Ｃｌ２、ｒｔ、３時間　８）ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメート、ＮａＢＨ３ＣＮ、４ÅのＭＳ、ＣＨ３ＯＨ、ｒｔ、１６時間　９）４．０ＭのＨＣｌのジオキサン溶液、ジオキサン、ｒｔ、３時間。

ステップ１：１－（４－ブロモフェノキシ）プロパン－２－オール。４－ブロモフェノール（２５ｇ、１４５ｍｍｏｌ）、プロパン－１，２－ジオール（３２．９ｇ、４３４ｍｍｏｌ）、及びＫ２ＣＯ３（２．０ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）の混合物を含む炭酸ジエチル（２５ｍＬ、２０２ｍｍｏｌ）を、１１０℃で８日間撹拌した。得られた反応混合物を１ＮのＮａＯＨ（２００ｍＬ）に注入し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３×２００ｍＬ）。その抽出物をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．４４－７．３９　（ｍ，　２Ｈ），　６．９１－６．８７　（ｍ，　２Ｈ），　４．８９　（ｄ，　１Ｈ），　３．９５－３．９０　（ｍ，　１Ｈ），　３．８１－３．７３　（ｍ，　２Ｈ），　１．１４　（ｄ，　３Ｈ）．

【０８４６】

ステップ２：（（１－（４－ブロモフェノキシ）プロパン－２－イル）オキシ）（ｔ－ブチル）ジメチルシラン。１－（４－ブロモフェノキシ）プロパン－２－オール（１８ｇ、７８ｍｍｏｌ）の０℃の撹拌ＣＨ２Ｃｌ２（２００ｍＬ）溶液に、イミダゾール（７．９４ｇ、１１７ｍｍｏｌ）及びｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（１４．１ｇ、９３ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を室温で１６時間撹拌し、Ｈ２Ｏ（２００ｍＬ）に注入し、ＣＨ２Ｃｌ２で抽出した（３×２００ｍＬ）。その抽出物をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ　７．４４－７．４０　（ｍ，　２Ｈ），　６．８９－６．８６　（ｍ，　２Ｈ），　４．１３－４．０８　（ｍ，　１Ｈ），　３．８６－３．６６　（ｍ，　２Ｈ），　１．１４　（ｄ，　３Ｈ），　０．８４　（ｓ，　９Ｈ），　０．０６　（ｓ，　３Ｈ），　０．０２　（ｓ，　３Ｈ）．

【０８４７】

ステップ３：ジイソプロピル（４－（２－（（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）フェニル）ボロネート。（（１－（４－ブロモフェノキシ）プロパン－２－イル）オキシ）（ｔ－ブチル）ジメチルシラン（５．０ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）の－７８℃のＮ２下撹拌ＴＨＦ（３００ｍＬ）溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（１．６ＭのＴＨＦ溶液、２２．６４ｍＬ）を滴下した。この反応混合物を３０分間撹拌した。ホウ酸トリイソプロピル（５．０４ｍＬ、２１．７ｍｍｏｌ）を滴下した。この反応混合物を室温まで加温し、３時間撹拌した。その反応混合物を、飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液（４００ｍＬ）に注入し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３×１０００ｍＬ）。合わせた有機相をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物を得た。

【０８４８】

ステップ４：４－アミノ－１－（４－（２－（（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）フェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン。ジイソプロピル（４－（２－（（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）フェニル）ボロネート（６．５ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）及びシトシン（１．８ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）の混合物を含む４：１ＣＨ３ＯＨ：Ｈ２Ｏ（５０ｍＬ）を、室温にて大気中、３０分間撹拌した。ＴＭＥＤＡ（２．３ｍＬ、１９．８ｍｍｏｌ）及びＣｕ（ＯＡｃ）２・Ｈ２Ｏ（２．３ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を室温にて大気中、４８時間撹拌した。これを真空中で濃縮してＣＨ３ＯＨを除去し、冷Ｈ２Ｏ（１００ｍＬ）を加えた。その沈殿を真空濾過により回収し、Ｈ２Ｏ（５ｘ５０ｍＬ）及びＥｔ２Ｏ（２ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ７．５７ （ｄ， １Ｈ）， ７．２１ （ｄ， ２Ｈ）， ６．９４ （ｄ， ２Ｈ）， ５．７３ （ｄ， １Ｈ）， ４．１３－４．０８ （ｍ， １Ｈ）， ３．８７－３．８６ （ｍ，１Ｈ）， ３．８１－３．８０ （ｍ， １Ｈ）， １．１７ （ｄ， ３Ｈ）， ０．８６ （ｓ， ９Ｈ）， ０．０９ （ｓ， ３Ｈ）， ０．０５ （ｓ， ３Ｈ）． ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ３７６．１．

【０８４９】

ステップ５：ｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。４－アミノ－１－（４－（２－（（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）フェニル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（０．５ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）及び１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（１．０１ｇ、２．０ｍｍｏｌ）の混合物を含むＣＨ３ＣＮ（１５ｍＬ）を９０℃で１６時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＣＨ３ＯＨ／ＣＨ２Ｃｌ２）により精製し、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ６７３．１．

【０８５０】

ステップ６：ｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（ｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（０．４ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の０℃の撹拌ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、１ＭのＴＢＡＦのＴＨＦ溶液（２．４ｍＬ）を加えた。その反応混合物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。その反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液（１０ｍＬ）に注入し、９：１ＣＨ２Ｃｌ２：ＣＨ３ＯＨで抽出した（３×５０ｍＬ）。その抽出物をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＣＨ３ＯＨ／ＣＨ２Ｃｌ２）により精製し、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５５９．１．

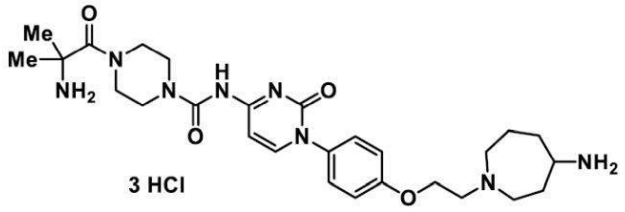
【０８５１】
ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロポキシ）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート。ｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（０．３ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の０℃のＮ$_2$下撹拌ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５．０ｍＬ）溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（１．３６ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を室温で３時間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）に注入し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した（３×５０ｍＬ）。その抽出物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、＜３５℃にて真空中で濃縮して、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５７．１．

【０８５２】
ステップ８：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（Ｓ）－３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロポキシ）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（０．２８ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びｔ－ブチル（Ｒ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメート（０．１２ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）の０℃のＮ$_2$下撹拌ＣＨ$_3$ＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、活性化した４Åのモレキュラーシーブに続いてＮａＢＨ$_3$ＣＮ（０．６７ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を室温で１６時間撹拌し、真空中で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＣＨ$_3$ＯＨ：ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）により精製し、標題化合物を得た。

【０８５３】
ステップ９：４４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（Ｓ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（１－（４－（２－（（Ｓ）－３－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（０．２ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の撹拌ジオキサン（３ｍＬ）溶液に、４ＭのＨＣｌのジオキサン（５ｍＬ）溶液を加えた。この混合物を室温で３時間撹拌し、真空中で濃縮し、Ｅｔ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で練和した。その残渣をＨＰＬＣ（ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ／ＴＦＡ）により精製した。ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（３ｘ１５ｍＬ）の添加及び減圧下での蒸発により、標題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　ジアステレオマー混合物，　δ　７．８６　（ｄ，　１Ｈ），　７．２８　（ｄ，　２Ｈ），　７．０３　（ｄ，　２Ｈ），　６．６７　（ｄ，　１Ｈ），　４．３３－４．３０　（ｍ，　１Ｈ），　４．１５－４．１０　（ｍ，　１Ｈ），　３．８０－３．５０　（ｍ，　１１Ｈ），　３．４５－３．２０　（ｍ，　２Ｈ），　３．１２－２．９３　（ｍ，　３Ｈ），　２．８３－２．５５　（ｍ，　２Ｈ），　２．４０－２．１５　（ｍ，　２Ｈ），　１．９１－１．６０　（ｍ，　２Ｈ），　１．５９　（ｓ，　６Ｈ），　１．４０　（ｄ，　３Ｈ）．ＬＣＭＳ［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２７１．１．

【０８５４】
化合物１８７

【化５６０】



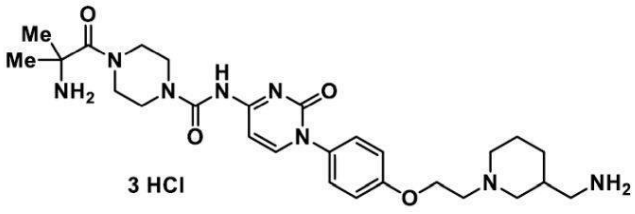
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）エトキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエトキシ）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９５ （ｄ， １Ｈ）， ７．４３ （ｄ， ２Ｈ）， ７．１８ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８４ （ｄ， １Ｈ）， ４．４７ （ｓ， ２Ｈ）， ３．７９ （ｓ， ４Ｈ）， ３．７３ （ｓ， ６Ｈ）， ３．６８－３．５５ （ｍ， ３Ｈ）， ３．５５－３．４２ （ｍ， １Ｈ）， ３．４２－３．２５ （ｍ， ２Ｈ）， ２．４３－２．２７ （ｍ， ２Ｈ）， ２．２５－２．０９ （ｍ， ２Ｈ）， ２．０９－１．８５ （ｍ， １Ｈ）， １．７５ （ｓ， ６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５４１．４．

【０８５５】

化合物１８８

【化５６１】



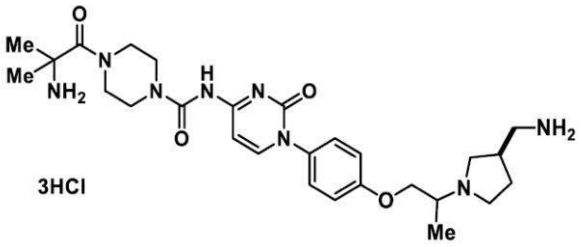
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（３－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソエトキシ）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（ピペリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９６ （ｄ， １Ｈ）， ７．４３ （ｄ， ２Ｈ）， ７．１８ （ｄ， ２Ｈ）， ６．８４ （ｄ， １Ｈ）， ４．５１－４．４６ （ｍ， ２Ｈ）， ３．７８ （ｓ， ４Ｈ）， ３．７４ （ｓ， ６Ｈ）， ３．７１－３．６５ （ｍ， ２Ｈ）， ３．１２－３．０２ （ｍ， ２Ｈ）， ３．０２－２．８９ （ｍ， ２Ｈ）， ２．３３ （ｓ， １Ｈ）， ２．１８－２．０１ （ｍ， ２Ｈ）， １．９６－１．８３ （ｍ， １Ｈ）， １．７５ （ｓ， ６Ｈ）， １．４３－１．３０ （ｍ， １Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５４１．３．

【０８５６】

化合物１９０

【化５６２】

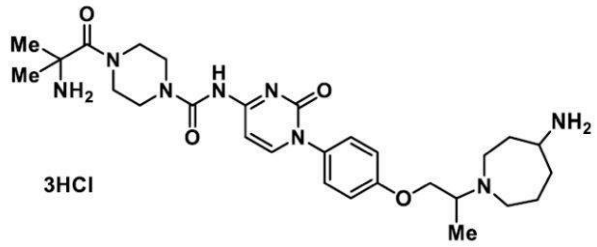


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（（Ｒ）－３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－２４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロポキシ）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（ピロリジン－３－イルメチル）カルバメートから調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，ジアステレオマー混合物，　δ　７．８２　（ｄ，　１Ｈ），　７．２７　（ｄ，　２Ｈ），　７．０２　（ｄ，　２Ｈ），　６．６７　（ｄ，　１Ｈ），　４．３１－４．２９　（ｍ，　１Ｈ），　４．１４－４．１２　（ｍ，　１Ｈ），　３．８０－３．５１　（ｍ，　１０Ｈ），　３．３８－３．３１　（ｍ，　１Ｈ），　３．２５－３．２１　（ｍ，　２Ｈ），　３．０８－２．９２　（ｍ，　３Ｈ），　２．７９－２．７４　（ｍ，　１Ｈ），　２．６４－２．６２　（ｍ，　１Ｈ），　２．３６－２．３３　（ｍ，　１Ｈ），　２．２３－２．２１　（ｍ，　１Ｈ），　１．８７－１．８５　（ｍ，　１Ｈ），　１．７０－１．５９　（ｍ，　１Ｈ），　１．５８（ｓ，　６Ｈ），　１．３９　（ｄ，　３Ｈ）．ＬＣＭＳ　［（Ｍ＋２Ｈ）／２］　２７１．２．

【０８５７】

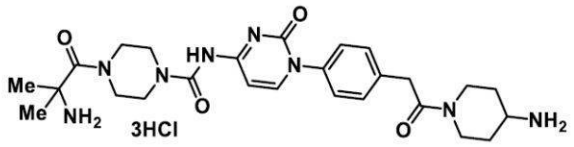
化合物１９１

【化５６３】

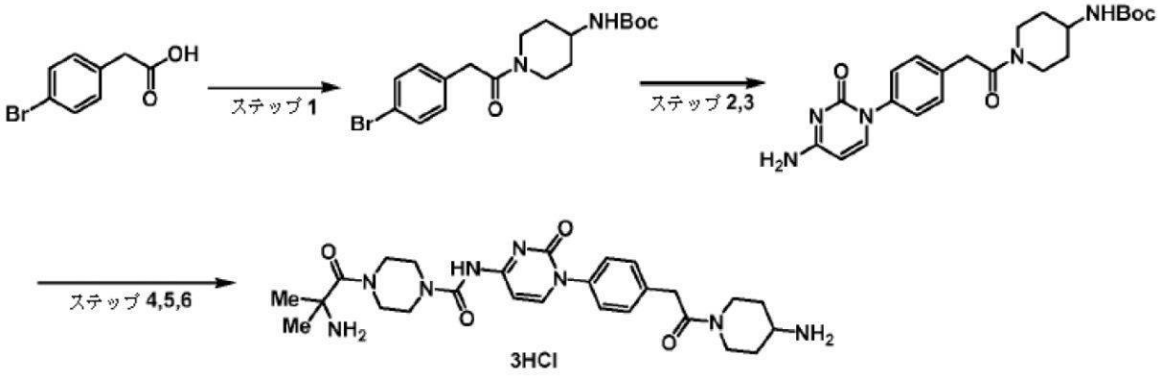


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノアゼパン－１－イル）プロポキシ）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。
スキームＣ－２４と同様の方法で、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（４－（（２－オキソ－１－（４－（２－オキソプロポキシ）フェニル）－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメートから調製した。^{1}ＨＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　回転異性体混合物，　ジアステレオマー混合物，　δ　７．７７　（ｄ，　１Ｈ），　７．３１　（ｄ，　２Ｈ），　７．０６　（ｄ，　２Ｈ），　６．７４　（ｄ，　１Ｈ），　４．７６－４．７０　（ｍ，　３Ｈ），　４．３０－４．２０　（ｍ，　２Ｈ），　３．９８－３．９０　（ｍ，１Ｈ），　３．６７－３．６１　（ｍ，　８Ｈ），　３．５１－３．４５　（ｍ，　３Ｈ），　２．４０－２．１０　（ｍ，　３Ｈ），　１．６３　（ｓ，　６Ｈ），　１．４５－１．３５　（ｍ，　３Ｈ）．

ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５５５．３．
【０８５８】
化合物２６９
【化５６４】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
スキームＣ－２５
【化５６５】



試薬：１）ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート、ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ｒｔ、６時間　２）Ｂ（Ｐｉｎ）$_2$、ＫＯＡｃ、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$、ジオキサン、１１０℃、１６時間　３）シトシン、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$．Ｈ$_2$Ｏ、ＴＭＥＤＡ、ＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ（４：１）、ｒｔ、４８時間　４）ＣＤＩ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ｒｔ、１６時間　５）ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート、ＣＨ$_3$ＣＮ、還流、１６時間　６）ＭｅＯＨ、ＡｃＣｌ、ｒｔ、４時間。
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－ブロモフェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。４－ブロモフェニル酢酸（２．１５ｇ、１０ｍｍｏｌ）、４－Ｂｏｃアミノピペリジン（２．０ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（４．５ｇ、１２ｍｍｏｌ）の撹拌ＤＭＦ溶液に、ＤＩＰＥＡ（２．６１ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）を加え、その反応混合物を室温で６時間撹拌した。飽和ＬｉＣｌ溶液を加え、その固体を濾過し、真空乾燥して、標題化合物（３．５ｇ、９０％）をグレーの固体として得た。
【０８５９】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。火力乾燥圧力フラスコ内のｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－ブロモフェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．３９ｇ、１ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．３１ｇ、１．２ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（０．３０ｇ、３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を脱気し、Ｎ$_2$（ｇ）でパージした（３ｘ）。この圧力フラスコを密封し、１１０℃で１６時間撹拌した。この混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過した。その濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーを使用して精製し、標題化合物を褐色粘着性固体として得た。
【０８６０】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）イル）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。シトシン（０．０９３ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．３８ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を含む４：１ＭｅＯＨ：Ｈ２Ｏ混合溶媒（１２ｍｌ）の懸濁液を、室温にて大気中、撹拌した。３０分後、ＴＭＥＤＡ（０．１５ｍｌ、１．１０ｍｍｏｌ）及びＣｕ（ＯＡｃ）２・Ｈ２Ｏ（０．１７ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を、室温にて大気中、４８時間撹拌した。その溶媒を減圧蒸発させ、その残渣をＥｔＯＨで結晶化して、標題化合物を得た。

【０８６１】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１２ｍＬ）懸濁液に、ＣＤＩ（９８ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を加え、その反応混合物を室温で１６時間撹拌した。その溶媒を減圧下蒸発させ、その固体をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０８６２】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（９０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（５６ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）をアセトニトリルに懸濁し、１６時間還流した。その溶媒を蒸発させ、その残渣をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、過剰のイミダゾールを水洗浄（３ｘ１０ｍＬ）により除去した。その有機層をＮａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

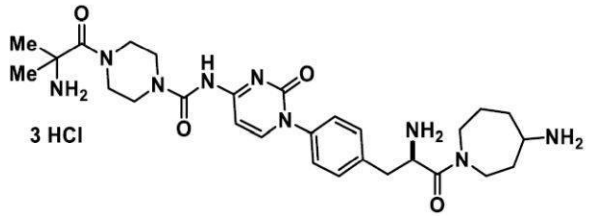
【０８６３】

ステップ６：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を、ＨＣｌのメタノール溶液に溶解し、４時間撹拌した。その溶媒を蒸発させ、その残渣をＲＰＨＰＬＣにより精製し、２ＮのＨＣｌのＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液を加えて塩酸塩に変換し、減圧下蒸発させた。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ） δ ８．１１ （ｄ，１Ｈ），７．４１ （ｂｒ ｓ，４Ｈ），６．７７ （ｄ，１Ｈ），４．５０ （ｄ，１Ｈ），４．１１ （ｄ，１Ｈ），３．９３ （ｓ，２Ｈ），３．８３－３．７３ （ｍ，８Ｈ），３．４５ （ｔ，１Ｈ），３．２１ （ｔ，１Ｈ），２．８０ （ｔ，１Ｈ），２．１２－１．９８ （ｍ，２Ｈ），１．７３ （ｓ，６Ｈ），１．５７－１．４９ （ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２５．４３

【０８６４】

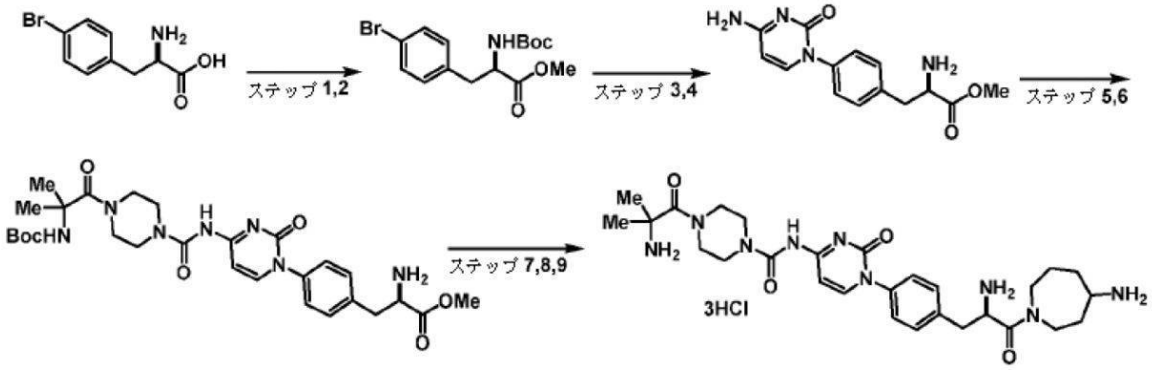
化合物１４３

【化５６６】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（２Ｒ）－２－アミノ－３－（４－アミノアゼパン－１－イル）－３－オキソプロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩スキームＣ－２６

【化５６７】



試薬：１）ＨＣｌ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、１６時間　２）Boc_2O、Et_3N、CH_2Cl_2、ｒｔ、１６時間　３）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2$、ＫＯＡｃ、B_2Pin_2、ジオキサン、１００℃、１６時間　４）シトシン、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$、ＴＭＥＤＡ、ＭｅＯＨ、H_2O ｒｔ、４８時間　５）ＣＤＩ、CH_2Cl_2　ｒｔ、１６時間　６）ｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート、CH_3CN、８０℃、２時間　７）ＬｉＯＨ、ＴＨＦ、H_2O、２時間　８）ｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメート、ＨＡＴＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、ｒｔ、３時間　９）ＨＣｌ、ＭｅＯＨ、ｒｔ、４時間。

ステップ１：メチル（Ｒ）－２－アミノ－３－（４－ブロモフェニル）プロパノエート。（Ｒ）－２－アミノ－３－（４－ブロモフェニル）プロパン酸（２．５ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）を、ＨＣｌのＭｅＯＨ（１００ｍＬ）溶液に加え、その反応物を１６時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０８６５】

ステップ２：メチル（Ｒ）－３－（４－ブロモフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエート。メチル（Ｒ）－２－アミノ－３－（４－ブロモフェニル）プロパノエート（１．１０ｇ、３．７４ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１００ｍＬ）溶液に、NEt_3（２．０ｍＬ、１４．９６ｍｍｏｌ）に続いてBoc_2O（１．０５ｇ、４．８６ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を１６時間撹拌し、減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０８６６】

ステップ３：メチル（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパノエート。（Ｒ）－３－（４－ブロモフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエート（０．６８ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．９６ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2$（０．０７ｇ、５ｍｏｌ％）、及びＫＯＡｃ（０．４６ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）の混合物を減圧し

、N_2でフラッシュした（３ｘ）。ジオキサン（３０ｍＬ）を加え、その混合物を３サイクルの凍結ポンプ融解に供した。この混合物をN_2下に置き、１００℃まで１６時間加熱し、減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を得た。

【０８６７】

ステップ４：メチル（Ｒ）－３－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエート。シトシン（０．１４ｇ、１．３ｍｍｏｌ）及びメチル（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）プロパノエート（０．５０ｇ、１．３ｍｍｏｌ）の４：１ＭｅＯＨ：H_2O（６０ｍｌ）懸濁液を、室温にて大気中、３０分間撹拌した。ＴＭＥＤＡ（０．２ｍｌ、１．６ｍｍｏｌ）及び$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$（０．３ｇ、１．３ｍｍｏｌ）を加え、その反応物を室温にて大気中、４８時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮し、冷H_2O（５０ｍＬ）を加えた。その固体を濾過し、H_2O（５×５０ｍＬ）、Et_2O（３×３０ｍＬ）、及びH_2O（２×３０ｍＬ）で洗浄して、標題化合物を得た。

【０８６８】

ステップ５：メチル（Ｒ）－３－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエート。メチル（Ｒ）－３－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエート（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（７０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（２０ｍＬ）懸濁液を、室温で１６時間撹拌した。その溶媒を減圧下除去し、標題化合物を得た。

【０８６９】

ステップ６：メチル（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）プロパノエート。メチル（Ｒ）－３－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエート（０．２５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（１１５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）をCH_3CN（２０ｍＬ）に溶解し、２時間加熱還流した。この反応混合物を減圧下濃縮し、その固体をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）に溶解し、水で洗浄した（３×２０ｍＬ）。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を得た。

【０８７０】

ステップ７：（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）プロパン酸。メチル（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）プロパノエート（５０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の１：１ＴＨＦ：H_2O（１０ｍｌ）溶液に、ＬｉＯＨ（１０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を加え、その反応物を２時間撹拌した。その反応混合物をｐＨ４に酸性化し、ＥｔＯＡｃで抽出して（３×２０ｍＬ）、標題化合物を得た。

【０８７１】

ステップ８：ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－３－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキ

サミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）－１－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アゼパン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート。（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）プロパン酸（２２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルアゼパン－４－イルカルバメート（８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１滴）、及びＨＡＴＵ（１８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を３時間撹拌し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とＬｉＣｌ（５０ｍＬ）間で分配した。その有機層をＬｉＣｌで洗浄し（２×５０ｍＬ）、Na_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ）により精製し、標題化合物を得た。

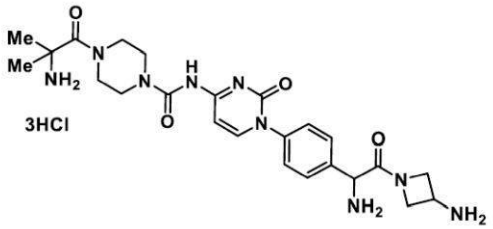
【０８７２】

ステップ９：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（２Ｒ）－２－アミノ－３－（４－アミノアゼパン－１－イル）－３－オキソプロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ＨＣｌのＭｅＯＨ（１００ｍｌ）混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｒ）－３－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）－１－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アゼパン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（８ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、その反応物を４時間撹拌した。この反応混合物を減圧下濃縮して、標題化合物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ， D_2O）： δ ８．０１ （ｄ，１Ｈ），７．５０－７．４５ （ｍ，４Ｈ），６．８１ （ｄ，１Ｈ），３．８５－３．６６ （ｍ，８Ｈ），３．６５－３．３８ （ｍ，３Ｈ），３．３４－３．０２ （ｍ，５Ｈ），２．２７－１．８３ （ｍ，６Ｈ），１．７２ （ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５６８．３．

【０８７３】

化合物１４４

【化５６８】



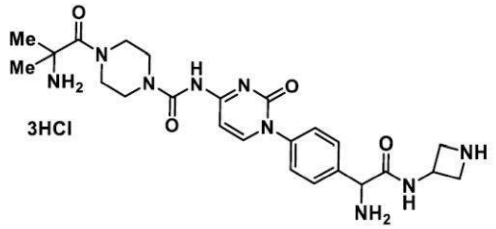
Ｎ－（１－（４－（１－アミノ－２－（３－アミノアゼチジン－１－イル）－２－オキソエチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。

スキームＣ－２６と同様の方法で、２－アミノ－２－（４－ブロモフェニル）酢酸から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， D_2O） δ ７．９２ （ｄ，１Ｈ），７．６９ （ｄ，２Ｈ），７．６５ （ｄ，２Ｈ），６．８９ （ｄ，１Ｈ），５．３４ （ｄ，１Ｈ），４．５６－４．３６ （ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２０ （ｍ，２Ｈ），４．１５－４．０１ （ｍ，２Ｈ），３．７９ （ｓ，２Ｈ），３．７４ （ｓ，６Ｈ），１．７５ （ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１２．２．

【０８７４】

化合物１４５

【化５６９】



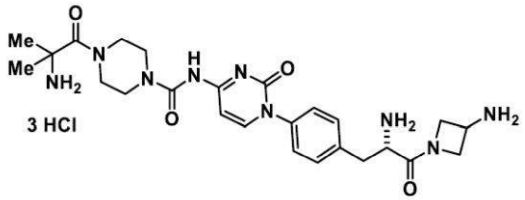
Ｎ－（１－（４－（１－アミノ－２－（アゼチジン－３－イルアミノ）－２－オキソエチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２６と同様の方法で、２－アミノ－２－（４－ブロモフェニル）酢酸から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ７．９５ （ｄ，１Ｈ），７．７０ （ｄ，２Ｈ），７．６１ （ｄ，２Ｈ），６．８８ （ｄ，１Ｈ），５．２８ （ｓ，１Ｈ），４．４３－４．３０ （ｍ，３Ｈ），４．１７ （ｄ，２Ｈ），３．７９ （ｓ，４Ｈ），３．７３ （ｓ，４Ｈ），１．７５ （ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５１２．２．

【０８７５】

化合物１４６

【化５７０】



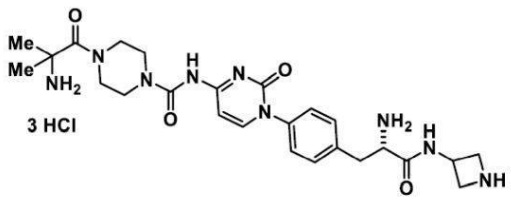
（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－アミノ－３－（３－アミノアゼチジン－１－イル）－３－オキソプロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。

スキームＣ－２６と同様の方法で、（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－ブロモフェニル）プロパン酸から調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ） δ ８．１６ （ｄ，１Ｈ），７．５８－７．４９ （ｍ，４Ｈ），６．８６－６．８０ （ｍ，１Ｈ），４．６６ （ｔ，１Ｈ），４．５１－４．２４ （ｍ，２Ｈ），４．１７－４．００ （ｍ，２Ｈ），３．８８－３．６６ （ｍ，９Ｈ），３．３２－３．１８ （ｍ，２Ｈ），１．７５ （ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ５２６．４．

【０８７６】

化合物１４７

【化５７１】



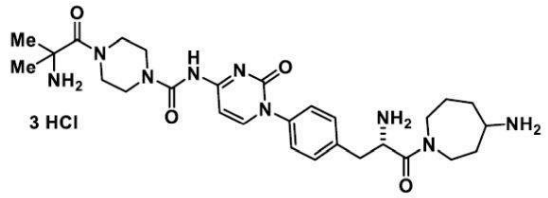
（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（２－アミノ－３－（アゼチジン－３－イルアミノ）－３－オキソプロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２６と同様の方法で、（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－ブロモフェニル）プロパン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．０８　（ｄ，　１Ｈ），　７．５０　（ｓ，　４Ｈ），　６．８３　（ｄ，　１Ｈ），　４．７４　（ｄ，　１Ｈ），　４．３８－４．２４　（ｍ，　３Ｈ），　４．１７－４．０９　（ｍ，　１Ｈ），　３．９８－３．９０　（ｍ，　１Ｈ），　３．８０　（ｓ，　３Ｈ），　３．７５　（ｓ，　５Ｈ），　３．３８－３．２４　（ｍ，　２Ｈ），　１．７５　（ｓ，　６Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５２６．３．

【０８７７】

化合物１４８

【化５７２】



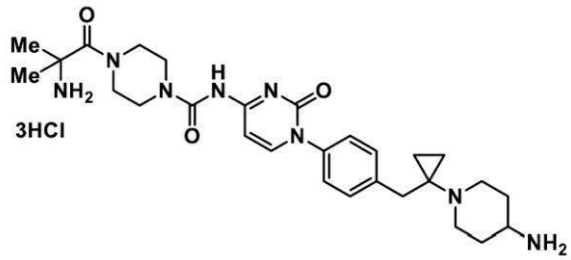
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（２Ｓ）－２－アミノ－３－（４－アミノアゼパン－１－イル）－３－オキソプロピル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２６と同様の方法で、（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－ブロモフェニル）プロパン酸から調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）　δ　８．０２　（ｄ，　１Ｈ），　７．４９　（ｄ，　４Ｈ），　６．８３　（ｄ，　１Ｈ），　３．９３－３．４１　（ｍ，　１２Ｈ），　３．３９－３．０５　（ｍ，　４Ｈ），　２．３０－２．１１　（ｍ，　１Ｈ），　２．１１－１．８７　（ｍ，　２Ｈ），　１．７５　（ｓ，　６Ｈ），　１．７０－１．２２　（ｍ，　３Ｈ）．　ＬＣＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］　５６８．４．

【０８７８】

化合物３７３

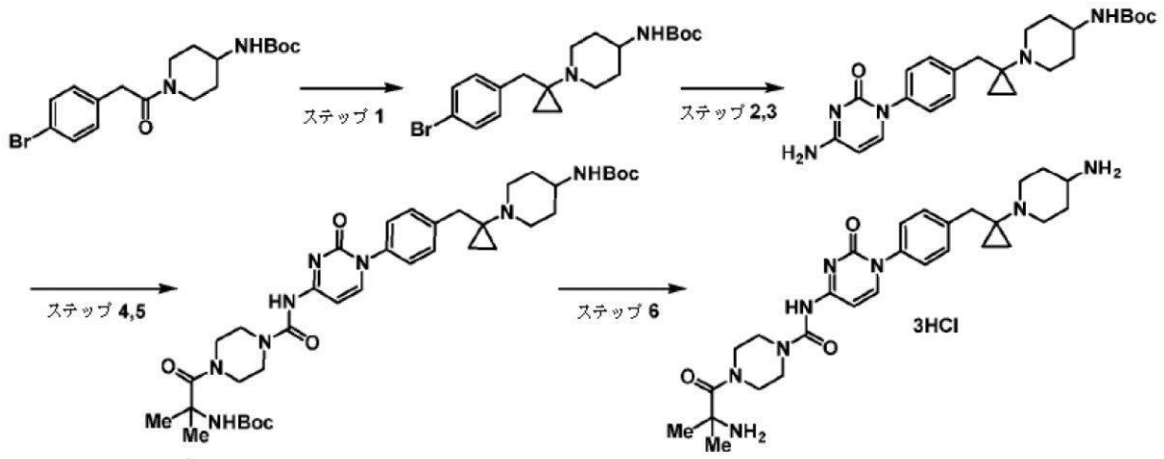
【化５７３】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（１－（４－アミノピペリジン－１－イル）シクロプロピル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

スキームＣ－２７

【化５７４】



試薬：１）Ｔｉ（ｉＯＰｒ）$_4$、ＥｔＭｇＢｒ、ＴＨＦ、ｒｔ、１６時間　２）Ｂ（Ｐｉｎ）$_2$、ＫＯＡｃ、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$、ジオキサン、１１０℃、１６時間　３）Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$．Ｈ$_2$Ｏ、ＴＭＥＤＡ、ＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ（４：１）、ｒｔ、４８時間　４）ＣＤＩ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、１６時間　５）ＣＨ$_3$ＣＮ、還流、１６時間　６）ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、ｒｔ、４時間。

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（４－ブロモフェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）及びＴｉ（ｉＯＰｒ）４（０．７６ｍＬ、２．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、エチルマグネシウムブロミド溶液（３ＭのＥｔ$_2$Ｏ溶液、２．１ｍＬ、６．３０ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を室温で１６時間撹拌し、続いてロッシェル塩の溶液を加え、酢酸エチルで希釈した。この混合物を９６時間撹拌した。その有機層を分離し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濾過し、減圧下蒸発させて、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（１－（４－ブロモベンジル）シクロプロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメートを黄色粘着性固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０８７９】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（１－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）シクロプロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。火力乾燥圧力フラスコ内のｔｅｒｔ－ブチル（１－（１－（４－ブロモベンジル）シクロプロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（０．１５ｇ、１．５ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１３ｍｇ、．０２ｍｍｏｌ）を加え、その反応混合物を窒素でパージした。この圧力フラスコを密封し、１１０℃で１６時間撹拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。その濾液を濃縮し、標題化合物を褐色粘着性固体として得た。

【０８８０】

ステップ３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）シクロプロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。シトシン（０．０６ｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（１－（１－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）シクロプロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２３ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を含む４：１ＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ混合物（１０ｍｌ）の懸濁液を、室温にて大気中、撹拌した。３０分後、ＴＭＥＤＡ（０．０９ｍｌ、０．６ｍｍｏｌ）及びＣｕ（ＯＡｃ）$_2$・Ｈ$_2$Ｏ（０．１０ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。この反応物を、室温にて大気中、４８時間撹拌した。このＭｅＯＨを減圧蒸発させ、その残渣をＥｔＯＨで結晶化して、標題化合物を得た。

【０８８１】

ステップ４．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）シクロプロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（１－（４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）シクロプロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．０５ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の撹拌ジクロロメタン（１２ｍＬ）懸濁液に、ＣＤＩ（２４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を室温で１６時間撹拌した。その溶媒を減圧下蒸発させ、得られた固体をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【０８８２】

ステップ５．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）シクロプロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（１－（４－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）シクロプロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（３７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をアセトニトリルに懸濁し、１６時間還流した。溶媒を蒸発させ、その残渣を酢酸エチル（１２ｍＬ）で希釈し、抽出した（３ｘ８ｍＬ）。その有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、標題化合物を得た。

【０８８３】

ステップ６．４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（１－（４－アミノピペリジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（１－（１－（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ベンジル）シクロプロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を、ＨＣｌのメタノール溶液に溶解し、４時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、その残渣を、ＨＰＬＣを使用して精製した。所望の画分の回収及び蒸発、ＨＣｌのメタノール溶液の添加及び除去により、標題化合物を褐色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，D_2O）δ ７．９５（ｄ，１Ｈ），７．４４（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．４１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），６．７８（ｄ，１Ｈ），３．８０－３．６３（ｍ，９Ｈ），３．６８－３．４３（ｍ，４Ｈ），３．３２（ｓ，２Ｈ），２．３２（ｄ，２Ｈ），１．９９－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｓ，６Ｈ），１．１３（ｂｒ ｓ，２Ｈ），０．８６（ｂｒ ｓ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５３７．３６．

【０８８４】

生物学的実施例

標準的な微生物学的作用：

認定を受けたＢＳＬ－２実験室を試験に使用した。化合物を、Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＣＬＳＩ）によってＭ２６－Ａガイドラインで規定された、微量液体希釈最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）及び最小殺菌濃度（ＭＢＣ）アッセイを使用して、Ｓ．ａｕｒｅｕｓ（Ｓａ）、Ｅ．ｃｏｌｉ（Ｅｃ）、Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ（Ｋｐ）、Ａ．ｂａｕｍａｎｎｉｉ（Ａｂ）、Ｅ．ｆａｅｃａｌｉｓ（Ｅｆ）及びＰ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ（Ｐａ）に対して評価した。

【０８８５】

Ｅ．ｃｏｌｉ Ｓ３０抽出物：細菌タンパク質合成の阻害は、Ｅ．ｃｏｌｉ Ｓ３０ Ｅｘｔｒａｃｔ Ｓｙｓｔｅｍ ｆｏｒ Ｃｉｒｃｕｌａｒ ＤＮＡ（Ｐｒｏｍｅｇａカタログ番号Ｌ－２０１０）及びルシフェラーゼアッセイ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａカタログ番号Ｅ１５００）を使用し、公表されているプロトコルをわずかに変更して測定した。Ｆｙｆ

e，C．，Sutcliffe，J．A．and Grossman，T．H．（２０１２）“Development and characterization of a Pseudomonas aeruginosa in vitro coupled transcription－translation assay system for evaluation of translation inhibitors”J．Microbiol．Methods ９０（３），２５６－２６１．

【０８８６】

化合物を、０．５ｍＬの微小遠心管で、最高濃度から５０μＬを、水５０μＬに対して混合及び移動し、この２倍希釈の５０μＬを、水５０μＬに対して混合及び移動することによって連続希釈した。所望のスクリーニング濃度の１０倍で化合物を連続希釈した合計８本の管が存在するようにこの混合及び移動を繰り返した。これらを、最終的にＳ３０ルシフェラーゼ合成混合物の添加によって１倍に希釈する。化合物の連続希釈液（２μＬ）を、黒色丸底９６ウェルプレートのウェルに加えた。水（２μＬ）を、「阻害剤なし」の対照として、４ウェル／プレートで使用した。バックグラウンド発光用に、ＤＮＡなしの対照反応混合物（２０μＬ、以下参照）を対照として、４ウェル／プレートで使用した。Ｓ３０ルシフェラーゼ合成混合物（１８μＬ、以下参照）を、化合物または水混合物とともにウェルに加え、３７℃で１時間インキュベートした。反応を、４℃の冷蔵庫に５分間移すことにより停止し、その後、２５μＬのルシフェラーゼ活性ミックスを加えた。発光は、ＢｉｏＴｅｋ Ｓｙｎｅｒｇｙ ＨＴＸプレートリーダーを使用して測定した。阻害％は、阻害剤なしの対照に対して求めた。

Ｓ３０ルシフェラーゼ合成混合物：

４４５μＬのＳ３０抽出物、環状

７１２μＬのＳ３０プレミックス アミノ酸を含まない

４．４５μＬのｐＢＥＳＴｌｕｃ（商標）ＤＮＡ（１μｇ／μＬ）

７８μＬの完全アミノ酸混合物

２６７μＬの水

ＤＮＡなしの対照：

２０μＬのＳ３０抽出物、環状

３２μＬのＳ３０プレミックス アミノ酸を含まない

７μＬの完全アミノ酸混合物

２１μＬの水

【０８８７】

ウサギ網状赤血球抽出液

真核生物のタンパク質合成の阻害は、Ｐｒｏｍｅｇａ製Ｒａｂｂｉｔ Ｒｅｔｉｃｕｌｏｃｙｔｅ Ｌｙｓａｔｅ Ｓｙｓｔｅｍ，Ｎｕｃｌｅａｓｅ－Ｔｒｅａｔｅｄ（カタログ番号Ｌ－４９６０）を使用し、製造元のプロトコルにわずかな変更を加えて測定した。化合物を、０．５ｍＬの微小遠心管で、最高濃度から５０μＬを、水５０μＬに対して混合及び移動し、この２倍希釈の５０μＬを、水５０μＬに対して混合及び移動することによって連続希釈した。所望のスクリーニング濃度の１０倍で化合物を連続希釈した合計８本の管が存在するようにこの混合及び移動を繰り返した。これらを、最終的にウサギ網状赤血球ルシフェラーゼ合成混合物の添加によって１倍に希釈する。化合物の連続希釈液（２．５μＬ）を、黒色丸底９６ウェルプレートのウェルに加えた。水（２．５μＬ）を、「阻害剤なし」の対照として、４ウェル／プレートで使用した。バックグラウンド発光用に、ＲＮＡなしの対照反応混合物（２μＬ、以下参照）を対照として、４ウェル／プレートで使用した。ウサギ網状赤血球ルシフェラーゼ合成混合物（２２．５μＬ、以下参照）を、化合物または水混合物とともにウェルに加え、３０℃で９０分間インキュベートした。ルシフェラーゼアッセイ試薬（２５μＬ）を加え、発光をＢｉｏＴｅｋ Ｓｙｎｅｒｇｙ ＨＴＸプレートリーダーを使用して測定した。阻害％は、阻害剤なしの対照に対して求めた。

ウサギ網状赤血球ルシフェラーゼ合成混合物：

１，０００μＬのウサギ網状赤血球抽出液
５．７μＬのルシフェラーゼ対照ＲＮＡ（１μｇ／μＬ）
２６μＬの完全アミノ酸混合物
３９５μＬの水
ＲＮＡなしの対照
７０μＬのウサギ網状赤血球抽出液
２μＬの完全アミノ酸混合物
２８μＬの水
【０８８８】
最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）
ＭＩＣは、Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ａｎｄ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＣＬＳＩ）の微量液体希釈法をわずかに変更して使用して測定した。Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（２０１２）．“Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ ｄｉｌｕｔｉｏｎ ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ ｓｕｓｃｅｐｔｉｂｉｌｉｔｙ ｔｅｓｔｓ ｆｏｒ ｂａｃｔｅｒｉａ ｔｈａｔ ｇｒｏｗ ａｅｒｏｂｉｃａｌｌｙ；ａｐｐｒｏｖｅｄ ｓｔａｎｄａｒｄ，９ｔｈ ｅｄ．Ｍ０７－Ａ９．Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｗａｙｎｅ，ＰＡ．”化合物の連続２倍希釈液は、滅菌透明丸底９６ウェルプレートに調製する。
【０８８９】
微量希釈トレイを調製するため、抗菌剤の２倍希釈液を増殖培地：Ｃａｔｉｏｎ－Ａｄｊｕｓｔｅｄ Ｍｕｅｌｌｅｒ－Ｈｉｎｔｏｎ Ｂｒｏｔｈ（ＣＡＭＨＢ）、または重炭酸ナトリウムを添加したＣＡＭＨＢ（１．０Ｍの原液から調製した最終濃度６．２５または２５ｍＭ）もしくは熱不活性化ヒト血清（Ｆｉｓｈｅｒカタログ番号ＢＰ２６５７１００）０～５０％を添加したＣＡＭＨＢで、Ａ列に試験する最高濃度（例えば、６４μｇ／ｍＬ）の２００μＬを加え、Ａ列から１００μＬをＢ列の増殖培地１００μＬに混合及び移動し、その後、９６ウェルプレートのＨ列まで、この混合及び移動を繰り返すことによって調製し、残った余剰の１００μＬを廃棄する。ＣＬＳＩのプロトコルに対するこのわずかな変更により、８回のみの化合物希釈にもかかわらず、３つの化合物に対して、１枚のプレートで３連でのＭＩＣの評価が可能になる（ＣＬＳＩのプロトコルでは、１０回の希釈で２つの化合物が３連で可能である）。評価する細菌ごとに、０．５のマクファーランド懸濁液（１×１０^{8}ＣＦＵ／ｍＬ）の１：１０希釈液５μＬを加えることにより、細菌懸濁液を添加し、最終濃度５×１０^{4}ＣＦＵ／ウェルにする。細菌懸濁液は、ＣＬＳＩによって記述された増殖方法を使用して調製した。滅菌ループを使用して、十分に分離されたコロニー（寒天プレートから３～５個）を選択し、これを用いて４ｍＬのＣＡＭＨＢを含む管に接種した。これらの培養物を、Ａ６００ｎｍを測定することで求められる０．５のマクファーランド標準液の濁度に到達またはこれを超えるまで、３５±２℃でインキュベートする（通常、２～６時間）。増殖が０．５のマクファーランド標準液を超えた場合、濁度を０．５のマクファーランド標準液と同等になるように培養液で調整する。
【０８９０】
化合物のデータを表１６に示す。１μＭ以上（阻害％は１μＭで≦５０％）のＩＣ５０値（μＭ）を「＋」で示す。０．５μＭ以上１μＭ未満のＩＣ５０値（阻害％は１μＭで＞５０％及び≦９０％）を「＋＋」で示す。０．５μＭ未満のＩＣ５０値（阻害％は１μＭで＞９０％）を「＋＋＋」で示す。３２μｇ／ｍＬ以上のＭＩＣ値（μｇ／ｍＬ）を「＋」で示す。８μｇ／ｍＬ以上３２μｇ／ｍＬ未満のＭＩＣ値（μｇ／ｍＬ）を「＋＋」で示す。８μｇ／ｍＬ未満のＭＩＣ値（μｇ／ｍＬ）を「＋＋＋」で示す。「ＮＡ」は、該当なしを意味する。
表１６．式Ｉの化合物またはその医薬的に許容される塩の生物活性

【表１６－１】

番号	Ｓａ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅ．ｃｏｌｉ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（１７０５）＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（０６０）＋重炭酸塩ＭＩＣ	ＰａＭＩＣ＋重炭酸塩	Ａｂ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅｆ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｓ３０ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）	ウサギ網状赤血球ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）
１	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
２	ＮＡ	＋＋	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
３	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ
４	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ
５	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
６	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
７	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ
８	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
９	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ
１０	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
１１	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
１２	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	＋＋	＋
１３	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
１４	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
１５	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
１６	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
１７	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
１８	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	ＮＡ	＋	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２３	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋
２４	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
２５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
２６	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
２７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２８	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２９	＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋
３０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３２	＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋

【表１６－２】

番号	Ｓａ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅ．ｃｏｌｉ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（１７０５）＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（０６０）＋重炭酸塩ＭＩＣ	ＰａＭＩＣ＋重炭酸塩	Ａｂ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅｆ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｓ３０ ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）	ウサギ網状赤血球ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）
３３	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
３４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋	＋
３６	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
３７	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
３８	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
３９	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
４０	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
４１	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	ＮＡ	＋	＋＋	＋＋＋	＋
４２	ＮＡ	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
４３	ＮＡ	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
４４	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	ＮＡ	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
４５	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	ＮＡ	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
４６	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
４７	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
４８	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
４９	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	＋	＋
５０	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
５１	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
５２	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
５３	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
５４	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
５５	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
５６	ＮＡ	＋＋＋	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
５７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
５８	ＮＡ	＋＋	＋	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	＋＋＋	＋
５９	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	＋	＋
６０	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋
６１	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
６２	＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
６３	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
６４	ＮＡ	＋	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
６５	ＮＡ	＋＋＋	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
６６	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
６７	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋

【表１６－３】

番号	Ｓａ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅ．ｃｏｌｉ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（１７０５）＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（０６０）＋重炭酸塩ＭＩＣ	ＰａＭＩＣ＋重炭酸塩	Ａｂ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅｆ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｓ３０ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）	ウサギ網状赤血球ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）
６８	＋	＋＋＋	＋	ＮＡ	＋	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
６９	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
７０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
７１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
７２	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
７３	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋
７４	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	＋
７５	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋
７６	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋
７７	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
７８	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
７９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
８０	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
８１	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
８２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
８３	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
８４	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
８５	＋	＋＋＋	＋	ＮＡ	＋	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
８６	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
８７	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
８８	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
８９	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ	＋	＋	＋＋＋	＋
９０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
９１	ＮＡ	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
９２	ＮＡ	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ
９３	ＮＡ	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ
９４	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
９５	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
９６	＋＋＋	＋＋＋	＋	ＮＡ	＋	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
９７	ＮＡ	＋＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
９８	＋＋＋	＋＋＋	＋	ＮＡ	＋	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
９９	ＮＡ	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
１００	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
１０１	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
１０２	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋

【表１６－４】

番号	Ｓａ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅ．ｃｏｌｉ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（１７０５）＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（０６０）＋重炭酸塩ＭＩＣ	ＰａＭＩＣ＋重炭酸塩	Ａｂ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅｆ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｓ３０ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）	ウサギ網状赤血球ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）
１０３	ＮＡ	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ	＋	＋
１０４	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
１０５	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋＋＋
１０６	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
１０７	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
１０８	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
１０９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	ＮＡ	＋	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
１１０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１１１	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
１１２	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
１１３	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
１１４	＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
１１５	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１１６	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１１７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１１８	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１１９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１２０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１２１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１２２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１２３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
１２４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１２５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１２６	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
１２７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１２８	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１２９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１３０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１３１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１３２	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
１３３	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ	＋	＋	＋＋＋	＋
１３４	ＮＡ	＋＋＋	ＮＡ	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１３５	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
１３６	＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１３７	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋

【表１６－５】

番号	Ｓａ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅ．ｃｏｌｉ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（１７０５）＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（０６０）＋重炭酸塩ＭＩＣ	ＰａＭＩＣ＋重炭酸塩	Ａｂ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅｆ＋重炭酸塩ＭＩＣ	ＳＡＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）	ウサギ網状赤血球ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）
１３８	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
１３９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１４０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１４１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１４２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１４３	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
１４４	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
１４５	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
１４６	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
１４７	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
１４８	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
１４９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１５０	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
１５１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１５２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋
１５３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋
１５４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１５５	＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋
１５６	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１５７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１５８	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１５９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１６０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１６１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１６２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１６３	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
１６４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１６５	＋	＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋
１６６	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
１６７	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋	＋
１６８	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	ＮＡ	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１６９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１７０	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋
１７１	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
１７２	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋

【表１６－６】

番号	Ｓａ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅ．ｃｏｌｉ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（１７０５）＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（０６０）＋重炭酸塩ＭＩＣ	ＰａＭＩＣ＋重炭酸塩	Ａｂ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅｆ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｓ３０ ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）	ウサギ網状赤血球ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）
１７３	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１７４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１７５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１７６	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１７７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋
１７８	＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋
１７９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１８０	＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
１８１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１８２	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
１８３	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
１８４	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１８５	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１８６	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１８７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１８８	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１９０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１９１	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋	＋
１９２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋	＋
１９３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１９４	＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
１９５	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
１９６	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
１９７	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ
１９８	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１９９	＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
２００	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
２０１	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
２０４	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
２０５	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
２０６	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
２０７	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
２０８	ＮＡ	＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ
２０９	＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
２１０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋

【表１６－７】

番号	Ｓａ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅ．ｃｏｌｉ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（１７０５）＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（０６０）＋重炭酸塩ＭＩＣ	ＰａＭＩＣ＋重炭酸塩	Ａｂ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅｆ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｓ３０ ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）	ウサギ網状赤血球ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）
２１１	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋	＋
２１２	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋	＋
２１３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２１４	ＮＡ	＋＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	ＮＡ
２１５	ＮＡ	＋＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	ＮＡ
２１６	ＮＡ	＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ
２１７	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ
２１８	ＮＡ	＋＋＋	＋＋＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２１９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋	＋
２２０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋	＋＋＋	＋
２２１	ＮＡ	＋＋＋	＋＋＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２２２	ＮＡ	＋＋＋	＋＋＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２２３	ＮＡ	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋	＋
２２４	ＮＡ	＋＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２２５	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
２２６	ＮＡ	＋＋＋	＋＋＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２２７	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
２３０	ＮＡ	＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
２３１	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
２３３	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
２３４	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
２３５	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
２３６	ＮＡ	＋＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
２３７	ＮＡ	＋＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
２３８	ＮＡ	＋＋＋	＋＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
２３９	ＮＡ	＋＋＋	＋＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２４０	ＮＡ	＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
２４１	ＮＡ	＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２４２	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
２４３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
２４４	ＮＡ	＋＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
２４５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２４６	ＮＡ	＋＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
２４７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２４８	ＮＡ	＋＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋

【表１６－８】

番号	Ｓａ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅ．ｃｏｌｉ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（１７０５）＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（０６０）＋重炭酸塩ＭＩＣ	ＰａＭＩＣ＋重炭酸塩	Ａｂ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅｆ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｓ３０ ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害%）	ウサギ網状赤血球ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害%）
２４９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
２５０	ＮＡ	＋＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２５１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２５２	ＮＡ	＋＋＋	＋＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２５３	ＮＡ	＋＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２５４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋
２５５	ＮＡ	＋＋＋	＋＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２６７	ＮＡ	＋＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
２６８	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
２６９	＋	＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋
２７０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２７１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２７２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２７３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２７４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２７５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２７６	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋	＋
２７７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２７８	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２７９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋	＋
２８０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋	＋
２８１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２８２	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋
２８３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２８４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２８５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２８６	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２８７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２８８	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２８９	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
２９０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋
２９１	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋	＋	＋
２９２	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
２９３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２９４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋

【表１６－９】

番号	Ｓａ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅ．ｃｏｌｉ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（１７０５）＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（０６０）＋重炭酸塩ＭＩＣ	ＰａＭＩＣ＋重炭酸塩	Ａｂ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅｆ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｓ３０ ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害%）	ウサギ網状赤血球ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害%）
２９５	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
２９６	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２９７	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋	＋
２９８	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
２９９	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋	＋
３００	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
３０１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋
３０２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３０３	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
３０４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３０５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３０６	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
３０７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３０８	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
３０９	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
３１０	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
３１１	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３１２	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
３１３	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
３１４	＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
３１５	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
３１６	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３１７	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３１８	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３１９	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
３２０	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３２１	＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３２２	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
３２３	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３２４	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３２５	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３２６	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３２７	＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３２８	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３２９	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋

【表１６－１０】

番号	Ｓａ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅ．ｃｏｌｉ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（１７０５）＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（０６０）＋重炭酸塩ＭＩＣ	ＰａＭＩＣ＋重炭酸塩	Ａｂ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅｆ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｓ３０ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）	ウサギ網状赤血球ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）
３３０	＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３３１	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３３２	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３３３	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３３４	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３３５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３３６	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
３３７	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３３８	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３３９	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３４０	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
３４１	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
３４２	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３４３	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
３４４	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
３４５	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
３４６	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
３４７	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
３４８	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３４９	＋＋	＋＋＋	＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋＋
３５０	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
３５１	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
３５２	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３５３	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３５４	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３５５	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３５６	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
３５７	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３５８	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋	＋
３５９	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
３６０	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
３６１	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
３６２	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
３６３	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
３６４	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋

【表１６－１１】

番号	Ｓａ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅ．ｃｏｌｉ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（１７０５）＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｋｐ（０６０）＋重炭酸塩ＭＩＣ	ＰａＭＩＣ＋重炭酸塩	Ａｂ＋重炭酸塩ＭＩＣ	Ｅｆ＋重炭酸塩ＭＩＣ	ＳＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）	ウサギ赤血球ＩＣ$_{50}$（μＭ／阻害％）
３６５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３６６	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	ＮＡ
３６７	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
３６８	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
３６９	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
３７０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３７１	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３７２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋
３７３	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋	＋
３７４	＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３７６	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３７６	＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３７７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
３７８	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３７９	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
３８０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３８１	ＮＡ	＋＋＋	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋＋	＋
３８２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３８３	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/013733

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/04 C07D403/04 C07D403/10 C07D403/14 C07D405/14
C07D413/14 C07D451/04 C07D471/08 C07D471/10 C07D487/10
C07D239/47 A61P31/04 A61K31/506
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2018/065966 A1 (BHATTACHARJEE ASHOKE [US] ET AL) 8 March 2018 (2018-03-08) Abstract; claims; page 149, intermediate 17a.	1-59
A	US 2013/090326 A1 (DUFFY ERIN M [US] ET AL) 11 April 2013 (2013-04-11) cited in the application Abstract; claims; examples.	1-59

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 April 2020	21/04/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Weisbrod, Thomas

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/013733

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YAMADA ET AL.: "Synthesis of Novel Iso-4'-thionucleosides Using the Mitsunobu Reaction", J. ORG. CHEM., vol. 63, no. 20, 1 October 1998 (1998-10-01), pages 6891-6899, XP055683329, US ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo980667s Page 6895, scheme 6 and figure 3: compound 32.	1-59

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/013733

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2018065966 A1	08-03-2018	AU 2016228584 A1	05-10-2017
		BR 112017019349 A2	05-06-2018
		CA 2979342 A1	15-09-2016
		CN 107922418 A	17-04-2018
		EA 201792006 A1	30-04-2018
		EP 3268370 A1	17-01-2018
		JP 2018507881 A	22-03-2018
		KR 20180015114 A	12-02-2018
		PH 12017501646 A1	12-03-2018
		SG 11201707346R A	30-10-2017
		US 2018065966 A1	08-03-2018
		WO 2016145417 A1	15-09-2016
US 2013090326 A1	11-04-2013	AU 2010306650 A1	03-05-2012
		AU 2016231568 A1	20-10-2016
		AU 2018202065 A1	19-04-2018
		CA 2777741 A1	21-04-2011
		CN 102725274 A	10-10-2012
		EA 201270567 A1	28-12-2012
		EP 2488502 A2	22-08-2012
		JP 2013508299 A	07-03-2013
		KR 20180069098 A	22-06-2018
		MX 339000 B	09-05-2016
		MX 358697 B	31-08-2018
		NZ 599290 A	31-10-2014
		US 2013090326 A1	11-04-2013
		US 2016031828 A1	04-02-2016
		US 2018334439 A1	22-11-2018
		WO 2011047323 A2	21-04-2011

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 401/14 (2006.01)	C07D	401/14	
C07D 403/14 (2006.01)	C07D	403/14	
C07D 487/04 (2006.01)	C07D	487/04	１３７
C07D 498/08 (2006.01)	C07D	498/08	
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	１１３
C07D 471/08 (2006.01)	C07D	471/08	
C07D 413/14 (2006.01)	C07D	413/14	
C07D 413/12 (2006.01)	C07D	487/04	１４７
C07D 471/10 (2006.01)	C07D	413/12	
C07D 401/12 (2006.01)	C07D	471/10	１０１
A61P 31/04 (2006.01)	C07D	401/12	
A61K 31/513(2006.01)	A61P	31/04	
A61K 31/5377(2006.01)	A61K	31/513	
A61K 31/55 (2006.01)	A61K	31/5377	
A61K 31/551(2006.01)	A61K	31/55	
A61K 31/5386(2006.01)	A61K	31/551	
A61K 31/519(2006.01)	A61K	31/5386	
	A61K	31/519	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＢＲＩＪ
２．ＰＬＵＲＯＮＩＣ
３．Ｖｅｅｇｕｍ
４．Ｍｙｒｊ
５．Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ

(74)代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
(74)代理人 100181641
弁理士 石川 大輔
(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 ルーパー， ライアン イー．
アメリカ合衆国 ユタ ８４１０３， ソルト レーク シティ， イースト １８ティーエイチ アベニュー ８９６
(72)発明者 セバハー， ポール
アメリカ合衆国 ユタ ８４０９４， サンディ， ヘイリー サークル ８３８３
(72)発明者 レディ， ハリプラサダ アール． カンナ
アメリカ合衆国 ユタ ８４１０８－３５１２， ソルト レーク シティ， ユニバーシティ ビレッジ １３１８
(72)発明者 ハウセナー， トラヴィス ジェイ．
アメリカ合衆国 ユタ ８４１０６， ソルト レーク シティ， サウス ９００ イースト ３５３２
(72)発明者 テスタ， チャールズ エー．
アメリカ合衆国 ユタ ８４０５４， ノース ソルト レーク， エス． パークビュー ドライブ ３７７
(72)発明者 トレスコ， ベンアイザック シー．

アメリカ合衆国 ユタ ８４１０９， ソルト レーク シティ， ヤーモ アベニュー ２５３７
(72)発明者 グラント， セス
アメリカ合衆国 ユタ ８４０８８， ウエスト ジョーダン， ウエスト ９２４０ サウス ３０５１
(72)発明者 ナポリターノ， カルメラ
イタリア国 ３７１３５ ベローナ， ヴィア アー． フレミング， ４
(72)発明者 サッバティーニ， ファビオ マリア
イタリア国 ３７１３５ ベローナ， ヴィア アー． フレミング， ４

Ｆターム（参考） 4C050 AA01 AA03 BB04 BB08 CC04 CC08 EE02 EE03 FF03 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 AA05 BB06 BB08 BB09 CC29 CC34 CC36 CC52 CC54 DD02 DD03 DD08 DD10 DD19 DD29 EE01
4C065 AA04 AA09 AA16 BB01 BB09 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK01 KK09 LL01 PP03 PP08 PP13 PP14 QQ04
4C072 AA03 BB02 CC02 CC11 DD10 EE07 FF08 GG09 HH07 JJ03 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC42 BC50 BC54 BC73 CB02 CB03 CB09 CB22 GA07 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZB35