(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7502425号
(P7502425)

(45)発行日　令和6年6月18日(2024.6.18)

(24)登録日　令和6年6月10日(2024.6.10)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　47/54　(2017.01)	Ａ６１Ｋ	47/54	
Ａ６１Ｋ　47/66　(2017.01)	Ａ６１Ｋ	47/66	
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ｃ０７Ｄ　417/14　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	417/14	

ＦＩ

ＣＳＰ

請求項の数　12　（全1513頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-520255(P2022-520255)
(86)(22)出願日　令和2年10月1日(2020.10.1)
(65)公表番号　特表2022-550437(P2022-550437A)
(43)公表日　令和4年12月1日(2022.12.1)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/053815
(87)国際公開番号　WO2021/067606
(87)国際公開日　令和3年4月8日(2021.4.8)
審査請求日　令和4年5月31日(2022.5.31)
(31)優先権主張番号　16/590,329
(32)優先日　令和1年10月1日(2019.10.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　517423442
アルヴィナス・オペレーションズ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国・コネチカット・０６５１１・ニュー・ヘヴン・サイエンス・パーク・５

(73)特許権者　509012625
ジェネンテック， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ １

(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦

(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＢＲＭ標的化化合物および関連使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

化学構造：

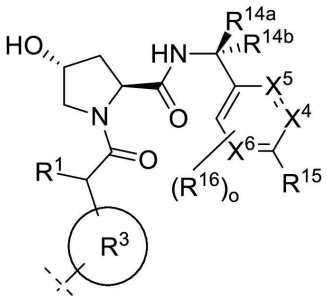
ＰＴＭ－Ｌ－ＵＬＭ

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

前記ＵＬＭが、

【化１】

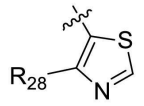


であり、

式中、

R^1が、C_{1-3}アルキルであり；

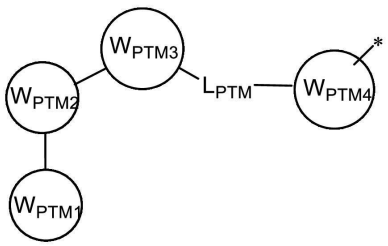
R^{14a}が、C_{1-3}アルキルであり；
R^{14b}が、HまたはC_{1-3}アルキルであり；
R^{15}が、
【化２】



であり；
R^{28}が、C_{1-3}アルキルであり；
R^{3}が、イソキサゾリルであり；
oが、０、１または２であり；
R^{16}が、H、C_{1-4}アルキル、フルオロ、クロロ、ＣＮ、またはC_{1-4}アルコキシであり；
X^{4}、X^{5}、およびX^{6}の各々が、ＣＨであり；
【化３】



が、前記ＵＬＭへの前記Ｌの結合部位を示し；
前記Ｌが、
－（A^{L}）$_{q}$－
により表される前記ＵＬＭと前記ＰＴＭを連結する化学結合部分であり、
式中、
ｑが、１、２、３、４または５であり；
各A^{L}が、独立して、CH_2、Ｏ、シクロブチル、ピペリジニルまたはピペラジニルであり；
前記ＰＴＭが、
【化４】



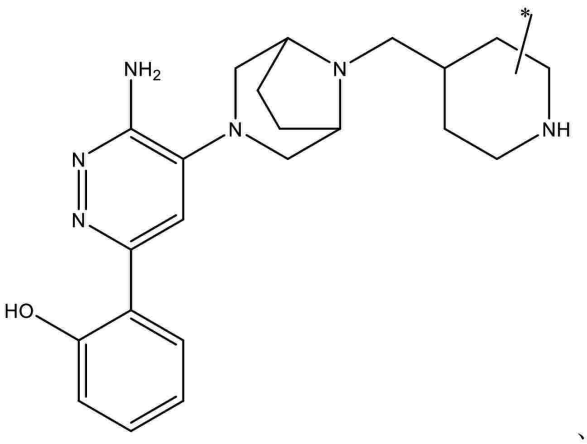
(VII),

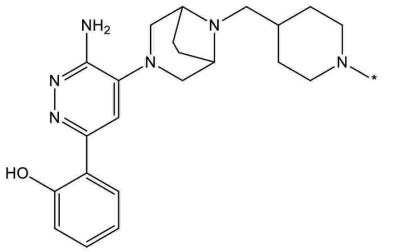
であり、
式中、
W_{PTM1}が、ヒドロキシで任意に置換されたフェニルであり、
W_{PTM2}が、アミノで置換されたピリダジニルであり、
W_{PTM3}が、ピラゾリルまたは３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタニルであり、
W_{PTM4}が、ピペリジニルであり、
L_{PTM}が、C_1－C_3アルキレンであり、
【化５】

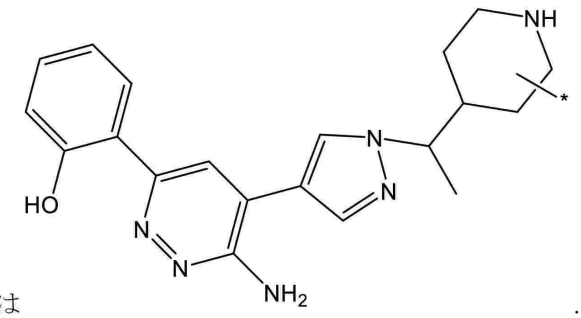


が、前記Ｌとの結合点である、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

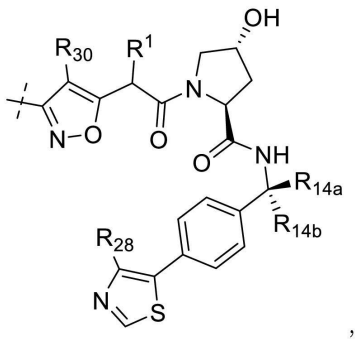
【請求項２】
前記ＰＴＭが、以下から選択される、請求項１に記載の化合物。
【化６】


、


、

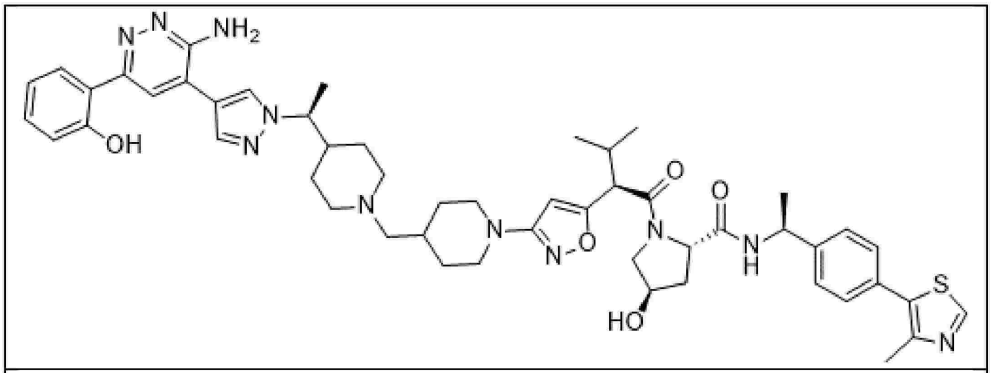

または .

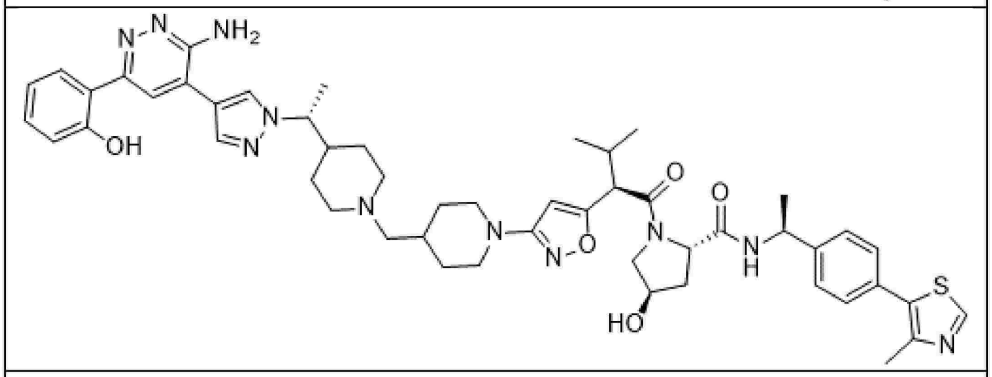
【請求項３】
ｏが、０である、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ１４ａが、Ｃ１－３アルキルであり、Ｒ１４ｂが、Ｈである、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
前記ＵＬＭが、
【化７】

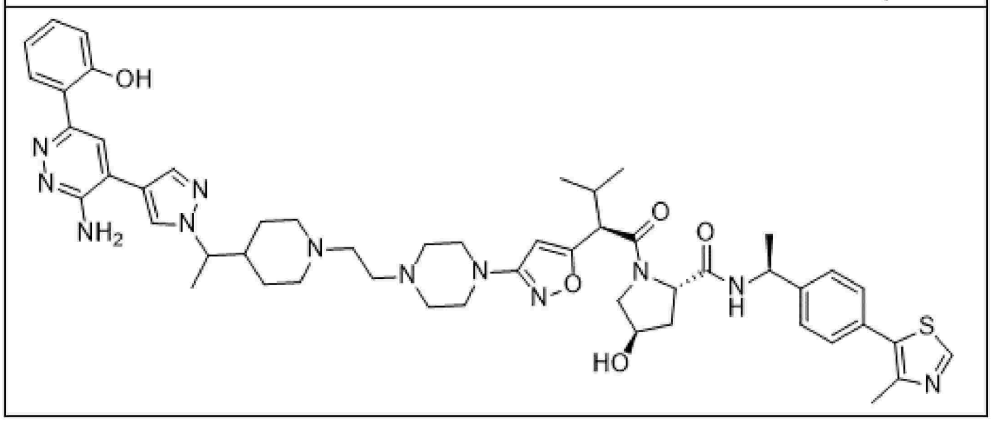

,

であり、
式中、
Ｒ３０が、Ｈであり、
Ｒ２８が、メチルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】

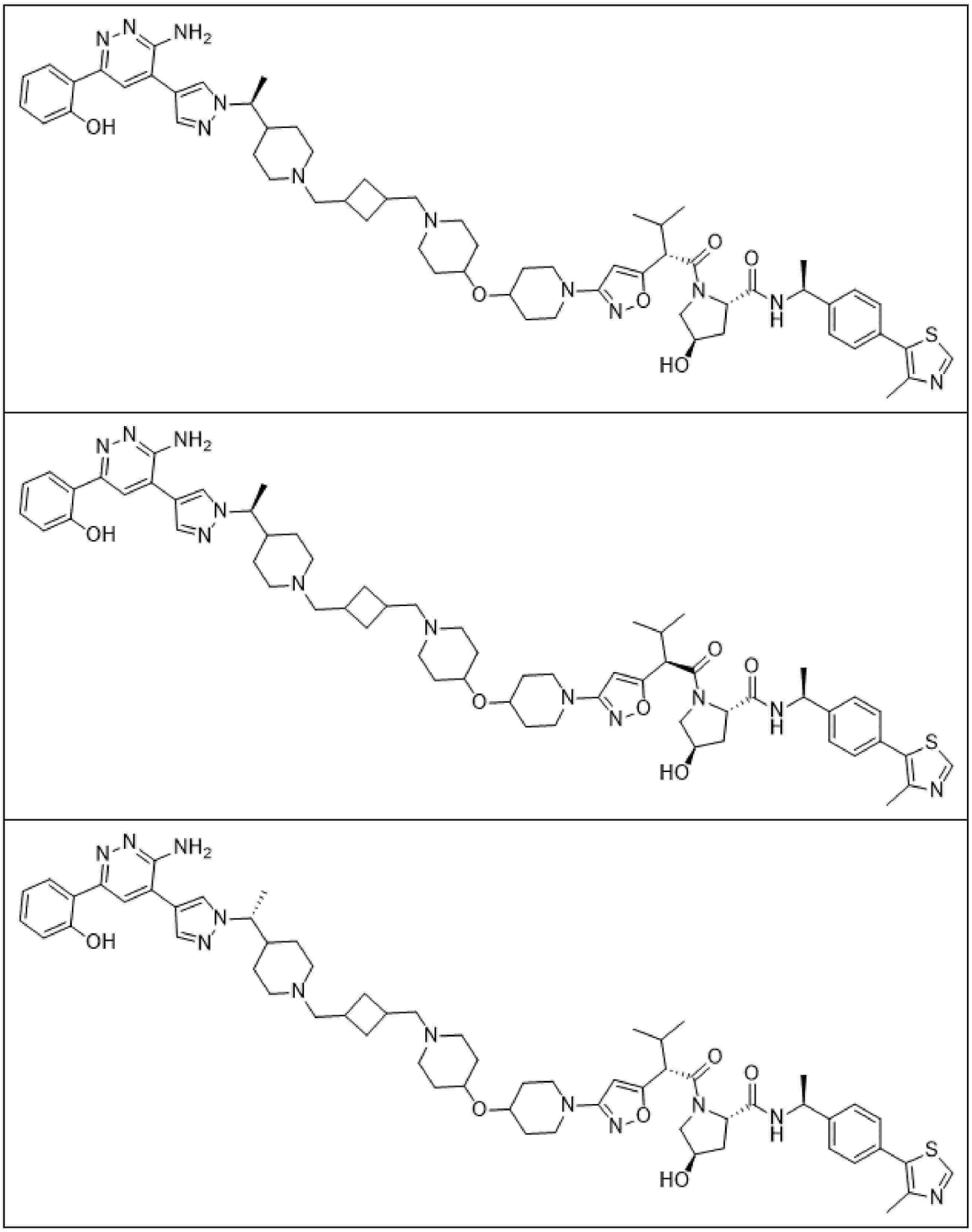
【表１】



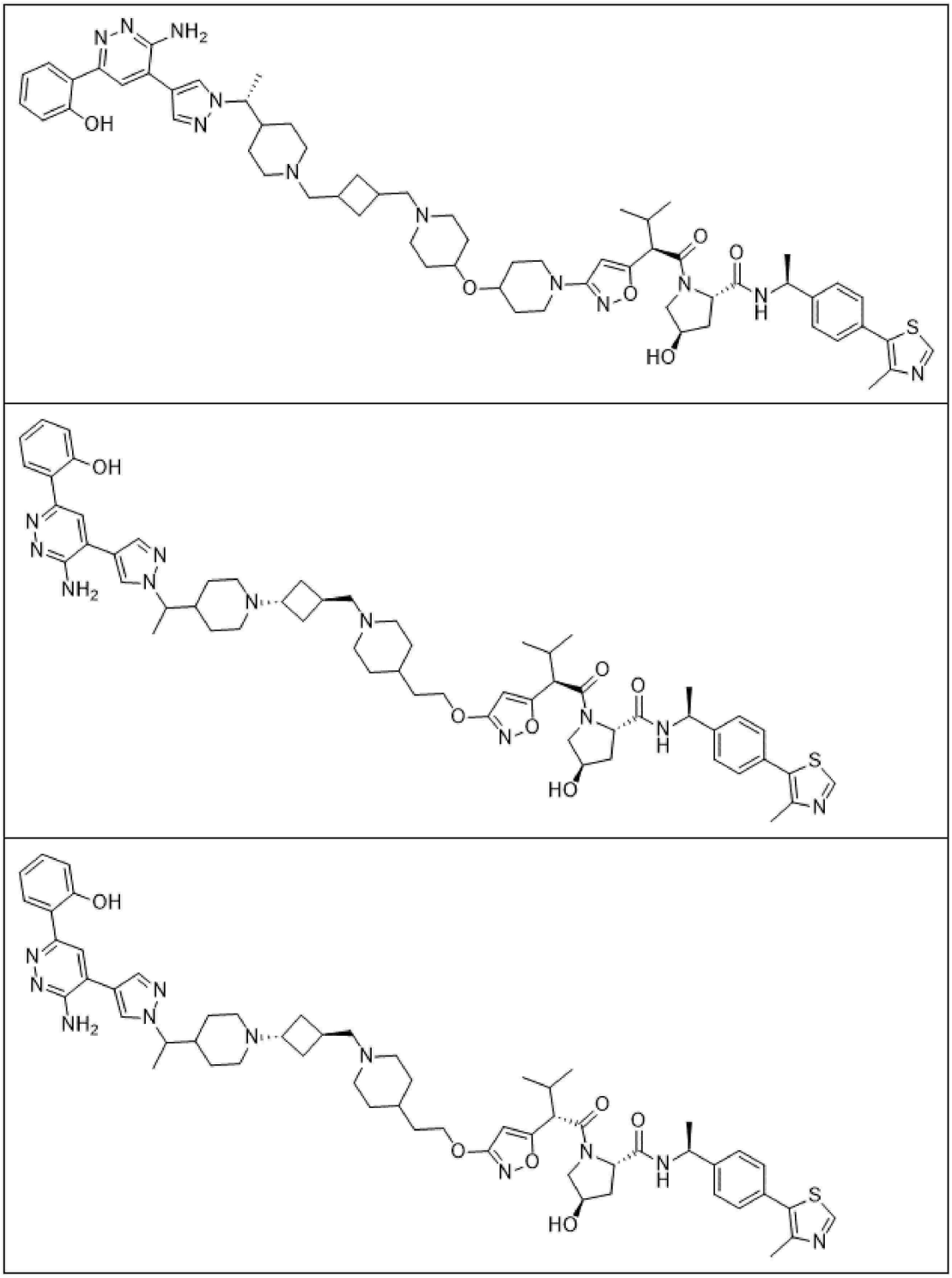




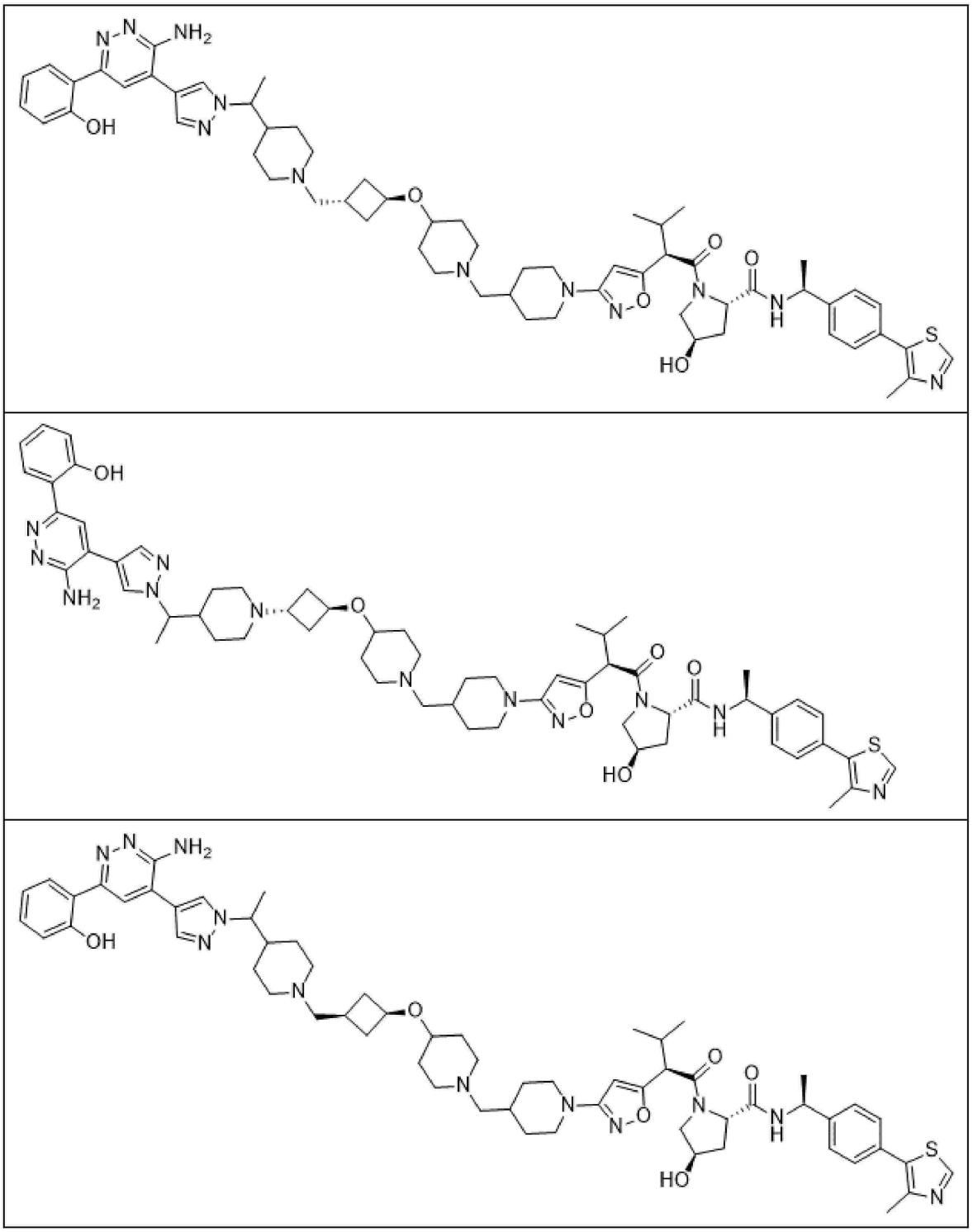
【表２】



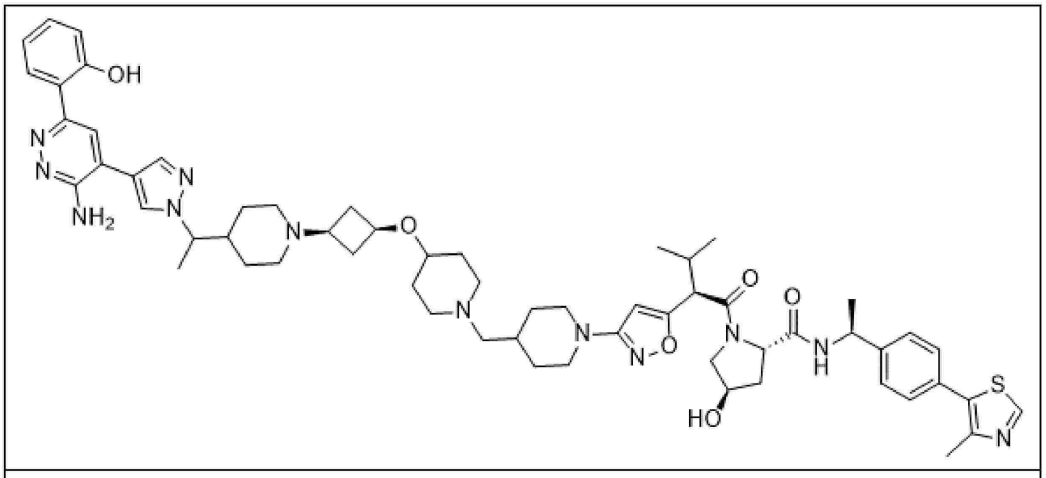
【表３】

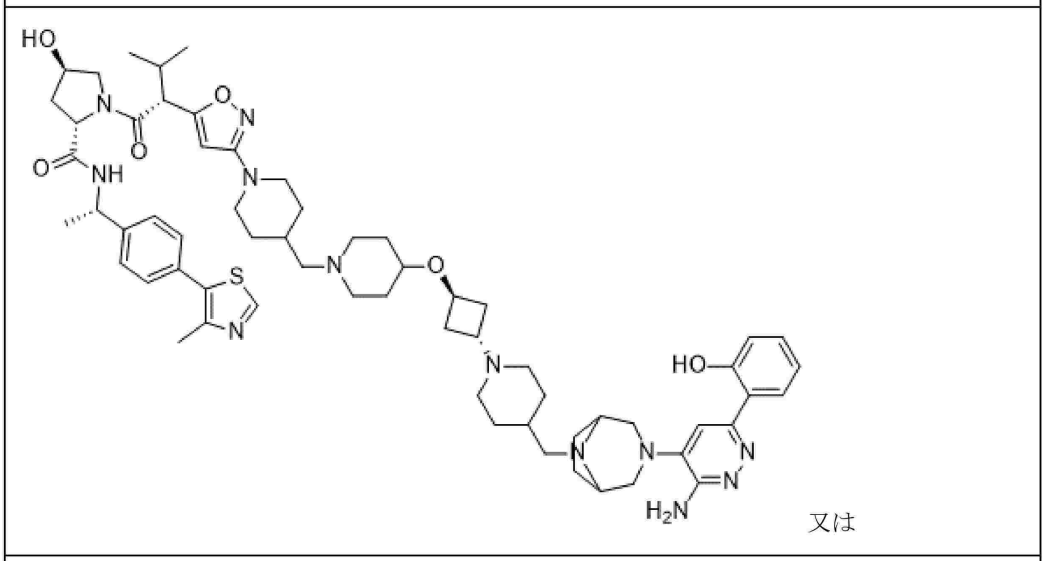


【表４】

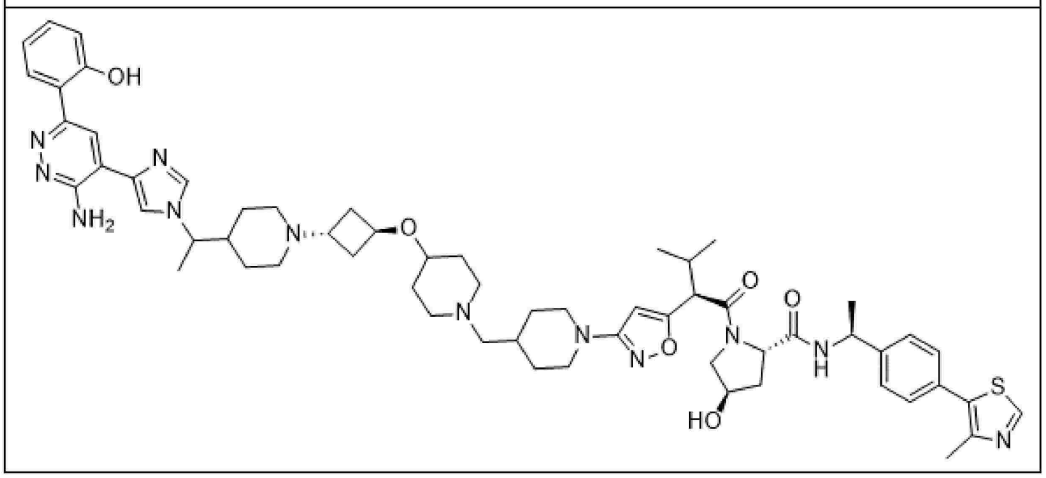


【表５】





又は



から選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７】

請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項８】

抗がん剤をさらに含む、請求項７に記載の薬学的組成物。

【請求項９】

請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、がんの治療での使用のための薬学的組成物。

【請求項１０】
前記がんが、ＳＷＩ／ＳＮＦ関連がん、またはＳＭＡＲＣＡ４変異を有するがんである、請求項９に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１１】
前記がんが、ＳＭＡＲＣＡ４欠損がん、または正常なＳＭＡＲＣＡ４発現と比較してＳＭＡＲＣＡ４の発現が減少したがんである、請求項９に記載の使用のための薬学的組成物。
【請求項１２】
前記がんが、肺がんまたは非小細胞肺がんである、請求項９に記載の使用のための薬学的組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２０年１０月１日に出願され、ＢＲＭ ＴＡＲＧＥＴＩＮＧ ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ ＡＮＤ ＡＳＳＯＣＩＡＴＥＤ ＭＥＴＨＯＤＳ ＯＦ ＵＳＥと題する米国非仮特許出願第１６／５９０３２９号（これは、２０１９年４月１日に出願され、ＢＲＭ ＴＡＲＧＥＴＩＮＧ ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ ＡＮＤ ＡＳＳＯＣＩＡＴＥＤ ＭＥＴＨＯＤＳ ＯＦ ＵＳＥと題する米国非仮出願第１６／３７２３４５号の一部継続である）に対する優先権を主張し、これは、２０１８年４月１日に出願され、ＢＲＭ ＴＡＲＧＥＴＩＮＧ ＰＲＯＴＡＣ ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ ＡＮＤ ＡＳＳＯＣＩＡＴＥＤ ＭＥＴＨＯＤＳ ＯＦ ＵＳＥと題する米国仮特許出願第６２／６５１，１８６号、および ２０１９年１月２８日に出願され、ＢＲＭ ＴＡＲＧＥＴＩＮＧ ＰＲＯＴＡＣ ＣＯＭＰＯＵＮＤＳ ＡＮＤ ＡＳＳＯＣＩＡＴＥＤ ＭＥＴＨＯＤＳ ＯＦ ＵＳＥと題する米国仮特許出願第６２／７９７，７５４号に対する優先権およびその利益を主張し、これらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本明細書は、標的タンパク質結合部分およびＥ３ユビキチンリガーゼ結合部分を含む二官能性化合物、ならびにその関連する使用方法を提供する。二官能性化合物は、標的化ユビキチン化の調節因子として、特に、本開示による二官能性化合物によって分解および／またはあるいは阻害される、スイッチ／スクロース非発酵性（ＳＷＩ／ＳＮＦ）関連、マトリックス関連、アクチン依存性調節因子のクロマチン、サブファミリーＡ、メンバー２（ＳＭＡＲＣＡ２）（すなわち、ＢＲＡＨＭＡまたはＢＲＭ）に関して有用である。
【背景技術】
【０００３】
ほとんどの低分子薬剤は、酵素または受容体に密接に、および明確に定められたポケットにおいて結合する。一方で、低分子を使用してタンパク質－タンパク質相互作用を標的とすることは、タンパク質の接触表面が大きいこと、および関与するのが浅い溝状または平坦なインターフェースであるため困難であることが良く知られている。Ｅ３ユビキチンリガーゼ（そのうちの数百がヒトにおいて公知である）は、ユビキチン化に基質特異性を与え、したがって、特定のタンパク質基質に対する特異性があるため、一般的なプロテアソームの阻害剤よりもさらに魅力的な治療標的である。Ｅ３リガーゼのリガンドの開発は、タンパク質－タンパク質の相互作用を破壊せざるを得ないという事実があるために部分的には困難であることが判明している。しかしながら、近年の開発によりこれらのリガーゼに結合する特定のリガンドがもたらされた。例えば、最初の低分子Ｅ３リガーゼ阻害剤であるナトリンの発見以来、Ｅ３リガーゼを標的とするさらなる化合物が報告されているが、未だこの分野は未開発である部分が多い。例えば、第１の小分子Ｅ３リガーゼマウス二重微小染色体２相同体（ＭＤＭ２）阻害剤であるナトリンの発見以来、追加の化合物が標的ＭＤＭ２（すなわち、ヒト二重微小染色体２またはＨＤＭ２）Ｅ３リガーゼ（Ｊ．Ｄｉ，ｅｔ ａｌ．Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ（２０１１），１１（８），９８７－９９４）を標的化することが報告されている。

【０００４】
魅力的な治療可能性のあるＥ３リガーゼの１つが、フォンヒッペル－リンドウ（ｖｏｎ Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ（ＶＨＬ））腫瘍抑制因子であり、これはＥ３リガーゼ複合体ＶＣＢの基質認識サブユニットであり、この複合体はさらにエロンギン（ｅｌｏｎｇｉｎ）ＢおよびＣ、Ｃｕｌ２ならびにＲｂｘ１からなる。ＶＨＬの一次基質は、低酸素レベルに応じて血管内皮細胞増殖因子ＶＥＧＦおよび赤血球誘発サイトカインエリスロポエチンなどの遺伝子を上方制御する転写因子である、低酸素誘導因子１α（ＨＩＦ－１α）である。Ｅ３リガーゼの基質認識サブユニットに対するフォンヒッペル－リンドウ（ＶＨＬ）の最初の低分子リガンドが作製され、結晶構造が取得され、この化合物がＶＨＬの主要基質である転写因子ＨＩＦ－１αの結合様式を模倣することが確認された。

【０００５】
米国特許出願公開第２０１５／０２９１５６２号および同第２０１４／０３５６３２２号（参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるものなどの二官能性化合物は、分解のためにＥ３ユビキインリガーゼに内因性タンパク質を動員するように機能する。特に当該特許公開は、二官能性またはタンパク溶解性の標的化キメラ（ＰＲＯＴＡＣ：ｐｒｏｔｅｏｌｙｓｉｓ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｃｈｉｍｅｒｉｃ）化合物を記載しており、当該化合物は様々なポリペプチドおよび他のタンパク質の標的ユビキチン化の調節因子としての有用性が見いだされ、それらは当該二官能性化合物によって分解および／または別手段により阻害される。

【０００６】
スイッチ／スクロース非発酵性（ＳＷＩ／ＳＮＦ）は、２つの相互排他的なヘリカーゼ／ＡＴＰａｓｅ触媒サブユニットであるＳＷＩ／ＳＮＦ関連、マトリックス関連、アクチン依存性調節因子のクロマチン、サブファミリーＡ、メンバー２（ＳＭＡＲＣＡ２、ＢＲＡＨＭＡ、またはＢＲＭ）およびＳＷＩ／ＳＮＦ関連、マトリックス関連、アクチン依存性調節因子のクロマチン、サブファミリーＡ、メンバー４（ＳＭＡＲＣＡ４またはＢＲＧ１）の活性によって色素構造を調節する、多サブユニット複合体である。コアサブユニットおよび調節サブユニットはＡＴＰ加水分解をヒストン－ＤＮＡ接触の摂動に結合し、それによって遺伝子活性および抑制を促進する転写因子および同族ＤＮＡ要素への接続点を提供する。

【０００７】
ラブドイド腫瘍、女性がん（卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、および子宮内膜がんを含む）、肺腺がん、胃腺がん、黒色腫瘍、食道がん、および腎明細胞がんにおいて観察される最も高頻度の変異を有するすべてのがんのほぼ２０％において、２０個のカノニカルＳＷＩ／ＳＮＦサブユニットをコードする遺伝子における変異が観察される。高程度の相同性、およびそれらの推定される重複機能を有するにもかかわらず、ＳＭＡＲＣＡ２およびＳＭＡＲＣＡ４は、がんにおいて異なる役割を有すると報告されている。例えば、ＳＭＡＲＣＡ４は、原発性腫瘍において頻繁に変異し、一方、ＳＭＡＲＣＡ２の不活性化は、腫瘍形成において稀である。実際、様々な種類のがんは、例えば、肺がん（例えば、非小細胞肺がん）を含む、ＳＭＡＲＣＡ４関連（例えば、ＳＭＡＲＣＡ４変異、または発現の欠如などのＳＭＡＲＣＡ４欠損を有するがん）であることが示されている。

【０００８】
ＳＭＡＲＣＡ２は、ＳＭＡＲＣＡ４関連または変異型がん細胞株においてもっとも必須とされる遺伝子のうちの１つとして実証されている。これは、ＳＭＡＲＣＡ４欠損患者集団または細胞がＳＭＡＲＣＡ２活性にのみ依存するためであり、すなわち、ＳＭＡＲＣＡ２が複合体中により大きく組み込まれてＳＭＡＲＣＡ４欠損を補填するからである。したがって、ＳＭＡＲＣＡ２は、ＳＭＡＲＣＡ４関連／欠損がんにおいて標的化され得る。細胞死をもたらす２つ（以上）の遺伝子の発現の欠如の共起は、合成致死として既知である。したがって、合成致死は、ある特定のＳＭＡＲＣＡ２／ＳＭＡＲＣＡ４関連がんの治療において活用することができる。

【０００９】

ＳＭＡＲＣＡ２（すなわち、ＢＲＡＨＭＡまたはＢＲＭ）を阻害または分解することによって治療可能である疾患に対する有効な治療法が継続的に必要とされている。しかしながら、非特異的な効果、ならびにＳＭＡＲＣＡ２を標的化および調節することができないことは、効果的な治療の開発の障害であり続ける。したがって、ＳＭＡＲＣＡ２を標的化し、ＶＨＬの基質特異性を活用または増強する小分子治療剤は、非常に有用であろう。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１０】

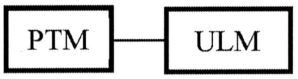
本開示は、内因性タンパク質をＥ３ユビキチンリガーゼへとリクルートし、分解するよう機能する二官能性化合物、およびその使用方法を記載するものである。特に本開示は二官能性またはタンパク溶解性の標的化キメラ（ｐｒｏｔｅｏｌｙｓｉｓ　ｔａｒｇｅｔｉｎｇ　ｃｈｉｍｅｒｉｃ、ＰＲＯＴＡＣ）化合物を提供するものであり、当該化合物は様々なポリペプチドおよび他のタンパク質の標的ユビキチン化の調節因子としての有用性が見いだされ、それらポリペプチドおよび他のタンパク質は本明細書に記載される二官能性化合物によって分解および／または別手段により阻害される。本明細書に提供される化合物の利点は、広範な薬理活性がある可能性があり、事実上、すべてのタンパク質種またはファミリーからの標的ポリペプチドの分解／阻害と調和する。加えて、本明細書は、がん、例えば、肺がんまたは非小細胞肺がんなどのＳＭＡＲＣＡ４関連／欠損がんなどの疾患状態の治療または改善のために有効量の本明細書に記載される化合物を使用する方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

したがって、１つの態様において本開示は二官能性化合物またはＰＲＯＴＡＣ化合物を提供するものであり、当該化合物は、Ｅ３ユビキチンリガーゼ結合部分（すなわち、Ｅ３ユビキチンリガーゼに対するリガンド、または「ＵＬＭ」基）と、標的タンパク質に結合する部分（すなわちタンパク質／ポリペプチド標的化リガンド、または「ＰＴＭ」基）を含み、それにより当該標的のタンパク質／ポリペプチドはユビキチンリガーゼに近接して配置され、当該タンパク質の分解（および阻害）作用が発揮される。好ましい実施形態では、ＵＬＭ（ユビキチン化リガーゼ調節因子）は、フォンヒッペル・リンダウＥ３ユビキチンリガーゼ（ＶＨＬ）結合部分（ＶＬＭ）であり得る。例えば、二官能性化合物の構造を以下のように示すことができる：

【化１】



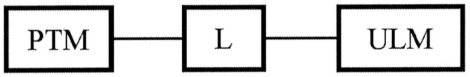
【００１２】

本明細書に例示されるＰＴＭおよびＵＬＭ部分のそれぞれの位置、ならびにそれらの数は、例としてのみ提供され、化合物をいかなる方法でも制限することを意図するものではない。当業者によって理解されるように、本明細書に記載される二官能性化合物は、それぞれの官能性部分の数および位置が所望のとおり変化することができるように合成することができる。

【００１３】

特定の実施形態では、二官能性化合物は化学リンカー（「Ｌ」）をさらに含む。本実施例において、二官能性化合物の構造は以下のように示すことができる：

【化２】

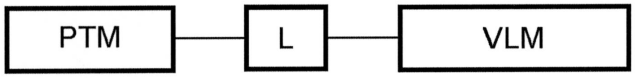


式中、ＰＴＭは、タンパク質／ポリペプチド標的化部分であり、Ｌは、リンカー、例えば、ＰＴＭをＵＬＭと結合させる結合または化学基であり、ＵＬＭは、フォンヒッペル・リンダウＥ３ユビキチンリガーゼ（ＶＨＬ）結合部分（ＶＬＭ）である。

【００１４】

例えば、二官能性化合物の構造を以下のように示すことができる：

【化３】



式中、ＰＴＭは、タンパク質／ポリペプチド標的化部分であり、「Ｌ」は、ＰＴＭとＶＬＭとを結合させるリンカー（例えば、結合または化学リンカー基）であり、ＶＬＭは、ＶＨＬ　Ｅ３リガーゼに結合するフォンヒッペル・リンダウＥ３ユビキチンリガーゼ結合部分である。

【００１５】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、ＵＬＭ、複数のＰＴＭ、複数の化学リンカー、またはそれらの組み合わせから独立して選択される複数を含む。

【００１６】

追加的実施形態では、ＶＬＭはヒドロキシプロリンまたはその誘導体であり得る。さらに、他の企図されるＶＬＭは、上記に考察されるように、その全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２０１４／０３０２２５２３号に含まれる。

【００１７】

特定の実施形態では、「Ｌ」は結合である。追加的実施形態では、リンカー「Ｌ」は、１～２０の範囲の直線状の非水素原子数を有するコネクターである。コネクターの「Ｌ」は、例えばエーテル、アミド、アルカン、アルケン、アルキン、ケトン、ヒドロキシル、カルボン酸、チオエーテル、スルホキシド、およびスルホンなどの官能基を含み得るが、これらに限定されない。リンカーは、芳香族、芳香族複素環式、環式、二環式、および三環式の部分を含み得る。Ｃｌ、Ｆ、ＢｒおよびＩなどのハロゲンとの置換が、リンカーに含まれてもよい。フッ素置換の場合、単一または複数のフッ素が含まれてもよい。

【００１８】

特定の実施形態では、ＶＬＭは、トランス－３－ヒドロキシプロリンの誘導体であり、ここでトランス－３－ヒドロキシプロリン中の窒素とカルボン酸の両方が、アミドとして官能性がある。

【００１９】

追加の態様において本明細書は、本明細書に記載の化合物またはその塩型の有効量、および薬学的に許容可能な担体を含む治療用組成物を提供する。治療用組成物は、患者または対象、例えばヒトなどの動物においてタンパク質の分解および／または阻害を調節し、当該分解されたおよび／または阻害されたタンパク質を介して調節される病態もしくは状態の治療または改善に使用することができる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される治療組成物を使用して、疾患、例えば、肺がん（例えば、非小細胞肺がん）などのがん（ＳＷＩ／ＳＮＦ関連がん、ＳＭＡＲＣＡ４変異を有するがん、ＳＭＡＲＣＡ４欠損を有するがん、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも１つを含む）の治療または改善のために、目的のタンパク質の分解をもたらし得る。さらに別の態様において本開示

は、細胞中の標的タンパク質をユビキチン化／分解する方法を提供する。ある特定の実施形態では、本方法は、本明細書に別途記載されるように、好ましくはリンカー部分を介して結合されるＶＬＭを含む、本明細書に記載される二官能性化合物を投与することを含み、ＶＬＭは、分解のためにタンパク質を標的化するために、リンカーを介してＰＴＭに結合される。標的タンパク質の分解は、その標的タンパク質がＥ３ユビキチンリガーゼに近接して配置されたときに生じ、したがって、標的タンパク質の分解／標的タンパク質の効果の阻害、およびタンパク質レベルの制御がもたらされる。本開示によりもたらされるタンパク質レベルの制御は病態または状態の治療を提供するものであり、これは患者細胞中のそのタンパク質のレベルを低下させることによって標的タンパク質を介して調節される。

【００２０】

さらに別の態様において本明細書は、例えばヒトなどの動物などの対象または患者において、疾患、障害もしくはその症状を治療または改善する方法を提供するものであり、当該方法は、本明細書に記載の化合物またはその塩型の治療有効量などの有効量、および薬学的に許容可能な担体を含む組成物をその必要のある対象に投与することを含み、組成物は、対象において疾患もしくは障害またはその症状の治療または改善に有効である。

【００２１】

別の態様において本明細書は、本開示による化合物を使用して生物的システムにおいて対象タンパク質の分解効果を特定する方法を提供する。

【００２２】

有用性に関する前述の全般的な記載は、例示の目的でのみ提示するものであり、本開示および添付の請求の範囲を限定することは意図されない。本開示の組成物、方法、およびプロセスに関連する追加の目的および利点は、請求の範囲、詳細な説明、および実施例を鑑みることで当分野の当業者に理解されるであろう。例えば本開示の様々な態様および実施形態は多くの組み合わせで使用することができ、それらすべてが本明細書により明示的に予期される。これらの追加的な態様および実施形態は、本開示の範囲内に明示的に含まれる。本開示の背景を解説するために、および特定の場合には実施に関して追加の詳細を提供するために本明細書において使用される公表文献および他の資料は、参照により組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【００２３】

本明細書の一部に組み込まれ、その一部を形成する添付図面は、本開示のいくつかの実施形態を図示し、本明細書の記載とともに本開示の原理を説明する役割を果たす。図面は、本開示の実施形態の解説の目的のためのみであり、本開示を限定すると解釈されるものではない。本開示のさらなる目的、特徴および利点は、本開示の例示的実施形態を示す添付図面と併せ、以下の詳細な説明から明白となるであろう。

【００２４】

【図１Ａ－１Ｂ】ＰＲＯＴＡＣ機能の一般原理の図である。（Ａ）例示的なＰＲＯＴＡＣは、タンパク質標的化部分（ＰＴＭ；暗い斜線付き長方形）、ユビキチンリガーゼ結合部分（ＵＬＭ；明るい斜線付き三角形）、任意でＰＴＭとＵＬＭを結合させる、または繋ぐリンカー部分（Ｌ；黒線）を含む。（Ｂ）本明細書に記載のＰＲＯＴＡＣの機能的な用途を図示する。簡潔に述べると、ＵＬＭは特定のＥ３ユビキチンリガーゼを認識して結合し、ＰＴＭは標的タンパク質に結合してこれをリクルートし、Ｅ３ユビキチンリガーゼに近接するように持ってくる。典型的には、Ｅ３ユビキチンリガーゼは、Ｅ２ユビキチン結合タンパク質と複合体化され、単独でまたはＥ２タンパク質を介して、標的タンパク質上のリシンへの、イソペプチド結合を介したユビキチン結合を触媒する（暗色の円）。ポリユビキチン化されたタンパク質（右端）はその後、細胞のプロテオソーム機構による分解の標的とされる。

【発明を実施するための形態】

【００２５】

以下は、本開示の実施において当業者を支援するために提供される詳細な説明である。

当分野の当業者であれば、本開示の趣旨または範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の実施形態の修正および変更を行い得る。本明細書において言及されるすべての公表文献、特許出願、特許、図面およびその他の参考文献は、参照によりその全体が明示的に組み込まれる。

【００２６】

Ｅ３ユビキチンリガーゼタンパク質と標的タンパク質とを結合する二官能性またはキメラ構築物によって、一度Ｅ３ユビキチンリガーゼタンパク質と標的タンパク質とが近接して配置されると、Ｅ３ユビキチンリガーゼタンパク質（例えば、フォンヒッペル・リンダウＥ３ユビキチンリガーゼ（ＶＨＬ））が標的タンパク質をユビキチン化するという驚くべき予期せぬ発見に関連する、組成物および方法が本明細書に記載される。したがって、本開示は、タンパク質標的結合部分（ＰＴＭ）に結合したＥ３ユビキチンリガーゼ結合部分（ＵＬＭ）を含むような化合物および組成物を提供するものであり、これにより選択標的タンパク質のユビキチン化が生じ、それに伴いプロテアソームによる標的タンパク質の分解が導かれる（図１を参照）。本開示はまた、組成物のライブラリおよびその使用を提供する。

【００２７】

ある特定の態様では、本開示は、ＶＨＬなどのユビキチンリガーゼに結合することができるリガンド、例えば、小分子リガンド（すなわち、２，０００、１，０００、５００、または２００ダルトン未満の分子量を有する）を含む化合物を提供する。化合物は、標的タンパク質をユビキチンリガーゼに近接して配置させ、当該タンパク質の分解（および／または阻害）を生じさせるようなやり方で標的タンパク質に結合することができる部分も含む。上記に加えて低分子とは、分子が非ペプチジルであることを意味し得る。すなわち例えば４、３、または２個よりも少ないアミノ酸を含むなど、多くの場合ペプチドとはみなされない。本明細書によると、ＰＴＭ、ＵＬＭ、またはＰＲＯＴＡＣ分子は低分子であってもよい。

【００２８】

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および科学的用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書で使用される専門用語は、特定の実施形態の解説のみを目的としており、本開示を限定することは意図されていない。

【００２９】

値の範囲が提供される場合、文脈により明白に別段の指定が無い限り（例えばある数の炭素原子を含有する基の場合、当該範囲内におさまる各炭素原子数が提供される）、その範囲および任意の他の指定範囲の上限と下限の間の、下限単位の十分の一までの各介在値、またはその指定範囲中の介在値が本発明範囲内に包含されることを理解されたい。これらのより小さな範囲の上限および下限が独立してより小さな範囲に含まれてもよく、これも本開示内に包含され、指定範囲中の任意の具体的に除外される境界値となる。指定範囲が境界値の一方または両方を含む場合、それら含まれる境界値のいずれか、両方を除外する範囲も本開示に含まれる。

【００３０】

以下の用語は、本開示を説明するために使用される。本明細書において用語が具体的に定義されていない場合、その用語は、本開示の説明においてその使用の分若で当該用語を適用する当業者により当分野において認識されている意味が与えられる。

【００３１】

本明細書において使用される場合、「ａ」および「ａｎ」という冠詞は、文脈により明白に別段の示唆が無い限り、当該冠詞の文法的客体のうちの１つまたは１つ以上（すなわち少なくとも１つ）を指すように本明細書において使用される。一例として、「要素」は１つの要素または２つ以上の要素を意味する。

【００３２】

本明細書および請求の範囲において本明細書に使用される場合、「および／または」と

いう語句は、そのように結合される要素のうちの「いずれか、または両方」を意味すると理解されたい。すなわち、一部の例では要素は結合して存在し、他の例では結合せずに存在する。「および／または」を用いて列記された複数の要素は、同じように解釈されるべきである。すなわち、要素の「１つ以上」がそのように結合されている。「および／または」条項により具体的に特定された要素以外の他の要素が、それら具体的に特定された要素との関連性の有無に関係なく、任意に存在し得る。したがって、非限定的な例として、「Ａおよび／またはＢ」への言及は、「含む」などのオープンエンド言語と併用される場合、一実施形態では、Ａのみ（任意にＢ以外の要素を含む）、別の実施形態では、Ｂのみ（任意にＡ以外の要素を含む）、さらに別の実施形態では、ＡおよびＢの両方（任意に他の要素を含む）などを指すことができる。

【００３３】

本明細書および請求の範囲において本明細書で使用される場合、「または」は、上記に定義される「および／または」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リスト内の項目を分離するときに、「または」または「および／または」は包括的なものとして解釈されるものとする。すなわち、多くの要素、または要素のリストのうちの少なくとも１つを含むが、２つ以上も含み、そして任意で列記されていない追加の項目も含む。例えば「～の内のただ１つ」、または「～の内の正確に１つ」、または請求項において使用される場合には「～からなる」など、逆を明確に示唆される用語のみが、多くの要素、または要素のリストのうちの正確に１つの要素の含有を指す。概して、本明細書に使用される場合、「または」という用語は、例えば「いずれか」、「～のうちの１つ」、「～のうちの１つのみ」、または「～のうちの正確に１つ」などの排他的な用語が先行する場合にのみ排他的な選択肢（すなわち「１つまたはその他であるが、両方ではない」）を示すものと解釈されるべきである。

【００３４】

請求の範囲、ならびに上述の明細書において、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含有する（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「担持する（ｃａｒｒｙｉｎｇ）」、「有する（ｈａｖｉｎｇ）」「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」、「関与する（ｉｎｖｏｌｖｉｎｇ）」、「保持する（ｈｏｌｄｉｎｇ）」、「構成される（ｃｏｍｐｏｓｅｄ　ｏｆ）」などのすべての移行句は、非限定である、すなわちそれらを含むが限定されないことを意味すると理解されたい。「～からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」および「本質的に～からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」という移行句のみ、それぞれ限定的または半限定的な移行句であるものとし、このことは米国特許審査基準のセクション２１１１．０３に記載されている。

【００３５】

本明細書において使用される場合、明細書および請求の範囲において、１つ以上の要素のリストに関し、「少なくとも１つ」という語句は、要素リスト中のいずれか１つ、または複数の要素から選択される少なくとも１つの要素を意味すると理解されるべきであるが、必ずしも要素リスト内に具体的に列記されるすべての要素のうちの少なくとも１つを含むものではなく、要素リスト中の要素の任意の組み合わせを除外するものではない。さらにこの定義は、「少なくとも１つ」という語句が指す要素リスト内で具体的に特定された要素以外にも、具体的に特定されたそれらの要素の関連性の有無にかかわらず、任意で要素が存在し得ることを許容する。したがって、非限定的な例として、「ＡおよびＢのうちの少なくとも１つ」（または同等に、「ＡまたはＢのうちの少なくとも１つ」、または同等に、「Ａおよび／またはＢのうちの少なくとも１つ」）は、一実施形態では、少なくとも１つの、任意に、２つ以上のＡを含み、Ｂが存在しない（かつ、任意に、Ｂ以外の要素を含む）、別の実施形態では、少なくとも１つの、任意に、２つ以上のＢを含み、Ａが存在しない（かつ、任意に、Ａ以外の要素を含む）、さらに別の実施形態では、少なくとも１つの、任意に、２つ以上のＡ、ならびに少なくとも１つの、任意に、２つ以上のＢを含む（かつ、任意に、他の要素を含む）を指すことができる。

【００３６】

２つ以上の工程または動作を含む本明細書に記載の特定の方法において、方法の工程または動作の順序は、文脈より別段の示唆が無い限り、方法の工程または動作が列挙される順序に必ずしも限定されない。

【００３７】

「同時投与（ｃｏ－ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）」および「同時に投与すること（ｃｏ－ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｉｎｇ）」または「併用療法（ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ ｔｈｅｒａｐｙ）」という用語は、同時投与（２つ以上の治療薬の同時投与）と、治療薬が患者の体内にある程度、好ましくは効果量が同時に存在する間は時間を変えて投与すること（１つ以上の治療薬を、追加の治療薬の投与の時間とは異なる時間に投与すること）との両方を指す。特定の好ましい態様において、本明細書に記載の本化合物の１つ以上が、特に抗がん剤を含む、少なくとも１つの追加生物活性剤と併用して共投与される。特に好ましい態様において、化合物の共投与により、抗がん活性を含む相乗作用的な活性および／または治療がもたらされる。

【００３８】

本明細書に使用される場合、別段の示唆が無い限り、「化合物」という用語は、本明細書に開示される任意の具体的な化学的化合物を指し、互変異性体、位置異性体、幾何異性体、および適切な場合には光学異性体（鏡像異性体）およびその他の立体異性体（ジアステレオマー）を含む立体異性体、ならびに文脈で適切な場合にはそのプロドラッグおよび／または重水素化型を含む薬学的に許容可能な塩および誘導体を含む。予期される重水素化低分子は、薬剤分子中に含有される水素原子のうちの１つ以上が重水素で置換されている低分子である。

【００３９】

文脈中のその使用の内で、化合物という用語は概して単一の化合物を指すが、例えば本開示化合物の立体異性体、位置異性体および／または光学異性体（ラセミ混合物を含む）ならびに特定の鏡像異性体または特定の鏡像異性体を富化した混合物などの他の化合物を含んでもよい。当該用語は文脈において、投与を促進し、活性部位へ化合物を送達するよう改変された化合物のプロドラッグ型も指す。本化合物の記載において、多くの置換基、および特にそれと関連した変数が記載されていることに注意されたい。本明細書に記載される分子は、以下に概略されるように安定した化合物であることが当業者には理解される。結合が示されている場合、二重結合と一重結合の両方とも、示されている化合物、および価数の相互作用に関する公知のルールを背景として表され、または理解される。

【００４０】

「ユビキチンリガーゼ」という用語は、特定の基質タンパク質へのユビキチンの移送を促進し、その基質タンパク質を分解の標的とさせるタンパク質のファミリーを指す。例えば、Ｅ３ユビキチンリガーゼタンパク質は、単独で、またはＥ２ユビキチン共役酵素と組み合わせて、標的タンパク質上のリジンへのユビキチンの結合を引き起こし、その後、プロテアソームによる分解のために特定のタンパク質基質を標的化する。したがって、Ｅ２ユビキチン結合酵素との複合体で、または単独で、Ｅ３ユビキチンリガーゼは、標的とされるタンパク質へのユビキチンの移送に関与する。概して、ユビキチンリガーゼは、ポリユビキチン化に関与し、それにより第二のユビキチンが第一のユビキチンに付加され、第三のユビキチンが第二のユビキチンに付加される。ポリユビキチン化は、プロテアソーム分解に対してタンパク質を印付ける。しかしながら、モノユビキチン化に限定されるユビキチン化事象も一部存在し、その場合には１つのユビキチンのみがユビキチンリガーゼにより基質分子に付加される。モノユビキチン化されたタンパク質は、プロテアソームの分解標的とはならないが、そのかわりに例えばユビキチンを結合させることができるドメインを有する他のタンパク質との結合を介して、その細胞内の位置または機能を変化させる場合がある。さらに問題を複雑化しているのは、ユビキチン上の別のリシンがＥ３により標的とされ、鎖を形成し得るということである。最も共通したリシンは、ユビキチン鎖上のＬｙｓ４８である。これはプロテアソームにより認識されるポリユビキチンを生成するために使用されるリシンである。本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は

、それ自体で、または別の置換基の一部として、別途明記されない限り、指定される炭素原子の数を有する直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを意味する（すなわち、Ｃ１－８は、１～８個の炭素を意味する）。特定の数の炭素原子が存在しない場合、本明細書に提供されるアルキル基は、１～１２個の炭素、１～８個の炭素、１～６個の炭素、または１～４個の炭素を有すると仮定される。アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、イソ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチルなどが挙げられる。アルキル基は、任意に、本明細書に提供されるように置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキル基は、Ｃ１－６アルキルであり、いくつかの実施形態では、アルキル基は、Ｃ１－４アルキルである。

【００４１】

２０１６年８月５日に出願された米国特許出願第１５／２３０，３５４号、および２０１４年７月１１日に出願された米国特許出願第１４／３７１，９５６号（米国特許出願公開第２０１４／０３５６３２２号として公開）、および２０１６年３月１８日に出願された米国特許出願第１５／０７４，８２０号（米国特許出願公開第２０１６／０２７２６３９号として公開）、および２０１６年２月２４日に出願された国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０１９３２８号（国際特許出願公開第ＷＯ２０１６／１３８１１４号として公開）、および２０１６年３月１８日に出願された国際特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０２３２５８号（国際特許出願公開第ＷＯ２０１６／１４９６６８号として公開）、２０１８年１月３１日に出願された米国非仮特許出願第１５／８８５，６７１号（米国特許出願公開第２０１８／０２１５７３１号として公開）、これらのすべては参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。さらに、本明細書に引用されるすべての参考文献は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【００４２】

「任意に置換された」という用語は、本明細書で定義される置換基と組み合わせて使用される場合、置換基が、本明細書に提供されるような１つ以上の好適な官能基または他の置換基で置換され得るが、必ずしもそうである必要はないことを意味する。例えば、置換基は、ハロ、シアノ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、ハロ（Ｃ１－６）アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、ハロ（Ｃ１－６アルコキシ）、Ｃ１－６アルキルチオ、Ｃ１－６アルキルアミノ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－６アルキル）２、ＮＨ（Ｃ１－６アルコキシ）、Ｎ（Ｃ１－６アルコキシ）２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣ１－６アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１－６アルキル）２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－Ｃ（Ｏ）２Ｃ１－６アルキル、－ＮＨＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－６アルキル）ＣＯ（Ｃ１－６アルキル）、－Ｓ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－Ｓ（Ｏ）２Ｃ１－６アルキル、オキソ、フェニル、ベンジル、ピリジニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、または他の５～６員ヘテロアリール基のうちの１つ以上で任意に置換され得る。いくつかの実施形態では、上記の任意の置換基の各々は、１個または２個の基で任意に置換されたそれら自身である。

【００４３】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、Ｃ３－１２環式アルキル基を指し、架橋およびスピロ環状（例えば、アダマンチン）を含む。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘプチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、ビシクロ［４．１．０］ヘプタニル、スピロ［３．３］ヘプタニル、およびスピロ［３．４］オクタニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、Ｃ３－６シクロアルキルである。

【００４４】

「アケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子の少なくとも２個がｓｐ２ハイブリダイゼーションされ、それらの間に炭素－炭素二重結合を形成するＣ２－１２アルキル基を指す。本明細書に提供されるアルケニル基は、２つ以上の炭素－炭素二

重結合を含有し得るが、１つが好ましい。本明細書に提供されるアルケニル基のアルキル部分は、上記に提供されるように置換され得る。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、Ｃ２－６アルケニルである。

【００４５】

「アキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子の少なくとも２個がｓｐハイブリダイゼーションされ、それらの間に炭素－炭素三重結合を形成するＣ２－１２アルキル基を指す。本明細書に提供されるアルキニル基は、２つ以上の炭素－炭素三重結合を含有し得るが、１つが好ましい。本明細書に提供されるアルキニル基のアルキル部分は、上記に提供されるように置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、Ｃ２－６アルキニルである。

【００４６】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」、および「アルキルチオ」という用語は、それらの従来の意味で使用され、酸素原子（「オキシ」）、アミノ基（「アミノ」）、またはチオ基を介して分子の残りに結合したアルキル基を指す。「アルキルアミノ」という用語は、モノ－ジ－アルキルアミノ基を含み、アルキル部分は同じであり得るか、または異なり得る。

【００４７】

単独での、または別の置換基の一部としての「ハロ」という用語は、別途明記されない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を意味するが、好ましくはフッ素または塩素を意味する。

【００４８】

「ハロ（Ｃ１－ｘアルキル）」という用語は、１～ｘ個の炭素原子を有し、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、または６個）のハロ基で置換されるアルキルを指す。例えば、この用語は、１個以上のハロ基で置換される１～６個の炭素原子を有するアルキル基を含む。ハロ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）という用語の非限定的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、および２，２，２－トリフルオロエチルが挙げられる。

【００４９】

「ハロ（Ｃ１－ｘアルコキシ）」という用語は、１～ｘ個の炭素原子を有し、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、または６個）のハロ基で置換されるアルコキシ基を指す。例えば、この用語は、１個以上のハロ基で置換される１～６個の炭素原子を有するアルコキシ基を含む。ハロ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）という用語の非限定的な例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、および２，２，２－トリフルオロエトキシが挙げられる。

【００５０】

「ヘテロアルキル」という用語は、例えば、２～１４個の炭素、例えば、２～１０個の炭素を鎖中に有し、炭素の１個以上が、Ｓ、Ｏ、Ｐ、およびＮから選択されるヘテロ原子によって置き換えられている、直鎖または分岐鎖アルキル基を指す。例示的なヘテロアルキルとしては、アルキルエーテル、二級および三級アルキルアミン、アルキルアミド、アルキルスルフィドなどが挙げられる。基は、末端基または架橋基であり得る。本明細書で使用される場合、架橋基の文脈で使用される場合の正常鎖への言及は、架橋基の２つの末端位置を結合する原子の直接鎖を指す。

【００５１】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、単一全炭素芳香族環または多重縮合全炭素環系を指し、環の少なくとも１つは芳香族である。例えば、ある特定の実施形態では、アリール基は、６～１２個の炭素原子を有する。アリールには、フェニルラジカルが含まれる。アリールはまた、少なくとも１個の環が芳香族であり、他の環が芳香族であっても芳香族でなくてもよい、約９～１２個の炭素原子を有する多重縮合環系（例えば、２、３、または４個の環を含む環系）を含む。このような多重縮合環系は、多重縮合環系の任意の炭素環部分上の１個以上（例えば、１、２、または３個）のオキソ基で任意

に置換される。多重縮合環系の環は、価要件によって許容される場合、縮合結合、スピロ結合、および架橋結合を介して互いに連結することができる。多重縮合環系の結合点は、上記に定義されるように、環の芳香族または炭素環部分を含む環系の任意の位置にあり得ることを理解されたい。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、インデニル、ナフチル、１、２、３、４－テトラヒドロナフチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５２】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、環内に炭素以外の少なくとも１個の原子を有する単一芳香族環を指し、原子は、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択され、「ヘテロアリール」はまた、少なくとも１個のこのような芳香族環を有する多重縮合環系も含み、多重縮合環系は、以下にさらに説明される。したがって、「ヘテロアリール」には、約１～６個の炭素原子、ならびに酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される約１～４個のヘテロ原子の単一芳香族環が含まれる。硫黄および窒素原子はまた、環が芳香族である限り、酸化形態で存在し得る。例示的なヘテロアリール環系としては、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリル、またはフリルが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」はまた、多重縮合環系（例えば、２、３、または４個の環を含む環系）も含み、ヘテロアリール基は、上記に定義されるように、ヘテロアリール（例えば、１，８－ナフチリジニルなどのナフチリジニルを形成する）、複素環（例えば、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニルなどの１、２、３、４－テトラヒドロナフチリジニルを形成する）、炭素環（例えば、５，６，７，８－テトラヒドロキノリルを形成する）、およびアリール（例えば、インダゾリルを形成する）から選択される１つ以上の基と縮合して、多重縮合環系を形成する。したがって、ヘテロアリール（単一芳香族環または多重縮合環系）は、ヘテロアリール環内に約１～２０個の炭素原子および約１～６個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリール（単一芳香族環または多重縮合環系）はまた、ヘテロアリール環内に約５～１２または約５～１０員を有することもできる。多重縮合環系は、縮合環の炭素環または複素環部分上の１個以上（例えば、１、２、３、または４個）のオキソ基で任意に置換され得る。多重縮合環系の環は、価要件によって許容される場合、縮合結合、スピロ結合、および架橋結合を介して互いに連結することができる。多重縮合環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で連結され得ることを理解されたい。また、多重縮合環系の結合点は（ヘテロアリールについて上記に定義されるように）、多重縮合環系のヘテロアリール、複素環、アリール、または炭素環部分を含む多重縮合環系の任意の位置にあり得ることも理解されたい。また、ヘテロアリールまたはヘテロアリール多重縮合環系の結合点は、炭素原子およびヘテロ原子（例えば、窒素）を含むヘテロアリールまたはヘテロアリール多重縮合環系の任意の好適な原子にあり得ることも理解されたい。例示的なヘテロアリールとしては、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、キナゾリル、５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリニルベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、チアナフテニル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、キナゾリニル－４（３Ｈ）－オン、トリアゾリル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－インダゾール、および３ｂ，４，４ａ，５－テトラヒドロ－１Ｈ－シクロプロパ［３，４］シクロ－ペンタ［１，２－ｃ］ピラゾールが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも１個のヘテロ原子を含有する単一芳香族環を指す。例えば、この用語は、１個以上のヘテロ原子を含む５員および６員の単環式芳香族環を含む。ヘテロアリールの非限定的な例としては、ピリジル、フリル、チアゾール、ピリミジン、オキサゾール、およびチアジアゾールが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５３】

「ヘテロシクリル」または「複素環」という用語は、本明細書で使用される場合、環内

に炭素以外の少なくとも１個の原子を有する単一飽和または部分不飽和環を指し、原子は、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択され、この用語はまた、少なくとも１個のこのような飽和または部分不飽和環を有する多重縮合環系も含み、多重縮合環系は、以下にさらに説明される。したがって、この用語には、約１～６個の炭素原子、ならびに環中の酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される約１～３個のヘテロ原子の単一飽和または部分不飽和環（例えば、３、４、５、６、または７員環）が含まれる。環は、１個以上（例えば、１、２、または３個）のオキソ基で置換され得、硫黄および窒素原子もまた、それらの酸化形態で存在し得る。例示的な複素環としては、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、およびピペリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。「複素環」という用語はまた、多重縮合環系（例えば、２、３、または４個の環を含む環系）も含み、単一複素環は（上記に定義されるように）、複素環（例えば、１，８－デカヒドロナプチリジニルを形成する）、炭素環（例えば、デカヒドロキノリルを形成する）、およびアリールから選択される１つ以上の基と縮合して、多重縮合環系を形成することができる。したがって、複素環（単一飽和もしくは単一部分不飽和環、または多重縮合環系）は、複素環内に約２～２０個の炭素原子および１～６個のヘテロ原子を有する。このような多重縮合環系は、多重縮合環の炭素環または複素環部分上の１個以上（例えば、１、２、３、または４個）のオキソ基で任意に置換され得る。多重縮合環系の環は、価要件によって許容される場合、縮合結合、スピロ結合、および架橋結合を介して互いに連結することができる。多重縮合環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で連結され得ることを理解されたい。したがって、複素環（単一飽和もしくは単一部分不飽和環、または多重縮合環系）は、複素環系内に約１～６個のヘテロ原子を含む約３～２０個の原子を有する。また、多重縮合環系の結合点は（複素環について上記に定義されるように）、環の複素環、アリール、および炭素環部分を含む多重縮合環系の任意の場所にあり得ることも理解されたい。また、複素環または複素環多重縮合環系の結合点は、炭素原子およびヘテロ原子（例えば、窒素）を含む複素環または複素環多重縮合環系の任意の好適な原子にあり得ることも理解されたい。一実施形態では、複素環という用語は、Ｃ２－２０複素環を含む。一実施形態では、複素環という用語は、Ｃ２－７複素環を含む。一実施形態では、複素環という用語は、Ｃ２－５複素環を含む。一実施形態では、複素環という用語は、Ｃ２－４複素環を含む。例示的な複素環としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノリル、ベンゾキサジニル、ジヒドロオキサゾリル、クロマニル、１，２－ジヒドロピリジニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、１，３－ベンゾジオキソリル、１，４－ベンゾジオキサニル、スピロ［シクロプロパン－１，１’－イソインドリニル］－３’－オン、イソインドリニル－１－オン、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、イミダゾリジン－２－オンＮ－メチルピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキソラン、フタルイミド、１，４－ジオキサン、チオモルホリン、チオモルホリンＳ－オキシド、チオモルホリンＳ，Ｓ－オキシド、ピラン、３－ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロチオフェン、キヌクリジン、トロパン、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン、（１Ｒ，５Ｓ）－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン、（１ｓ，４ｓ）－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン、（１Ｒ，４Ｒ）－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．２］オクタンおよび、ピロリジン－２－オンが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、「複素環」という用語は、少なくとも１つのヘテロ原子を有する単環式、飽和または部分不飽和３～８員環を指す。例えば、この用語は、少なくとも１つのヘテロ原子を有する単環式、飽和または部分不飽和４、５、６、または７員環を含む。複素環の非限定的な例としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、オキシラン、モルホリン、およびチオモルホリンが挙げられる。本明細書で使用される場合、「９員または１０員複素環」という用語は、少なくとも１つのヘテロ原子を有する部分不飽和または芳香族縮合二環式環系を指す。例

えば、９員または１０員複素環という用語は、１つ以上のヘテロ原子を含有する５員または６員飽和、部分不飽和、または芳香族環に縮合されたベンゾ環を有する二環式環系を含む。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、酸素（Ｏ）、窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）、およびケイ素（Ｓｉ）を含むことを意味する。窒素および硫黄は、可能な場合、酸化形態であり得る。

【００５５】

本明細書で使用される場合、「キラル」という用語は、鏡像パートナーに重ねることができない特性を有する分子を指し、一方、「アキラル」という用語は、それらの鏡像パートナーに重ねることができる分子を指す。

【００５６】

本明細書で使用される場合、「立体異性体」という用語は、同一の化学構造を有するが、空間における原子または基の配置の点で異なる化合物を指す。本明細書で使用される場合、交差線「

【化４】

」は、Ｅ立体異性体とＺ立体異性体との混合物を示す。

【００５７】

本明細書で使用される場合、化学構造中の結合と交差する波線「

【化５】

」または破線「－－－－」は、化学構造中で波線結合が結合する結合の分子の残りへの結合点を示す。

【００５８】

「ジアステレオマー」とは、２つ以上のキラリティーの中心を有し、その分子が互いの鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、および反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動およびクロマトグラフィーなどの高分解能分析手法下で分離することができる。

【００５９】

「鏡像異性体」とは、互いに重ねることができない鏡像である化合物の２つの立体異性体を指す。

【００６０】

本明細書に使用される立体化学的定義および慣習は、概して、Ｓ．Ｐ．Ｐａｒｋｅｒ，Ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｒｍｓ（１９８４）ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｂｏｏｋ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、およびＥｌｉｅｌ，Ｅ．ａｎｄ Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．，“Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ”，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４に従う。本発明の化合物は、非対称またはキラル中心を含有することができ、したがって、異なる立体異性体形態で存在する。ジアステレオマー、鏡像異性体、およびアトロプ異性体、ならびにラセミ混合物などのそれらの混合物を含むが、これらに限定されない、本発明の化合物のすべての立体異性体形態が、本発明の一部を形成することが意図される。多くの有機化合物は光学活性形態で存在し、すなわち、それらは、平面偏光の平面を回転させる能力を有する。光学活性化合物の説明にお

いて、接頭辞ＤおよびＬ、またはＲおよびＳは、キラル中心の周りの分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞ｄおよびｌまたは（＋）および（－）は、化合物による平面偏光の回転の印を示すために用いられ、（－）または１は、化合物が左旋性であることを意味する。（＋）またはｄの接頭辞を有する化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いの鏡像であるということ以外、同一である。特定の立体異性体はまた、鏡像異性体と称することもでき、このような異性体の混合物は、多くの場合、鏡像異性混合物と呼ばれる。鏡像異性体の５０：５０の混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体と称され、これは、化学反応またはプロセスにおいて立体選択または立体特異性が存在しなかった場合に生じ得る。「ラセミ混合物」および「ラセミ体」という用語は、光学活性を欠く２つの鏡像異性種の等モル混合物を指す。

【００６１】

本明細書の化合物式中の結合が非立体化学的様式（例えば、平坦）で描画される場合、結合が結合している原子は、すべての立体化学的可能性を含む。本明細書の化合物式中の結合が、規定の立体化学的様式（例えば、太字、太字くさび、破線または破線くさび）で描画される場合、別途記載がない限り、立体化学的結合が結合する原子が、描写される絶対立体異性体中で濃縮されることを理解されたい。一実施形態では、化合物は、示される絶対立体異性体の少なくとも５１％であり得る。別の実施形態では、化合物は、示される絶対立体異性体の少なくとも８０％であり得る。別の実施形態では、化合物は、示される絶対立体異性体の少なくとも９０％であり得る。別の実施形態では、化合物は、示される絶対立体異性体の少なくとも９５％であり得る。別の実施形態では、化合物は、示される絶対立体異性体の少なくとも９７％であり得る。別の実施形態では、化合物は、示される絶対立体異性体の少なくとも９８％であり得る。別の実施形態では、化合物は、示される絶対立体異性体の少なくとも９９％であり得る。

【００６２】

本明細書で使用される場合、「互変異性体」または「互変異性形態」という用語は、低エネルギー障壁を介して相互変換可能である、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても既知）は、ケト－エノールおよびイミン－エナミン異性化などのプロトンの移行を介した相互変換を含む。原子価互変異性体は、結合電子のうちのいくつかの再編成による相互変換を含む。

【００６３】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、１つ以上の溶媒分子と、本発明の化合物との会合または複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例としては、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ＤＭＳＯ、酢酸エチル、酢酸、およびエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されない。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である複合体を指す。

【００６４】

本明細書で使用される場合、「保護基」という用語は、化合物上の特定の官能基を遮断または保護するために一般的に用いられる置換基を指す。例えば、「アミノ保護基」は、化合物中のアミノ官能基を遮断または保護する、アミノ基に結合される置換基である。好適なアミノ保護基としては、アセチル、トリフルオロアセチル、ｔ－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ）、ベンジルオキシカルボニル（ＣＢＺ）、および９－フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）が挙げられる。同様に、「ヒドロキシ保護基」とは、ヒドロキシ官能基を遮断または保護する、ヒドロキシ基の置換基を指す。好適な保護基としては、アセチルおよびシリルが挙げられる。「カルボキシ保護基」は、カルボキシ官能基を遮断または保護する、カルボキシ基の置換基を指す。一般的なカルボキシ保護基としては、フェニルスルホニルエチル、シアノエチル、２－（トリメチルシリル）エチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル、２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチル、２－（ｐ－ニトロフェニルスルフェニル）エチル、２－（ジフェニルホスフィノ）－エチル、ニトロエチルなどが挙げられる。保護基およびそれらの使用の概要については、Ｐ．Ｇ．Ｍ．ＷｕｔｓおよびＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕ

ｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００６を参照されたい。

【００６５】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載される化合物に見出される特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基で調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、そのような化合物の中性形態を、十分な量の所望の塩基と、そのままで、または好適な不活性溶媒中のいずれかで接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される無機塩基に由来する塩の例としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。薬学的に許容される有機塩基に由来する塩としては、置換アミン、環状アミン、天然型アミンなどを含む、第一級、第二級、および第三級アミンの塩、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、そのような化合物の中性形態を、十分な量の所望の酸と、そのままで、または好適な不活性溶媒中のいずれかで接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、またはリン酸などの無機酸に由来する塩、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的非毒性の有機酸に由来する塩が挙げられる。また、アルギニン酸などのアミノ酸の塩、およびグルコロン酸またはガラクツロン酸などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Ｂｅｒｇｅ，Ｓ．Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ」，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９７７，６６，１－１９参照）。本発明のある特定の具体的な化合物は、化合物を塩基または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基および酸性官能基の両方を含有する。

【００６６】

化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することによって再生することができる。化合物の親形態は、ある特定の物理的特性、例えば、極性溶媒中の溶解性において、様々な塩形態と異なるが、そうでなければ、塩は、本発明の目的のための化合物の親形態と同等である。

【００６７】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、本発明の化合物を提供するために生理学的条件下で化学変化を容易に受ける化合物を指す。さらに、プロドラッグは、エクスビボ環境において化学的または生化学的方法によって本発明の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは、好適な酵素または化学試薬とともに経皮パッチリザーバに配置される場合、本発明の化合物にゆっくりと変換することができる。

【００６８】

本発明のプロドラッグには、アミノ酸残基、または２個以上（例えば、２個、３個、または４個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、アミドまたはエステル結合によって、本発明の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシ、またはカルボン酸基に共有結合している化合物が含まれる。アミノ酸残基には、３文字の記号によって一般的に指定される２０個の天然

型アミノ酸が含まれるが、これらに限定されず、また、ホスホセリン、ホスホトレオニン、ホスホチロシン、４－ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、ガンマ－カルボキシグルタミン酸、ヒプリン酸、オクタヒドロインドール－２－カルボン酸、スタチン、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸、ペニシルアミン、オルニチン、３－メチルヒスチジン、ノルバリン、ベータ－アラニン、ガンマ－アミノブチリン酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、メチルアラニン、パラ－ベンゾイルフェニルアラニン、フェニルグリシン、プロパルギルグリシン、サルコシン、メチオニンスルホン、およびｔｅｒｔ－ブチルグリシンも含まれる。

【００６９】

追加の種類のプロドラッグもまた包含される。例えば、本発明の化合物の遊離カルボキシル基は、アミドまたはアルキルエステルとして誘導体化することができる。別の例として、遊離ヒドロキシ基を含む本発明の化合物は、Ｆｌｅｉｓｈｅｒ，Ｄ．ｅｔ ａｌ．，（１９９６）Ｉｍｐｒｏｖｅｄ ｏｒａｌ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ：ｓｏｌｕｂｉｌｉｔｙ ｌｉｍｉｔａｔｉｏｎｓ ｏｖｅｒｃｏｍｅ ｂｙ ｔｈｅ ｕｓｅ ｏｆ ｐｒｏｄｒｕｇｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，１９：１１５に概説されるように、ヒドロキシ基を、これらに限定されないが、リン酸エステル、ヘミスクシナート、ジメチルアミノアセテート、またはホスホリルオキシメチルオキシカルボニル基などの基に変換することによって、プロドラッグとして誘導体化することができる。ヒドロキシおよびアミノ基のカルバメートプロドラッグには、カルボネートプロドラッグとして、ヒドロキシ基のスルホン酸エステルおよび硫酸エステルも含まれる。（アシルオキシ）メチルおよび（アシルオキシ）エチルエーテルとしてのヒドロキシ基の誘導体化も包含され、アシル基は、エーテル、アミン、およびカルボン酸官能基を含むがこれらに限定されない基で任意に置換されたアルキルエステルであり得るか、またはアシル基は、上記に記載されたアミノ酸エステルである。この種類のプロドラッグは、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，（１９９６），３９：１０に記載されている。より具体的な例としては、アルコール基の水素原子を、（Ｃ１－６）アルカノイルオキシメチル、１－（（Ｃ１－６）アルカノイルオキシ）エチル、１－メチル－１－（（Ｃ１－６）アルカノイルオキシ）エチル、（Ｃ１－６）アルコキシカルボニルオキシメチル、Ｎ－（Ｃ１－６）アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、（Ｃ１－６）アルカノイル、アルファ－アミノ（Ｃ１－４）アルカノイル、アリルアシル、およびアルファ－アミノアシル、またはアルファ－アミノアシル－アルファ－アミノアシルなどの基で置き換えることを含み、各アルファ－アミノアシル基は、独立して、天然型Ｌ－アミノ酸、Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）２、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ（Ｃ１－６）アルキル）２、またはグリコシル（炭水化物のヘミアセタール形態のヒドロキシル基の除去に起因するラジカル）から選択される。

【００７０】

プロドラッグ誘導体の追加の例については、例えば、ａ）Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ、Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ編（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５）、およびＭｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．４２，ｐ．３０９－３９６、Ｋ．Ｗｉｄｄｅｒ，ｅｔ ａｌ．編（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８５）、ｂ）Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ、Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－ＬａｒｓｅｎおよびＨ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ編、Ｃｈａｐｔｅｒ ５“Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，”Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ著、ｐ．１１３－１９１（１９９１）、ｃ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，８：１－３８（１９９２）、ｄ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，７７：２８５（１９８８）、ならびにｅ）Ｎ．Ｋａｋｅｙａ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ． Ｂｕｌｌ．，３２：６９２（１９８４）（これらの各々は、参照により本明細書に具体的に組み込まれる）を参照されたい。

【００７１】

さらに、本発明は、本発明の化合物の代謝産物を提供する。本明細書で使用される場合

、「代謝産物」とは、特定の化合物またはその塩の体内での代謝を通じて生成される生成物を指す。このような生成物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素切断などから生じ得る。

【００７２】

代謝産物は、典型的には、本発明の化合物の放射標識された（例えば、１４Ｃまたは３Ｈ）同位体を調製し、ラット、マウス、モルモット、サルなどの動物、またはヒトに、検出可能な用量（例えば、約０．５ｍｇ／ｋｇ超）で非経口投与し、代謝が生じるのに十分な時間（典型的には、約３０秒～３０時間）をかけ、その変換産物を尿、血液、または他の生体試料から単離することによって特定される。これらの生成物は、標識されているため、容易に単離される（その他は、代謝産物中で生存するエピトープを結合することができる抗体の使用によって単離される）。代謝産物構造は、例えば、ＭＳ、ＬＣ／ＭＳ、またはＮＭＲ分析によって、従来の様式で決定される。概して、代謝産物の分析は、当業者に周知である従来の薬物代謝研究と同様に行われる。代謝産物は、別途インビボで見出されない限り、本発明の化合物の治療投薬のための診断アッセイにおいて有用である。

【００７３】

「患者」または「対象」という用語は本明細書全体を通して、本開示による組成物を用いた予防的治療を含む治療が提供される動物、好ましくはヒトまたは家畜を記載するために使用される。例えばヒト患者などの特定の動物に特異的な感染症、状態または病態の治療に関し、患者という用語は、例えばイヌまたは猫などの家庭内動物、または例えばウマ、ウシ、ヒツジなどの農業用動物を含む特定の動物を指す。概して本開示において患者という用語は、別段の示唆が無い限り、または当該用語を使用している状況から暗示されない限り、ヒト患者を指す。

【００７４】

「有効」という語は、その意図される用途の文脈の範囲内で使用される場合、意図される結果を生じさせる化合物、組成物、または構成要素の量を記載するために使用される。有効という用語は、その他すべての有効量または有効濃度の用語を含み、それらは本出願で別途記載または使用される。

【００７５】

化合物および組成物

一態様では、本明細書は、フォンヒッペル・リンダウＥ３ユビキチンリガーゼ（ＶＨＬ）結合部分（ＶＬＭ）であるＥ３ユビキチンリガーゼ結合部分（「ＵＬＭ」）を含む化合物を提供する。例示的実施形態において、ＵＬＭは、以下の構造に従い化学リンカー（Ｌ）を介して標的タンパク質結合部分（ＰＴＭ）に連結される：

（Ａ）ＰＴＭ－Ｌ－ＵＬＭ

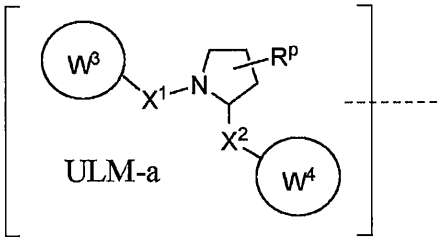
式中、Ｌは結合または化学リンカー基であり、ＵＬＭはＥ３ユビキチンリガーゼ結合部分であり、そしてＰＴＭは標的タンパク質結合部分である。本明細書に記載される化合物中の部分の数、および／または相対的な位置は、例示の目的でのみ提供される。当業者には理解されるように、本明細書に記載の化合物は、任意の望ましい数の各官能基部分を用いて、および／または各官能基部分の相対位置で合成することができる。

【００７６】

別の態様において本開示は、標的タンパク質の分解を誘導することによるタンパク質活性の制御に有用な二官能性化合物または多官能性化合物（例えばＰＲＯＴＡＣ）を提供する。ある特定の実施形態では、化合物は、標的タンパク質（すなわち、タンパク質標的化部分または「ＰＴＭ」）に結合する部分に、例えば、共有結合的に、直接的に、または間接的に結合されたＶＬＭを含む。ある特定の実施形態では、ＶＬＭおよびＰＴＭは、化学リンカー（Ｌ）を介して結合または結合される。ＶＬＭはＶＨＬに結合し、ＰＴＭは標的タンパク質を認識し、それぞれの部分とそれらの標的との相互作用は、標的タンパク質をユビキチンリガーゼタンパク質に近接して配置することによって、標的タンパク質の分解を促進する。例示的な二官能性化合物は、以下のように示され得る：ＰＴＭ－ＶＬＭとして表すことができる。

【００７７】
特定の実施形態では、二官能性化合物は化学リンカー（「Ｌ」）をさらに含む。例えば、二官能性化合物は、以下のように示すことができる：ＰＴＭ－Ｌ－ＶＬＭ
式中、ＰＴＭは、タンパク質／ポリペプチド標的化部分であり、Ｌは、化学リンカーであり、ＶＬＭは、ＶＨＬ結合部分である。
【００７８】
ある特定の実施形態では、ＵＬＭ（例えば、ＶＬＭ）は、約２００μＭ未満のＩＣ５０でＥ３ユビキチンリガーゼ（例えば、ＶＨＬ）に活性を示すか、またはそれに結合する。ＩＣ５０は、例えば、蛍光偏光アッセイなどの当分野で公知の任意の方法に従って決定することができる。
【００７９】
ある特定の追加の実施形態では、本明細書に記載される二官能性化合物は、約１００、５０、１０、１、０．５、０．１、０．０５、０．０１、０．００５、０．００１ｍＭ未満、または約１００、５０、１０、１、０．５、０．１、０．０５、０．０１、０．００５、０．００１μＭ未満、または約１００、５０、１０、１、０．５、０．１、０．０５、０．０１、０．００５、０．００１ｎＭ未満、または約１００、５０、１０、１、０．５、０．１、０．０５、０．０１、０．００５、０．００１ｐＭ未満のＩＣ５０を有する活性を示す。
【００８０】
特定の実施形態では、化合物が複数のＵＬＭを含む場合、それらＵＬＭは同一である。追加的な実施形態では、化合物は、複数のＵＬＭ（例えばＵＬＭ、ＵＬＭ’）、直接、または化学リンカー（Ｌ）を介して、またはその両方でＵＬＭに結合される少なくとも１つのＰＴＭを含む。特定の追加的な実施形態では、複数のＵＬＭを含む化合物は、複数のＰＴＭをさらに含む。さらに追加的な実施形態では、ＰＴＭは同一であるか、または任意で異なっている。またさらなる実施形態では、ＰＴＭが異なる場合、各ＰＴＭは同じタンパク質標的に結合してもよく、または異なるタンパク質標的に特異的に結合してもよい。
【００８１】
特定の実施形態では、化合物は複数のＵＬＭおよび／または複数のＵＬＭ’を含んでもよい。さらなる実施形態では、少なくとも２つの異なるＵＬＭ、複数のＵＬＭ、および／または複数のＵＬＭ’を含む化合物は、直接、もしくは化学リンカーを介して、もしくはその両方を介してＵＬＭまたはＵＬＭ’に結合された少なくとも１つのＰＴＭをさらに含む。本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいて、少なくとも２つの異なるＵＬＭを含む化合物は、複数のＰＴＭをさらに含んでもよい。さらに追加的な実施形態では、ＰＴＭは同一であるか、または任意で異なっている。またさらなる実施形態では、ＰＴＭが異なる場合、各ＰＴＭは同じタンパク質標的に結合してもよく、または異なるタンパク質標的に特異的に結合してもよい。
【００８２】
追加的実施形態では、本明細書は、その鏡像異性体、ジアステレオマー、溶媒和物および多形体を含み、その薬学的に許容可能な塩型、例えば酸塩型および塩基塩型を含む、本明細書に記載の化合物を提供する。
【００８３】
例示的なＶＬＭ
ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、Ｅ３ユビキチンリガーゼ、例えば、フォンヒッペル・リンダウＥ３ユビキチンリガーゼに結合するための手段を含む。ある特定の実施形態では、ＵＬＭは、ＶＬＭであり、かつ以下のＵＬＭ－ａ群から選択される化学構造を含み、

【化６】



式中、

破線は、少なくとも１つのＰＴＭ、別のＵＬＭもしくはＶＬＭ（ＶＬＭ’）、または少なくとも１つのＰＴＭ、ＵＬＭ’、もしくはＶＬＭ’をリンカーの他方の端部に結合させる化学リンカー部分の結合を示し、

式ＵＬＭ－ａのＸ１、Ｘ２はそれぞれ独立して、結合、Ｏ、ＮＲＹ３、ＣＲＹ３ＲＹ４、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、ＳＯ、およびＳＯ２の群から選択され、

式ＵＬＭ－ａのＲＹ３、ＲＹ４は、各々独立して、Ｈ、１つ以上のハロで任意に置換された直鎖または分岐鎖Ｃ１－６アルキル、任意に置換された（例えば、０～３個のＲＰ基で任意に置換された）Ｃ１－６アルコキシルからなる群から選択され、

式ＵＬＭ－ａのＲＰは、０、１、２、または３個の基であり、各々が独立して、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ＝Ｏ、アルキル、アルコキシ、またはそれらの組み合わせの群から選択され、

式ＵＬＭ－ａのＷ３は、任意に置換されたＴ、任意に置換された－Ｔ－Ｎ（Ｒ１ａＲ１ｂ）Ｘ３、任意に置換された－Ｔ－Ｎ（Ｒ１ａＲ１ｂ）、任意に置換された－Ｔ－アリール、任意に置換された－Ｔ－ヘテロアリール、任意に置換されたＴ－ビヘテロアリール、任意に置換された－Ｔ－ヘテロシクリル、任意に置換された－Ｔ－ビヘテロシクリル、任意に置換された－ＮＲ１－Ｔ－アリール、任意に置換された－ＮＲ１－Ｔ－ヘテロアリール、または任意に置換された－ＮＲ１－Ｔ－ヘテロシクリルの群から選択され、

式ＵＬＭ－ａのＸ３は、Ｃ＝Ｏ、Ｒ１、Ｒ１ａ、Ｒ１ｂであり、

Ｒ１、Ｒ１ａ、Ｒ１ｂの各々は、独立して、Ｈ、１個以上のハロで任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル基、または－ＯＨ基、ＲＹ３Ｃ＝Ｏ、ＲＹ３Ｃ＝Ｓ、ＲＹ３ＳＯ、ＲＹ３ＳＯ２、Ｎ（ＲＹ３ＲＹ４）Ｃ＝Ｏ、Ｎ（ＲＹ３ＲＹ４）Ｃ＝Ｓ、Ｎ（ＲＹ３ＲＹ４）ＳＯ、およびＮ（ＲＹ３ＲＹ４）ＳＯ２からなる群から選択され、

式ＵＬＭ－ａのＴは、任意に置換されたアルキル、－（ＣＨ２）ｎ－基、任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖－（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル、または任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－ヘテロシクリルの群から選択され、式中、メチレン基の各々は、ハロゲン、メチル、１個以上のハロゲンで任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル基、または－ＯＨ基、任意に置換されたアミノ酸側鎖、または任意に置換されたヘテロシクリルの群から選択される１個または２個の置換基で置換され、

式ＵＬＭ－ａのＷ４は、任意に置換された－ＮＲ１－Ｔ－アリールであり、式中、アリール基は、任意に置換された５～６員ヘテロアリール、または任意に置換されたアリール、任意に置換された－ＮＲ１－Ｔ－ヘテロアリール基であり得、式中、ヘテロアリールは、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換された－ＮＲ１－Ｔ－ヘテロシクリルで任意に置換され、式中、－ＮＲ１は、Ｘ２に共有結合し、Ｒ１がＨまたはＣＨ３、好ましくはＨである。

【００８４】

ある特定の実施形態では、ＲＰは、エステルまたはエーテル結合を含む、プロドラッグを形成するように修飾される。

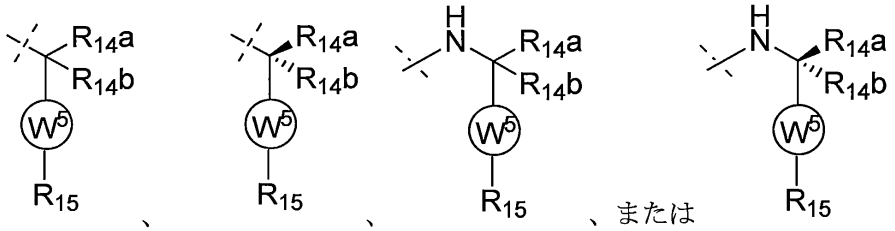
【００８５】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、Ｔは、任意に置換されたアルキル、－（ＣＨ２）ｎ－基の群から選択され、式中、メチレン基の各々は、ハロゲン、メチル、任意に置換されたアルコキシ、１個以上のハロゲンで任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１Ｒ１ａ、またはＮＲ１Ｒ１ａの群から選択される１個または２個の置換基で任意に置換されるか、あるいはＲ１およびＲ１ａが、結合されて、任意に置換されたヘテロシクリル、または－ＯＨ基、または任意に置換されたアミノ酸側鎖を形成し、ｎが、０～６、多くの場合０、１、２、または３、好ましくは０または１である。

【００８６】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、式ＵＬＭ－ａのＷ４は、

【化７】



であり、式中、Ｒ１４ａ、Ｒ１４ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロアルキル（例えば、フルオロアルキル）、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシルアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたアミド、任意に置換されたアルキル－アミド、任意に置換されたアルキル－シアノ、任意に置換されたアルキル－ホスフェート、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたアルキル－ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルコキシ－ヘテロシクロアルキル、ＣＯＲ２６、アルキル－ＣＯＲ２６、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＨＣＯＲ２６、もしくはＮＨＣＨ３ＣＯＲ２６の群から選択され、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの他方は、Ｈであるか、またはＲ１４ａ、Ｒ１４ｂは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、任意に置換された３～５員シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、スピロシクロアルキル、もしくはスピロヘテロシクリルを形成し、スピロヘテロシクリルは、エポキシドまたはアジリジンではない。

【００８７】

実施形態のいずれかでは、式ＵＬＭ－ａのＷ５は、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたナプチル、または任意に置換された５～１０員ヘテロアリールの群から選択され、

式ＵＬＭ－ａのＲ１５は、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ≡ＣＨ、ＯＨ、ＮＯ２、ＮＲ１４ａＲ１４ｂ、ＯＲ１４ａ、ＣＯＮＲ１４ａＲ１４ｂ、ＮＲ１４ａＣＯＲ１４ｂ、ＳＯ２ＮＲ１４ａＲ１４ｂ、ＮＲ１４ａＳＯ２Ｒ１４ｂ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたヘテロシクリルの群から選択される。

【００８８】

追加の実施形態では、本開示における使用のためのＷ４置換基はまた、本明細書に開示される特定の化合物中に見出されるＷ４置換基を特異的に含む（かつ、開示される特定の化合物に限定されない）。これらＷ４置換基の各々は、任意の数のＷ３置換基と併せて使用されてもよく、それらも本明細書に開示されている。

【００８９】

ある特定の追加の実施形態では、ＵＬＭ－ａは、ピロリジン部分中の０～３個のＲＰ基

によって任意に置換される。各ＲＰは独立して、Ｈ、ハロ、－ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ＝Ｏである。

【００９０】

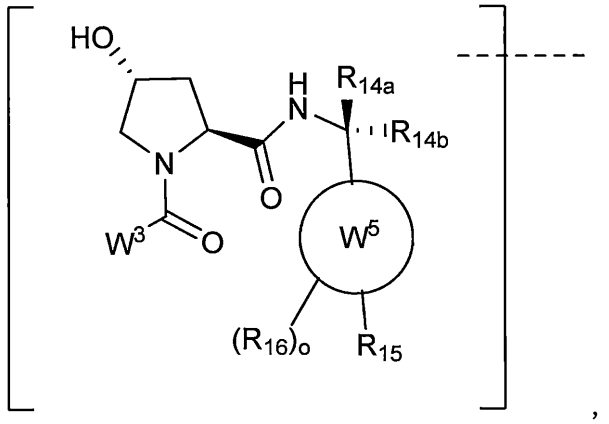
本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、式ＵＬＭ－ａのＷ３、Ｗ４は、独立して、１つ以上のＰＴＭ基に結合しているリンカーに共有結合することができ、

および式中、破線は、少なくとも１つのＰＴＭ、別のＵＬＭ（ＵＬＭ’）、または少なくとも１つのＰＴＭもしくはＵＬＭ’もしくはその両方をＵＬＭに結合する化学リンカー部分の結合部位を示す。

【００９１】

特定の実施形態では、ＵＬＭはＶＨＬであり、以下の構造によって表される：

【化８】

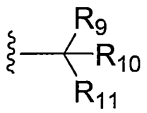


ＵＬＭ－ｂ

式中、

式ＵＬＭ－ｂのＷ３は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、または

【化９】

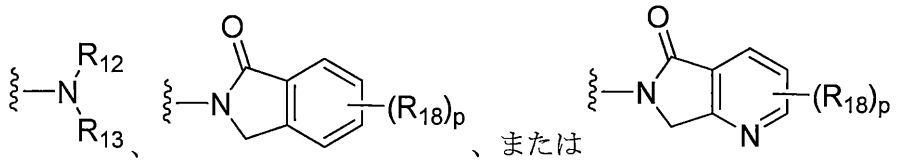


の群から選択され、

式ＵＬＭ－ｂのＲ９およびＲ１０は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、もしくはハロアルキルであるか、またはＲ９、Ｒ１０、およびそれらが結合する炭素原子が、任意に置換されたシクロアルキルを形成し、

式ＵＬＭ－ｂのＲ１１は、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、

【化１０】



の群から選択され、

式ＵＬＭ－ｂのＲ１２は、Ｈまたは任意に置換されたアルキルの群から選択され、

式ＵＬＭ－ｂのＲ１３は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキルカルボニル、任意に置換された（シクロアルキル）アルキルカルボニル、任意に置換されたアラルキルカルボニル、任意に置換されたアリールカルボニル、任意に置換された（ヘテロシクリル）カルボニル、または任意に置換されたアラルキルの群から選択され、

式ＵＬＭ－ｂのＲ１４ａ、Ｒ１４ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロアルキル（例えば、フルオロアルキル）、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、アミノメチル、アルキルアミノメチル、アルコキシメチル、任意に置換されたヒドロキシルアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたアミド、任意に置換されたアルキル－アミド、任意に置換されたアルキル－シアノ、任意に置換されたアルキル－ホスフェート、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたアルキル－ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルコキシ－ヘテロシクロアルキル、ＣＯＲ２６、アルキル－ＣＯＲ２６、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ２６、もしくは（ＣＨ２）Ｎ（ＣＨ３）ＣＯＲ２６の群から選択され、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの他方は、Ｈであるか、またはＲ１４ａ、Ｒ１４ｂは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、任意に置換された３～６員シクロアルキル、ヘテロシクロアルキ、スピロシクロアルキル、もしくはスピロヘテロシクリルを形成し、スピロヘテロシクリルは、エポキシドまたはアジリジンではない。

式ＵＬＭ－ｂのＷ５は、フェニル、ナプチル、または５～１０員ヘテロアリールの群から選択され、

式ＵＬＭ－ｂのＲ１５は、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ≡ＣＨ、ＯＨ、ＮＯ２、ＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＯＲ２７ａ、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＲ２７ａＣＯＲ２７ｂ、ＳＯ２ＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＲ２７ａＳＯ２Ｒ２７ｂ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたヘテロシクリルの群から選択され、

式ＵＬＭ－ｂの各Ｒ１６は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたハロアルキル、ヒドロキシ、または任意に置換されたハロアルコキシの群から選択され、

式ＵＬＭ－ｂのｏは、０、１、２、３、または４であり、

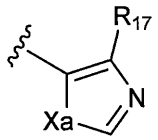
式ＵＬＭ－ｂのＲ１８は、Ｈ、ハロ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、任意に置換されたアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシまたはリンカーの群から独立して選択され、

各Ｒ２６は、独立して、Ｈ、ＯＨ、任意に置換されたアルキル、またはＮＲ２７ａＲ２７ｂから選択され、

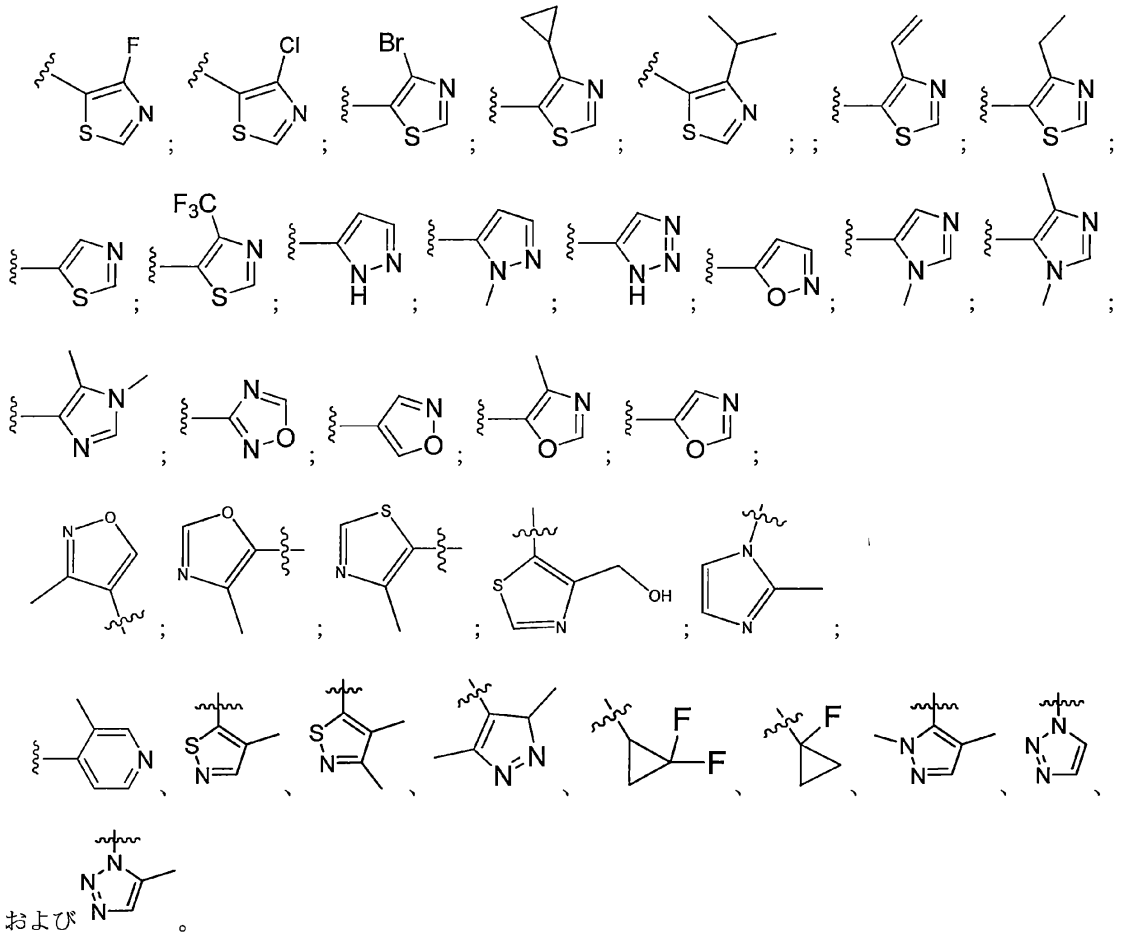
各Ｒ２７ａおよびＲ２７ｂは、独立して、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換された３～５員シクロアルキルであるか、またはＲ２７ａおよびＲ２７ｂが、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～６員ヘテロシクリルを形成し、

式ＵＬＭ－ｂのｐは、０、１、２、３、または４であり、および式中、破線は、少なくとも１つのＰＴＭ、別のＵＬＭ（ＵＬＭ’）、または少なくとも１つのＰＴＭもしくはＵＬＭ’もしくはその両方をＵＬＭに結合する化学リンカー部分の結合部位を示す。

【００９２】
ある特定の実施形態では、式ＵＬＭ－ｂのＲ１５は、
【化１１】



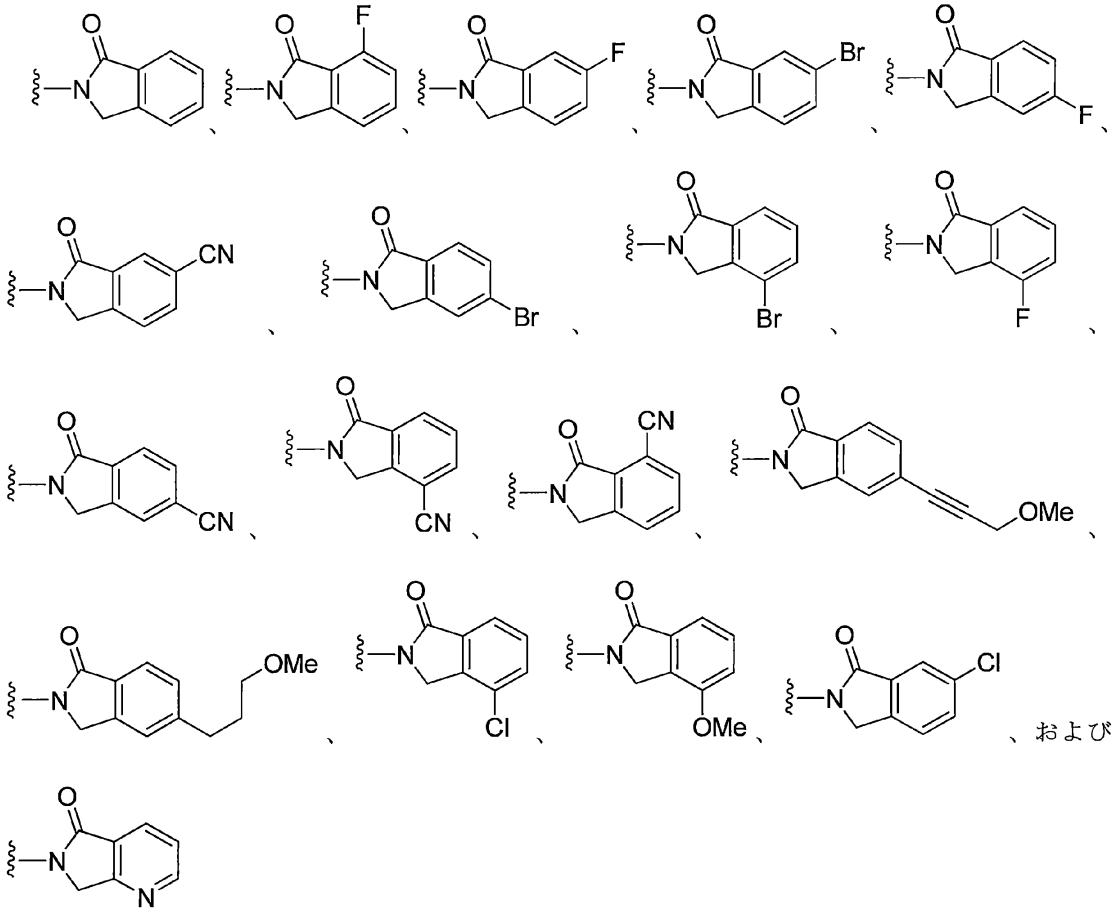
であり、式中、Ｒ１７は、Ｈ、ハロ、任意に置換されたＣ３－６シクロアルキル、任意に置換されたＣ１－６アルキル、任意に置換されたＣ１－６アルケニル、およびＣ１－６ハロアルキルであり、Ｘａは、ＳまたはＯである。
【００９３】
特定の実施形態では、式ＵＬＭ－ｂのＲ１７は、メチル、エチル、イソプロピルおよびシクロプロピルの群から選択される。
【００９４】
特定の追加的実施形態では、式ＵＬＭ－ｂのＲ１５は、以下からなる群から選択される：
【化１２】



および 。

【００９５】
特定の実施形態では、式ＵＬＭ－ｂのＲ１１は、以下からなる群から選択される：

【化１３】



【００９６】

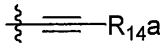
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ＵＬＭ－ｂのＲ１４ａ、Ｒ１４ｂは、各々独立して、Ｈ、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシルアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたアミド、任意に置換されたアルキル－アミド、任意に置換されたアルキル－シアノ、任意に置換されたアルキル－ホスフェート、任意に置換されたヘテロルキル、任意に置換されたアルキル－ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルコキシ－ヘテロシクロアルキル、ＣＯＲ２６、アルキル－ＣＯＲ２６、ＣＨ２ＯＲ３０、ＣＨ２ＮＨＲ３０、ＣＨ２ＮＣＨ３Ｒ３０、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＣＨ２ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ２６、もしくはＣＨ２ＮＣＨ３ＣＯＲ２６の群から選択され、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの他方は、Ｈであるか、またはＲ１４ａ、Ｒ１４ｂは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、任意に置換された３～６員シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、スピロシクロアルキル、もしくはスピロヘテロシクリルを形成し、スピロヘテロシクリルは、エポキシドまたはアジリジンではなく、該スピロシクロアルキルもしくはスピロヘテロシクリル自体は、アルキル、ハロアルキル、または－ＣＯＲ３３で任意に置換され、式中、Ｒ３３は、アルキルもしくはハロアルキルであり、

式中、Ｒ３０は、Ｈ、アルキル、アルキニルアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、またはさらに任意に置換されたヘテロアリールアルキルから選択され、Ｒ２６およびＲ２７は、上記のとおりである。

【００９７】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、式ＵＬＭ－ｂのＲ１５は、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ≡ＣＨ、ＯＨ、ＮＯ２、ＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＯＲ２７ａ、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＲ２７ａＣＯＲ２７ｂ、ＳＯ２ＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＲ２７ａＳＯ２Ｒ２７ｂ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル（例えば、任意に置換されたフルオロアルキル）、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたヘテロシクリルから選択され、式中、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルの任意の置換は、ＣＨ２ＯＲ３０、ＣＨ２ＮＨＲ３０、ＣＨ２ＮＣＨ３Ｒ３０、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＣＨ２ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ２６、ＣＨ２ＮＣＨ３ＣＯＲ２６、または

【化１４】



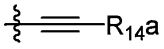
を含み、式中、Ｒ２６、Ｒ２７、Ｒ３０、およびＲ１４ａは、上記のとおりである。

【００９８】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、式ＵＬＭ－ｂのＲ１４ａ、Ｒ１４ｂは、各々独立して、Ｈ、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルキル、ＣＨ２ＯＲ３０、ＣＨ２ＮＨＲ３０、ＣＨ２ＮＣＨ３Ｒ３０、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＣＨ２ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ２６、もしくはＣＨ２ＮＣＨ３ＣＯＲ２６の群から選択され、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの他方は、Ｈであるか、またはＲ１４ａ、Ｒ１４ｂは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、任意に置換された３～６員スピロシクロアルキル、もしくはスピロヘテロシクリルを形成し、スピロヘテロシクリルは、エポキシドまたはアジリジンではなく、該スピロシクロアルキルもしくはスピロヘテロシクリル自体は、アルキル、ハロアルキル、または－ＣＯＲ３３で任意に置換され、式中、Ｒ３３は、アルキルもしくはハロアルキルであり、式中、Ｒ３０は、Ｈ、アルキル、アルキニルアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルキル、またはさらに任意に置換されたヘテロアリールアルキルから選択され、

式ＵＬＭ－ｂのＲ１５は、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ≡ＣＨ、ＯＨ、ＮＯ２、ＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＯＲ２７ａ、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＲ２７ａＣＯＲ２７ｂ、ＳＯ２ＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＲ２７ａＳＯ２Ｒ２７ｂ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたヘテロシクリルから選択され、式中、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルの任意の置換は、ＣＨ２ＯＲ３０、ＣＨ２ＮＨＲ３０、ＣＨ２ＮＣＨ３Ｒ３０、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＣＨ２ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＣＨ２ＮＨＣＯＲ２６、ＣＨ２ＮＣＨ３ＣＯＲ２６、または

【化１５】

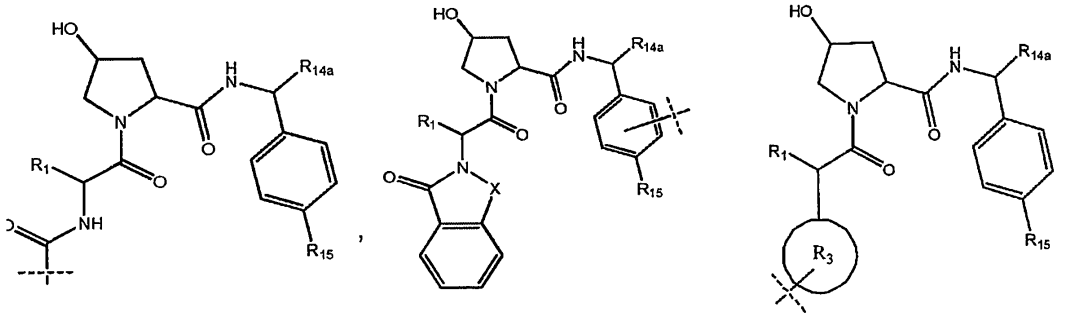


を含み、式中、Ｒ２６、Ｒ２７、Ｒ３０、およびＲ１４ａは、上記のとおりである。

【００９９】

特定の実施形態では、ＵＬＭは、以下の群から選択される化学構造を有し、

【化１６】



ULM-c ULM-d ULM-e

式中、

式ＵＬＭ－ｃ、ＵＬＭ－ｄ、およびＵＬＭ－ｅのＲ１は、Ｈ、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、またはハロアルキルであり、

式ＵＬＭ－ｃ、ＵＬＭ－ｄ、およびＵＬＭ－ｅのＲ１４ａは、Ｈ、ハロアルキル、任意に置換されたアルキル、メチル、フルオロメチル、ヒドロキシメチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルであり、

式ＵＬＭ－ｃ、ＵＬＭ－ｄ、およびＵＬＭ－ｅのＲ１５は、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ≡ＣＨ、ＯＨ、ＮＯ２、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、

式ＵＬＭ－ｃ、ＵＬＭ－ｄ、およびＵＬＭ－ｅのＸは、Ｃ、ＣＨ２、またはＣ＝Ｏであり、

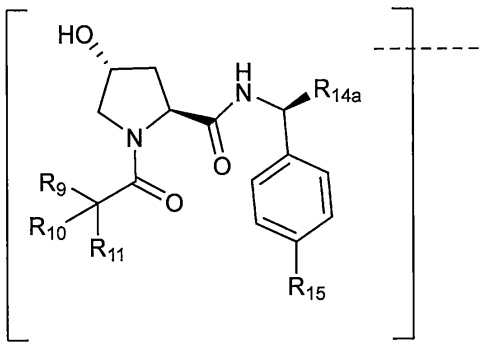
式ＵＬＭ－ｃ、ＵＬＭ－ｄ、およびＵＬＭ－ｅのＲ３は、存在しないか、または任意に置換された５または６員ヘテロアリールであり、

破線は、少なくとも１つのＰＴＭ、別のＵＬＭ（ＵＬＭ’）、または少なくとも１つのＰＴＭもしくはＵＬＭ’もしくは両方をＵＬＭに結合させる化学リンカー部分の結合部位を示す。

【０１００】

特定の実施形態では、ＵＬＭは、以下の化学構造に従う基を含み、

【化１７】



ＵＬＭ－ｆ

式中、

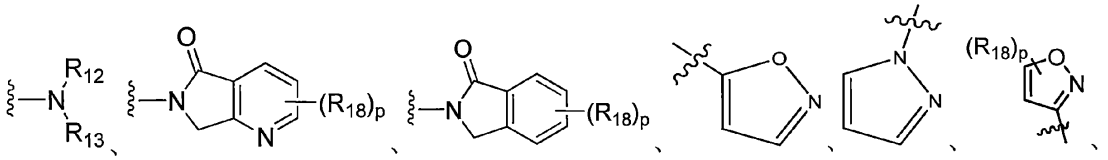
式ＵＬＭ－ｆのＲ１４ａは、Ｈ、ハロアルキル、任意に置換されたアルキル、メチル、フルオロメチル、ヒドロキシメチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルであり、

式ＵＬＭ－ｆのＲ９は、Ｈであり、

式ＵＬＭ－ｆのＲ１０は、Ｈ、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、

式ＵＬＭ－ｆのＲ１１は、

【化１８】



または任意に置換されたヘテロアリールであり、

式ＵＬＭ－ｆのｐは、０、１、２、３、または４であり、

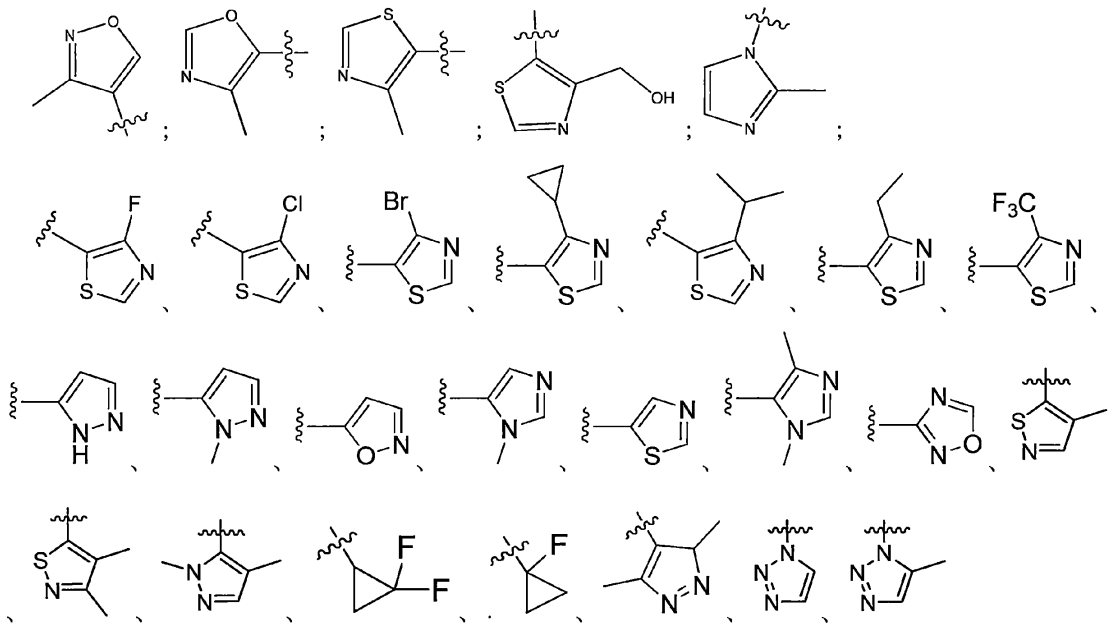
式ＵＬＭ－ｆの各Ｒ１８は、独立して、ハロ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、任意に置換されたアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシまたはリンカーであり、

式ＵＬＭ－ｆのＲ１２は、Ｈ、Ｃ＝Ｏであり、

式ＵＬＭ－ｆのＲ１３は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキルカルボニル、任意に置換された（シクロアルキル）アルキルカルボニル、任意に置換されたアラルキルカルボニル、任意に置換されたアリールカルボニル、任意に置換された（ヘテロシクリル）カルボニル、または任意に置換されたアラルキルであり、

式ＵＬＭ－ｆのＲ１５は、Ｈ、ハロゲン、Ｃｌ、ＣＮ、Ｃ≡ＣＨ、ＯＨ、ＮＯ２、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、

【化１９】



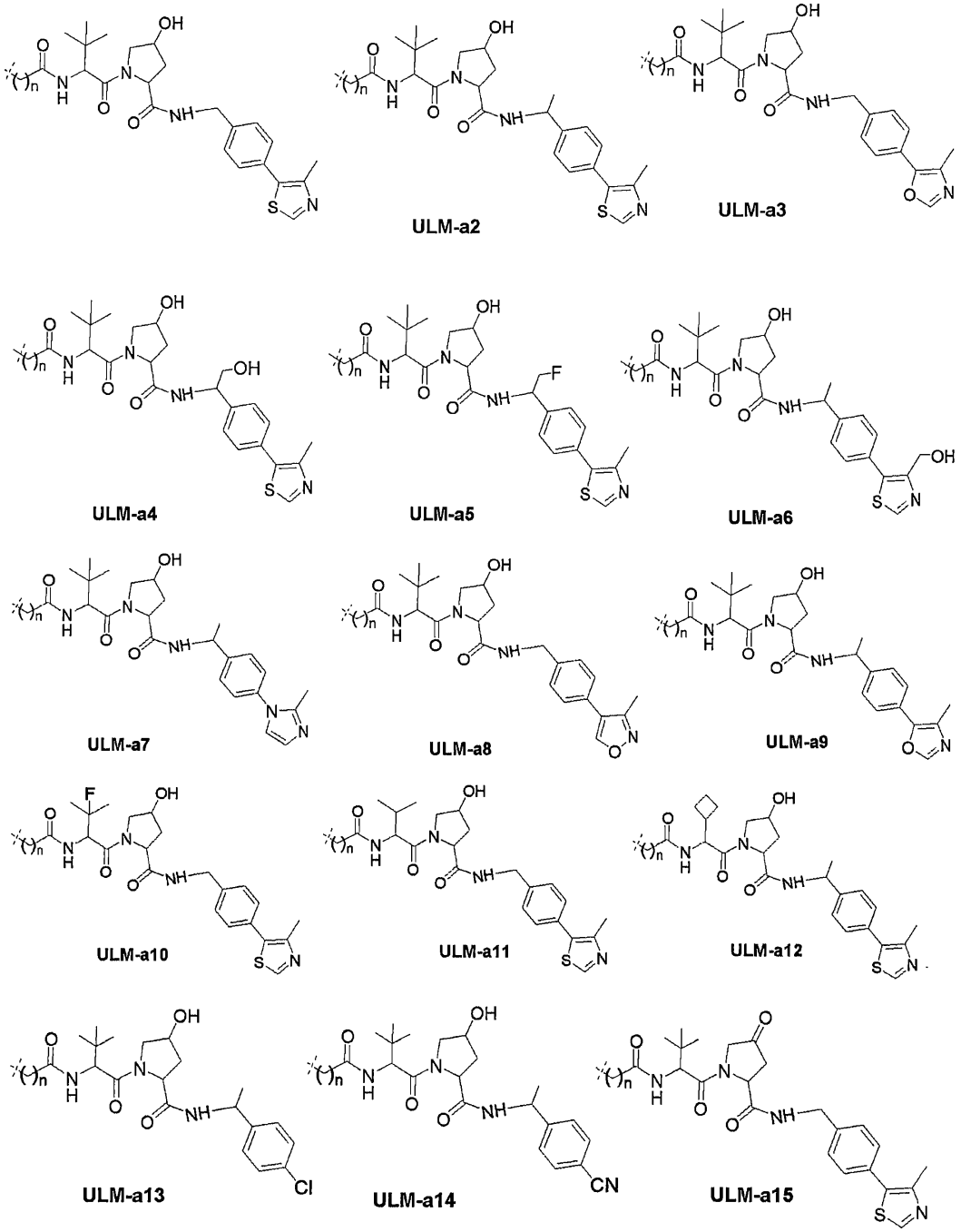
からなる群から選択され、

式中、式ＵＬＭ－ｆの破線は、少なくとも１つのＰＴＭ、別のＵＬＭ（ＵＬＭ’）、または少なくとも１つのＰＴＭもしくはＵＬＭ’もしくはその両方をＵＬＭに結合する化学リンカー部分の結合部位を示す。

【０１０１】

特定の実施形態では、ＵＬＭは、以下の構造から選択される：

【化２０】

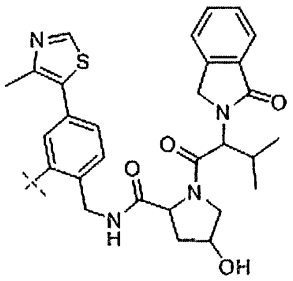


式中、ｎは０または１である。

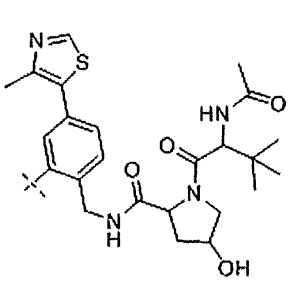
【０１０２】

特定の実施形態では、ＵＬＭは、以下の構造から選択される：

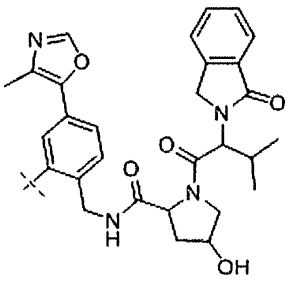
【化２１】



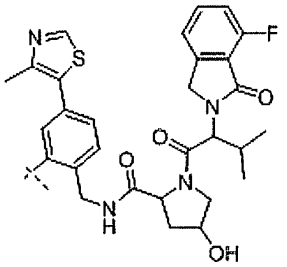
ULM-b1



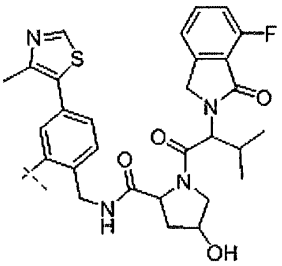
ULM-b2



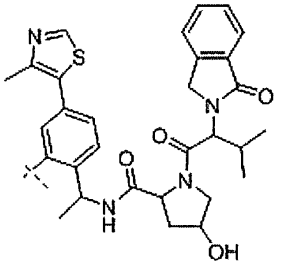
ULM-b3



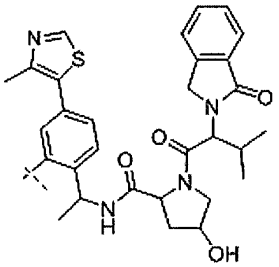
ULM-b4



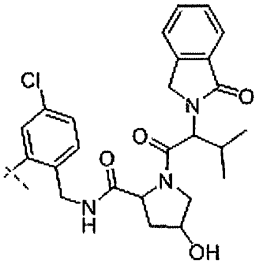
ULM-b5



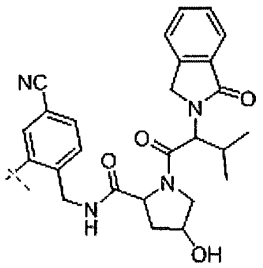
ULM-b6



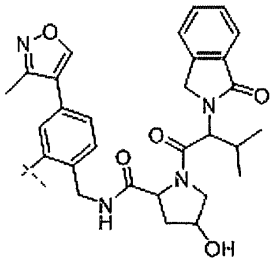
ULM-b7



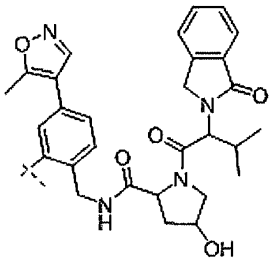
ULM-b8



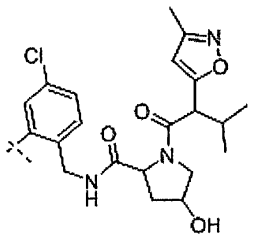
ULM-b9



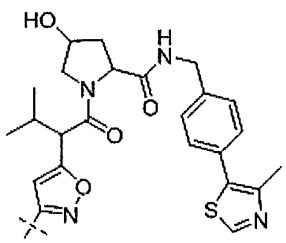
ULM-b10



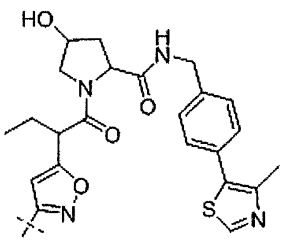
ULM-b11



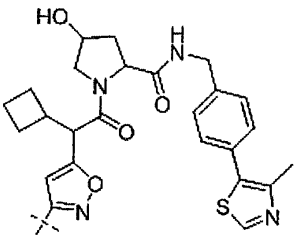
ULM-b12



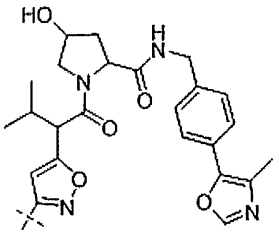
ULM-c1



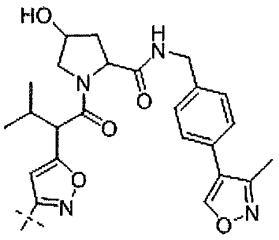
ULM-c2



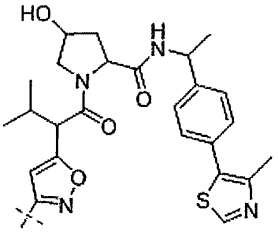
ULM-c3



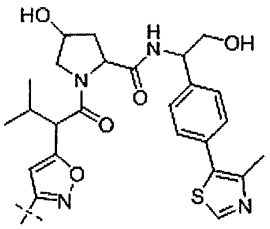
ULM-c4



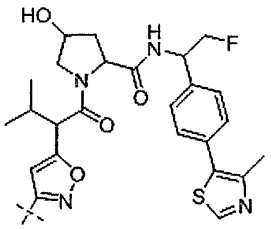
ULM-c5



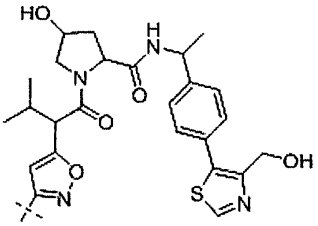
ULM-c6



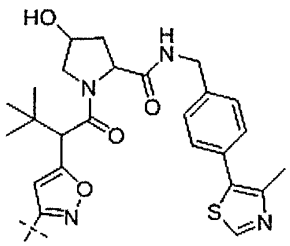
ULM-c7



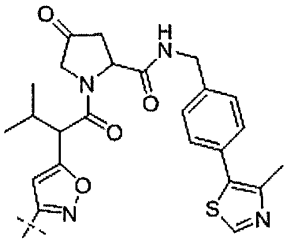
ULM-c8



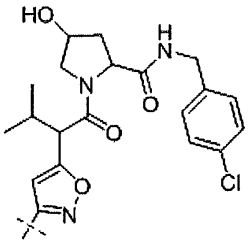
ULM-c9



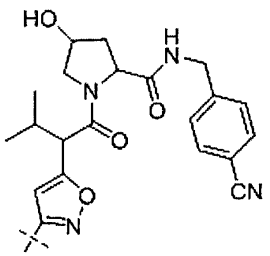
ULM-c10



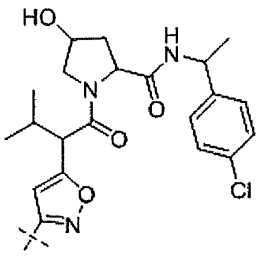
ULM-c11



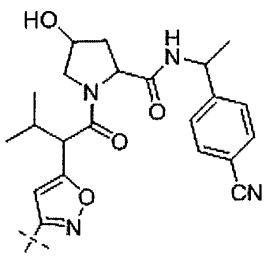
ULM-c12



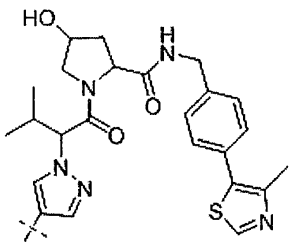
ULM-c13



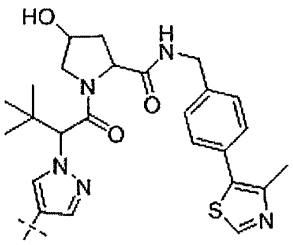
ULM-c14



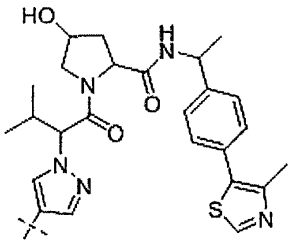
ULM-c15



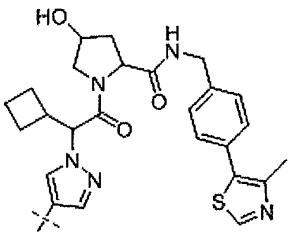
ULM-d1



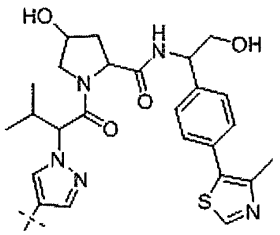
ULM-d2



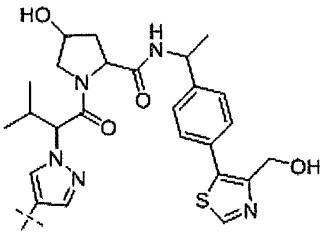
ULM-d3



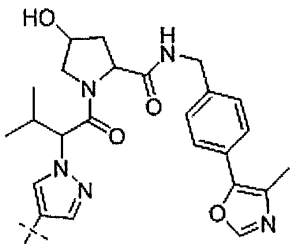
ULM-d4



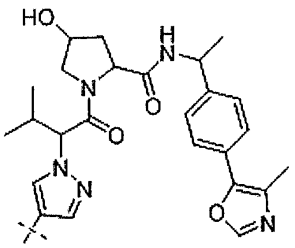
ULM-d5



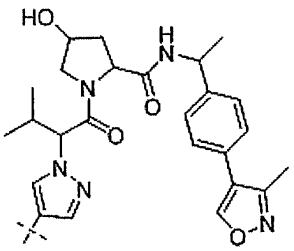
ULM-d6



ULM-d7



ULM-d8



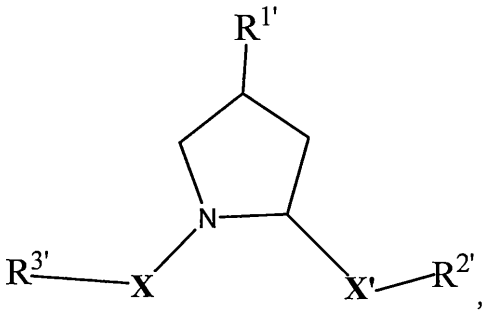
ULM-d9

いｖ　ここで、ＵＬＭ－ａ１からＵＬＭ－ａ１５、ＵＬＭ－ｂ１からＵＬＭ－ｂ１２、ＵＬＭ－ｃ１からＵＬＭ－ｃ１５、およびＵＬＭ－ｄ１からＵＬＭ－ｄ９のフェニル環は、任意でフッ素、低級アルキル、およびアルコキシ基で置換され、ここで破線は、少なくとも１つのＰＴＭ、別のＵＬＭ（ＵＬＭ’）、または少なくとも１つのＰＴＭもしくはＵＬＭ’もしくはその両方をＵＬＭ－ａに結合する化学リンカー部分の結合部位を示す。

【０１０３】

１つの実施形態では、ＵＬＭ－ａ１からＵＬＭ－ａ１５、ＵＬＭ－ｂ１からＵＬＭ－ｂ１２、ＵＬＭ－ｃ１からＵＬＭ－ｃ１５、およびＵＬＭ－ｄ１からＵＬＭ－ｄ９のフェニル環はエステルとして官能基化され、それをプロドラッグの一部とすることができる。

【０１０４】
特定の実施形態では、ＵＬＭ－ａ１からＵＬＭ－ａ１５、ＵＬＭ－ｂ１からＵＬＭ－ｂ１２、ＵＬＭ－ｃ１からＵＬＭ－ｃ１５、およびＵＬＭ－ｄ１からＵＬＭ－ｄ９のピロリジン環上のヒドロキシル基はそれぞれエステル結合されたプロドラッグ部分を含む。
【０１０５】
本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかにおいて、ＵＬＭ、および存在する場合にはＵＬＭ’、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくは多形体は、それぞれ独立して、以下の化学構造に従う基である：
【化２２】



ＵＬＭ－ｇ

またはその薬学的に許容される塩を含み、
ＵＬＭ－ｇのＲ１’は、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＯＨ、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＳＨ、任意に置換された（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル基、エポキシド部分ＷＣＯＣＷ（式中、各Ｗは、独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ３アルキル基である）を含有する任意に置換された（ＣＨ２）ｎ－ＷＣＯＣＷ－（Ｃ０－Ｃ６）アルキル基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＣＯＯＨ、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＣ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＮＨＣ（Ｏ）－Ｒ″、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ″）２、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ″）２、－（ＣＨ２Ｏ）ｎＨ、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＯＣ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＣ（Ｏ）－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、任意に置換された－（ＣＨ２Ｏ）ｎＣＯＯＨ、任意に置換された－（ＯＣＨ２）ｎＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、任意に置換された－（ＣＨ２Ｏ）ｎＣ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、任意に置換された－（ＯＣＨ２）ｎＮＨＣ（Ｏ）－Ｒ″、任意に置換された－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ″）２、任意に置換された－ＳＯ２ＲＳ、任意に置換されたＳ（Ｏ）ＲＳ、ＮＯ２、ＣＮ、またはハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、好ましくは、ＦまたはＣｌ）であり、
ＵＬＭ－ｇの各Ｒ″は、独立して、Ｈ、または１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロゲン基（好ましくは、フッ素）で任意に置換され得るＣ１－Ｃ６アルキル基であり、
ＵＬＭ－ｇのＲＳが、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基、または－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ″）２基であり、
ＵＬＭ－ｇのＸおよびＸ’は、各々独立して、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、－Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）２であり、（好ましくは、ＸおよびＸ’は、両方ともＣ＝Ｏであり）、
ＵＬＭ－ｇのＲ２’は、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（

ＳＯ２）ｗアルキリ基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗＮＲ１ＮＲ２Ｎ基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アリール、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロアリール、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｖＮＲ″（ＳＯ２）ｗ－ヘテロシクリル、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アルキル、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ１ＮＲ２Ｎ、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ″Ｃ（Ｏ）Ｒ１Ｎ、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アリール、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロアリール、もしくは任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｖＮＲ″（ＳＯ２）ｗ－ヘテロシクリル、任意に置換された－ＸＲ２’－アルキリ基、任意に置換された－ＸＲ２’－アリール基、任意に置換された－ＸＲ２’－ヘテロアリール基、任意に置換された－ＸＲ２’－ヘテロシクリル基であり、

ＵＬＭ－ｇのＲ３’は、任意に置換されたアルキル、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アルキル、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ１ＮＲ２Ｎ、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ″Ｃ（Ｏ）Ｒ１Ｎ、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－Ｃ（Ｏ）（Ｒ″）２、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アリール、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロアリール、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロシクリル、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アルキル、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ１ＮＲ２Ｎ、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ″Ｃ（Ｏ）Ｒ１Ｎ、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アリール、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロアリール、任意に置換された－ＮＲ１－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロシクリル、任意に置換された－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アルキル、任意に置換された－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ１ＮＲ２Ｎ、任意に置換された－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ″Ｃ（Ｏ）Ｒ１Ｎ、任意に置換された－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アリール、任意に置換された－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロアリール、もしくは任意に置換された－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロシクリル、－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－アルキル基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－アリール基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－ヘテロアリール基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－ヘテロシクリル’基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｎ（Ｒ１’）（Ｃ＝Ｏ）ｍ’－（Ｖ）ｎ’－アルキル基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｎ（Ｒ１’）（Ｃ＝Ｏ）ｍ’－（Ｖ）ｎ’－アリール基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｎ（Ｒ１’）（Ｃ＝Ｏ）ｍ’－（Ｖ）ｎ’－ヘテロアリール基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｎ（Ｒ１’）（Ｃ＝Ｏ）ｍ’－（Ｖ）ｎ’－ヘテロシクリル基、任意に置換された－ＸＲ３’－アルキル基、任意に置換された－ＸＲ３’－アリール基、任意に置換された－ＸＲ３’－ヘテロアリール基、任意に置換された－ＸＲ３’－ヘテロシクリル基であり、

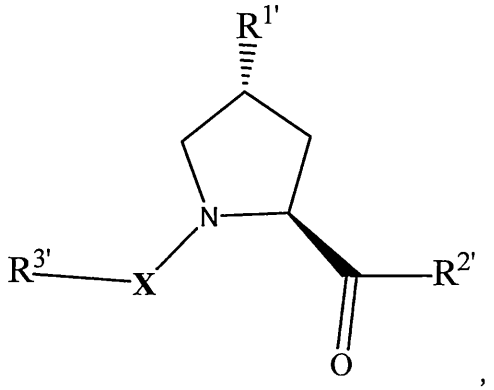
ＵＬＭ－ｇのＲ１ＮおよびＲ２Ｎは、各々独立して、Ｈ、１個もしくは２個のヒドロキシル基および最大３個のハロゲン基で任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、または任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－アリール、－（ＣＨ２）ｎ－ヘテロアリール、もしくは－（ＣＨ２）ｎ－ヘテロシクリル基であり、

ＵＬＭ－ｇのＶは、Ｏ、ＳまたはＮＲ１であり、
ＵＬＭ－ｇの各Ｒ１’は、独立して、Ｈ、またはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、
ＵＬＭ－ｇのＸＲ２’およびＸＲ３’は、各々独立して、任意に置換された－ＣＨ２）ｎ－、－ＣＨ２）ｎ－ＣＨ（Ｘｖ）＝ＣＨ（Ｘｖ）－（ｃｉｓまたはｔｒａｎｓ）、－ＣＨ２）ｎ－ＣＨ≡ＣＨ－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－、またはＣ３－Ｃ６シクロアルキル基であり、式中、Ｘｖは、Ｈ、ハロ、または任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル基であり、
ＵＬＭ－ｇの各ｍは独立して、０、１、２、３、４、５、６であり、
ＵＬＭ－ｇの各ｍ’は独立して、０または１であり、
ＵＬＭ－ｇの各ｎは独立して、０、１、２、３、４、５、６であり、
ＵＬＭ－ｇの各ｎ’は独立して、０または１であり、
ＵＬＭ－ｇの各ｕは独立して、０または１であり、
ＵＬＭ－ｇの各ｖは独立して、０または１であり、
ＵＬＭ－ｇの各ｗは独立して、０または１であり、および
ＵＬＭ－ｇのＲ１’、Ｒ２’、Ｒ３’、ＸおよびＸ’のうちのいずれか１つ以上が任意で改変されて、ＰＴＭがＵＬＭ’ではない場合はリンカー基を介してＰＴＭ基に共有結合され、ＰＴＭがＵＬＭ’である場合は、ＵＬＭおよびＵＬＭ’の各々のＲ１’、Ｒ２’、Ｒ３’、Ｘならびに Ｘ’のうちのいずれか１つ以上が任意で改変されて、直接またはリンカー基を介して互いに共有結合される。

【０１０６】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかにおいて、ＵＬＭ、および存在する場合にはＵＬＭ’、またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体、ジアステレオマー、溶媒和物もしくは多形体は、それぞれ独立して、以下の化学構造に従う基である：

【化２３】



，

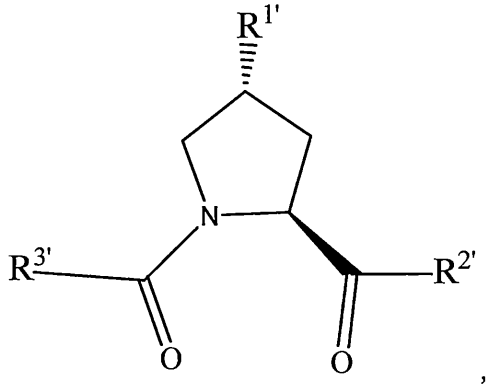
ＵＬＭ－ｈ

式中、
ＵＬＭ－ｈの各Ｒ１’、Ｒ２’、およびＲ３’は、上記と同じであり、Ｘが、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、－Ｓ（Ｏ）基、またはＳ（Ｏ）２基、より好ましくは、Ｃ＝Ｏ基であり、
ＵＬＭ－ｈのＲ１’、Ｒ２’、およびＲ３’のうちのいずれか１つ以上が任意で改変されて、ＰＴＭがＵＬＭ’ではない場合は、ＰＴＭ基にさらに共有結合されるリンカー基を結合し、またはＰＴＭがＵＬＭ’である場合は、ＵＬＭおよびＵＬＭ’の各々のＲ１’、Ｒ２’、Ｒ３’のうちのいずれか１つ以上が任意で改変されて、直接、またはリンカー基を介して互いに共有結合される。

【０１０７】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかにおいて、ＵＬＭ、および存在する場合にはＵＬＭ’、またはその薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体、ジアステレオマー、溶媒和物もしくは多形体は、それぞれ独立して、以下の化学構造に従う：

【化２４】



ＵＬＭ－ｉ

式中、
ＵＬＭ－ＩのＲ１’、Ｒ２’、およびＲ３’のうちのいずれか１つ以上が任意で改変されて、ＰＴＭがＵＬＭ’ではない場合は、ＰＴＭ基にさらに共有結合されるリンカー基を結合し、またはＰＴＭがＵＬＭ’である場合は、ＵＬＭおよびＵＬＭ’の各々のＲ１’、Ｒ２’、Ｒ３’のうちのいずれか１つ以上が任意で改変されて、直接、またはリンカー基を介して互いに共有結合される。

【０１０８】
本開示のさらなる好ましい態様では、ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲ１’は、好ましくは、ヒドロキシル基、または化合物が活性化合物のプロドラッグ形態を表すようにヒドロキシルもしくはカルボン酸基に代謝され得る基である。好ましいＲ１’基の例としては例えば、－（ＣＨ２）ｎＯＨ、（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル基、－（ＣＨ２）ｎＣＯＯＨ、－（ＣＨ２Ｏ）ｎＨ、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＯＣ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＣ（Ｏ）－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）が挙げられ、式中、ｎは０または１である。式中、Ｒ１’は、カルボン酸基、ヒドロキシル基もしくはアミン基であるか、またはそれを含有し、当該ヒドロキシル基、カルボン酸基またはアミン（それら各々が任意で置換され得る）はさらに化学改変されて、ＰＴＭ基（ＵＬＭ’基を含む）に結合されるリンカー基に対する共有結合を提供し得る。

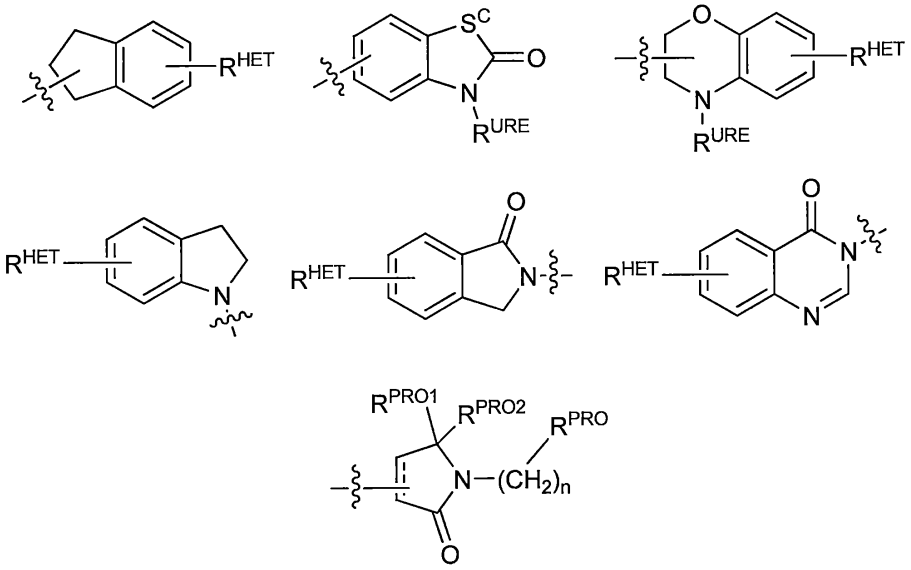
【０１０９】
ＵＬＭ－ｇおよびＵＬＭ－ｈのＸおよびＸ’は、存在する場合、好ましくはＣ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、－Ｓ（Ｏ）基またはＳ（Ｏ）２基であり、より好ましくはＣ＝Ｏ基である。

【０１１０】
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲ２’は、好ましくは、任意に置換された－ＮＨ－Ｔ－アリール、任意に置換された－Ｎ（ＣＨ３）－Ｔ－アリール、任意に置換された－ＮＨ－Ｔ－ヘテロアリール基、任意に置換された－Ｎ（ＣＨ３）－Ｔ－ヘテロアリール、任意に置換された－ＮＨ－Ｔ－ヘテロシクリル、または任意に置換された－Ｎ（ＣＨ３）－Ｔ－ヘテロシクリル、好ましくはＨであり、Ｔは、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－基であり、メチレン基の各々は、１個もしくは２個の置換基で任意に置換され得、好ましくは、ハロゲン、本明細書に別途記載されるアミノ酸側鎖、またはＣ１－Ｃ３アルカリ基、好ましくは任意に置換され得る１個もしくは２個のメチル基から選択され、ｎは、０～６、多くの場合０、１、２、または３、好ましくは０または１である。あるいは、Ｔはまた、－（ＣＨ２Ｏ）ｎ－基、－（ＯＣＨ２）ｎ－基、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－基、－（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｎ－基であり得、それらのすべての基は任意に置換されている。

【０１１１】
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲ２’のための好ましいアリール基としては、任意に置換され

たフェニル基またはナフチル基、好ましくはフェニル基が挙げられ、式中、フェニルまたはナフチル基は、リンカー基を有するＰＴＭ（ＵＬＭ’基を含む）に連結され、および／または任意にハロゲン（好ましくはＦまたはＣｌ）、アミン、モノアルキル、もしくはジアルキルアミン（好ましくはジメチルアミン）、Ｆ、Ｃｌ、ＯＨ、ＣＯＯＨ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、好ましくはＣＨ３、ＣＦ３、ＯＭｅ、ＯＣＦ３、ＮＯ２、またはＣＮ基（それらの各々が、フェニル環のオーソ、メタ、および／またはパラ位置、好ましくはパラ位置で置換され得る）で任意に置換され、任意に置換されたフェニル基（フェニル基自体が、リンカー基を有するＵＬＭ’を含むＰＴＭ基に任意に連結されている）、および／またはＦ、Ｃｌ、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＭｅ、ＯＣＦ３、ＮＯ２、もしくはＣＮ基のうちの少なくとも１つで（フェニル環のオーソ、メタ、および／またはパラ位置、好ましくはパラ位置で）置換され、任意に置換され得るナフチル基、任意に置換されたヘテロアリール、好ましくはメチル置換イソキサゾールを含む任意に置換されたイソキサゾール、メチル置換オキサゾールを含む任意に置換されたオキサゾール、メチル置換チアゾールを含む任意に置換されたチアゾール、メチル置換イソチアゾールを含む任意に置換されたイソチアゾール、メチル置換ピロールを含む任意に置換されたピロール、メチルイミダゾールを含む任意に置換されたイミダゾール、任意に置換されたベンズイミダゾールまたはメトキシベンジルイミダゾール、任意に置換されたオキシイミダゾールまたはメチルオキシイミダゾール、メチルジアゾール基を含む任意に置換された置換ジアゾール基、メチル置換トリアゾール基を含む任意に置換されたトリアゾール基、ハロ（好ましくは、Ｆ）を含む任意に置換されたピリジン基、もしくはメチル置換ピリジン基、またはオキサピリジン基（ピリジン基が酸素によってフェニル基に結合されている場合）、任意に置換されたフラン、任意に置換されたベンゾフラン、任意に置換されたジヒドロベンゾフラン、任意に置換されたインドール、インドリジン、またはアザインドリジン（２、３、または４－アザインドリジン）、任意に置換されたキノリン、以下の化学構造に従う任意に置換された基であり、

【化２５】



,

式中、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＳｃは、ＣＨＲＳＳ、ＮＲＵＲＥまたはＯであり、

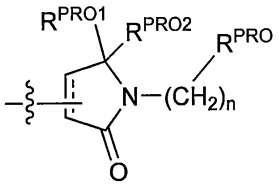
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＨＥＴは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＣｌまたはＦ）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、ＣＦ３）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基－Ｃ≡Ｃ－Ｒａであり、

式中、Ｒａが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル基（好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル）であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＳＳは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＦまたはＣｌ）、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）、任意に置換されたＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）、または任意に置換された－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＵＲＥは、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（好ましくはＨまたはＣ１－Ｃ３アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、それらの基の各々が、１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたフェニル基、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換されたヘテロシクリル、好ましくは、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフランであり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯは、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、またはオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、キノリン、（各々が、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換され、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくはＦまたはＣｌ）、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジンからなる群から選択される任意に置換されたアリール（フェニルまたはナプチル）、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯ１およびＲＰＲＯ２は、各々独立して、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル基であるか、または一緒になってケト基を形成し、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、もしくは６（好ましくは０または１）、または任意に置換されたヘテロシクリル、好ましくはテトラヒドロフラン、テトラヒドロチエン、ピペリジン、ピペラジン、もしくはモルホリン（それらの基の各々が、置換された場合、好ましくはメチルまたはハロ（Ｆ、Ｂｒ、Ｃｌ）で置換され、それらの基の各々が、リンカー基を介してＰＴＭ基（ＵＬＭ’基を含む）に任意に結合し得る。

【０１１２】

特定の好ましい態様において、ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの

【化２６】

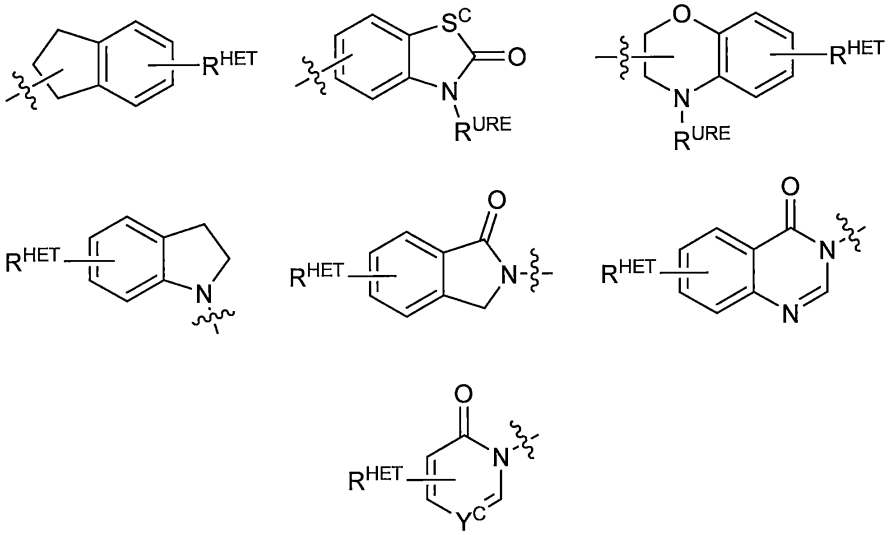


は、

【化２７】



基であり、
式中、ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯは、上記と同じである。
【０１１３】
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲ２’のための好ましいヘテロアリール基としては、任意に置換されたキノリン（これはファーマコフォアに結合し得るか、またはキノリン環内の任意の炭素原子上で置換され得る）、任意に置換されたインドール、任意に置換されたインドリジン、任意に置換されたアザインドリジン、任意に置換されたベンゾフラン（任意に置換されたベンゾフランを含む）、任意に置換されたイソキサゾール、任意に置換されたチアゾール、任意に置換されたイソチアゾール、任意に置換されたチオフェン、任意に置換されたピリジン（２－、３、または４－ピリジン）、任意に置換されたイミダゾール、任意に置換されたピロール、任意に置換されたジアゾール、任意に置換されたトリアゾール、テトラゾール、任意に置換されたオキシイミダゾール、または以下の化学構造に従う基が挙げられ、
【化２８】



,

式中：
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＳｃは、ＣＨＲＳＳ、ＮＲＵＲＥまたはＯであり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＨＥＴは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＣｌまたはＦ）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、ＣＦ３）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基－Ｃ≡Ｃ－Ｒａであり、式中、ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲａが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル基（好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル）であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＳＳは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＦまたはＣｌ）、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）、任意に置換されたＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）、または任意に置換された－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＵＲＥは、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（好ましくはＨまたはＣ１－Ｃ３アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、それらの基の各々が、１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたヘテロシクリル、例えば、ピペリジ

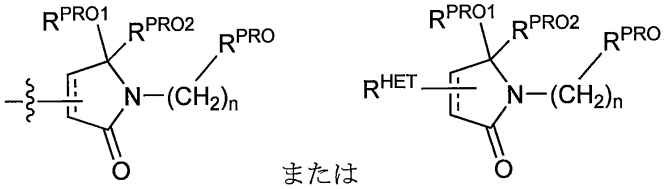
ン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンであり、それらの各々が、任意に置換され、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＹＣは、ＮまたはＣ－ＲＹＣであり、式中、ＲＹＣが、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＣｌまたはＦ）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、ＣＦ３）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基－Ｃ≡Ｃ－Ｒａであり、式中、Ｒａが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル基（好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル）であり、それらの基の各々が、リンカー基を介してＰＴＭ基（ＵＬＭ’基を含む）に任意に連結され得る。

【０１１４】

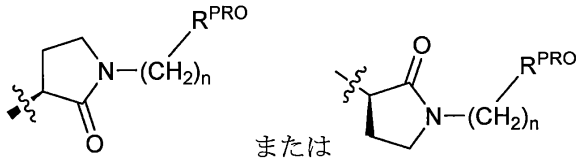
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲ２’のための好ましいヘテロシクリルヘテロシクリル基としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエン、テトラヒドロキノリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、オキサン、またはチアンが挙げられ、それらの基の各々が、任意に置換され得るか、または以下の化学構造に従う基であり、

【化２９】



好ましくは、

【化３０】



基であり、

式中、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯは、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、または任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯ１およびＲＰＲＯ２はそれぞれ独立して、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル基であるか、またはともにケト基を形成し、および

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの各ｎは独立して、０、１、２、３、４、５、または６（多くの場合、０または１）であり、各基のそれぞれがリンカー基を介してＰＴＭ基（ＵＬＭ’基を含む）に任意で結合され得る。

【０１１５】

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの好ましいＲ２’置換基としては、本明細書に開示される特定化合物（本明細書および本明細書に付随する図面に開示される特定化合物を含む）において見出されるＲ２’置換基も具体的に挙げられる（が、開示される特定化合物に限定されない）。これらＲ２’置換基の各々は、任意の数のＲ３’置換基と併せて使用されてもよく、それらも本明細書に開示されている。

【０１１６】

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲ３’は、好ましくは、任意に置換された－ＮＨ－Ｔ－アリール、任意に置換された－Ｎ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）－Ｔ－アリール、任意に置換された－ＮＨ－Ｔ－ヘテロアリール基、任意に置換された－Ｎ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）－Ｔ－ヘテロアリール、任意に置換された－ＮＨ－Ｔ－ヘテロシクリル、または任意に置換された－Ｎ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）－Ｔ－ヘテロシクリルであり、Ｔは、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－基であり、メチレン基の各々は、１個もしくは２個の置換基で任意に置換され得、好ましくは、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルカリ基、または本明細書に別途記載されるアミノ酸の側鎖、好ましくは任意に置換され得るメチルから選択され、ｎは、０～６、多くの場合０、１、２、または３、好ましくは０または１である。あるいは、Ｔはまた、－（ＣＨ２Ｏ）ｎ－基、－（ＯＣＨ２）ｎ－基、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－基、－（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｎ－基であり得、それらの基の各々は任意に置換されている。

【０１１７】

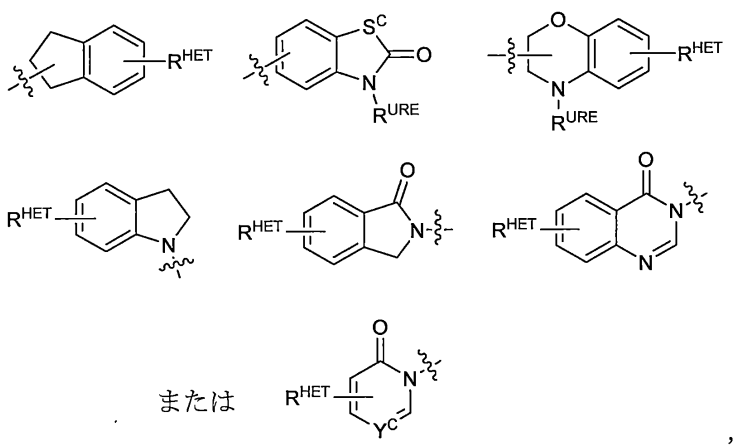
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲ３’のための好ましいアリール基としては、任意に置換されたフェニルまたはナフチル基、好ましくはフェニル基が挙げられ、フェニルまたはナフチル基は、リンカー基を介してＰＴＭ基（ＵＬＭ’基を含む）に任意に連結され、かつ／あるいはハロゲン（好ましくはＦまたはＣｌ）、アミン、モノアルキル－もしくはジアルキルアミン（好ましくはジメチルアミン）、アミド基（好ましくは－（ＣＨ２）ｍ－ＮＲ１Ｃ（Ｏ）Ｒ２基（式中、ｍ、Ｒ１、およびＲ２が、上記と同じである））、ハロ（多くの場合、ＦまたはＣｌ）、ＯＨ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＭｅ、ＯＣＦ３、ＮＯ２、ＣＮ、またはＳ（Ｏ）２ＲＳ基（ＲＳが、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基、または－（ＣＨ２）ｍ（Ｒ″）２基である）で任意に置換され、それらの各々は、フェニル環上のオーソ、メタ、および／もしくはパラ位置（好ましくはパラ位置）で置換され得るか、またはアリール（好ましくはフェニル）、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルである。好ましくは、該置換フェニル基は、任意に置換されたフェニル基（すなわち、置換フェニル基自体が、好ましくは、Ｆ、Ｃｌ、ＯＨ、ＳＨ、ＣＯＯＨ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＭｅ、ＯＣＦ３、ＮＯ２、ＣＮ、またはＰＴＭ基（ＵＬＭ’基を含む）に結合されているリンカー基のうちの少なくとも１つで置換され、この置換が、フェニル環のオーソ、メタ、および／またはパラ位置、好ましくはパラ位置において起こる）、上記ようなものを含む任意に置換され得るナフチル基、任意に置換されたヘテロアリール（好ましくはメチル置換イソキサゾールを含む任意に置換されたイソキサゾール、メチル置換オキサゾールを含む任意に置換されたオキサゾール、メチル置換チアゾールを含む任意に置換されたチアゾール、メチル置換ピロールを含む任意に置換されたピロール、メチルイミダゾールを含む任意に置換されたイミダゾール、ベンジルイミダゾールもしくはメトキシベンジルイミダゾール、オキシイミダゾールもしくはメチルオキシイミダゾール、メチルジアゾール基を含む任意に置換されたジアゾール基、メチル置換トリアゾール基を含む任意に置換されたトリアゾール基、ハロ－（好ましくは、Ｆ）もしくはメチル置換ピリジン基を含むピリジン基、またはオキサピリジン基（ここで、ピリジン基は、酸素によってフェニル基に結合されている）、または任意に置換されたヘテロシクリル（テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、テトラヒドラキノリン、オキサン、またはチアンである。アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基の各々は、リンカー基を介してＰＴＭ基（ＵＬＭ’基を含む）に任意に連結され得る。

【０１１８】

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲ３’のための好ましいヘテロアリール基としては、任意に置換されたキノリン（これはファーマコフォアに結合し得るか、またはキノリン環内の任意の炭素原子上で置換され得る）、任意に置換されたインドール（ジヒドロインドールを含む）、任意に置換されたインドリジン、任意に置換されたアザインドリジン（２、３、または４－アザインドリジン）、任意に置換されたベンズイミダゾール、ベンゾジアゾール、ベンゾキソフラン、任意に置換されたイミダゾール、任意に置換されたイソキサゾール、任意に置換されたオキサゾール（好ましくはメチル置換）、任意に置換されたジアゾー

ル、任意に置換されたトリアゾール、テトラゾール、任意に置換されたベンゾフラン、任意に置換されたチオフェン、任意に置換されたチアゾール（好ましくはメチルおよび／またはチオール置換）、任意に置換されたイソチアゾール、任意に置換されたトリアゾール（好ましくはメチル基、トリイソプロピルシリル基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｍ－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル基、または任意に置換された－（ＣＨ２）ｍ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル基で置換された１，２，３－トリアゾール）、任意に置換されたピリジン（２－、３、または４－ピリジン）、または以下の化学構造に従う基が挙げられ、

【化３１】



式中：

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＳｃは、ＣＨＲＳＳ、ＮＲＵＲＥまたはＯであり、

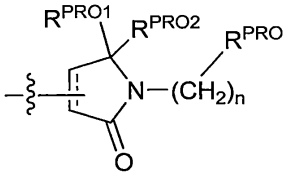
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＨＥＴは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＣｌまたはＦ）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、ＣＦ３）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基－Ｃ≡Ｃ－Ｒａであり、式中、Ｒａは、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル基（好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル）であり、

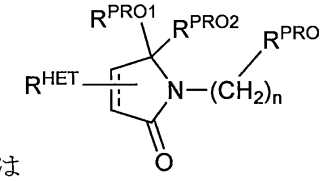
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＳＳは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＦまたはＣｌ）、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）、任意に置換されたＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）、または任意に置換された－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）であり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＵＲＥは、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（好ましくはＨまたはＣ１－Ｃ３アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、それらの基の各々が、１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたヘテロシクリル、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンであり、それらの各々が、任意に置換され、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＹＣは、ＮまたはＣ－ＲＹＣであり、式中、ＲＹＣは、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＣｌまたはＦ）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、ＣＦ３）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基－Ｃ≡Ｃ－Ｒａであり、式中、Ｒａは、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル基（好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル）である。該ヘテロアリール基の各々は、リンカ

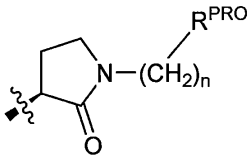
ー基を介してＰＴＭ基（ＵＬＭ’基を含む）に任意に連結され得る。
【０１１９】
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲ３’のための好ましいヘテロシクリル基としては、テトラヒドロキノリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエン、オキサン、およびチアンが挙げられ、それらの基の各々は、任意に置換され得るか、または以下の化学構造に従う基であり、
【化３２】

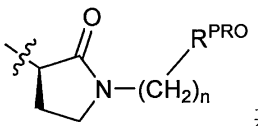


または


、

好ましくは
【化３３】

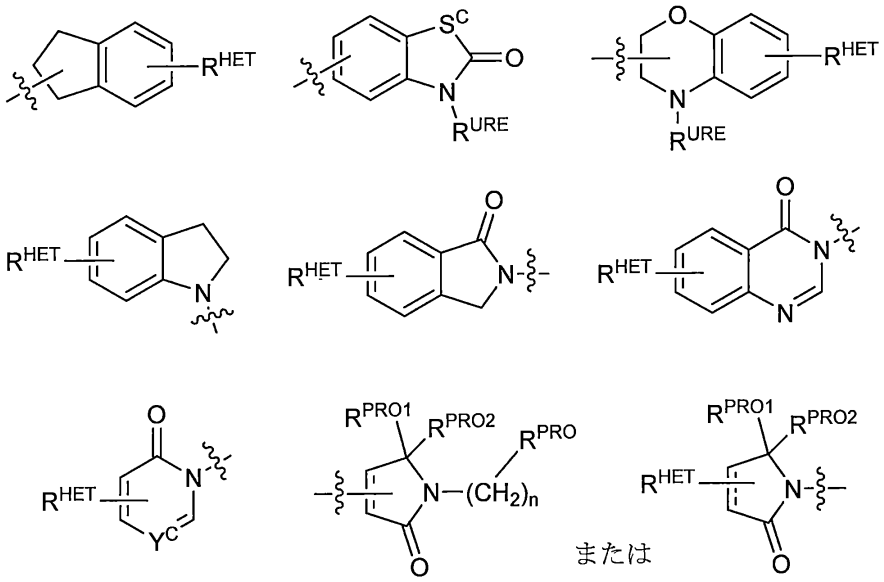


または


基、

式中、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯは、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、またはオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、キノリン、（各々が、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換され、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくはＦまたはＣｌ）、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジンからなる群から選択される任意に置換されたアリール（フェニルまたはナプチル）、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯ１およびＲＰＲＯ２は、各々独立して、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル基であるか、またはともにケト基を形成し、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの各ｎは、０、１、２、３、４、５、もしくは６（好ましくは０または１）であり、該ヘテロシクリル基の各々は、リンカー基を介してＰＴＭ基（ＵＬＭ’基を含む）に任意に連結され得る。
【０１２０】
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの好ましいＲ３’置換基としては、本明細書に開示される特定化合物（本明細書および本明細書に付随する図面に開示される特定化合物を含む）において見出されるＲ３’置換基も具体的に挙げられる（が、開示される特定化合物に限定されない）。これらＲ３’置換基の各々は、任意の数のＲ２’置換基と併せて使用されてもよく、それらも本明細書に開示されている。
【０１２１】
ある特定の代替的な好ましい実施形態では、ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲ２’は、任意に置換された－ＮＲ１－ＸＲ２’－アルキル基、－ＮＲ１－ＸＲ２’－アリール基、任意に置換された－ＮＲ１－ＸＲ２’－ＨＥＴ、任意に置換された－ＮＲ１－ＸＲ２’－アリール－ＨＥＴ、または任意に置換された－ＮＲ１－ＸＲ２’－ＨＥＴ－アリールであり、

式中、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲ１は、ＨまたはＣ１－Ｃ３アルキル基（好ましくはＨ）であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＸＲ２’は、任意に置換された－ＣＨ２）ｎ－、－ＣＨ２）ｎ－ＣＨ（Ｘｖ）＝ＣＨ（Ｘｖ）－（ｃｉｓまたはｔｒａｎｓ）、－（ＣＨ２）ｎ－ＣＨ≡ＣＨ－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－、またはＣ３－Ｃ６シクロアルキル基であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＸｖは、Ｈ、ハロ、または１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロゲン基で任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル基であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのアルキルは、任意に置換されたＣ１－Ｃ１０アルキル（好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル）基（ある特定の好ましい実施形態では、アルキル基は、ハロ基、多くの場合、ＣｌまたはＢｒで末端キャップされる）であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのアリールは、任意に置換されたフェニル基またはナフチル基であり（好ましくはフェニル基）、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＨＥＴは、任意に置換されたオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジン、キノリン（置換される場合、各々好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基、好ましくはメチル、またはハロ基、好ましくはＦもしくはＣｌで置換される）、または以下の化学構造に従う基であり、
【化３４】



;

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＳｃは、ＣＨＲＳＳ、ＮＲＵＲＥまたはＯであり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＨＥＴは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＣｌまたはＦ）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、ＣＦ３）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基－Ｃ≡Ｃ－Ｒａであり、式中、Ｒａは、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル基（好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル）であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＳＳは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＦまたはＣｌ）、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）、任意に置換されたＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換

される）、または任意に置換された－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＵＲＥは、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（好ましくはＨまたはＣ１－Ｃ３アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、それらの基の各々は、１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたヘテロシクリル、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンであり、それらの各々は、任意に置換され、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＹＣは、ＮまたはＣ－ＲＹＣであり、式中、ＲＹＣは、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＣｌまたはＦ）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、ＣＦ３）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基－Ｃ≡Ｃ－Ｒａであり、式中、Ｒａは、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル基（好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル）であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯは、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、またはオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、キノリン、（各々が、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換され、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくはＦまたはＣｌ）、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジンからなる群から選択される任意に置換されたアリール（フェニルまたはナプチル）、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯ１およびＲＰＲＯ２は、各々独立して、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル基であるか、またはともにケト基を形成し、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、または６（好ましくは０または１）である。

【０１２２】

該基のそれぞれは、リンカー基を介してＰＴＭ基（ＵＬＭ’基を含む）に任意で結合され得る。

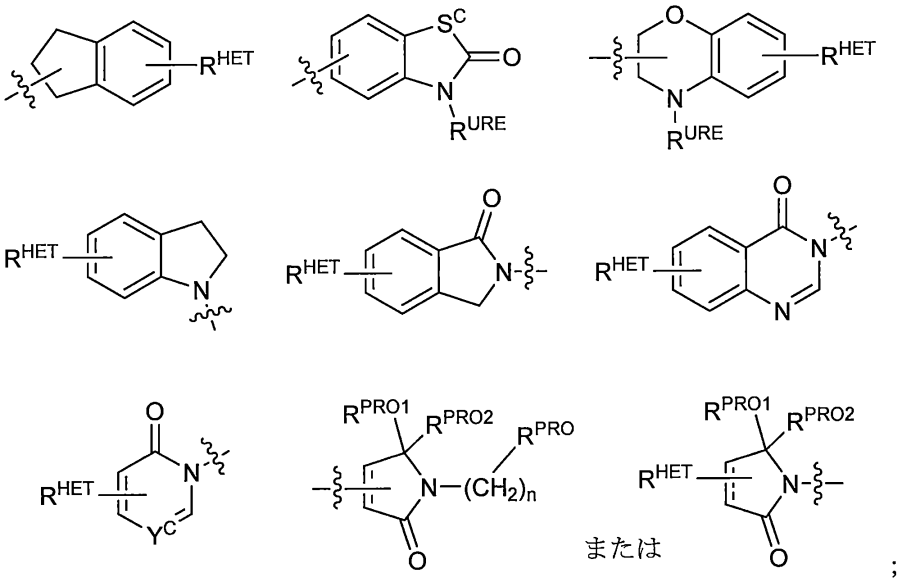
【０１２３】

本開示のある特定の代替的な好ましい実施形態では、ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲ３’は、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－ＲＳ３’基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｎ（Ｒ１’）（Ｃ＝Ｏ）ｍ’－（Ｖ）ｎ’－ＲＳ３’基、任意に置換された－ＸＲ３’－アルキル基、任意に置換された－ＸＲ３’－アリール基、任意に置換された－ＸＲ３’－ＨＥＴ基、任意に置換された－ＸＲ３’－アリール－ＨＥＴ基、または任意に置換された－ＸＲ３’－ＨＥＴ－アリール基であり、
式中、
ＲＳ３’は、任意に置換されたアルキル基（Ｃ１－Ｃ１０、好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル）、任意に置換されたアリール基またはＨＥＴ基であり、
Ｒ１’は、ＨまたはＣ１－Ｃ３アルキル基（好ましくはＨ）であり、
ＶはＯ、ＳまたはＮＲ１’であり、
ＸＲ３’は、－（ＣＨ２）ｎ－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－、－ＣＨ２）ｎ－ＣＨ（Ｘｖ）＝ＣＨ（Ｘｖ）－（ｃｉｓまたはｔｒａｎｓ）、－ＣＨ２）ｎ－ＣＨ≡ＣＨ－、またはＣ３－Ｃ６シクロアルキル基であり、すべてが任意に置換され、
Ｘｖは、Ｈ、ハロ、または任意で１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３つのハロゲン基で置換されるＣ１－Ｃ３アルキル基であり、
アルキルは、任意に置換されたＣ１－Ｃ１０アルキル（好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル）基であり（特定の好ましい実施形態では、アルキル基は、ハロ基、多くの場合はＣｌまたはＢｒで末端が閉じられている）、

アリールは、任意に置換されたフェニル基またはナフチル基であり（好ましくはフェニル基）、

ＨＥＴは、任意に置換されたオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジン、キノリン（置換される場合、各々好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基、好ましくはメチル、またはハロ基、好ましくはＦもしくはＣｌで置換される）、または以下の化学構造に従う基であり、

【化３５】



または

;

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＳｃは、ＣＨＲＳＳ、ＮＲＵＲＥまたはＯであり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＨＥＴは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＣｌまたはＦ）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、ＣＦ３）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基－Ｃ≡Ｃ－Ｒａであり、式中、Ｒａは、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル基（好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル）であり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＳＳは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＦまたはＣｌ）、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）、任意に置換されたＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）、または任意に置換された－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）であり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＵＲＥは、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（好ましくはＨまたはＣ１－Ｃ３アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）（Ｃ０－Ｃ６アルキル）であり、それらの基の各々は、１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたヘテロシクリル、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンであり、それらの各々は、任意に置換され、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＹＣは、ＮまたはＣ－ＲＹＣであり、式中、ＲＹＣは、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＣｌまたはＦ）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｃ１－Ｃ６ア

ルキル（例えば、ＣＦ３）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基－Ｃ≡Ｃ－Ｒａであり、式中、Ｒａは、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル基（好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル）であり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯは、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、またはオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、キノリン、（各々が、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換され、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくはＦまたはＣｌ）、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジンからなる群から選択される任意に置換されたアリール（フェニルまたはナプチル）、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯ１およびＲＰＲＯ２は、各々独立して、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル基であるか、またはともにケト基を形成し、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの各ｎは、独立して、０、１、２、３、４、５、または６（好ましくは０または１）であり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの各ｍ’は、０または１であり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの各ｎ’は、０または１であり、

式中、該化合物の各々は、好ましくはアルキル基、アリール基またはＨｅｔ基上で、リンカーを介してＰＴＭ基（ＵＬＭ’基を含む）に任意に連結される。

【０１２４】

代替的な実施形態では、ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲ３’は、－（ＣＨ２）ｎ－アリール、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－アリール、－（ＣＨ２）ｎ－ＨＥＴ、または－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－ＨＥＴであり、

式中、

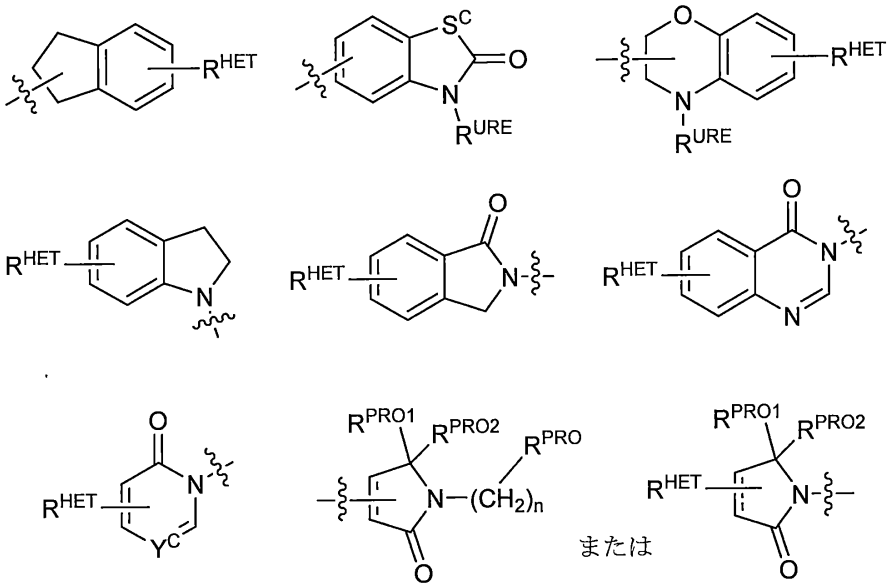
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの該アリールは、１つまたは２つの置換基で任意に置換されたフェニルであり、この場合において当該置換基は、好ましくは－（ＣＨ２）ｎＯＨ、それ自身がＣＮ、ハロ（最大で３つのハロ基）、ＯＨ、－（ＣＨ２）ｎＯ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、アミン、モノ－またはジ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）アミンでさらに任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルから選択され、この場合においてアミンのアルキル基は、１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３つのハロ（好ましくはＦ、Ｃｌ）基で任意で置換され、または

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの該アリール基は、－（ＣＨ２）ｎＯＨ、－（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）（Ｃ０－Ｃ６）アルキル、－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ０－Ｃ６）アルキル、－（ＣＨ２）ｎ－ＯＣ（Ｏ）（Ｃ０－Ｃ６）アルキル、アミン、モノ－またはジ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）アミンで置換され、アミン上のアルキル基は、１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ（好ましくはＦ、Ｃｌ）基で任意に置換され、ＣＮ、ＮＯ２、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｍ’－ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｍ’－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル基、－（Ｖ）ｍ’－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－ＲＰＥＧ基であって、式中、Ｖは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ１’であり、Ｒ１’は、ＨまたはＣ１－Ｃ３アルキル基（好ましくはＨ）であり、ＲＰＥＧは、Ｈ、または任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル基（カルボキシル基で任意に置換されることを含む）であるか、あるいは

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの該アリール基は、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、キノリン、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジンからなる群から選択される、ヘテロアリールを含むヘテロシクリルで任意に置換されているか、（置換されている場合、各々が好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくはＦまた

はＣｌで置換されている）、または以下の化学構造に従う基であり、

【化３６】



ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＳｃは、ＣＨＲＳＳ、ＮＲＵＲＥまたはＯであり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＨＥＴは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＣｌまたはＦ）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、ＣＦ３）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基－Ｃ≡Ｃ－Ｒａであり、式中、Ｒａが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル基（好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル）であり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＳＳは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＦまたはＣｌ）、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）、任意に置換されたＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）、または任意に置換された－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）であり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＵＲＥは、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（好ましくはＨまたはＣ１－Ｃ３アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）（Ｃ０－Ｃ６アルキル）であり、それらの基の各々が、１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたヘテロシクリル、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンであり、それらの各々が、任意に置換され、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＹＣは、ＮまたはＣ－ＲＹＣであり、式中、ＲＹＣが、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＣｌまたはＦ）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、ＣＦ３）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基－Ｃ≡Ｃ－Ｒａであり、式中、Ｒａが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル基（好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル）であり、

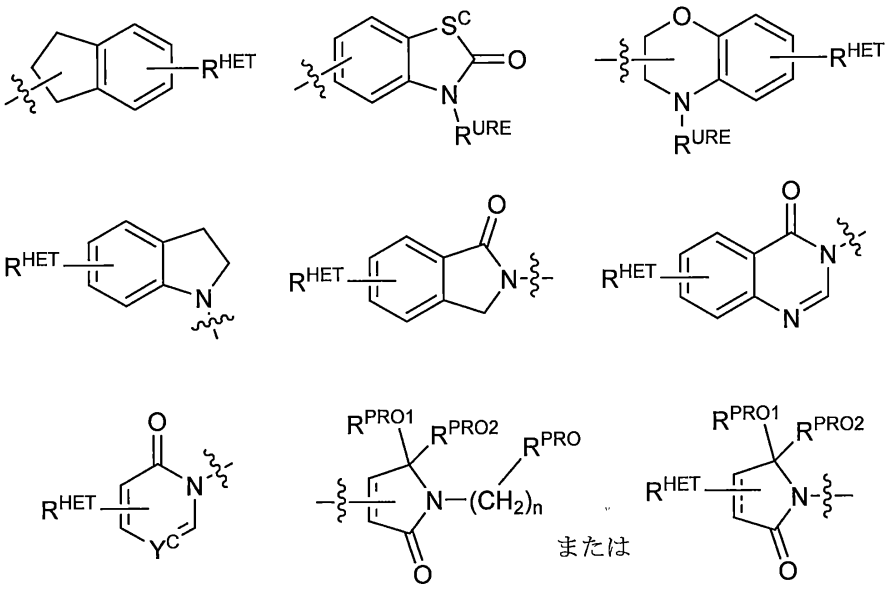
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯは、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、またはオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、

ピペラジン、モルホリン、キノリン、（各々が、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基で置換され、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくはＦまたはＣｌ）、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジンからなる群から選択される任意に置換されたアリール（フェニルまたはナプチル）、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯ１およびＲＰＲＯ２はそれぞれ独立して、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル基であるか、またはともにケト基を形成し、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＨＥＴは、好ましくは、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、キノリン（各々好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基、好ましくはメチル、またはハロ基、好ましくはＦもしくはＣｌで置換される）、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジン、または以下の化学構造に従う基であるか、

【化３７】



ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＳｃは、ＣＨＲＳＳ、ＮＲＵＲＥまたはＯであり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＨＥＴは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＣｌまたはＦ）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、ＣＦ３）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基－Ｃ≡Ｃ－Ｒａであり、式中、Ｒａが、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル基（好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル）であり、

ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＳＳは、Ｈ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＦまたはＣｌ）、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）、任意に置換されたＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）、または任意に置換された－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）（好ましくは１つもしくは２つのヒドロキシル基または最大で３個のハロ基で置換される）であり、

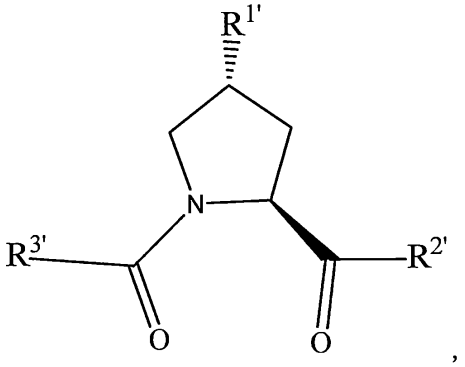
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＵＲＥは、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル（好ましくはＨまたはＣ１－Ｃ３アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）（Ｃ０－Ｃ６アルキル）であり、それらの基の各々が、１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたヘテロシクリル、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジ

ン、ピペラジンであり、それらの各々が、任意に置換され、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＹＣは、ＮまたはＣ－ＲＹＣであり、式中、ＲＹＣは、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、ハロ（好ましくはＣｌまたはＦ）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｃ１－Ｃ６アルキル（例えば、ＣＦ３）、任意に置換された（好ましくは１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロ基で置換された）Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基－Ｃ≡Ｃ－Ｒａであり、式中、Ｒａは、ＨまたはＣ１－Ｃ６アルキル基（好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル）であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯは、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、または任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であり、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉのＲＰＲＯ１およびＲＰＲＯ２はそれぞれ独立して、Ｈ、任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル基であるか、またはともにケト基を形成し、
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの各ｍ’は独立して、０または１であり、および
ＵＬＭ－ｇ～ＵＬＭ－ｉの各ｎは独立して、０、１、２、３、４、５、または６（好ましくは０または１）であり、
式中、該化合物のそれぞれは、好ましくは当該アリール基またはＨＥＴ基上で、任意でリンカー基を介してＰＴＭ基（ＵＬＭ’基を含む）に結合される。

【０１２５】

さらに追加的実施形態では、好ましい化合物としては以下の化学構造に従うもの、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくは多形体が挙げられる：

【化３８】

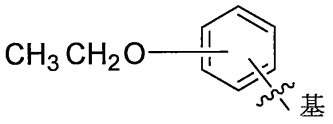


，

ＵＬＭ－ｉ

式中、
ＵＬＭ－ｉのＲ１’は、ＯＨ、または患者もしくは対象においてＯＨへと代謝される基であり、
ＵＬＭ－ｉのＲ２’は、－ＮＨ－ＣＨ２－アリール－ＨＥＴ（好ましくは、メチル置換チアゾールに直接結合したフェニル）であり、
ＵＬＭ－ｉのＲ３’は、－ＣＨＲＣＲ３’－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－Ｒ３Ｐ１基または－ＣＨＲＣＲ３’－Ｒ３Ｐ２基であり、
ＵＬＭ－ｉのＲＣＲ３’は、Ｃ１－Ｃ４アルキル基、好ましくはメチル、イソプロピル、またはｔｅｒｔ－ブチルであり、
ＵＬＭ－ｉのＲ３Ｐ１は、Ｃ１－Ｃ３アルキル（好ましくはメチル）、任意に置換されたオキセタン基（好ましくはメチル置換）、－（ＣＨ２）ｎＯＣＨ３基（式中、ｎが、１または２（好ましくは２）である）、または

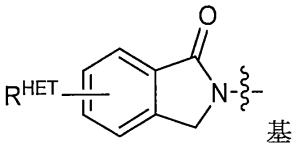
【化３９】



（エチルエーテル基が、好ましくはフェニル部分上でメタ置換されている）、モルホリノ基（２または３位でカルボニルに結合された）であり、

ＵＬＭ－ｉのＲ３Ｐ２は、

【化４０】



であり、

ＵＬＭ－ｉのアリールは、フェニルであり、

ＵＬＭ－ｉのＨＥＴは、任意に置換されたチアゾールまたはイソチアゾールであり、

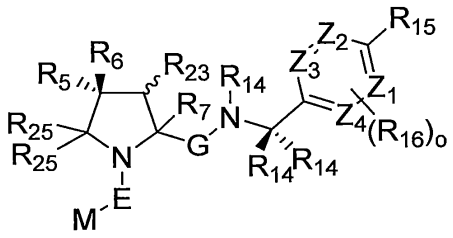
ＵＬＭ－ｉのＲＨＥＴは、Ｈまたはハロ基（好ましくはＨ）である、化合物、

該化合物は、それぞれリンカー基を介してＰＴＭ基（ＵＬＭ’を含む）に任意で結合される。

【０１２６】

特定の態様において、ユビキチンＥ３リガーゼ結合部分（ＵＬＭ）を含む二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくは多形体であって、当該ＵＬＭは、以下の化学構造に従う基である：

【化４１】



ＵＬＭ－ｊ

式中、

ＵＬＭ－ｊの各Ｒ５およびＲ６は独立して、ＯＨ、ＳＨ、または任意に置換されたアルキルであるか、またはＲ５、Ｒ６およびそれらが結合する炭素原子でカルボニルを形成し、

ＵＬＭ－ｊのＲ７は、Ｈまたは任意に置換されたアルキルであり、

ＵＬＭ－ｊのＥは、結合、Ｃ＝Ｏ、またはＣ＝Ｓであり、

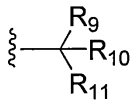
ＵＬＭ－ｊのＧは、結合、任意に置換されたアルキル、－ＣＯＯＨ、またはＣ＝Ｊであり、

ＵＬＭ－ｊのＪは、ＯまたはＮ－Ｒ８であり、

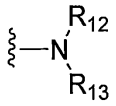
ＵＬＭ－ｊのＲ８は、Ｈ、ＣＮ、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルコキシであり、

ＵＬＭ－ｊのＭは、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任

意に置換されたヘテロシクリル、または
【化４２】

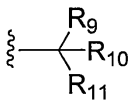


であり、
ＵＬＭ－ｊの各Ｒ９およびＲ１０は、独立して、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたチオアルキル、ＵＬＭに結合されたジスルフィド、任意に置換されたヘテロアリール、もしくはハロアルキルであるか、またはＲ９、Ｒ１０、およびそれらが結合している炭素原子が、任意に置換されたシクロアルキルを形成し、
ＵＬＭ－ｊのＲ１１は、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、または
【化４３】



であり、
ＵＬＭ－ｊのＲ１２は、Ｈまたは任意に置換されたアルキルであり、ｑ
ＵＬＭ－ｊのＲ１３は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキルカルボニル、任意に置換された（シクロアルキル）アルキルカルボニル、任意に置換されたアラルキルカルボニル、任意に置換されたアリールカルボニル、任意に置換された（ヘテロシクリル）カルボニル、または任意に置換されたアラルキル、任意に置換された（オキソアルキル）カルバメートであり、
ＵＬＭ－ｊの各Ｒ１４は、独立して、Ｈ、ハロアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアルキル、アゼチジン、任意に置換されたアルコキシ、または任意に置換されたヘテロシクリルであり、
ＵＬＭ－ｊのＲ１５は、Ｈ、ＣＮ、任意に置換されたヘテロアリール、ハロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアルコキシ、または任意に置換されたヘテロシクリルであり、
ＵＬＭ－ｊの各Ｒ１６は、独立して、ハロ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたＣＮ、または任意に置換されたハロアルコキシであり、
ＵＬＭ－ｊの各Ｒ２５は、独立して、Ｈ、もしくは任意に置換されたアルキルであるか、または両方のＲ２５基が一緒になって、オキソもしくは任意に置換されたシクロアルキル基を形成することができ、
ＵＬＭ－ｊのＲ２３は、ＨまたはＯＨであり、
ＵＬＭ－ｊのＺ１、Ｚ２、Ｚ３、およびＺ４が、独立して、ＣまたはＮであり、
ＵＬＭ－ｊのｏは、０、１、２、３もしくは４である。
【０１２７】
特定の実施形態では、ＵＬＭ－ｊのＧは、Ｃ＝Ｊであり、ＪはＯであり、Ｒ７はＨであり、各Ｒ１４はＨであり、そしてｏは０である。
【０１２８】
特定の実施形態では、ＵＬＭ－ｊのＧは、Ｃ＝Ｊであり、ＪはＯであり、Ｒ７はＨであり、各Ｒ１４はＨであり、Ｒ１５は任意に置換されたヘテロアリールであり、そしてｏは０である。他の例では、ＥはＣ＝Ｏであり、Ｍは

【化４４】

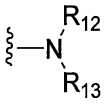


である。

【０１２９】

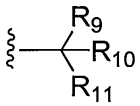
ＵＬＭ－ｊのＥが、Ｃ＝Ｏである、ある特定の実施形態では、Ｒ１１は、任意に置換されたヘテロシクリルまたは

【化４５】



であり、Ｍは、

【化４６】

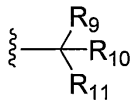


である。

【０１３０】

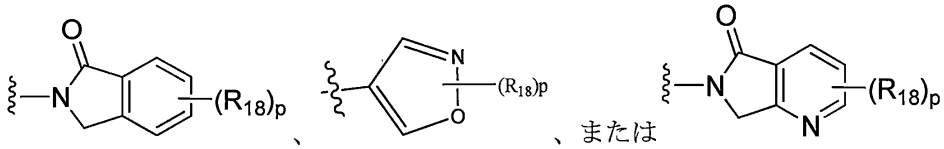
ＵＬＭ－ｊのＥが、Ｃ＝Ｏであり、Ｍが、

【化４７】



であり、Ｒ１１が、

【化４８】



である、ある特定の実施形態では、各Ｒ１８は、独立して、Ｈ、ハロ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、任意に置換されたアルキル、ハロアルキル、またはハロアルコキシであり、ｐは、０、１、２、３、または４である。

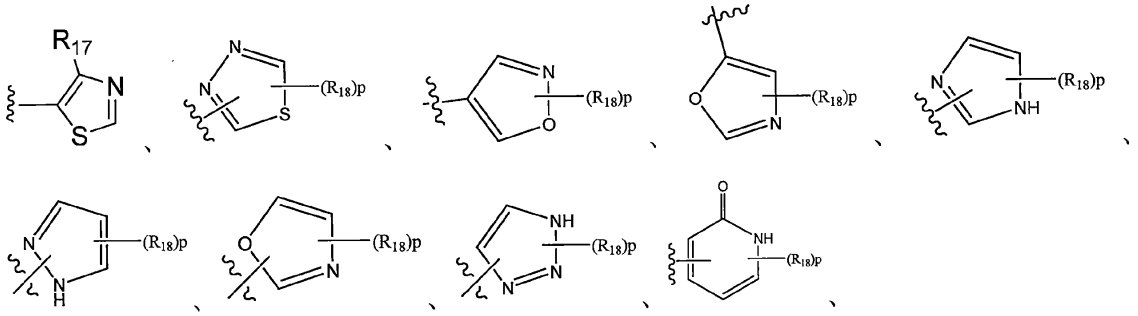
【０１３１】

ある特定の実施形態では、各Ｒ１４は、独立して、Ｈ、ヒドロキシル、ハロ、アミン、アミド、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、または複素環のうちの少なくとも１つで置換されている。

【０１３２】

ある特定の実施形態では、ＵＬＭ－ｊのＲ１５は、

【化４９】

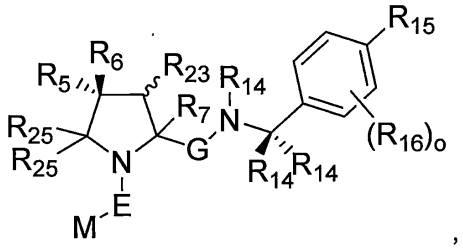


ＣＮ、またはハロアルキルに従う基であり、各Ｒ１８は、独立して、Ｈ、ハロ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、アミノアルキル、アミドアルキル、任意に置換されたアルキル、ハロアルキル、またはハロアルコキシであり、ｐは、０、１、２、３、または４である。

【０１３３】

特定の実施形態では、ＵＬＭ、および存在する場合にはＵＬＭ’はそれぞれ独立して、以下の化学構造に従う基である：

【化５０】



ＵＬＭ－ｋ

式中、

ＵＬＭ－ｋのＧは、Ｃ＝Ｊであり、ＪはＯであり、

ＵＬＭ－ｋのＲ７はＨであり、

ＵＬＭ－ｋの各Ｒ１４は、独立して、Ｈ、アミド、アルキル、例えば、１つ以上のＣ１－Ｃ６アルキル基またはＣ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ”で任意に置換されたメチルであり、

Ｒ’およびＲ”は、各々独立して、Ｈ、任意に置換されたアルキル、またはシクロアルキルであり、

ＵＬＭ－ｋのｏは０であり、

ＵＬＭ－ｋのＲ１５は、ＵＬＭ－ｊについて上記に定義されるとおりであり、

ＵＬＭ－ｋのＲ１６は、ＵＬＭ－ｊについて上記に定義されるとおりであり、

ＵＬＭ－ｋのＲ１７は、Ｈ、ハロ、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、およびハロアルキルである。

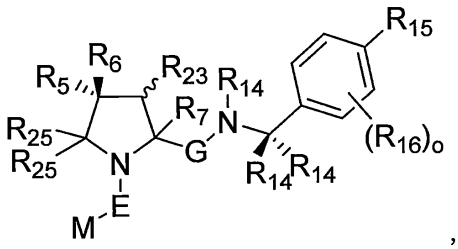
【０１３４】

他の例では、ＵＬＭ－ｋのＲ１７はアルキル（例えば、メチル）またはシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）である。

【０１３５】

他の実施形態では、ＵＬＭ、および存在する場合にはＵＬＭ’はそれぞれ独立して、以下の化学構造に従う基である：

【化５１】



,

式中：

ＵＬＭ－ｋのＧは、Ｃ＝Ｊであり、ＪはＯであり、

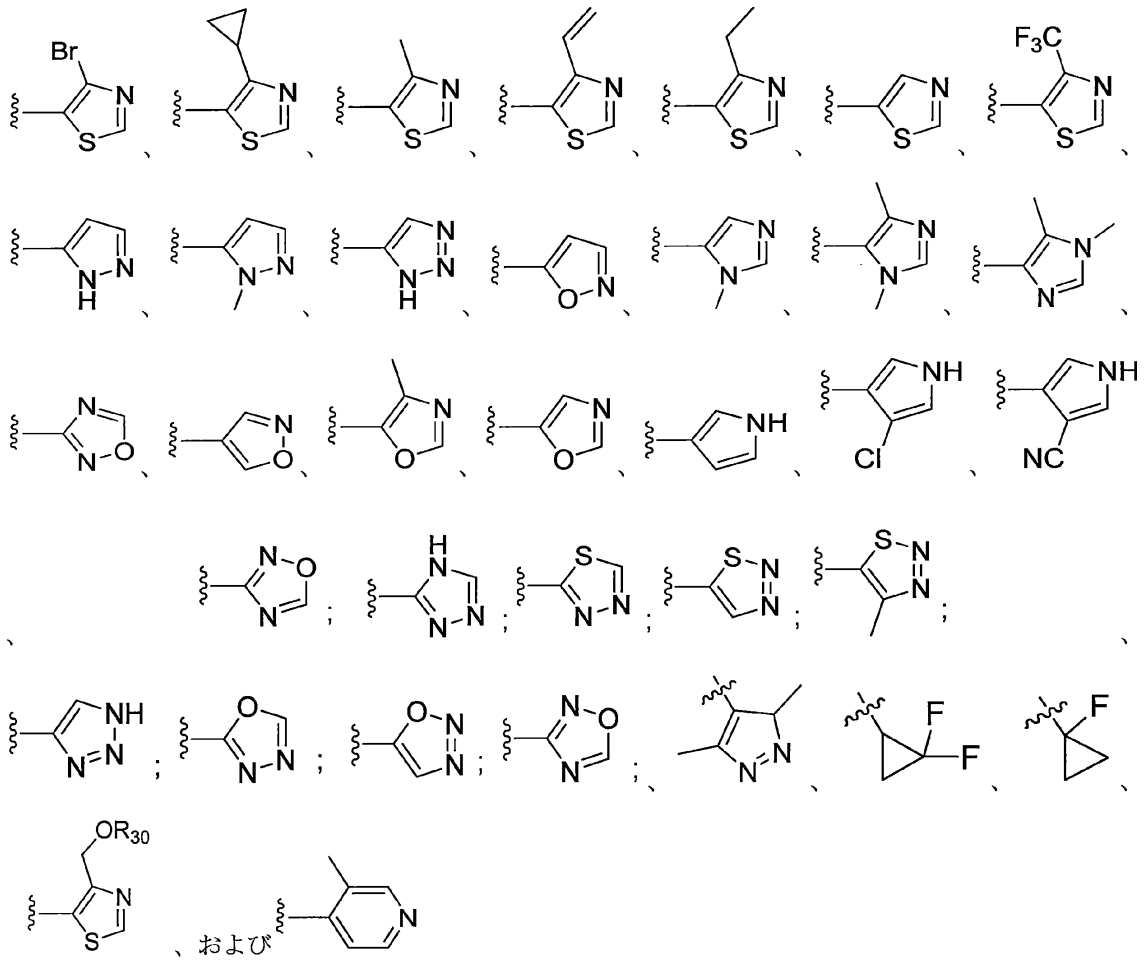
ＵＬＭ－ｋのＲ７はＨであり、

ＵＬＭ－ｋの各Ｒ１４はＨであり、

ＵＬＭ－ｋのｏは０であり、および

ＵＬＭ－ｋのＲ１５が、任意に置換された以下からなる群から選択される。

【化５２】

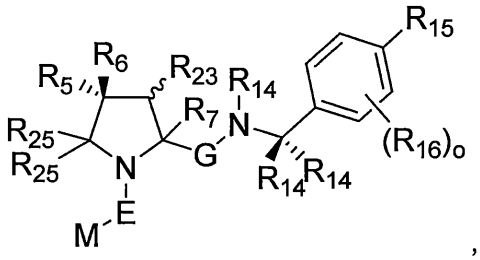


であって、式中、ＵＬＭ－ｋのＲ３０は、Ｈまたは任意に置換されたアルキルである。

【０１３６】

他の実施形態では、ＵＬＭ、および存在する場合にはＵＬＭ’はそれぞれ独立して、以下の化学構造に従う基である：

【化５３】



，

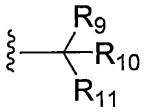
ＵＬＭ－ｋ

式中、

ＵＬＭ－ｋのＥは、Ｃ＝Ｏであり、

ＵＬＭ－ｋのＭは、

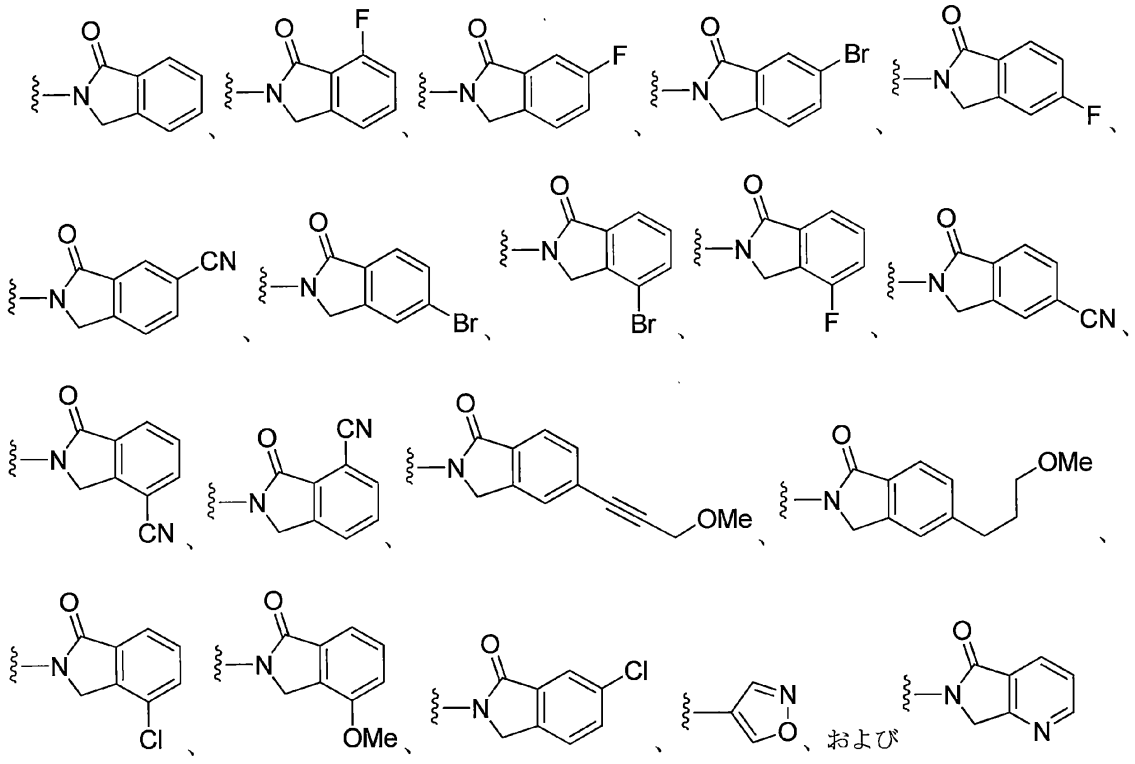
【化５４】



であり、

ＵＬＭ－ｋのＲ１１は、任意に置換された以下からなる群から選択される。

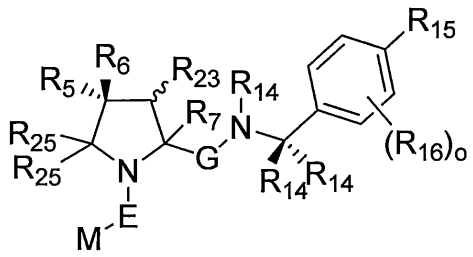
【化５５】



【０１３７】

さらに他の実施形態では、以下の化学構造の化合物、

【化５６】



，

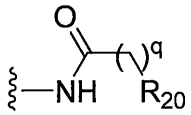
ＵＬＭ－ｋ

式中、

ＵＬＭ－ｋのＥは、Ｃ＝Ｏであり、

ＵＬＭ－ｋのＲ１１は、

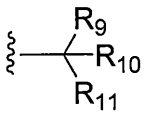
【化５７】



であり、

ＵＬＭ－ｋのＭは、

【化５８】

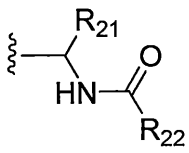


であり、

ＵＬＭ－ｋのｑは、１または２であり、

ＵＬＭ－ｋのＲ２０は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または

【化５９】

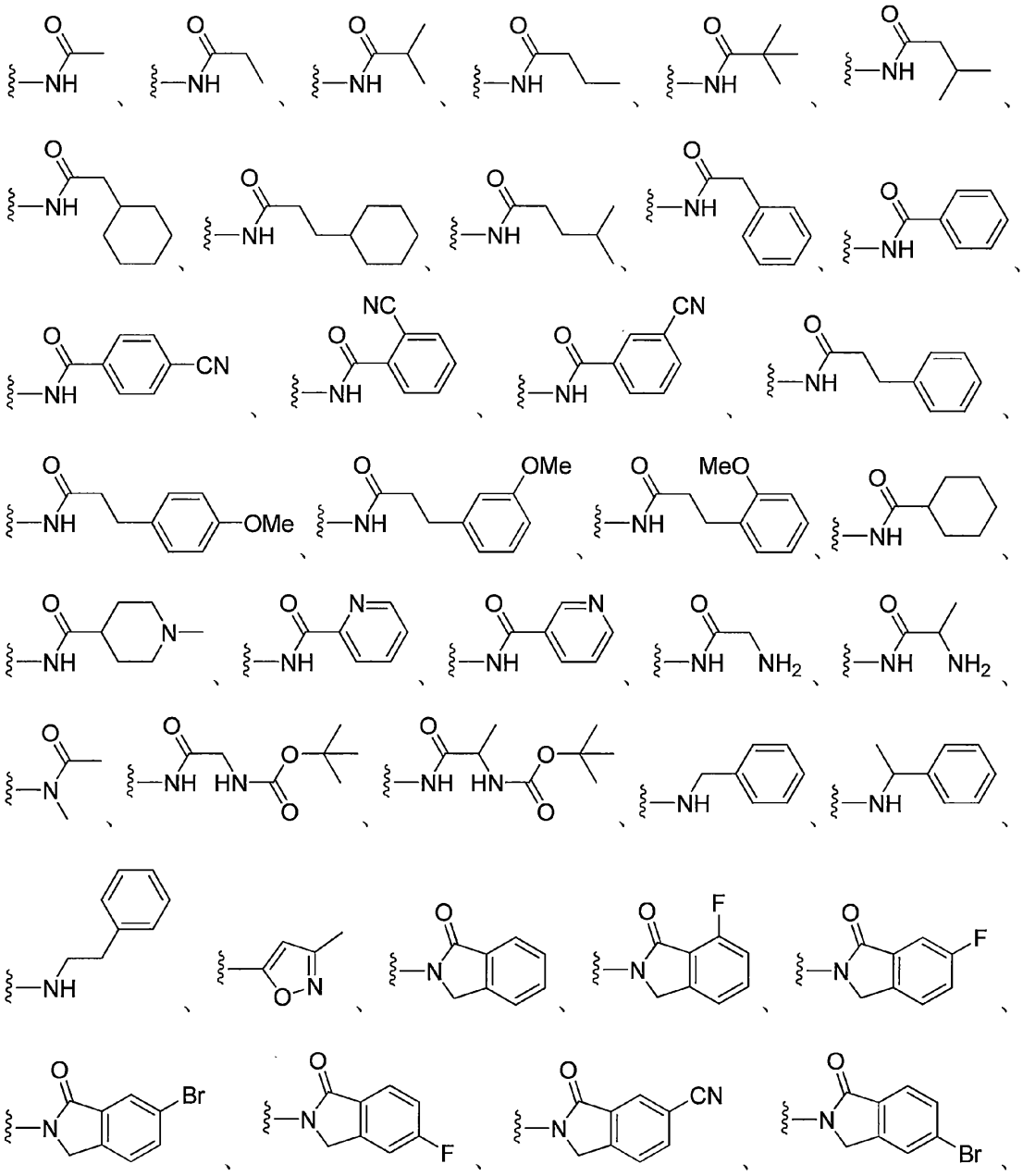


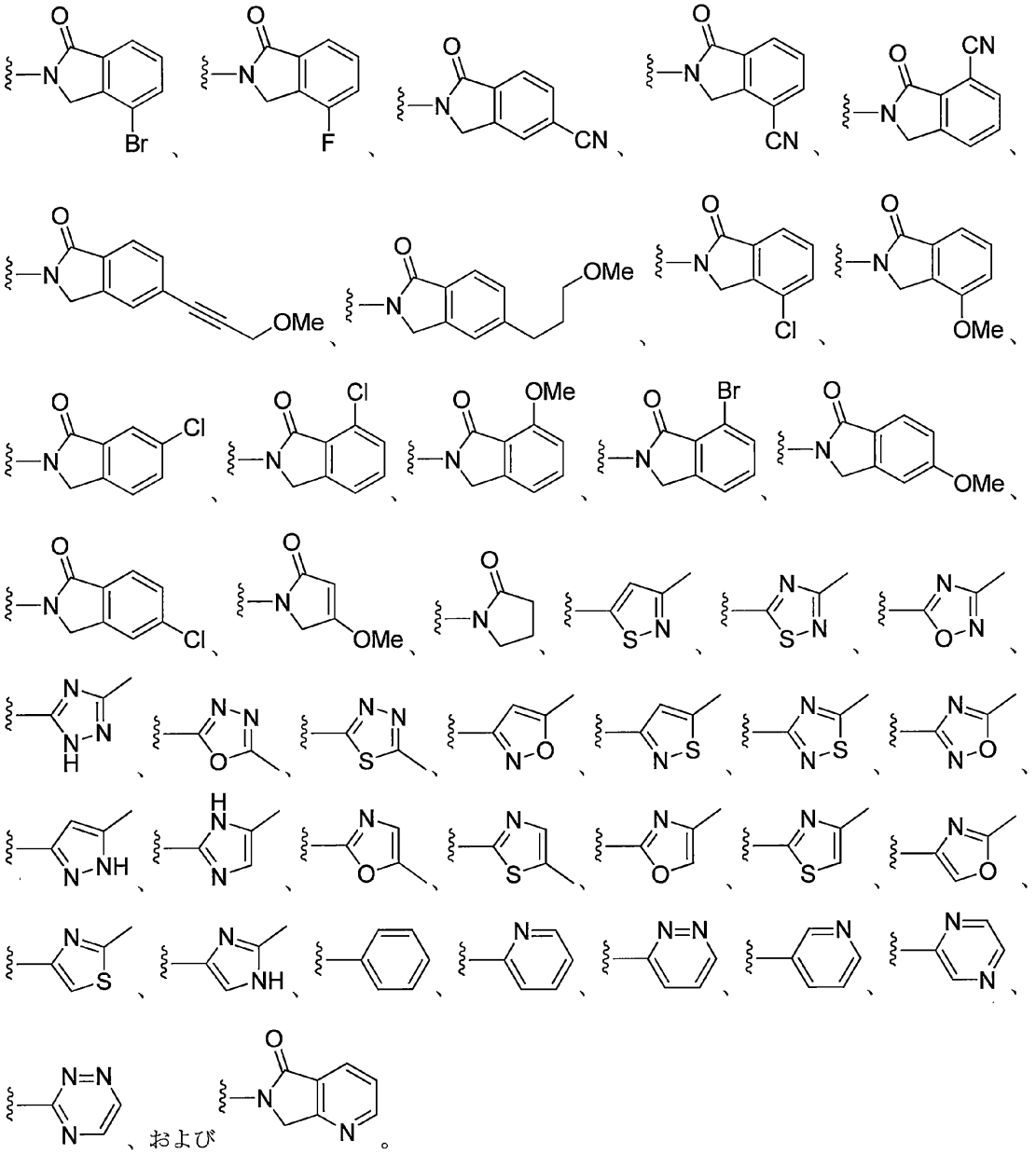
であり、

ＵＬＭ－ｋのＲ２１は、Ｈまたは任意に置換されたアルキルであり、

ＵＬＭ－ｋのＲ２２は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、またはハロアルキルである。

【０１３８】
本明細書に記載される任意の実施形態において、ＵＬＭ－ｊまたはＵＬＭ－ｋのＲ１１は、以下からなる群から選択される：
【化６０】

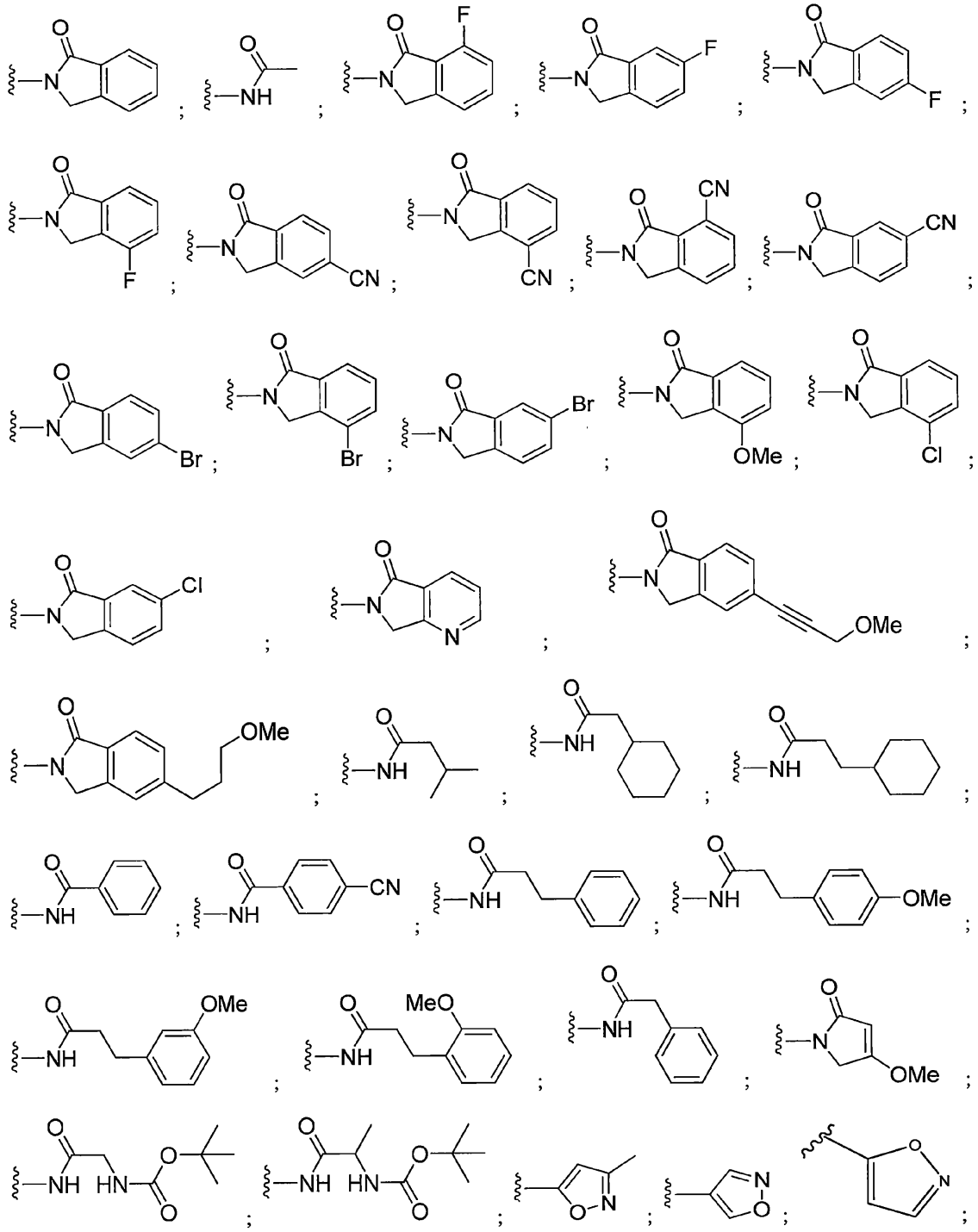


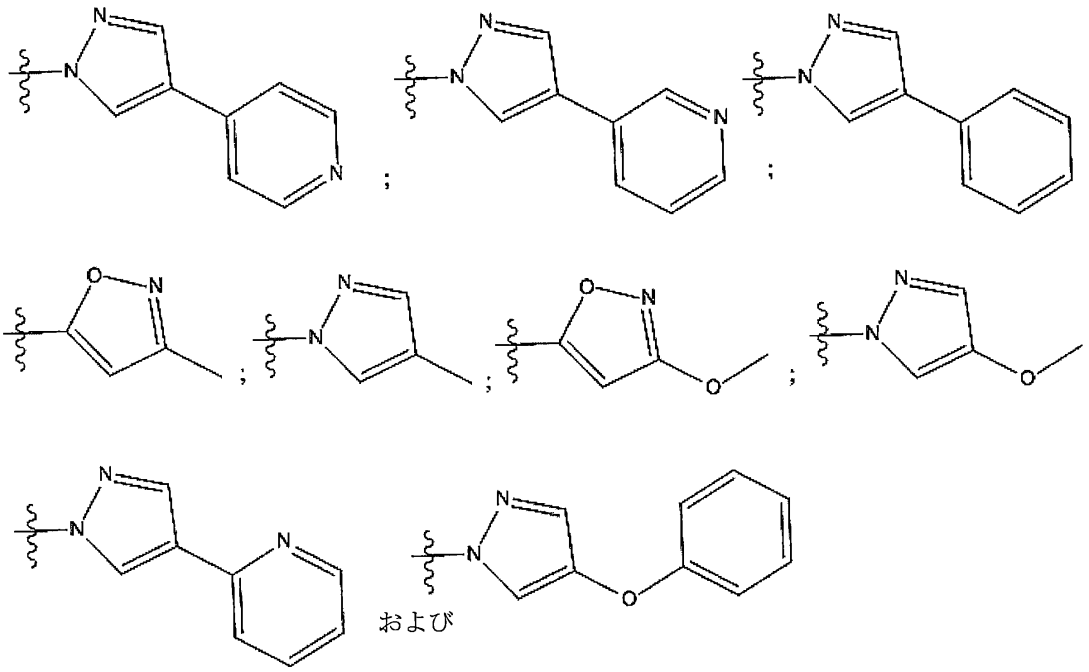


【０１３９】

特定の実施形態では、ＵＬＭ－ｊまたはＵＬＭ－ｋのＲ１１は、以下からなる群から選択される：

【化６１】

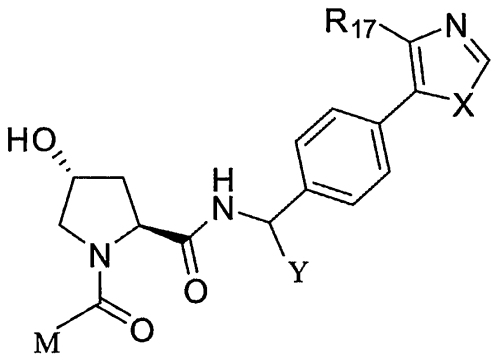




【０１４０】

特定の実施形態では、ＵＬＭ（または存在する場合にはＵＬＭ’）は、以下の化学構造に従う基である：

【化６２】



ULM-l

式中、

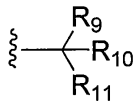
ＵＬＭ－ｌのＸは、ＯまたはＳであり、

ＵＬＭ－ｌのＹは、Ｈ、メチルまたはエチルであり、

ＵＬＭ－ｌのＲ１７は、Ｈ、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、またはシクロプロピルであり、

ＵＬＭ－ｌのＭは、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、または

【化６３】



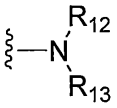
であり、

ＵＬＭ－ｌのＲ９は、Ｈであり、

ＵＬＭ－ｌのＲ１０は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたチオアルキル、またはシクロアルキルであり、

ＵＬＭ－ｌのＲ１１は、任意に置換された複素芳香族、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または

【化６４】



であり、

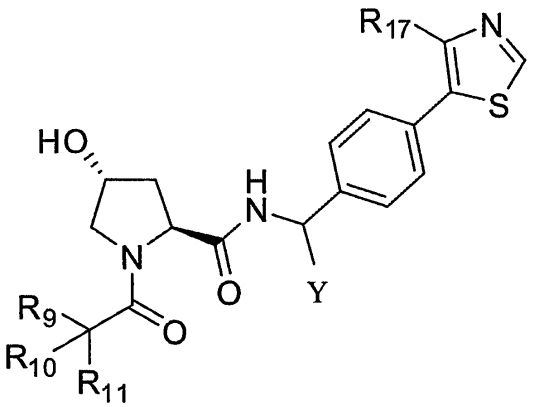
ＵＬＭ－ｌのＲ１２は、Ｈまたは任意に置換されたアルキルであり、

ＵＬＭ－ｌのＲ１３は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキルカルボニル、任意に置換された（シクロアルキル）アルキルカルボニル、任意に置換されたアラルキルカルボニル、任意に置換されたアリールカルボニル、任意に置換された（ヘテロシクリル）カルボニル、または任意に置換されたアラルキル、任意に置換された（オキソアルキル）カルバメートである。

【０１４１】

一部の実施形態では、ＵＬＭ、および存在する場合にはＵＬＭ’はそれぞれ独立して、以下の化学構造に従う基である：

【化６５】



ULM-m

式中、

ＵＬＭ－ｍのＹは、Ｈ、メチオール（ｍｅｔｈｙｏｌ）またはエチルである

ＵＬＭ－ｍのＲ９は、Ｈであり、

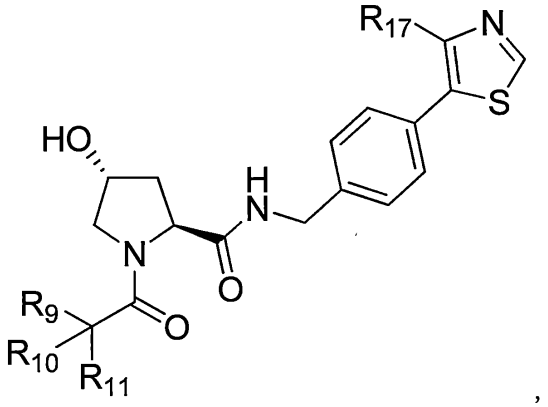
Ｒ１０は、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、

ＵＬＭ－ｍのＲ１１は、任意に置換されたアミド、任意に置換されたイソインドリノン、任意に置換されたイソキサゾール、任意に置換されたヘテロシクリルである。

【０１４２】

本開示の他の好ましい実施形態では、ＵＬＭ、および存在する場合ＵＬＭ’は、各々独立して、以下の化学構造に従う基であり、

【化６６】



，

ＵＬＭ－ｎ

式中、

ＵＬＭ－ｎのＲ１７は、メチル、エチル、またはシクロプロピルであり、

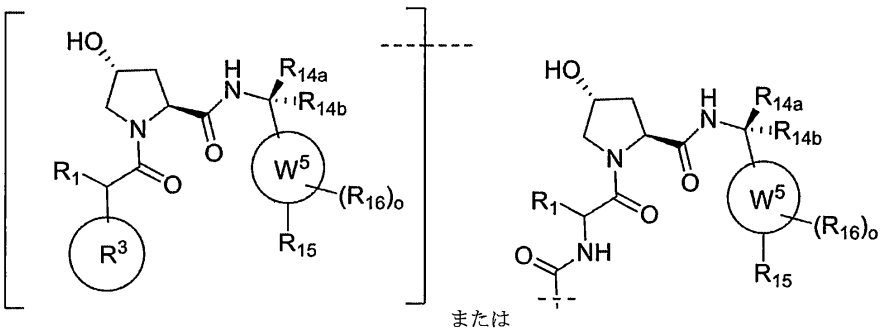
ＵＬＭ－ｎのＲ９、Ｒ１０、およびＲ１１は、上記に定義されるとおりである。他の事例では、Ｒ９は、Ｈであり、

ＵＬＭ－ｎのＲ１０は、Ｈ、アルキル、またはシクロアルキル（好ましくはイソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル）である。

【０１４３】

本開示の他の好ましい実施形態では、ＵＬＭ、および存在する場合ＵＬＭ’は、各々独立して、以下の化学構造に従う基であり、

【化６７】



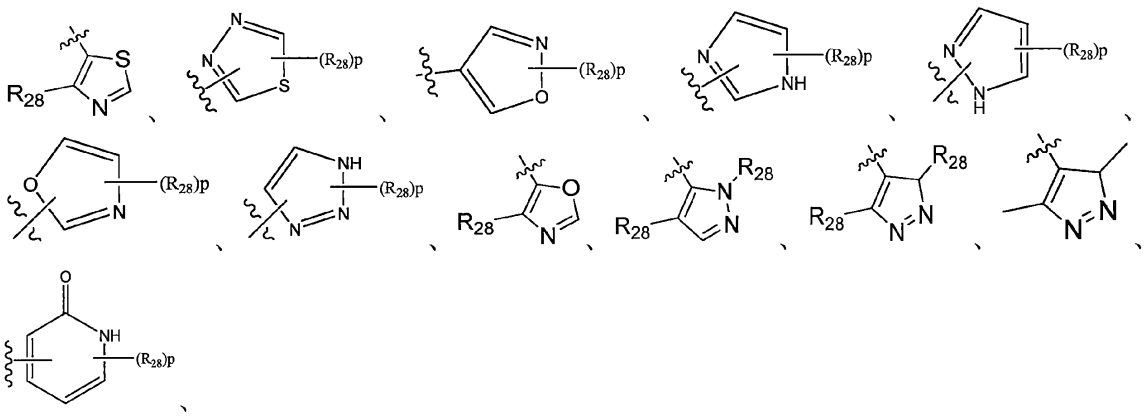
または

ULM-o　　ULM-p

またはその薬学的に許容される塩を含み、

Ｒ１は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたシクロアルキルであり、

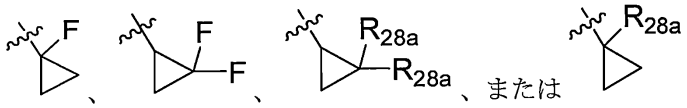
Ｒ３は、任意に置換された５～６員ヘテロアリールであり、
Ｗ５は、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたナプチル、または任意に置換されたピリジニルであり、
ＲＩＩａおよびＲＩＩｂのうちの一方は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル（例えば、フルオロアルキル）、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシルアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたヘテロルキル、任意に置換されたアルキル－ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルコキシ－ヘテロシクロアルキル、ＣＯＲ２６、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＨＣＯＲ２６、もしくはＮＨＣＨ３ＣＯＲ２６であり、ＲＩＩａおよびＲＩＩｂのうちの他方は、Ｈであるか、またはＲＩＩａ、ＲＩＩｂは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、任意に置換された３～６員シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、スピロシクロアルキル、もしくはスピロヘテロシクリルを形成し、スピロヘテロシクリルは、エポキシドまたはアジリジンではなく、
Ｒ１５は、ＣＮ、任意に置換されたフルオロアルキル、
【化６８】



任意に置換された
【化６９】

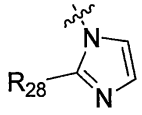


（例えば、
【化７０】



であり、式中、Ｒ２８ａは、ハロ、任意に置換されたアルキル、またはフルオロアルキルである）、または

【化７１】



であり、

各Ｒ１６は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、ヒドロキシ、またはハロアルコキシから選択され、

各Ｒ２６は、独立して、Ｈ、任意に置換されたアルキル、またはＮＲ２７ａＲ２７ｂであり、

各Ｒ２７ａおよびＲ２７ｂは、独立して、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル（例えば、任意に置換された３～５員シクロアルキル）であるか、またはＲ２７ａおよびＲ２７ｂは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～６員ヘテロシクリルを形成し、

各Ｒ２８は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、任意に置換されたアミノアルキル、任意に置換されたアミドアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたヒドロキシアルキル、アミン、任意に置換されたアルキニル、または任意に置換されたシクロアルキルであり、

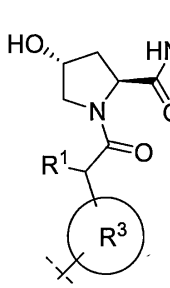
ｏは、０、１、または２であり、

ｐは、０、１、２、３、または４である。

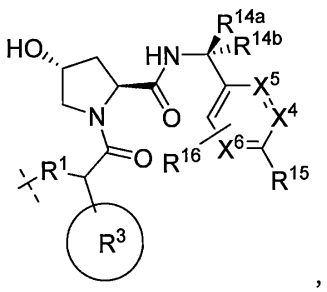
【０１４４】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＵＬＭは、以下の式：

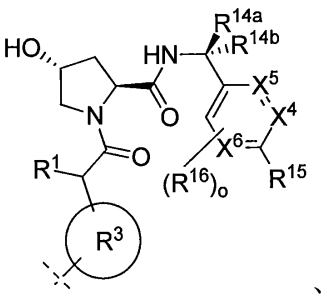
【化７２】

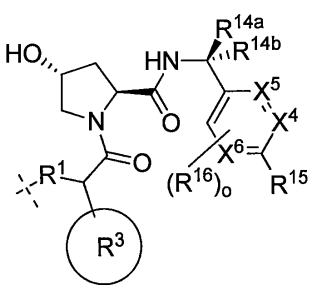


、



、





、または

を含み、式中、

Ｘ４、Ｘ５、およびＸ６の各々が、ＣＨおよびＮから選択され、２個以下が、Ｎであり、

Ｒ１は、Ｃ１－６アルキルであり、

Ｒ３は、ＵＬＭ－ｏおよびＵＬＭ－ｐについて定義されたものと同じであり、

ＲＲ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの一方は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシルアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたアミド、任意に置換されたアルキル－アミド、任意に置換されたアルキル－シアノ、任意に置換されたアルキル－ホスフェート、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたアルキル－ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルコキシ－ヘテロシクロアルキル、ＣＯＲ２６、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＨＣＯＲ２６、もしくはＮＨＣＨ３ＣＯＲ２６であり、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの他方が、Ｈであるか、またはＲ１４ａおよびＲ１４ｂは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、任意に置換された３～５員シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、スピロシクロアルキル、もしくはスピロヘテロシクリルを形成し、スピロヘテロシクリルは、エポキシドまたはアジリジンではなく、

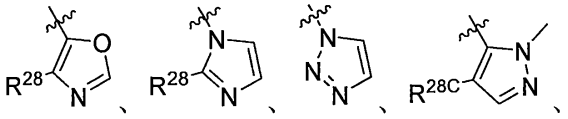
各Ｒ２７ａおよびＲ２７ｂは、独立して、Ｈ　Ｃ１－６アルキルまたはシクロルキル（例えば、任意に置換された３～５員シクロアルキル）であり、

ｏは、０、１、または２であり、

ｑは、１、２、３、または４であり、

Ｒ１５は、任意に置換された

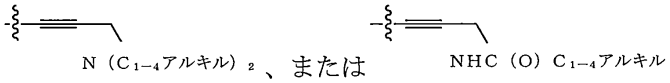
【化７３】



またはＣＮであり、

Ｒ２８は、Ｈ、メチル、ＣＨ２Ｎ（Ｍｅ）２、ＣＨ２ＯＨ、ＣＨ２Ｏ（Ｃ１－４アルキル）、ＣＨ２ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－４アルキル、ＮＨ２、

【化７４】



であり、

Ｒ２８Ｃは、Ｈ、メチル、フルオロ、またはクロロであり、

Ｒ１６は、Ｈ、Ｃ１－４アルキル、フルオロ、クロロ、ＣＮ、またはＣ１－４アルコキシである。

【０１４５】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂは、Ｈ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４シクロアルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ヒドロキシアルキル、Ｃ１－４アルキルオキシアルキル、Ｃ１－４アルキル－ＮＲ２７ａＲ２７ｂ、およびＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂから選択される。

【０１４６】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの少なくとも一方は、Ｈである（例えば、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂの両方は、Ｈである）。

【０１４７】

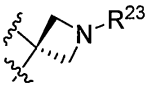
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの少なくとも一方は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシルアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたヘテロルキル、任意に置換されたアルキル－ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルコキシ－ヘテロシクロアルキル、ＣＯＲ２６、ＣＯＮ

ＲＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＨＣＯＲ２６、またはＮＨＣＨ３ＣＯＲ２６である。あるいは、本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの一方は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシルアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたヘテロルキル、任意に置換されたアルキルヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルコキシヘテロシクロアルキル、ＣＯＲ２６、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＨＣＯＲ２６、またはＮＨＣＨ３ＣＯＲ２６であり、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの他方は、Ｈである。

【０１４８】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、

【化７５】

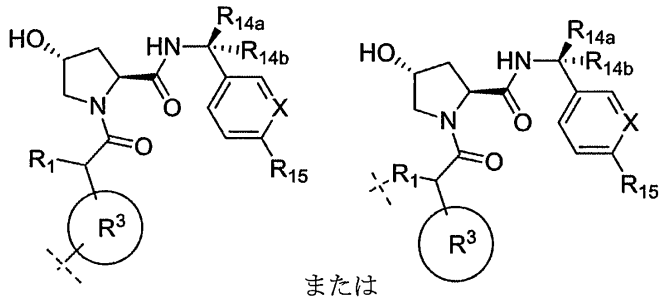


を形成し、式中、Ｒ２３は、Ｈ、Ｃ１－４アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－４アルキルから選択される。

【０１４９】

本開示の他の好ましい実施形態では、ＵＬＭ、および存在する場合ＵＬＭ’は、各々独立して、以下の化学構造に従う基であり、

【化７６】



または

ULM-q　　ULM-r

またはその薬学的に許容される塩を含み、

Ｘは、ＣＨまたはＮであり、

ＵＬＭ－ｑおよびＵＬＭ－ｒのＲ１、Ｒ３、Ｒ１４ａ、Ｒ１４ｂ、およびＲ１５が、ＵＬＭ－ｏおよびＵＬＭ－ｐについて定義されたものと同じである。

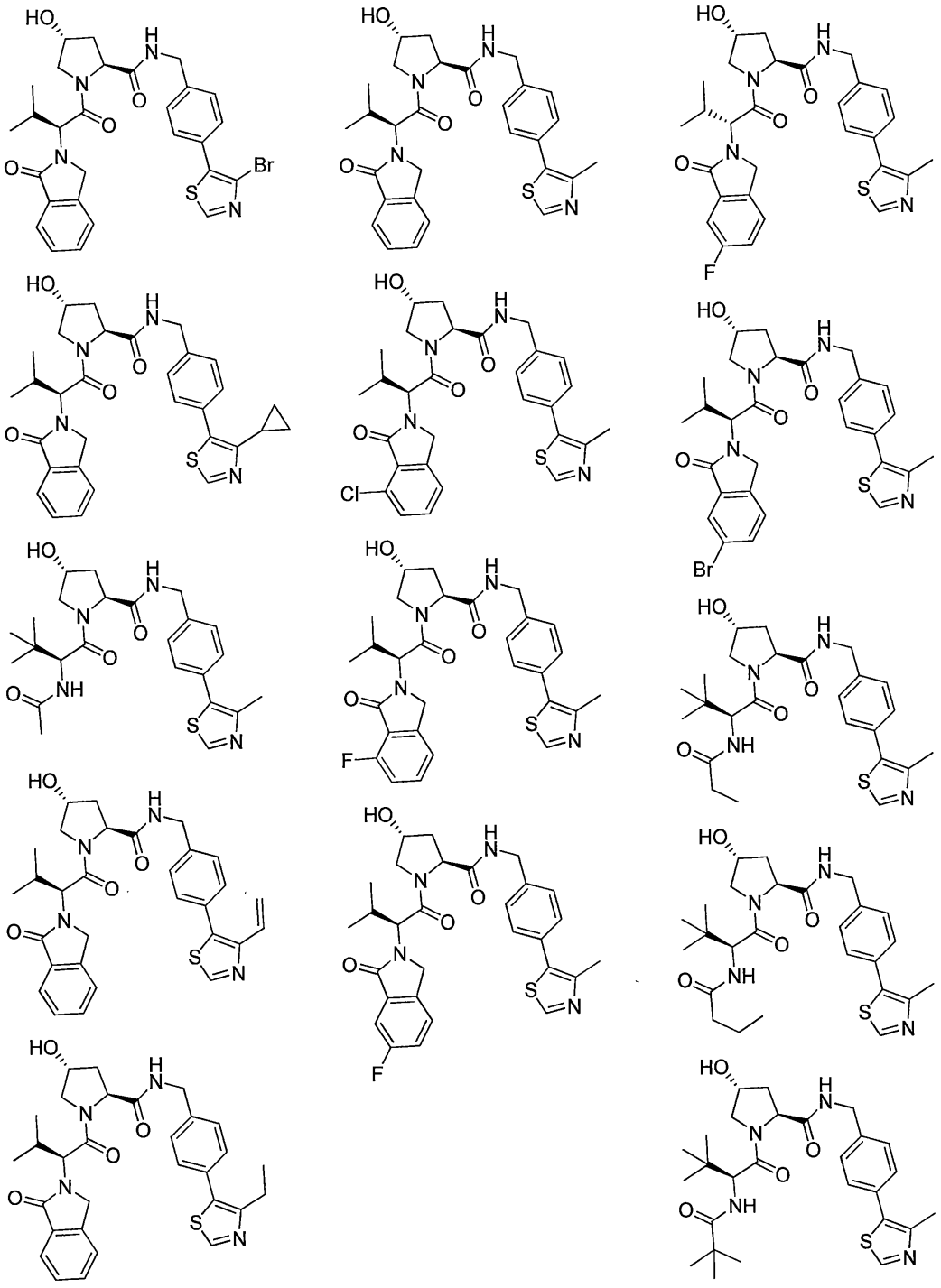
【０１５０】

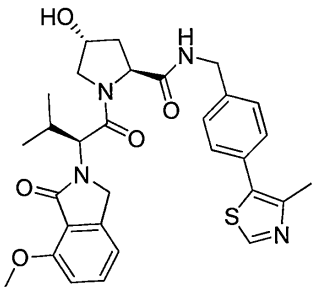
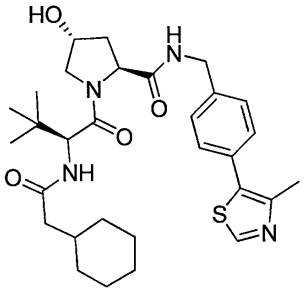
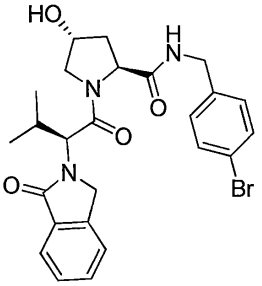
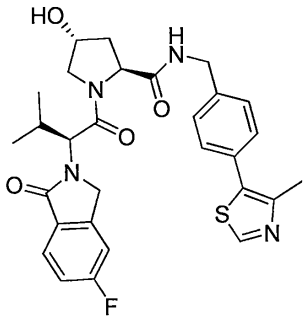
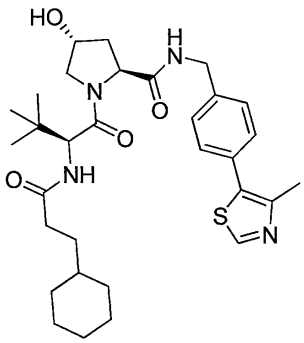
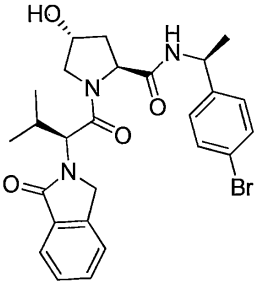
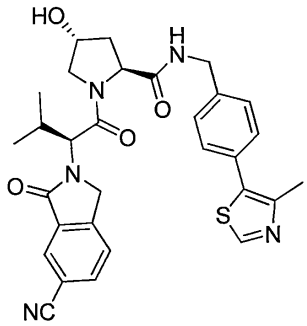
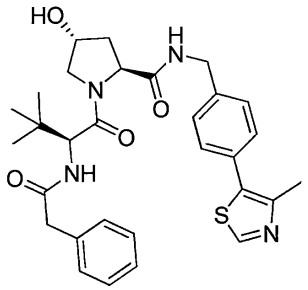
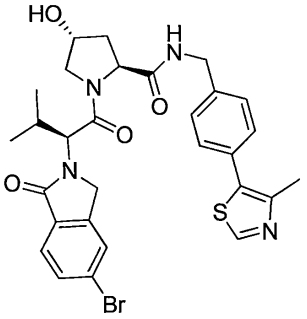
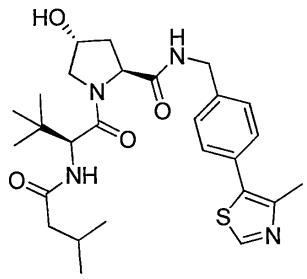
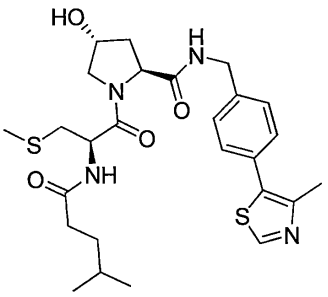
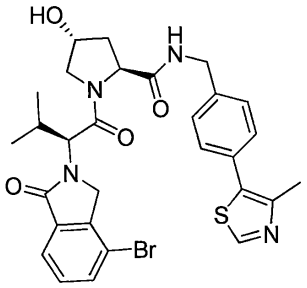
本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかにおいて、本明細書に記載されるＵＬＭ（または存在する場合、ＵＬＭ’）は、その薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体、ジアステレオマー、溶媒和物、または多形体であってもよい。さらに、本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかにおいて、本明細書に記載されるＵＬＭ（または存在する場合、ＵＬＭ’）は、結合を介して直接、または化学リンカーにより、ＰＴＭに結合されてもよい。

【０１５１】

本開示の特定の態様において、ＵＬＭ部分は、

【化７７】



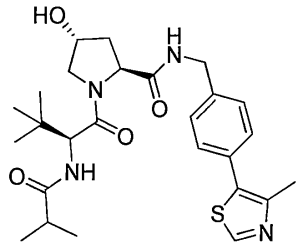
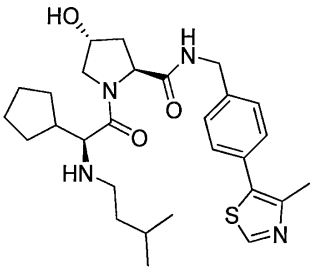
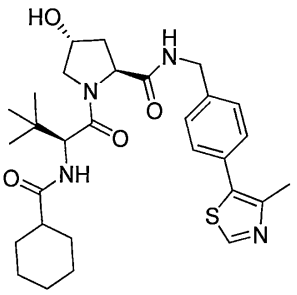
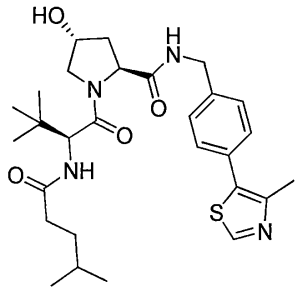
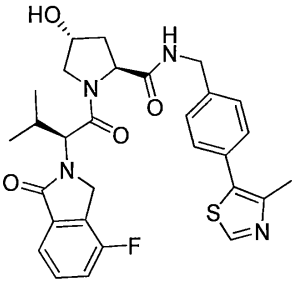
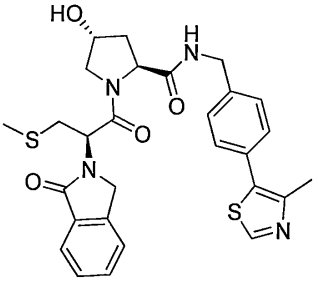
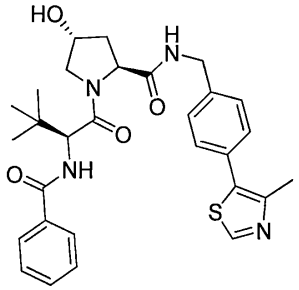
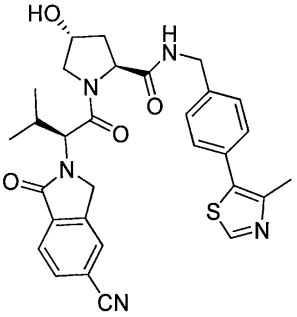
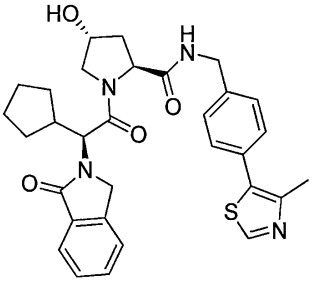
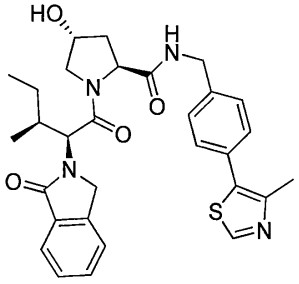
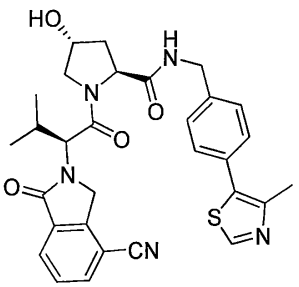
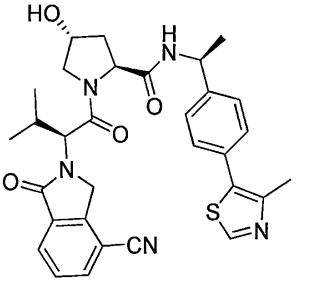
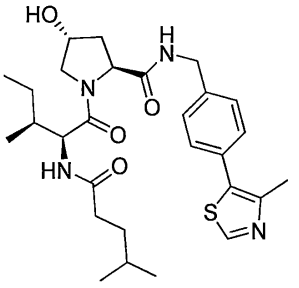
10

20

30

40

50

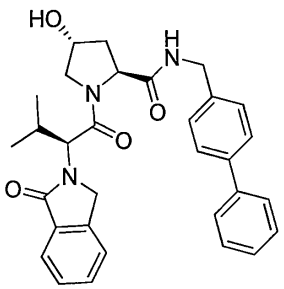
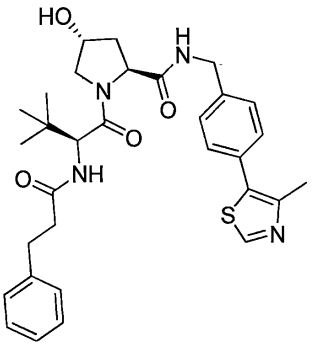
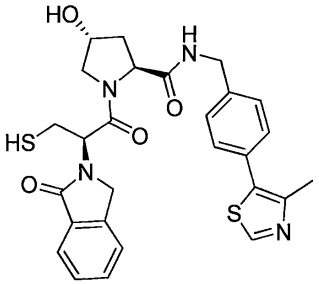
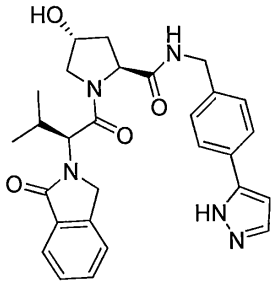
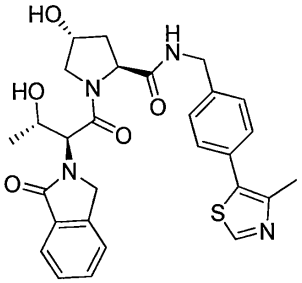
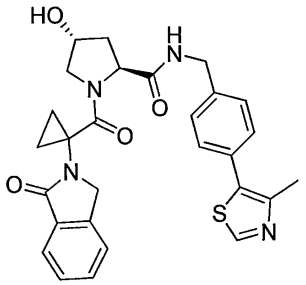
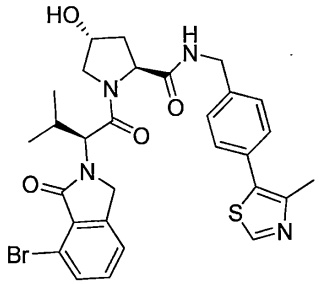
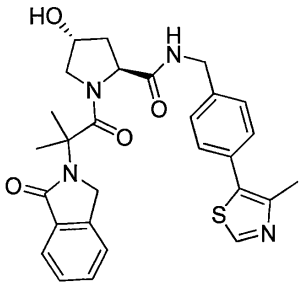
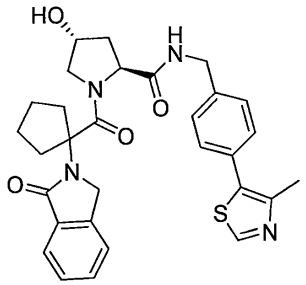
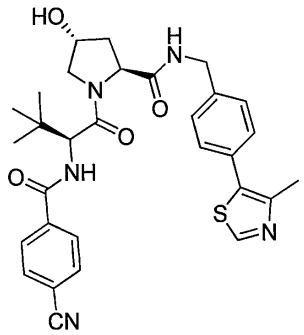
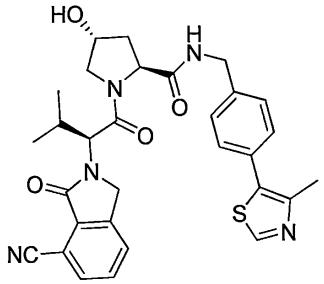
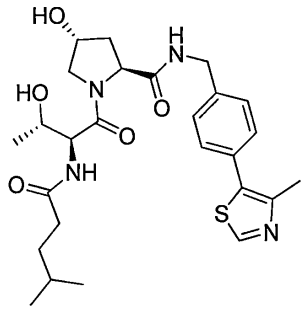
10

20

30

40

50

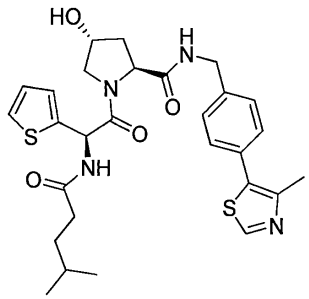
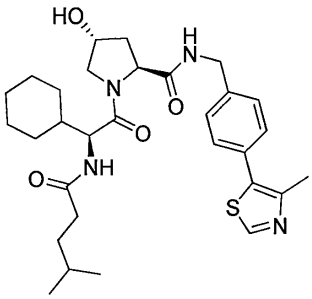
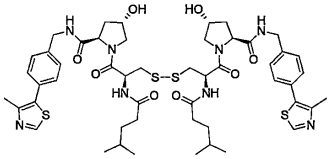
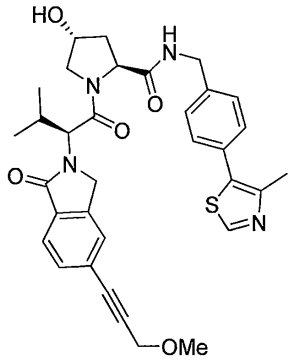
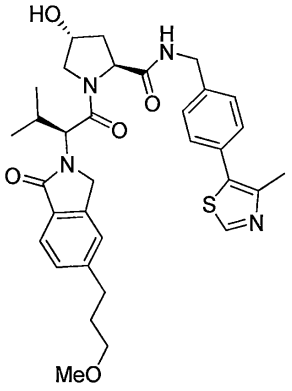
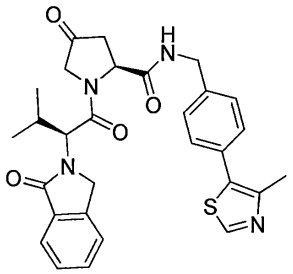
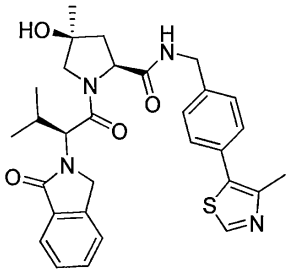
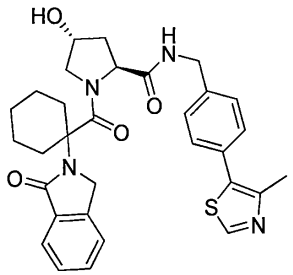
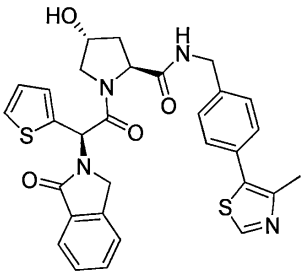
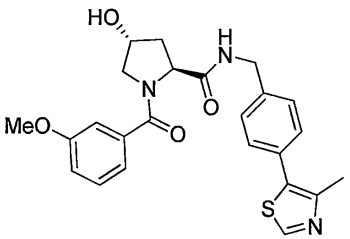
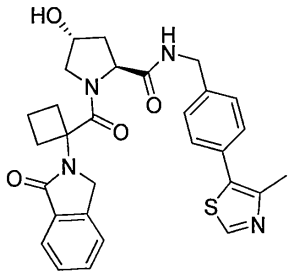
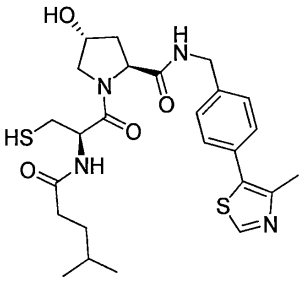
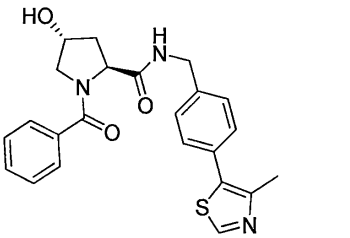
10

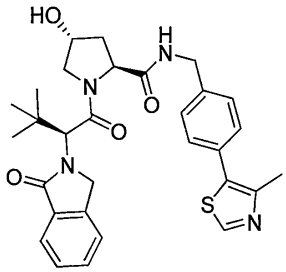
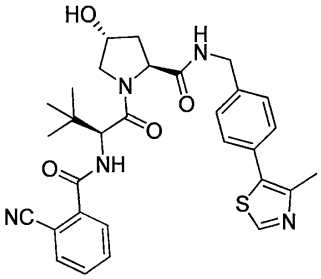
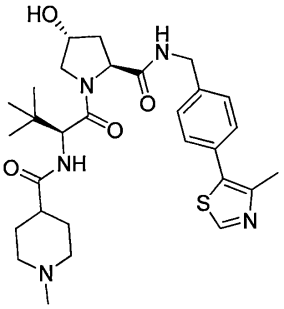
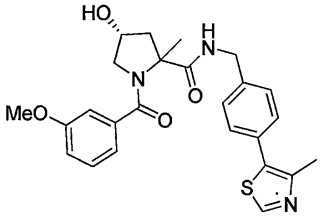
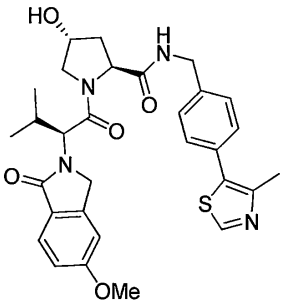
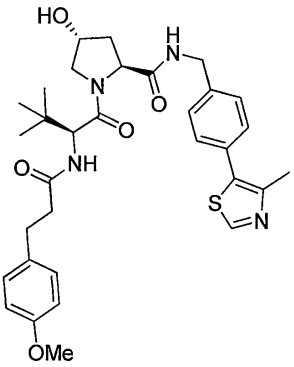
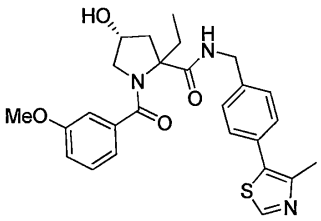
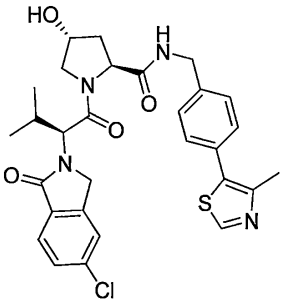
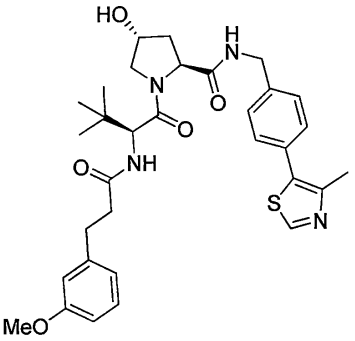
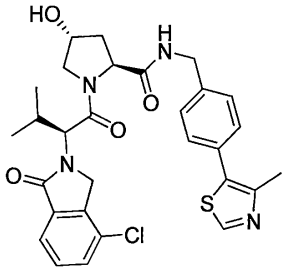
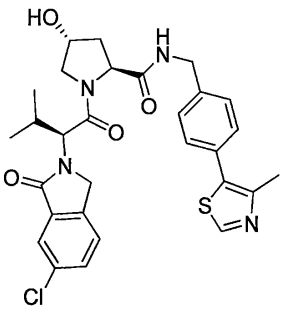
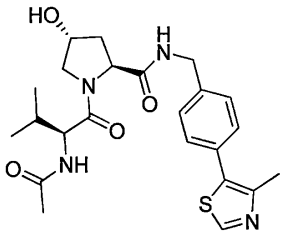
20

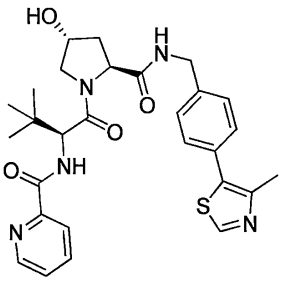
30

40

50



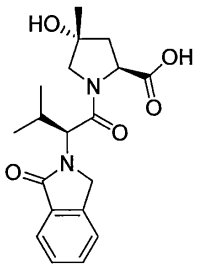
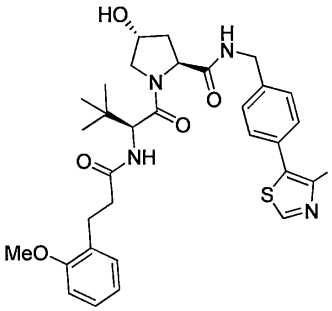
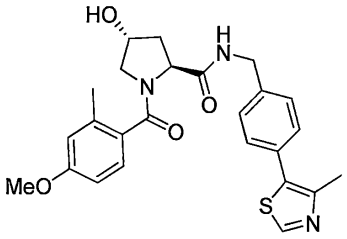
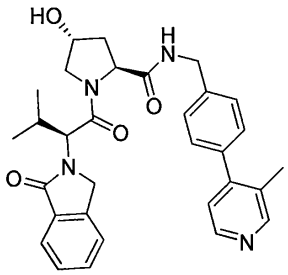
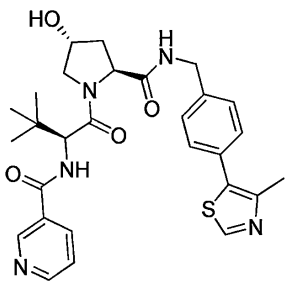
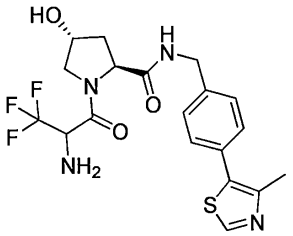
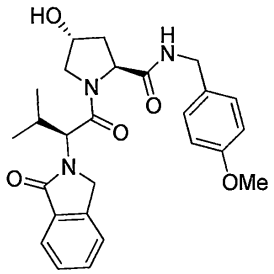
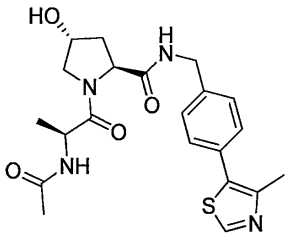
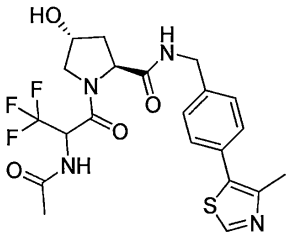
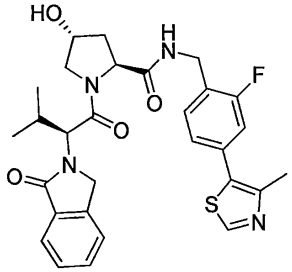
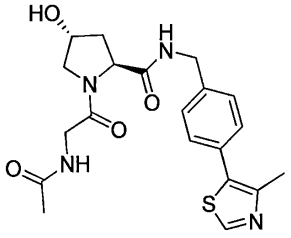
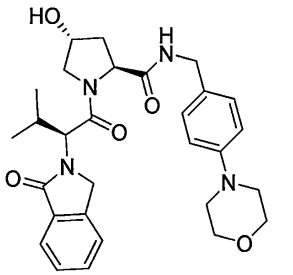
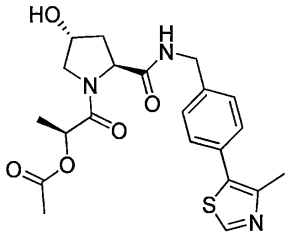
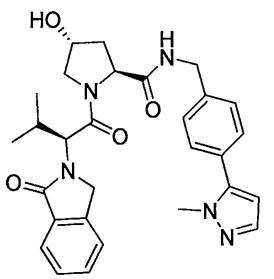
10

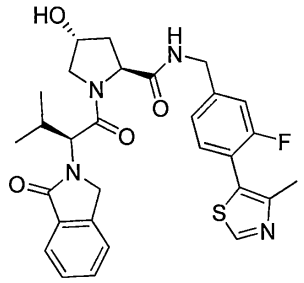
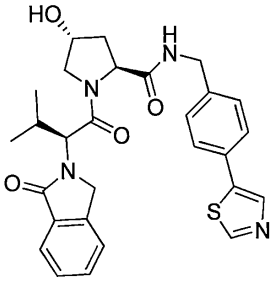
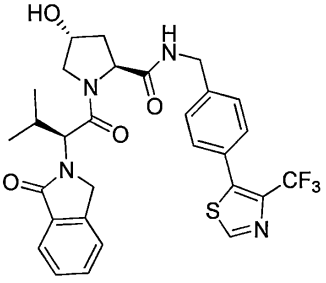
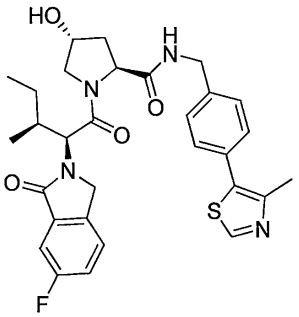
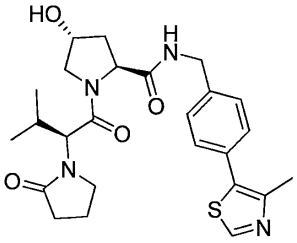
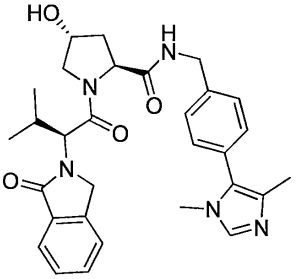
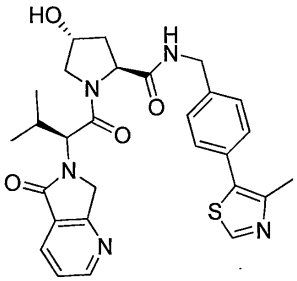
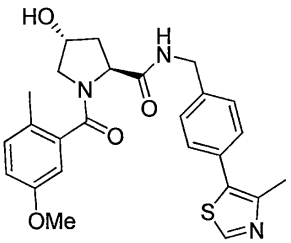
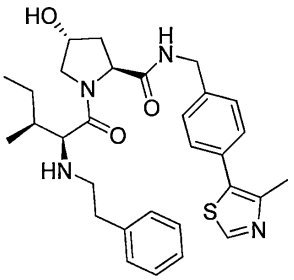
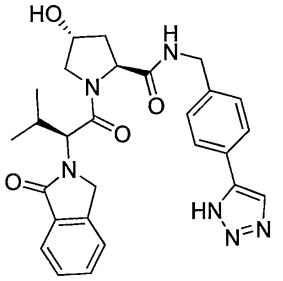
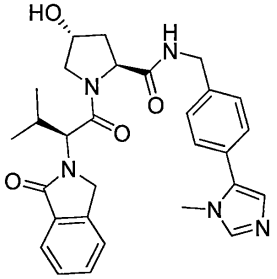
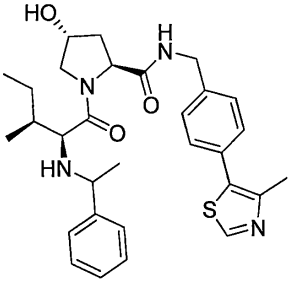
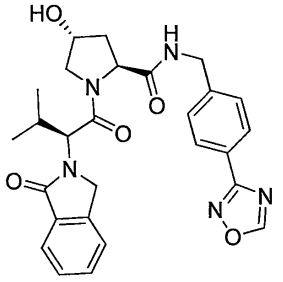
20

30

40

50

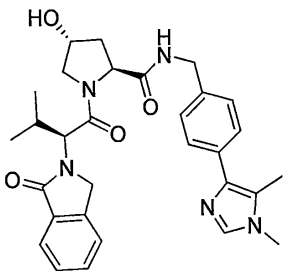
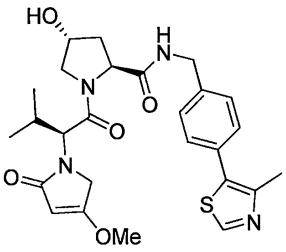
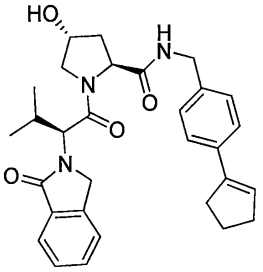
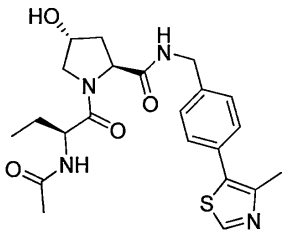
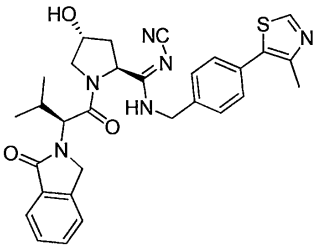
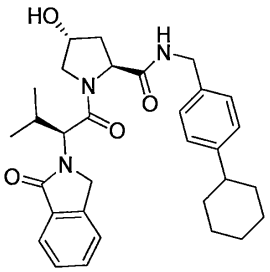
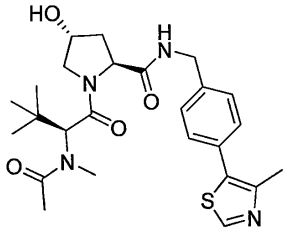
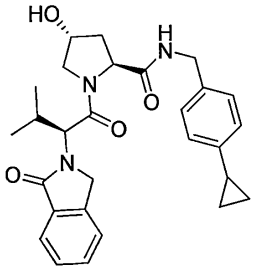
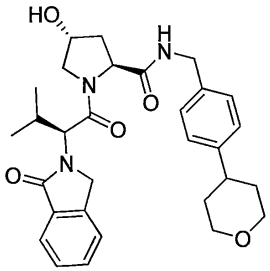
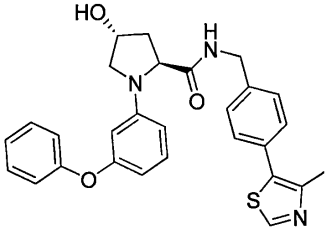
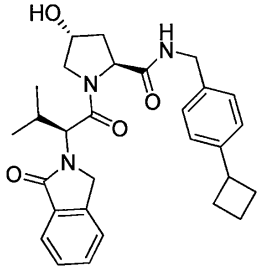
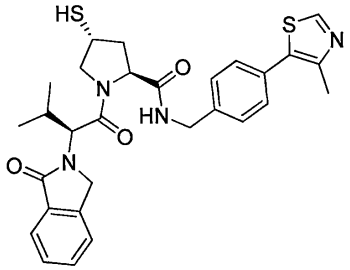
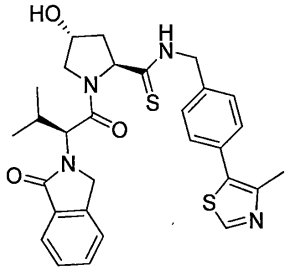
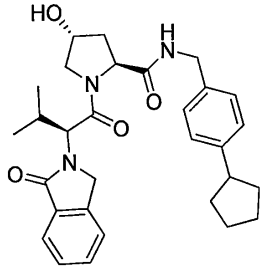
10

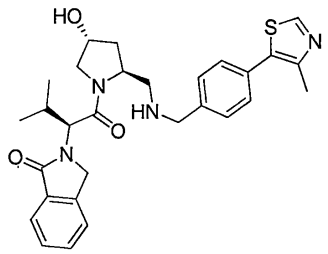
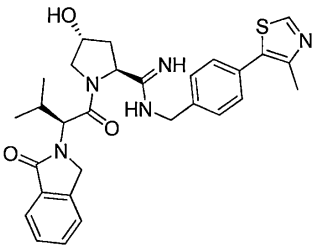
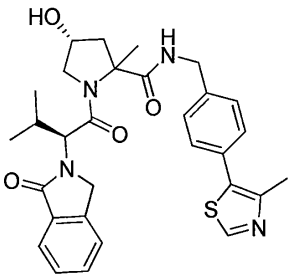
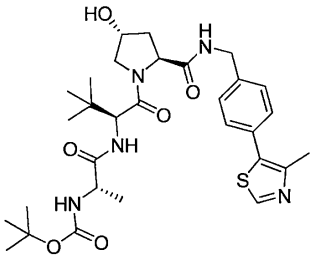
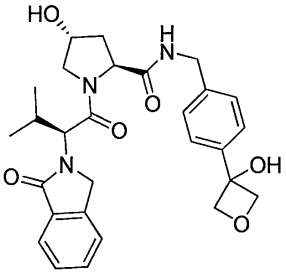
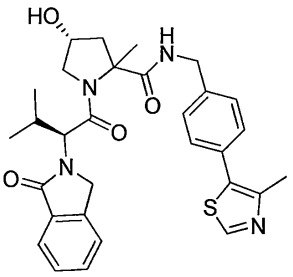
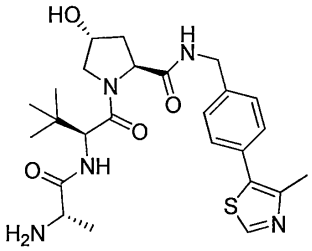
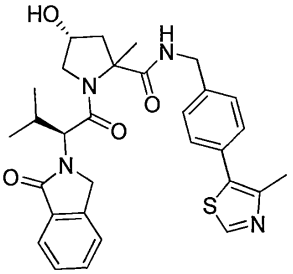
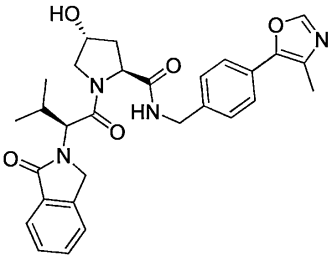
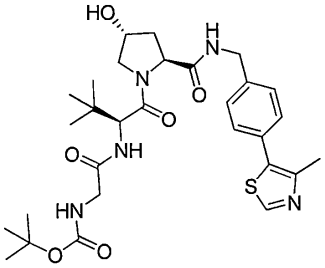
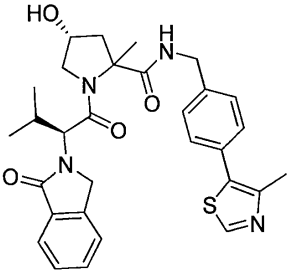
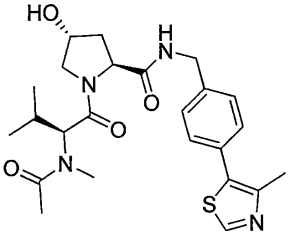
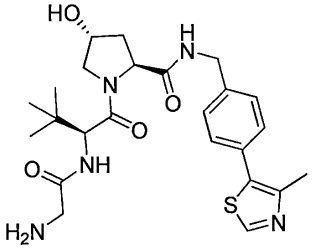
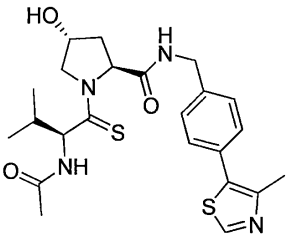
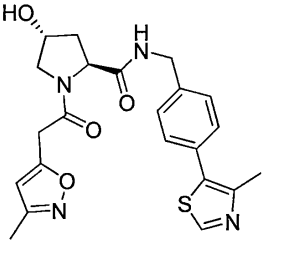
20

30

40

50

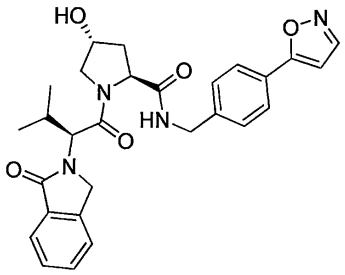
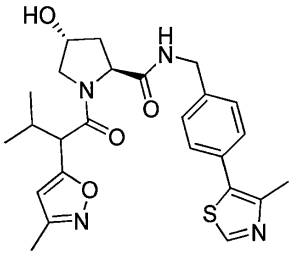
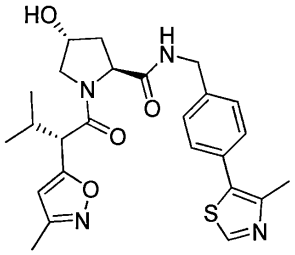
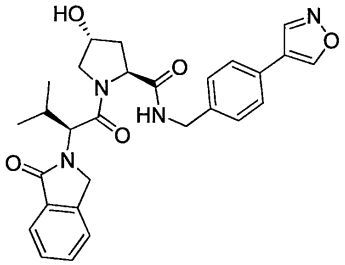
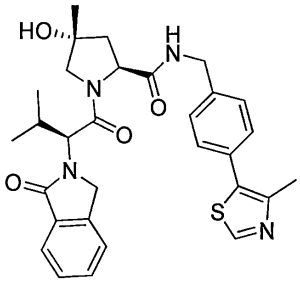
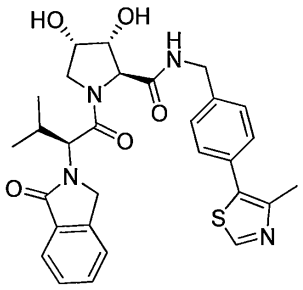
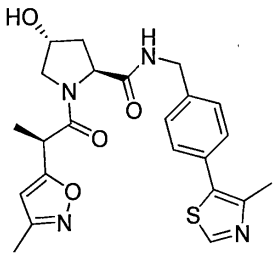
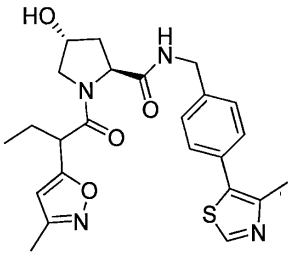
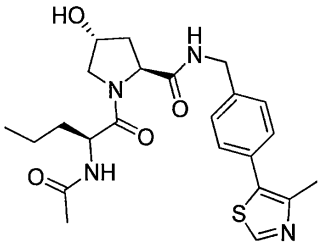
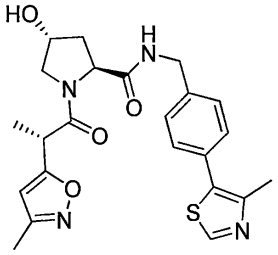
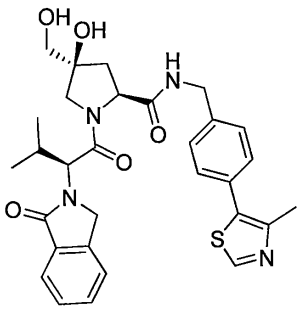
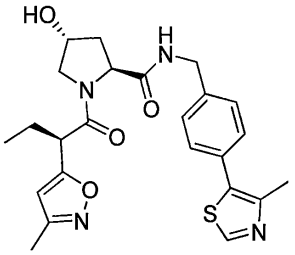
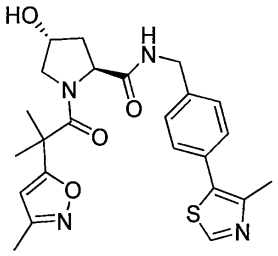
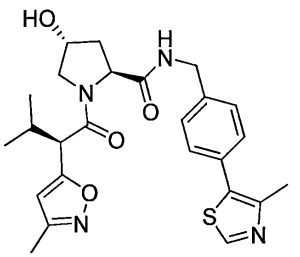
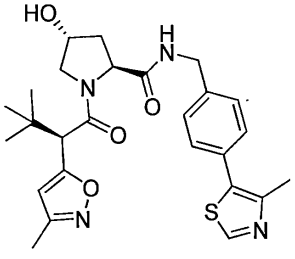
10

20

30

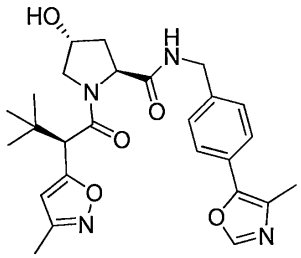
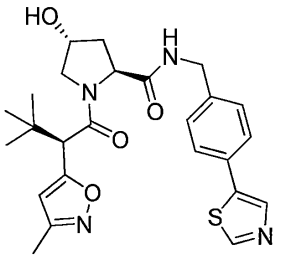
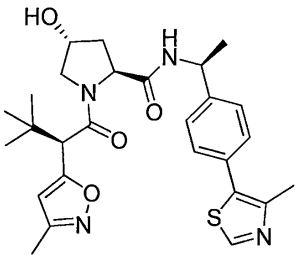
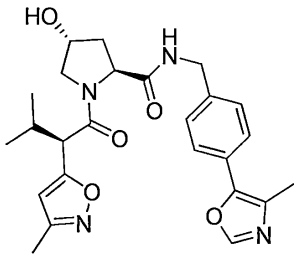
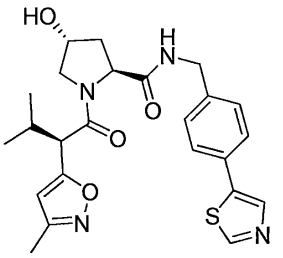
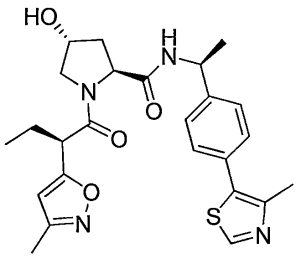
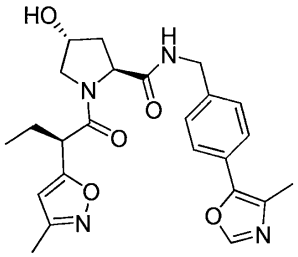
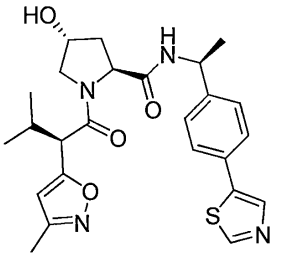
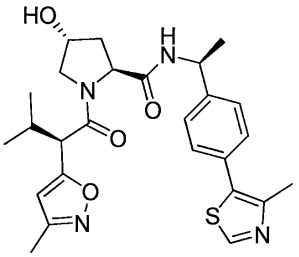
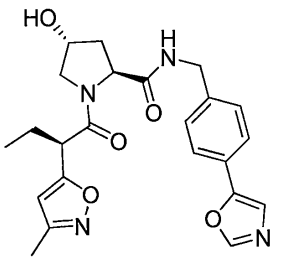
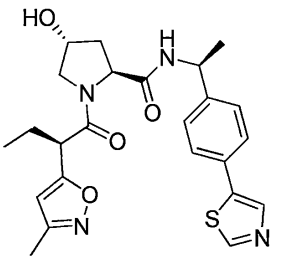
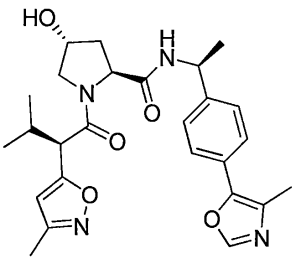
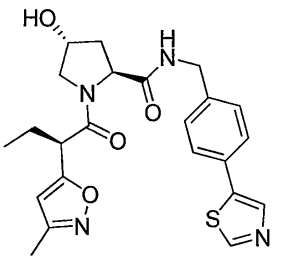
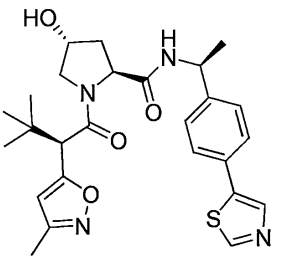
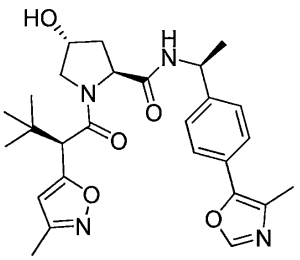
40

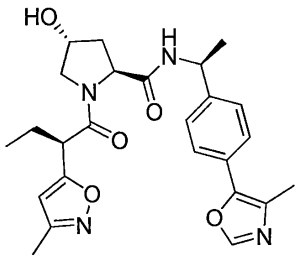
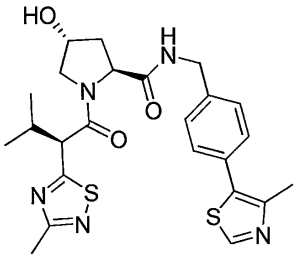
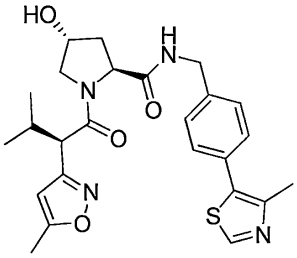
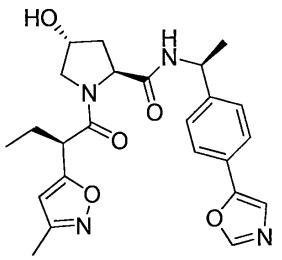
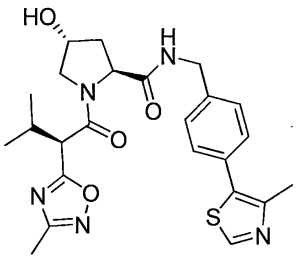
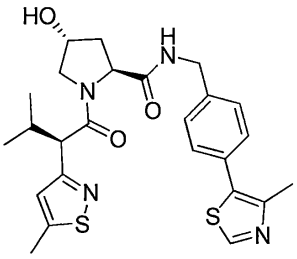
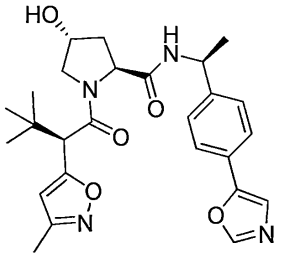
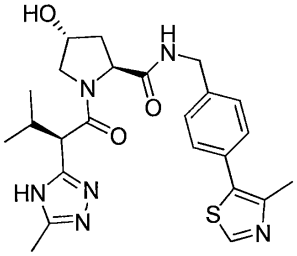
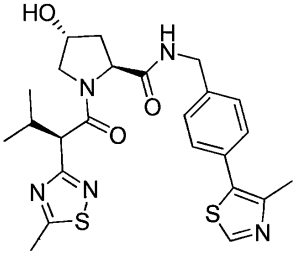
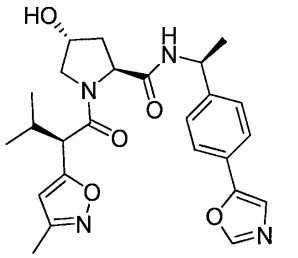
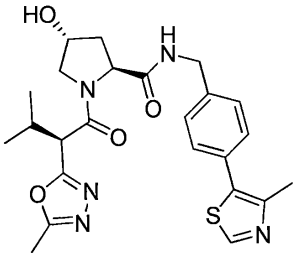
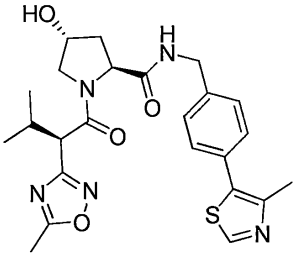
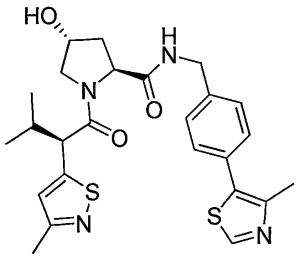
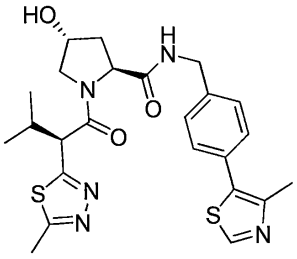
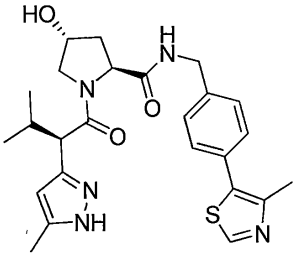
50

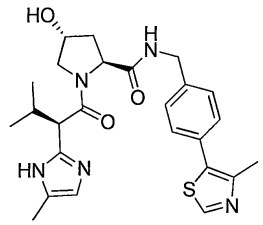
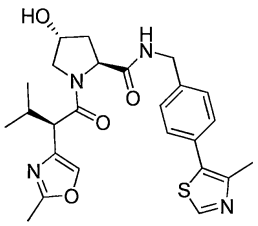
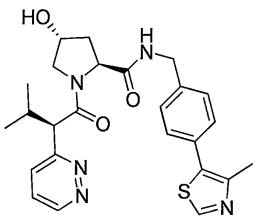
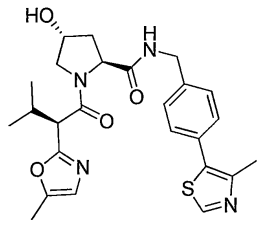
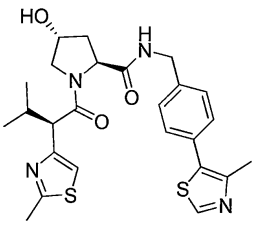
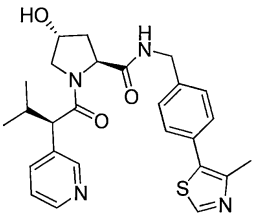
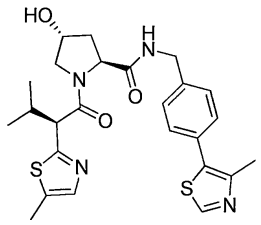
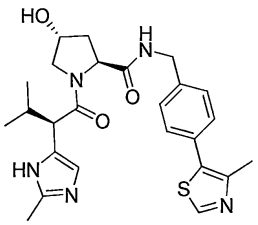
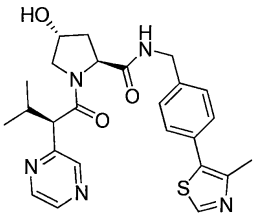
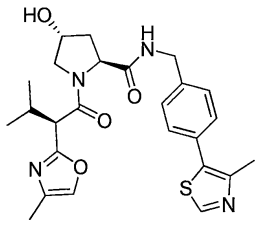
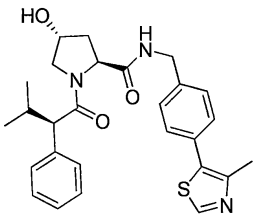
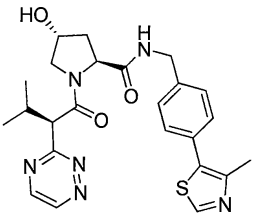
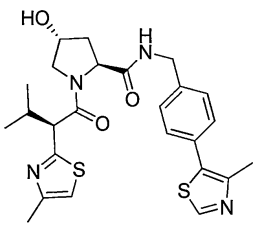
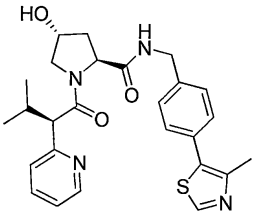
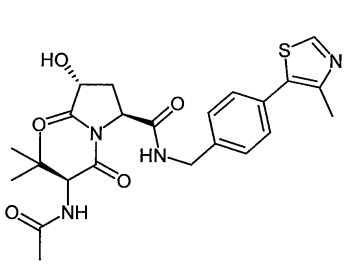
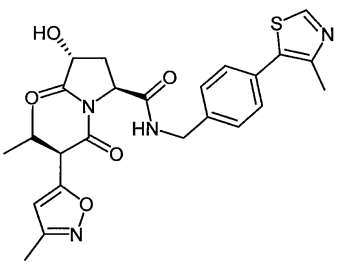
















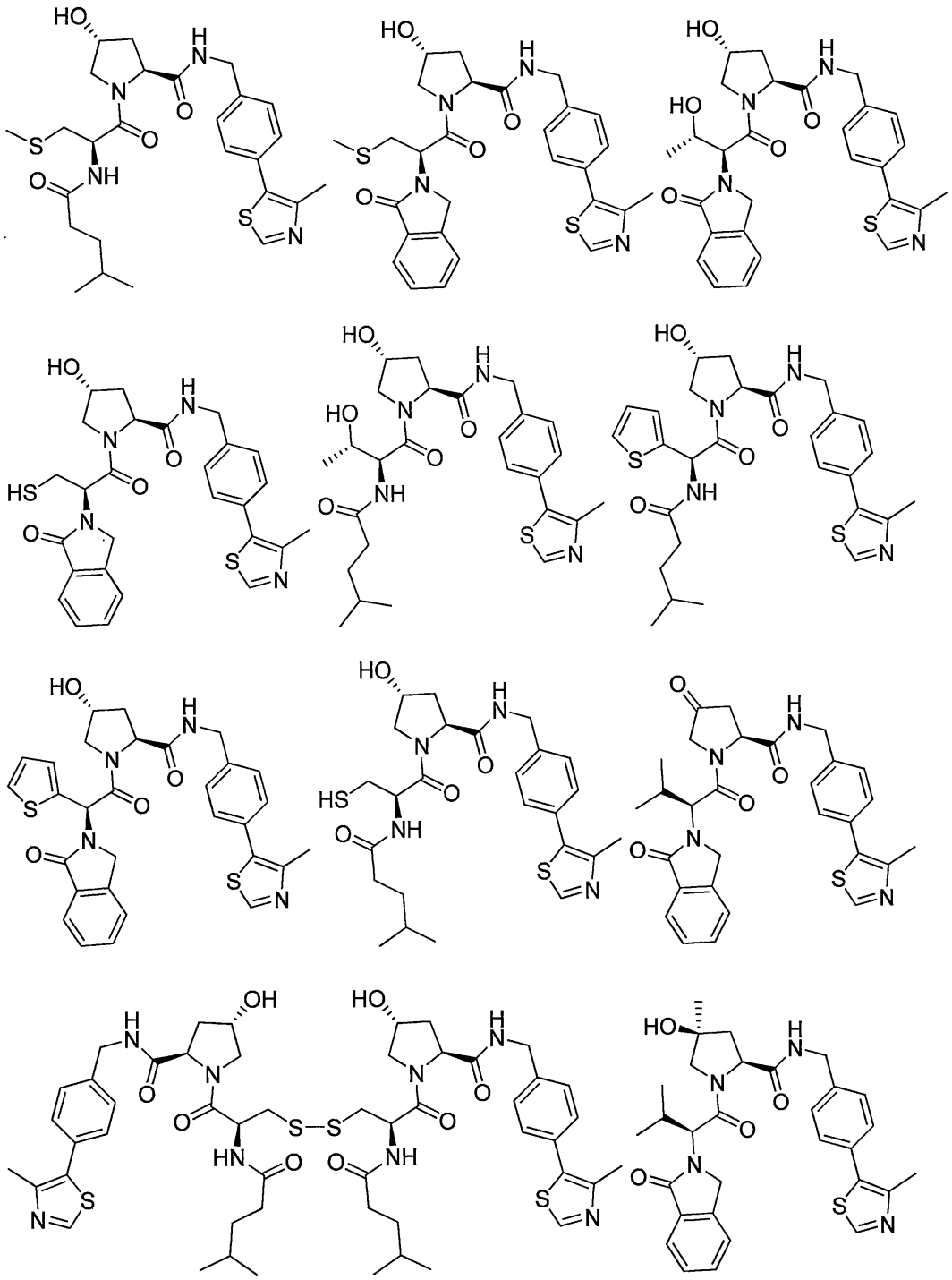
40

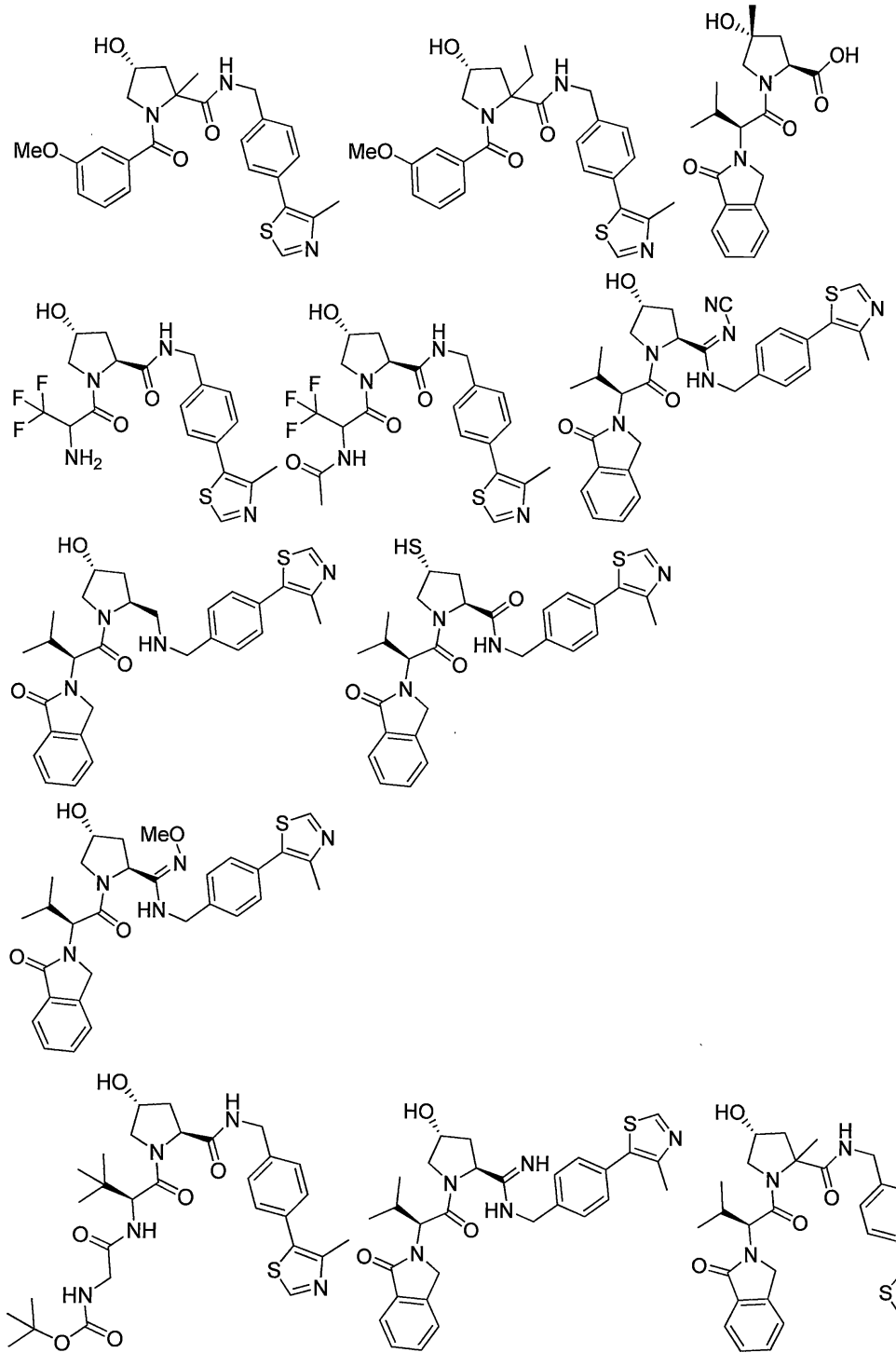
50

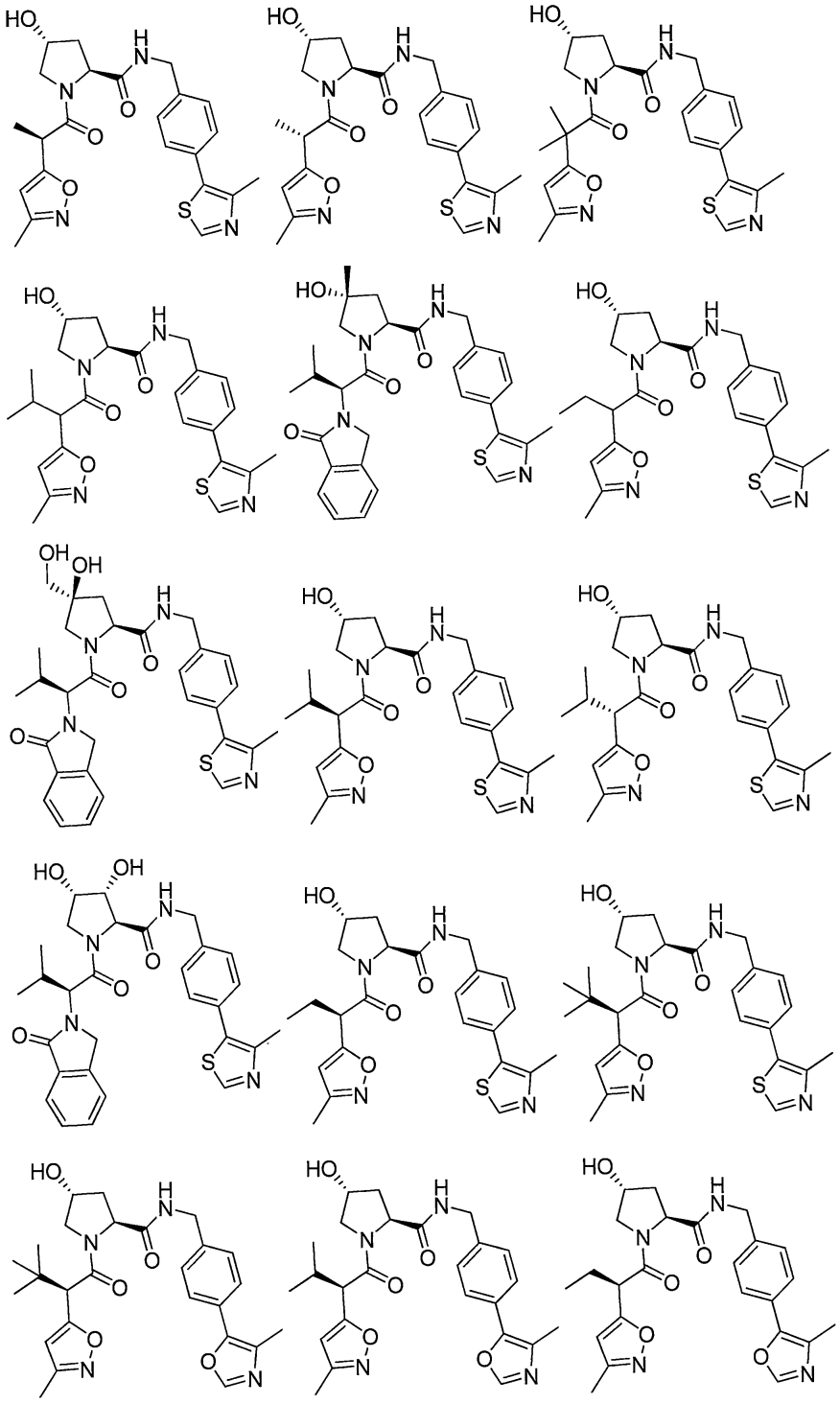
















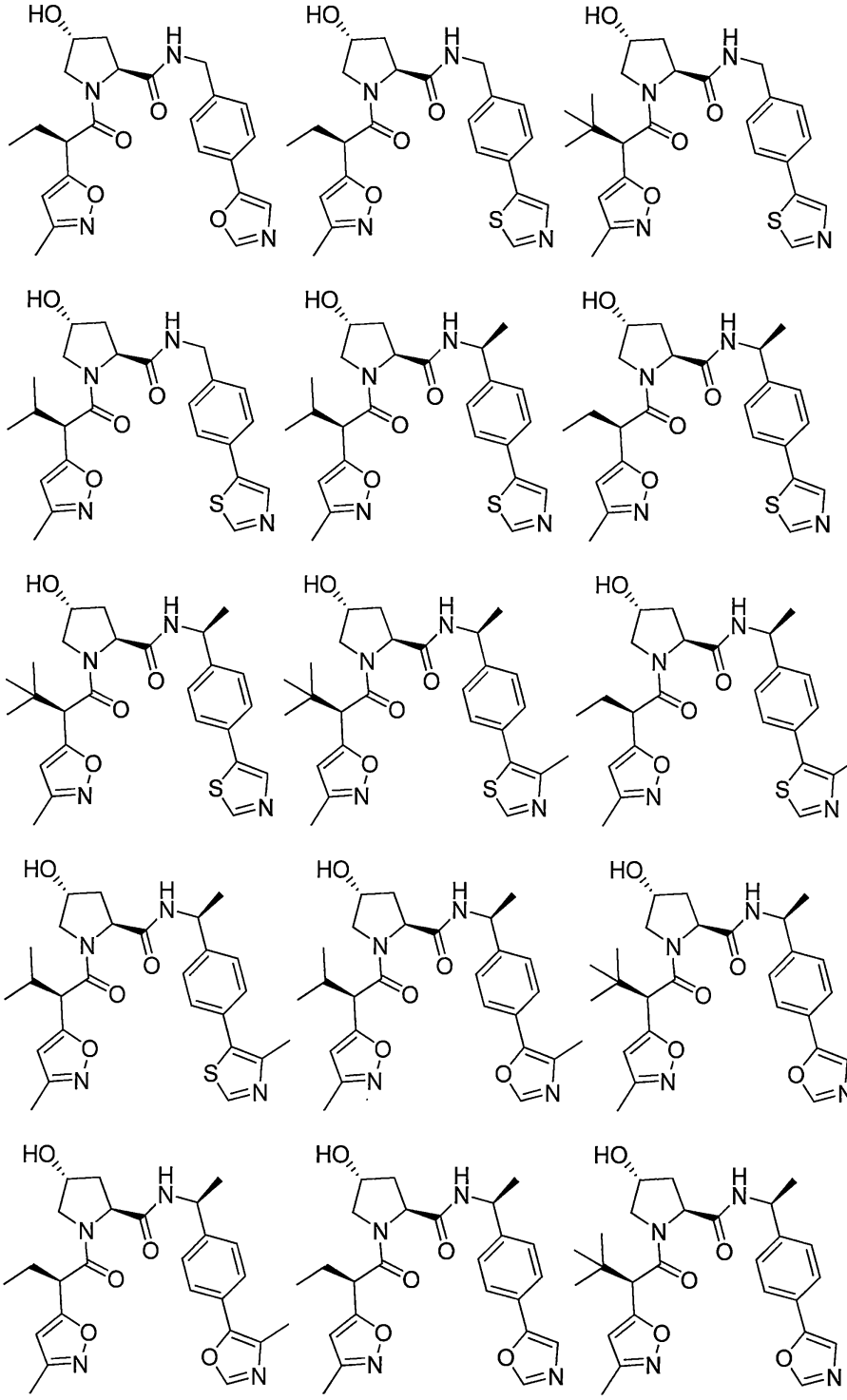
















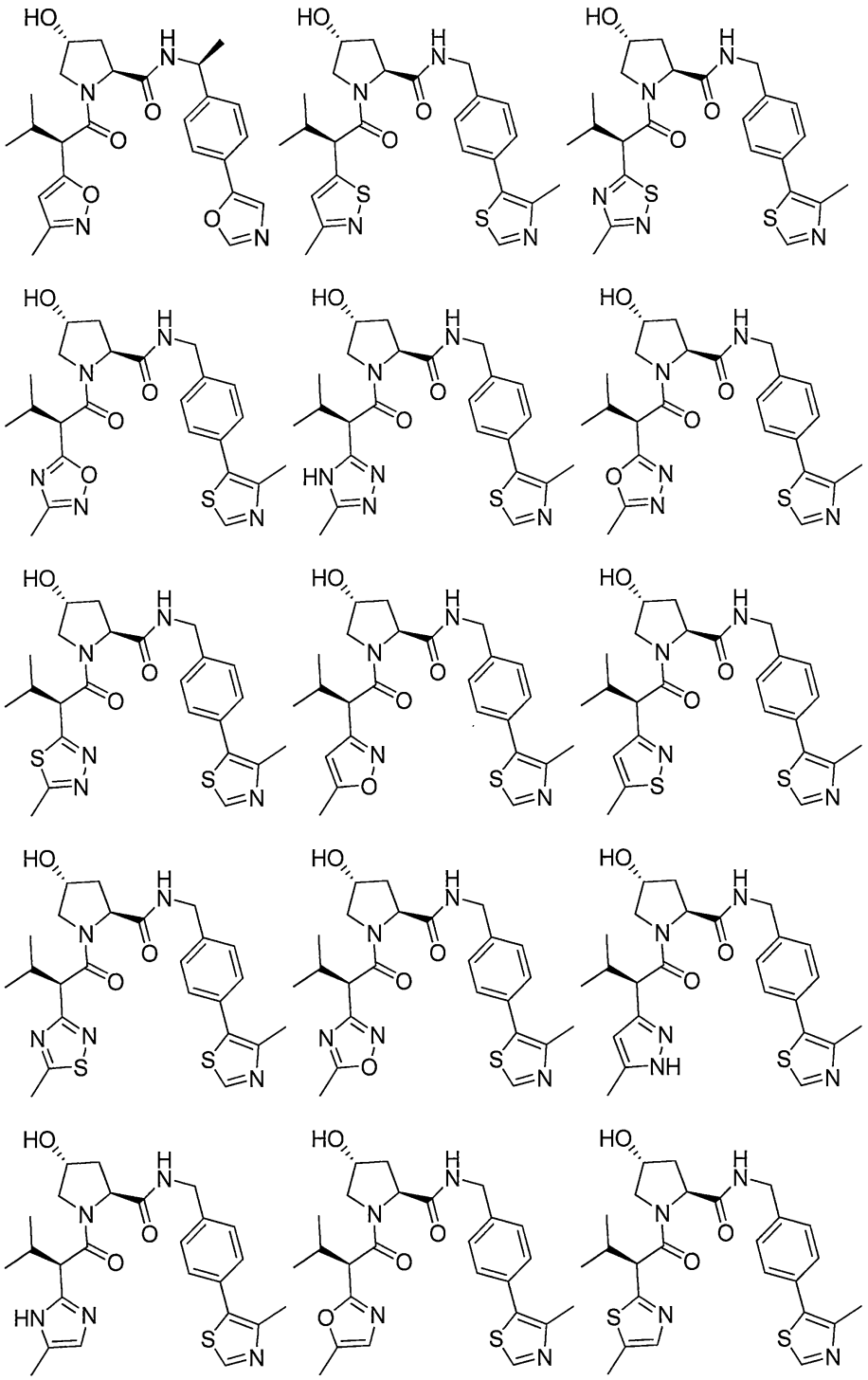

















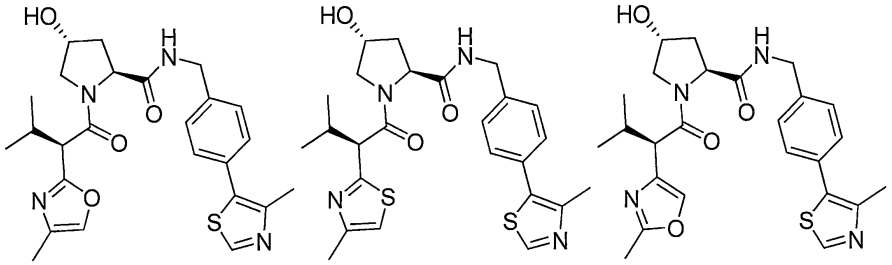


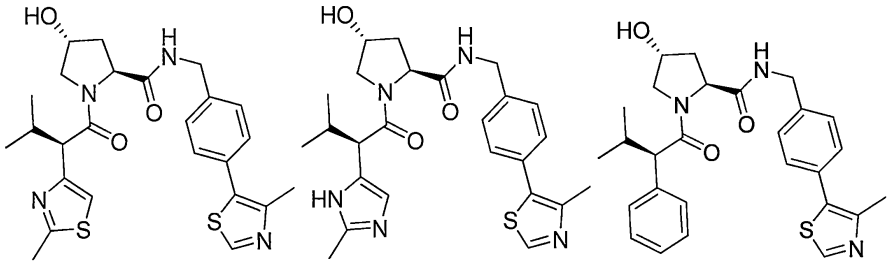


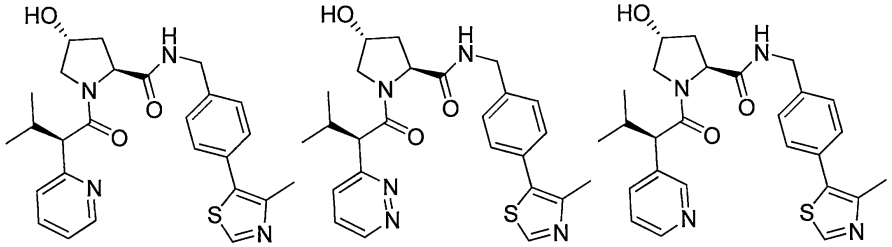


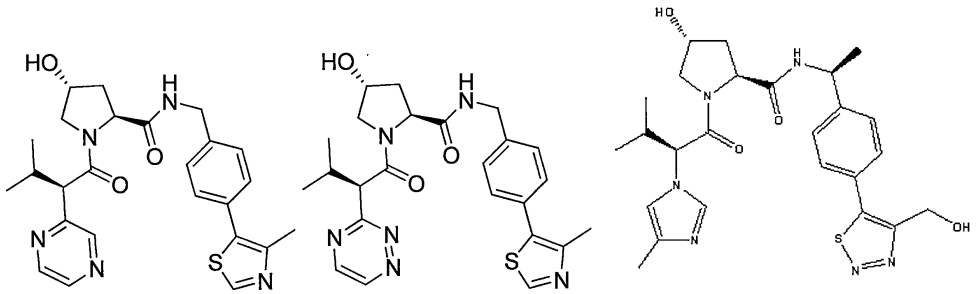


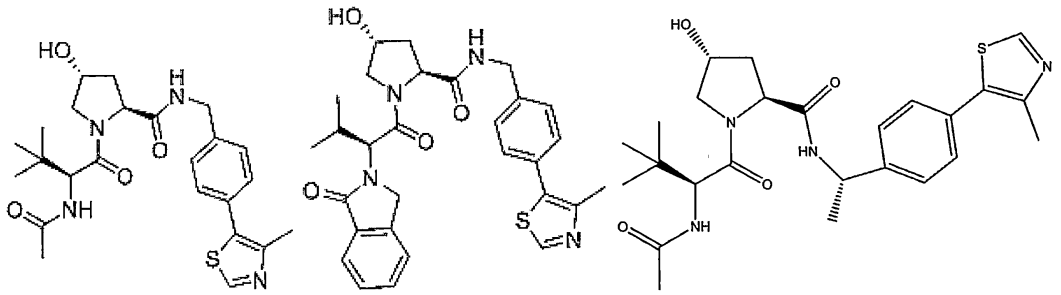


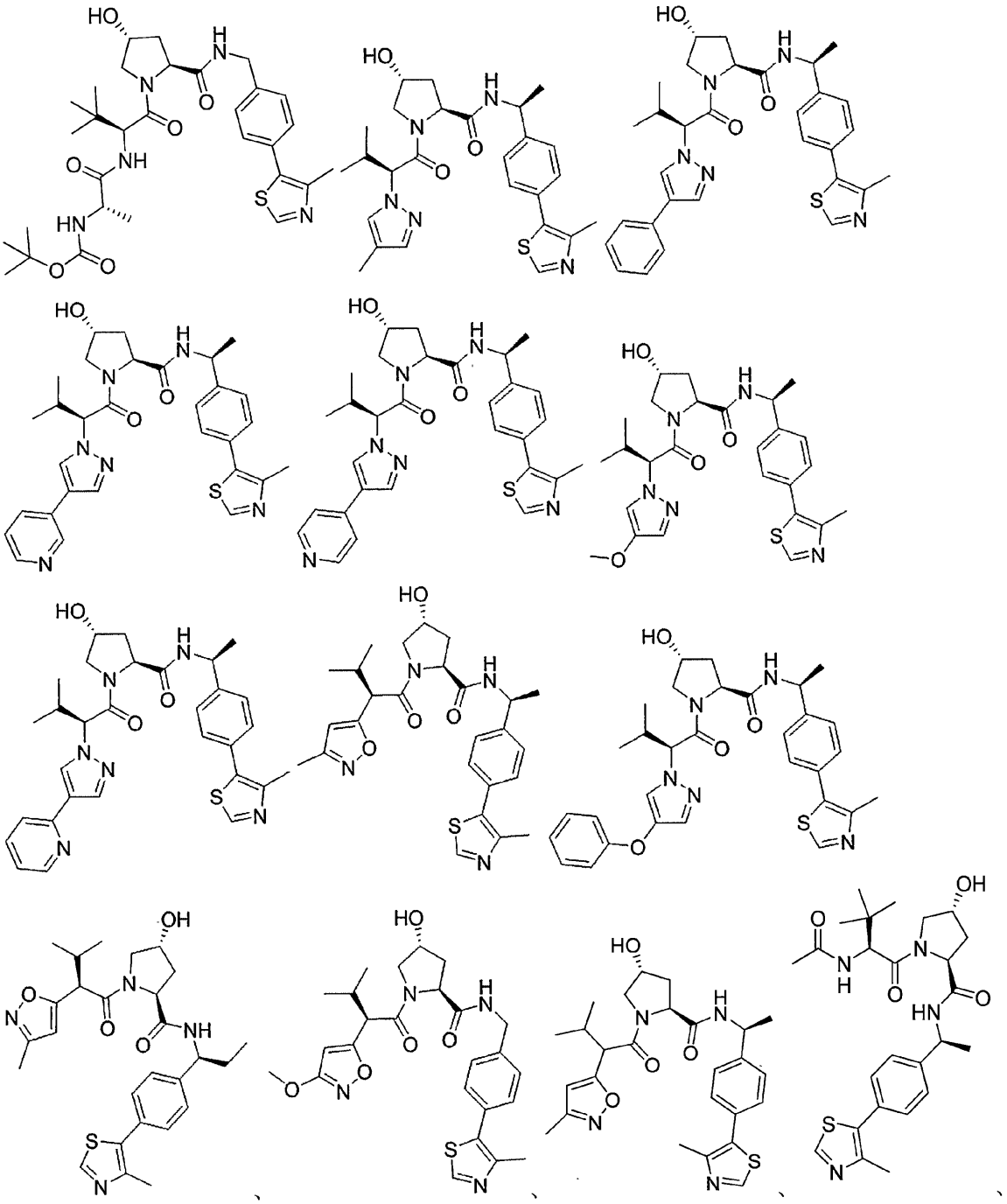


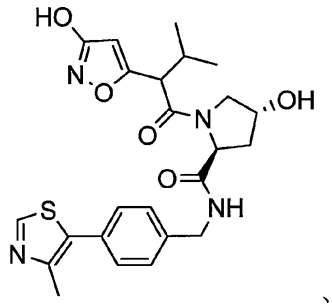
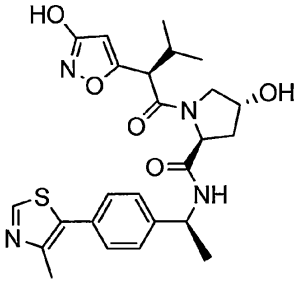
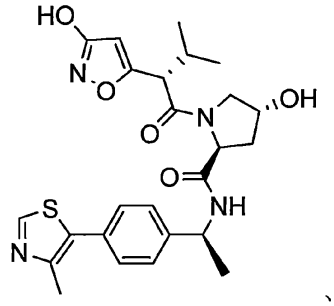
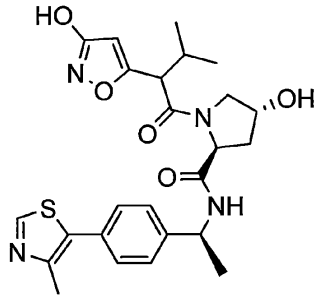
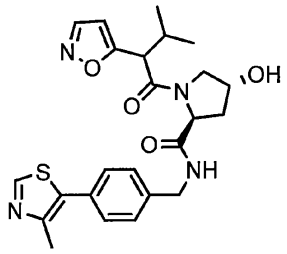
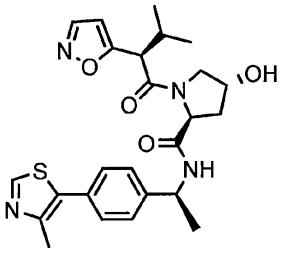
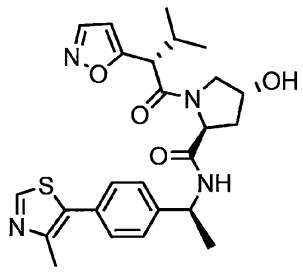
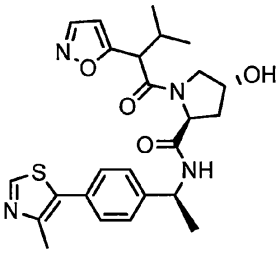











、

、

、

、

、

、


、および

からなる群から選択され、

式中、ＶＬＭは、本明細書に記載されるリンカーを介して、任意に、任意の適切な官能基、例えば、アミン、エステル、エーテル、アルキル、またはアルコキシを介して、例えば、アリール、ヘテロアリール、フェニル、またはインドール基のフェニルを含む任意の適切な場所で、ＰＴＭに結合され得る。

【０１５２】

例示的リンカー

特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、ＰＴＭをＵＬＭに化学結合させるための手段、例えば、化学リンカー（Ｌ）を介して１つ以上のＵＬＭ（例えば、ＶＬＭのうちの少なくとも１つ）に化学結合または結合された１つ以上のＰＴＭを含む。ある特定の実施形態では、リンカー基Ｌは、１つ以上の共有結合した構造単位（例えば、－ＡＬ１…（ＡＬ）ｑ－または－（ＡＬ）ｑ－）を含む基であり、ＡＬ１は、ＰＴＭに結合した基であり、（ＡＬ）ｑは、ＵＬＭに結合した基である。

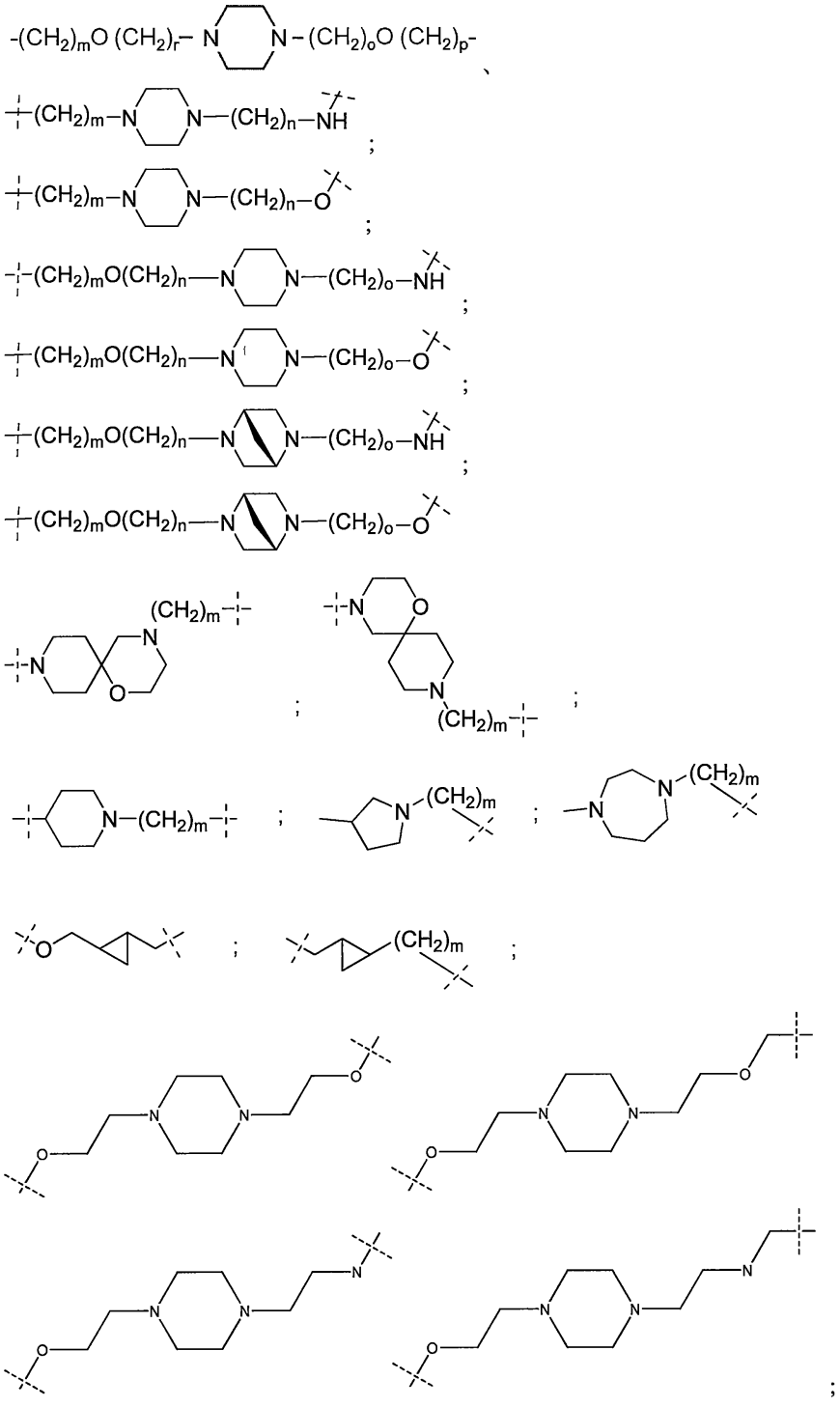
【０１５３】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（Ｌ）からＵＬＭ（例えば、ＶＬＭ、ＩＬＭ、ＣＬＭ、またはＭＬＭ）への接続または結合は、安定的なＬ－ＵＬＭ接続である。例えば、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（Ｌ）とＵＬＭが、ヘテロ原子を介して接続されるとき、後続する任意のヘテロ原子は、存在する場合、例えばアセタール基またはアミナル基など、少なくとも１つの単一炭素原子（例えば、－ＣＨ２－）によって分離される。さらなる例として、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（Ｌ）とＵＬＭが、ヘテロ原子を介して接続されるとき、当該ヘテロ原子はエステルの一部ではない。

【０１５４】
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、リンカー基Ｌは、式－（ＡＬ）ｑ－によって表される結合または化学リンカー基であり、式中、Ａが、化学部分であり、ｑが、１～１００の整数であり、Ｌが、ＰＴＭおよびＵＬＭに共有結合され、ＰＴＭのタンパク質標的への、およびＵＬＭのＥ３ユビキチンへの十分な結合を提供して、標的タンパク質ユビキチン化をもたらす。
【０１５５】
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、リンカー基Ｌは、－（ＡＬ）ｑ－であり、式中、
（ＡＬ）ｑは、ＵＬＭ（例えばＶＬＭ）、ＰＴＭ部分、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも１つに連結された基であり、
リンカーのｑは、１以上の整数であり、
各ＡＬは、独立して、結合、ＣＲＬ１ＲＬ２、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、ＮＲＬ３、ＳＯ２ＮＲＬ３、ＳＯＮＲＬ３、ＣＯＮＲＬ３、ＮＲＬ３ＣＯＮＲＬ４、ＮＲＬ３ＳＯ２ＮＲＬ４、ＣＯ、ＣＲＬ１＝ＣＲＬ２、Ｃ≡Ｃ、ＳｉＲＬ１ＲＬ２、Ｐ（Ｏ）ＲＬ１、Ｐ（Ｏ）ＯＲＬ１、ＮＲＬ３Ｃ（＝ＮＣＮ）ＮＲＬ４、ＮＲＬ３Ｃ（＝ＮＣＮ）、ＮＲＬ３Ｃ（＝ＣＮＯ２）ＮＲＬ４、０～６個のＲＬ１および／またはＲＬ２基で任意に置換されたＣ３－１１シクロアルキル、０～９個のＲＬ１および／またはＲＬ２基で任意に置換されたＣ５－１３スピロシクロアルキル、０～６個のＲＬ１および／またはＲＬ２基で任意に置換されたＣ３－１１ヘテロシクリル、０～８個のＲＬ１および／またはＲＬ２基で任意に置換されたＣ５－１３スピロヘテロシクリル、０～６個のＲＬ１および／またはＲＬ２基で任意に置換されたアリール、０～６個のＲＬ１および／またはＲＬ２基で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、式中、ＲＬ１またはＲＬ２は、各々独立して、任意に他の基に連結されて、シクロアルキルおよび／またはヘテロシクリル部分を形成し、任意に０～４個のＲＬ５基で置換され、
ＲＬ１、ＲＬ２、ＲＬ３、ＲＬ４およびＲＬ５は、各々独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ１－８アルキル、ＯＣ１－８アルキル、ＳＣ１－８アルキル、ＮＨＣ１－８アルキル、Ｎ（Ｃ１－８アルキル）２、Ｃ３－１１シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ３－１１ヘテロシクリル、ＯＣ１－８シクロアルキル、ＳＣ１－８シクロアルキル、ＮＨＣ１－８シクロアルキル、Ｎ（Ｃ１－８シクロアルキル）２、Ｎ（Ｃ１－８シクロアルキル）（Ｃ１－８アルキル）、ＯＨ、ＮＨ２、ＳＨ、ＳＯ２Ｃ１－８アルキル、Ｐ（Ｏ）（ＯＣ１－８アルキル）（Ｃ１－８アルキル）、Ｐ（Ｏ）（ＯＣ１－８アルキル）２、ＣＣ－Ｃ１－８アルキル、ＣＣＨ、ＣＨ＝ＣＨ（Ｃ１－８アルキル）、Ｃ（Ｃ１－８アルキル）＝ＣＨ（Ｃ１－８アルキル）、Ｃ（Ｃ１－８アルキル）＝Ｃ（Ｃ１－８アルキル）２、Ｓｉ（ＯＨ）３、Ｓｉ（Ｃ１－８アルキル）３、Ｓｉ（ＯＨ）（Ｃ１－８アルキル）２、ＣＯＣ１－８アルキル、ＣＯ２Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、ＣＦ３、ＣＨＦ２、ＣＨ２Ｆ、ＮＯ２、ＳＦ５、ＳＯ２ＮＨＣ１－８アルキル、ＳＯ２Ｎ（Ｃ１－８アルキル）２、ＳＯＮＨＣ１－８アルキル、ＳＯＮ（Ｃ１－８アルキル）２、ＣＯＮＨＣ１－８アルキル、ＣＯＮ（Ｃ１－８アルキル）２、Ｎ（Ｃ１－８アルキル）ＣＯＮＨ（Ｃ１－８アルキル）、Ｎ（Ｃ１－８アルキル）ＣＯＮ（Ｃ１－８アルキル）２、ＮＨＣＯＮＨ（Ｃ１－８アルキル）、ＮＨＣＯＮ（Ｃ１－８アルキル）２、ＮＨＣＯＮＨ２、Ｎ（Ｃ１－８アルキル）ＳＯ２ＮＨ（Ｃ１－８アルキル）、Ｎ（Ｃ１－８アルキル）ＳＯ２Ｎ（Ｃ１－８アルキル）２、ＮＨ　ＳＯ２ＮＨ（Ｃ１－８アルキル）、ＮＨ　ＳＯ２Ｎ（Ｃ１－８アルキル）２、ＮＨ　ＳＯ２ＮＨ２である。
【０１５６】
特定の実施形態では、リンカーのｑは０以上の整数である。特定の実施形態では、ｑは１以上の整数である。
【０１５７】
例えば、リンカーのｑが２より大きい、ある特定の実施形態では、（ＡＬ）ｑは、ＡＬ１および（ＡＬ）ｑである基であり、単位ＡＬは、ＰＴＭをＵＬＭに結合させる。

【０１５８】
例えば、リンカーのｑが２である、ある特定の実施形態では、（ＡＬ）ｑは、ＡＬ１に、およびＵＬＭまたはＰＴＭに連結している基である。
【０１５９】
例えば、リンカーのｑが１である、ある特定の実施形態では、リンカー基Ｌの構造は、－ＡＬ１－であり、ＡＬ１は、ＵＬＭ部分およびＰＴＭ部分に連結している基である。
【０１６０】
ある特定の実施形態では、リンカー（Ｌ）の単位ＡＬは、以下からなる群から選択される一般構造によって表される基を含み、
－ＮＲ（ＣＨ２）ｎ－（低級アルキル）－、－ＮＲ（ＣＨ２）ｎ－（低級アルコキシル）－、－ＮＲ（ＣＨ２）ｎ－（低級アルコキシル）－ＯＣＨ２－、－ＮＲ（ＣＨ２）ｎ－（低級アルコキシル）－（低級アルキル）－ＯＣＨ２－、－ＮＲ（ＣＨ２）ｎ－（シクロアルキル）－（低級アルキル）－ＯＣＨ２－、－ＮＲ（ＣＨ２）ｎ－（ヘテロシクロアルキル）－、－ＮＲ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－（低級アルキル）－Ｏ－ＣＨ２－、－ＮＲ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－（ヘテロシクロアルキル）－Ｏ－ＣＨ２－、－ＮＲ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－アリール－Ｏ－ＣＨ２－、－ＮＲ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－（ヘテロアリール）－Ｏ－ＣＨ２－、－ＮＲ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－（シクロアルキル）－Ｏ－（ヘテロアリール）－Ｏ－ＣＨ２－、－ＮＲ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－（シクロアルキル）－Ｏ－アリール－Ｏ－ＣＨ２－、－ＮＲ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－（低級アルキル）－ＮＨ－アリール－Ｏ－ＣＨ２－、－ＮＲ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－（低級アルキル）－Ｏ－アリール－ＣＨ２、－ＮＲ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－シクロアルキル－Ｏ－アリール－、－ＮＲ（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－シクロアルキル－Ｏ－（ヘテロアリール）ｌ－、－ＮＲ（ＣＨ２ＣＨ２）ｎ－（シクロアルキル）－Ｏ－（ヘテロシクリル）－ＣＨ２、－ＮＲ（ＣＨ２ＣＨ２）ｎ－（ヘテロシクリル）－（ヘテロシクリル）－ＣＨ２、－Ｎ（Ｒ１Ｒ２）－（ヘテロシクリル）－ＣＨ２、式中、
リンカーのｎは、０～１０であってもよく、
リンカーのＲは、Ｈ、低アルキルであってもよく、
リンカーのＲ１およびＲ２は、Ｎ結合を有する環を形成してもよい。
【０１６１】
ある特定の実施形態では、リンカー（Ｌ）の単位ＡＬは、以下からなる群から選択される一般構造によって表される基を含み、
－Ｎ（Ｒ）－（ＣＨ２）ｍ－Ｏ（ＣＨ２）ｎ－Ｏ（ＣＨ２）ｏ－Ｏ（ＣＨ２）ｐ－Ｏ（ＣＨ２）ｑ－Ｏ（ＣＨ２）ｒ－ＯＣＨ２－、
－Ｏ－（ＣＨ２）ｍ－Ｏ（ＣＨ２）ｎ－Ｏ（ＣＨ２）ｏ－Ｏ（ＣＨ２）ｐ－Ｏ（ＣＨ２）ｑ－Ｏ（ＣＨ２）ｒ－ＯＣＨ２－、
－Ｏ－（ＣＨ２）ｍ－Ｏ（ＣＨ２）ｎ－Ｏ（ＣＨ２）ｏ－Ｏ（ＣＨ２）ｐ－Ｏ（ＣＨ２）ｑ－Ｏ（ＣＨ２）ｒ－Ｏ－、
－Ｎ（Ｒ）－（ＣＨ２）ｍ－Ｏ（ＣＨ２）ｎ－Ｏ（ＣＨ２）ｏ－Ｏ（ＣＨ２）ｐ－Ｏ（ＣＨ２）ｑ－Ｏ（ＣＨ２）ｒ－Ｏ－、
－（ＣＨ２）ｍ－Ｏ（ＣＨ２）ｎ－Ｏ（ＣＨ２）ｏ－Ｏ（ＣＨ２）ｐ－Ｏ（ＣＨ２）ｑ－Ｏ（ＣＨ２）ｒ－Ｏ－、
－（ＣＨ２）ｍ－Ｏ（ＣＨ２）ｎ－Ｏ（ＣＨ２）ｏ－Ｏ（ＣＨ２）ｐ－Ｏ（ＣＨ２）ｑ－Ｏ（ＣＨ２）ｒ－ＯＣＨ２－、

【化７８】



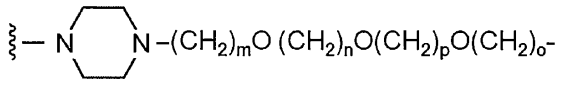
10

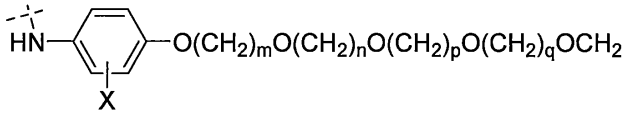
20

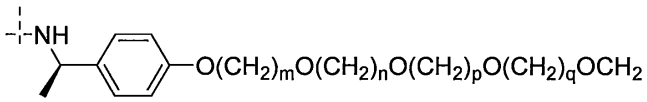
30

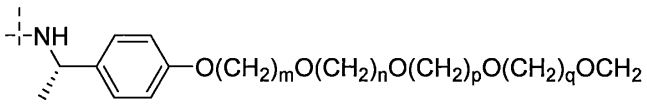
40

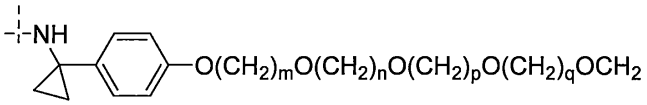
50

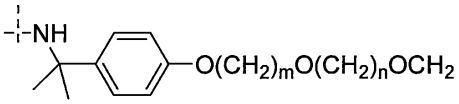

、

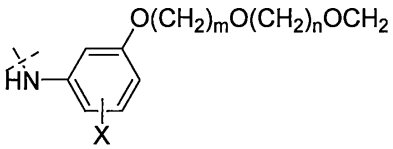

;

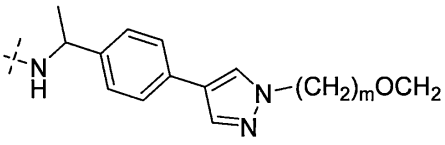

;


;


;


;


、および


、

式中、

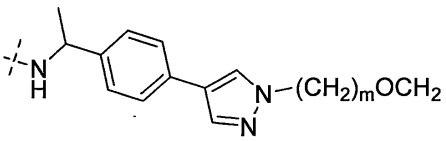
リンカーのm、n、o、p、q、およびrは、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20であり、

数がゼロの場合、N－O結合またはO－O結合は存在しない。

リンカーのRは、H、メチルおよびエチルであり、

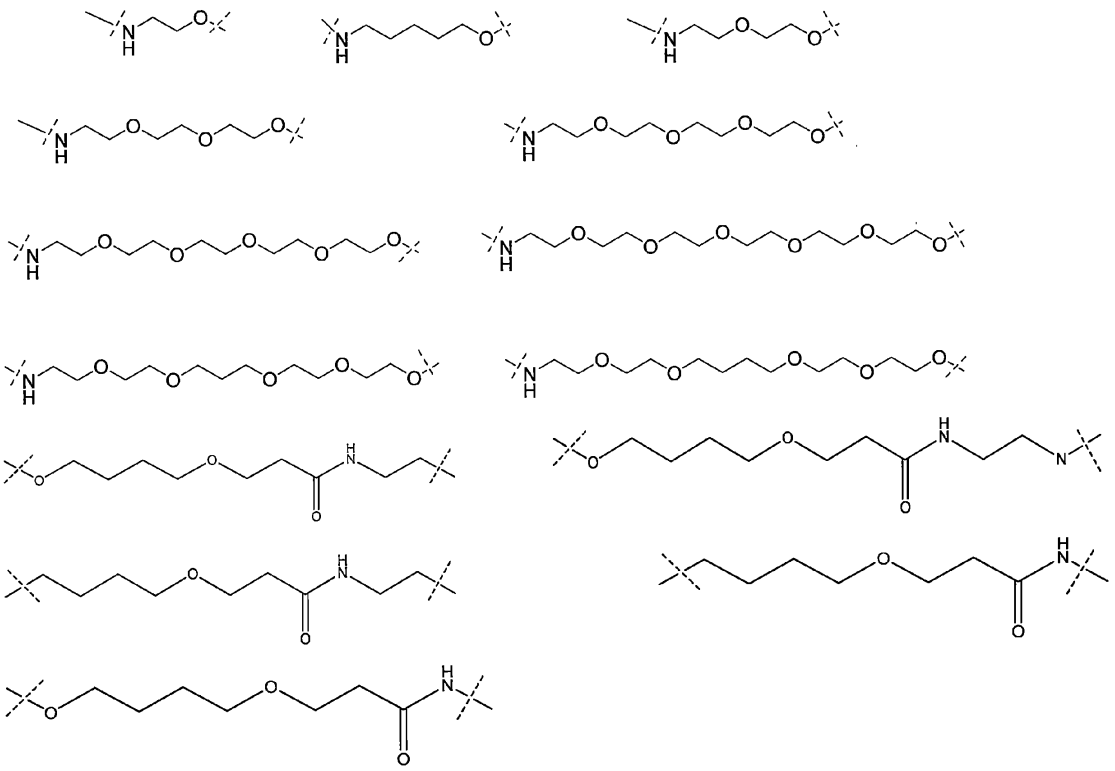
リンカーのXは、HおよびFであり、

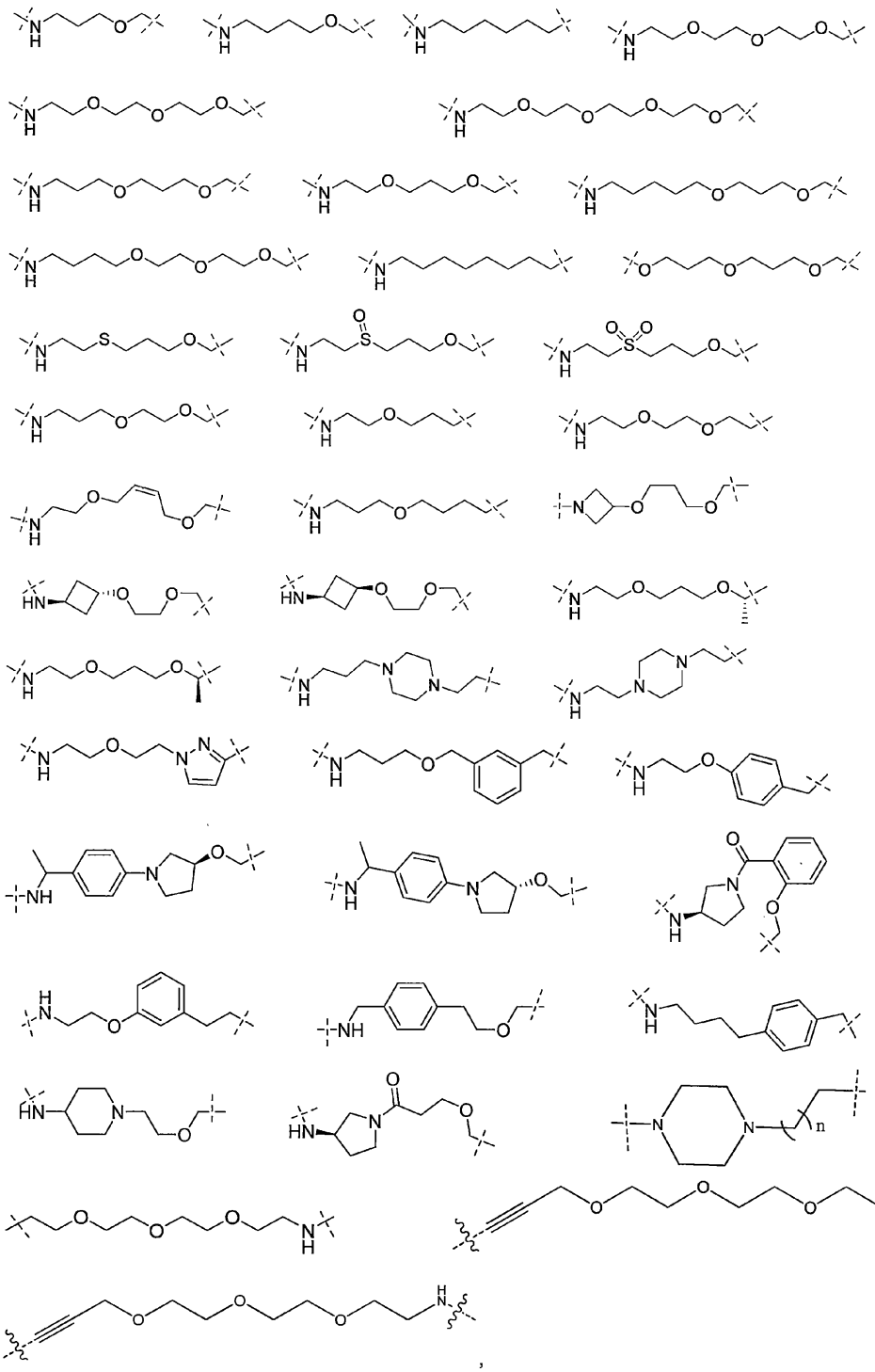
【化79】

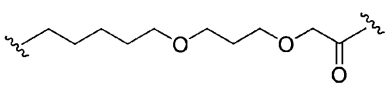
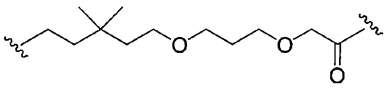
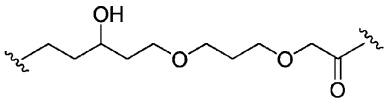
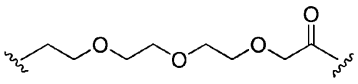
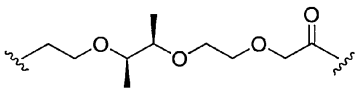
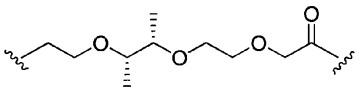
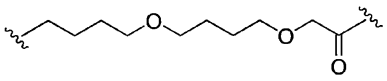
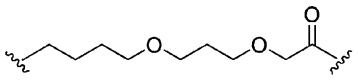
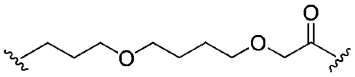
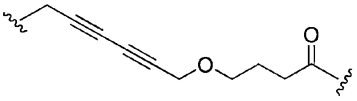
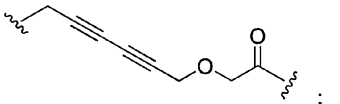

.

ここで、リンカーのmは、2、3、4、5であってもよく、

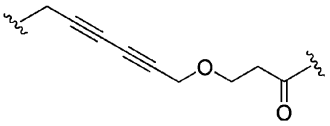
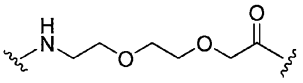
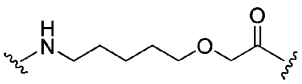
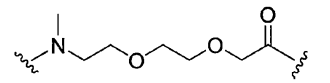
【化８０】






;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

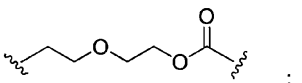
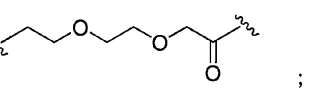
;

;

;

;

;

;

;

;

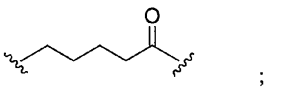
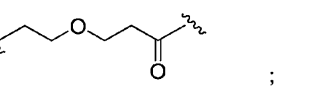
;

;

;

;

;

;

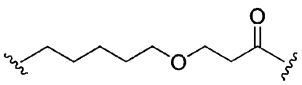
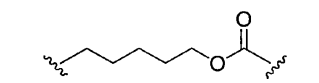
;

;

;

;

;

;

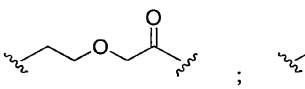
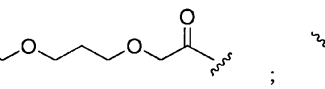
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

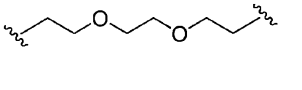
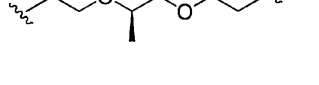
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

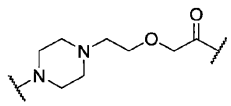
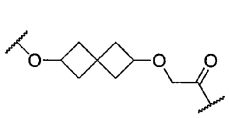
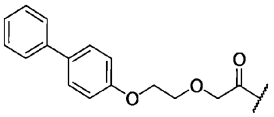
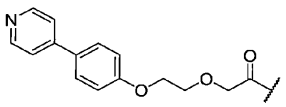
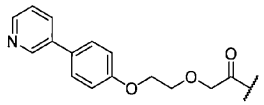
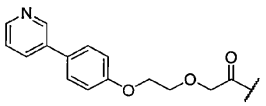
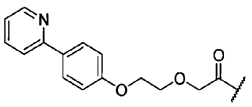
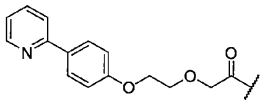
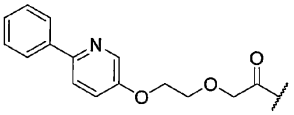
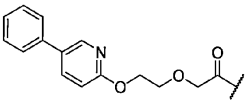
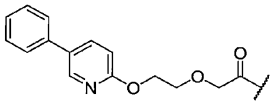
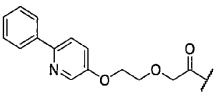
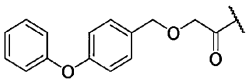
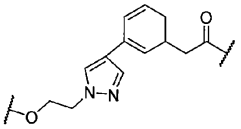
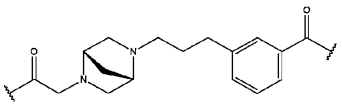
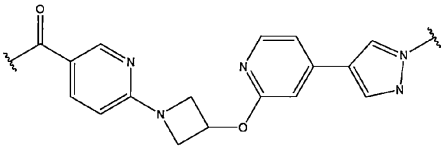
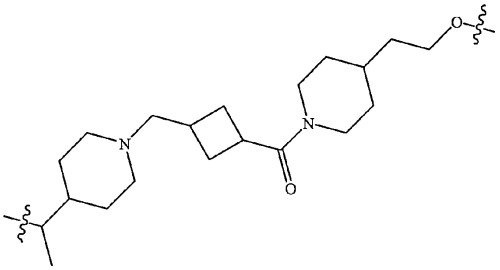
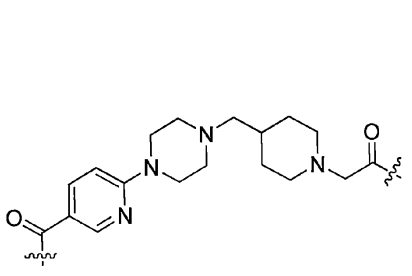
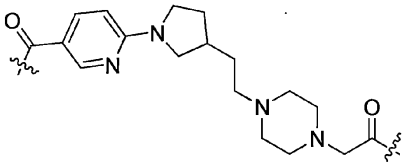
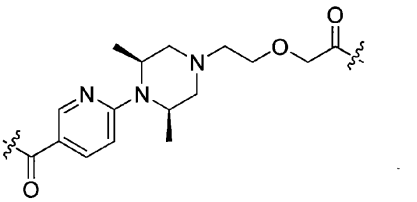
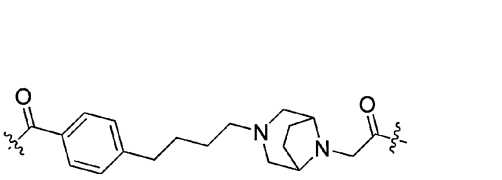
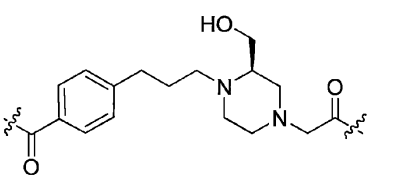
;

;

;

;

;

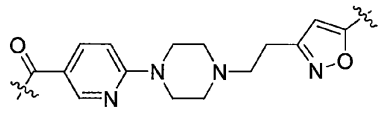
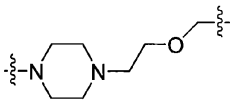
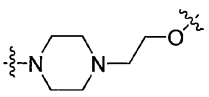
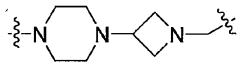
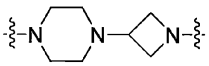

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

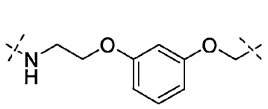
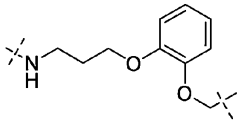
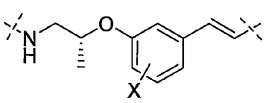
;

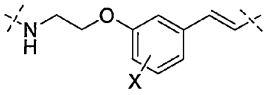
;

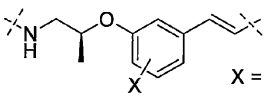
;

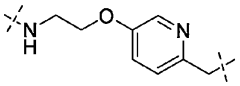
;

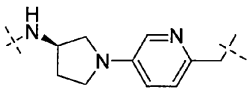
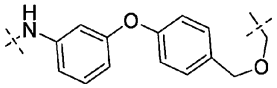
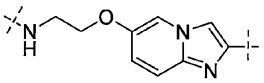

;

;

;

;

;

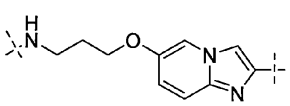
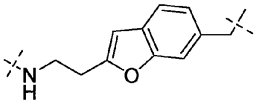
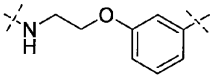




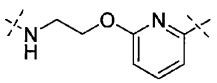
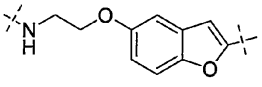
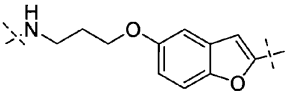


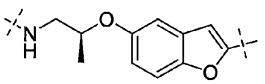
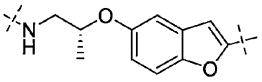
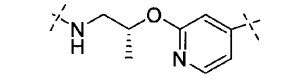


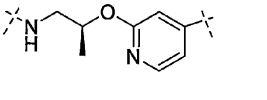
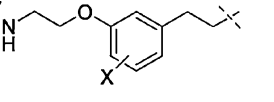
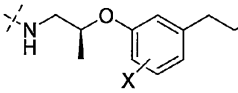
X = H, F


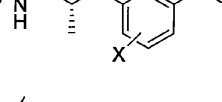
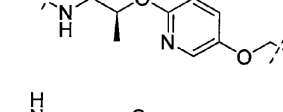
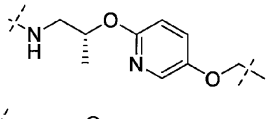




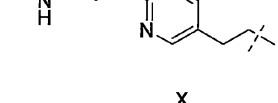
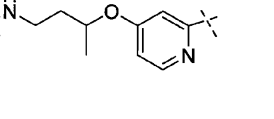
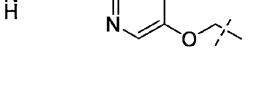




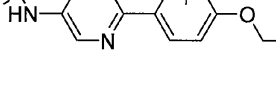
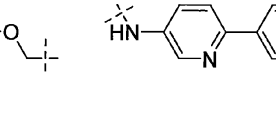
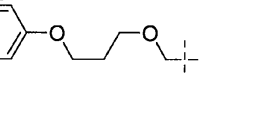




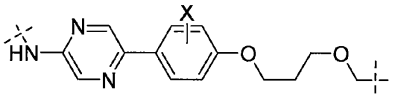
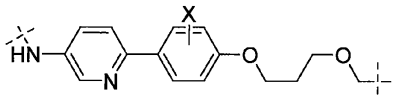




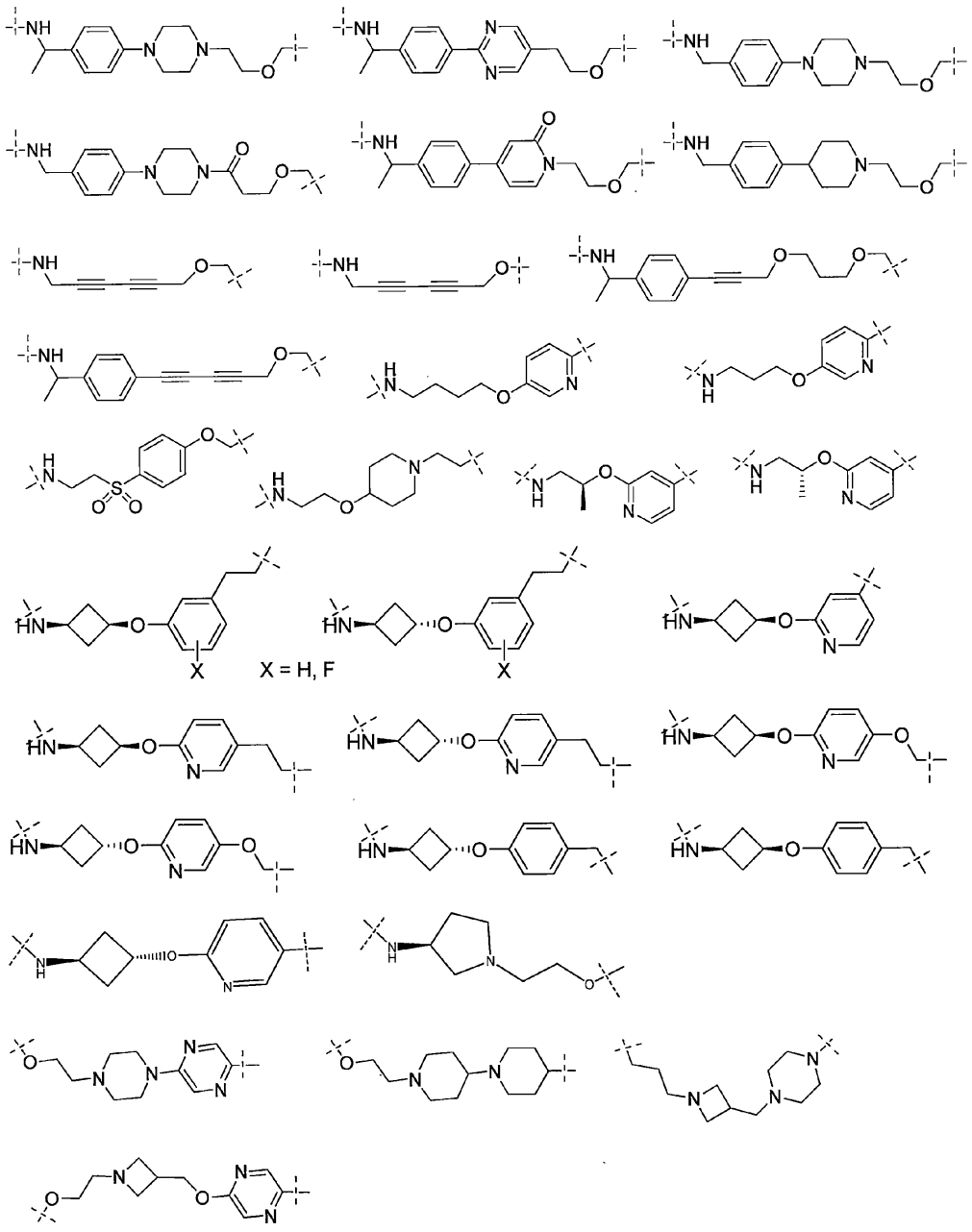




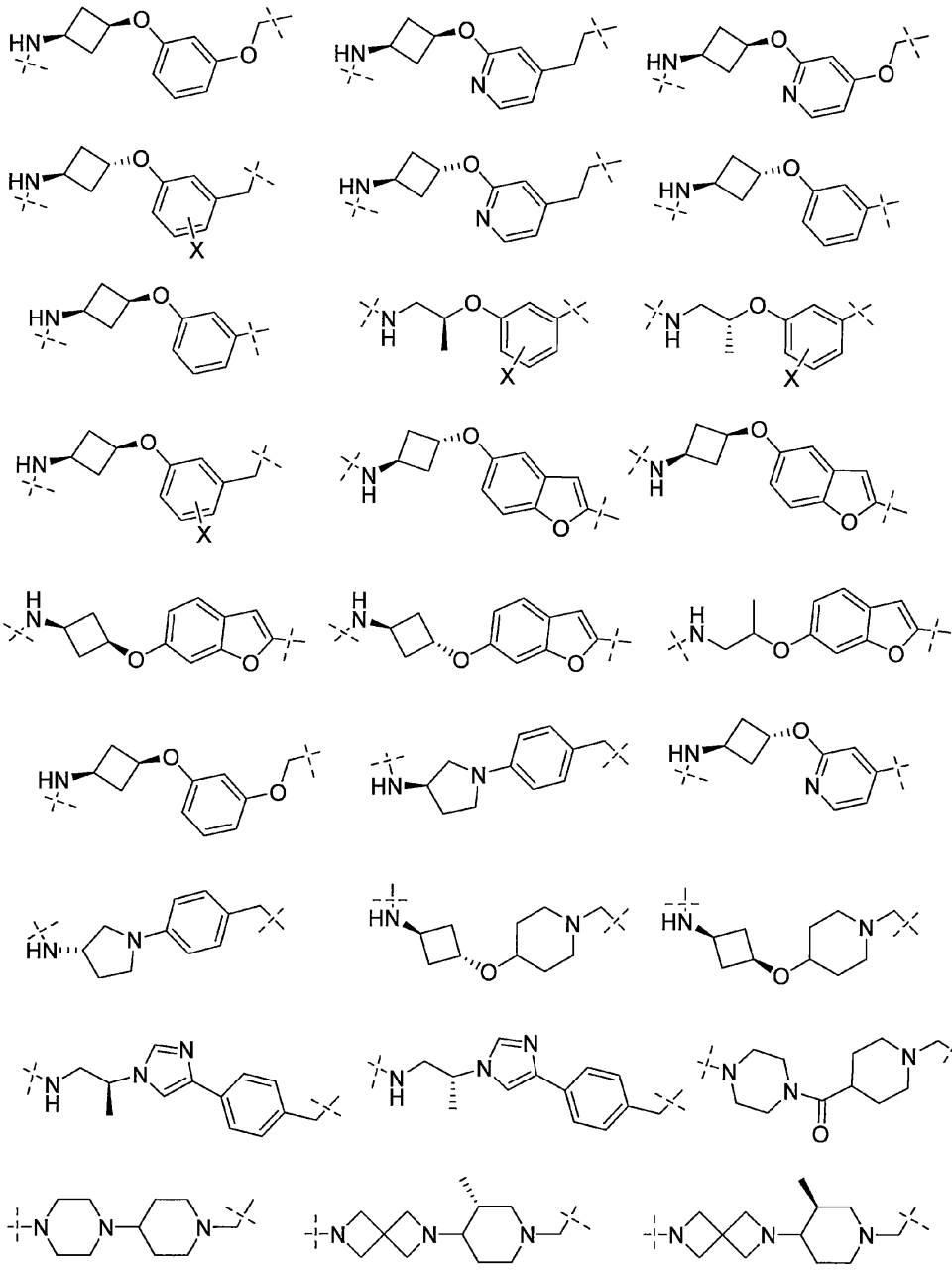




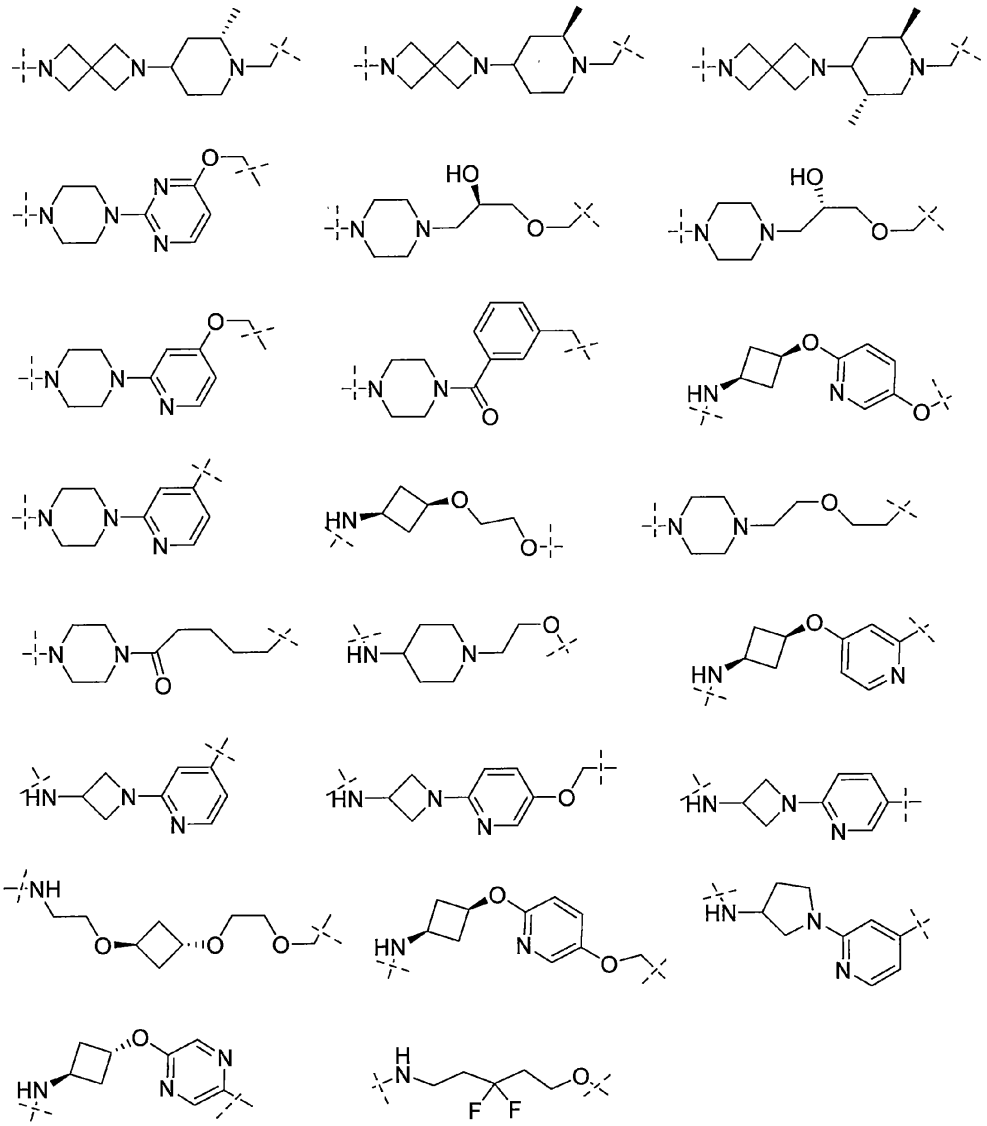





X = H, F



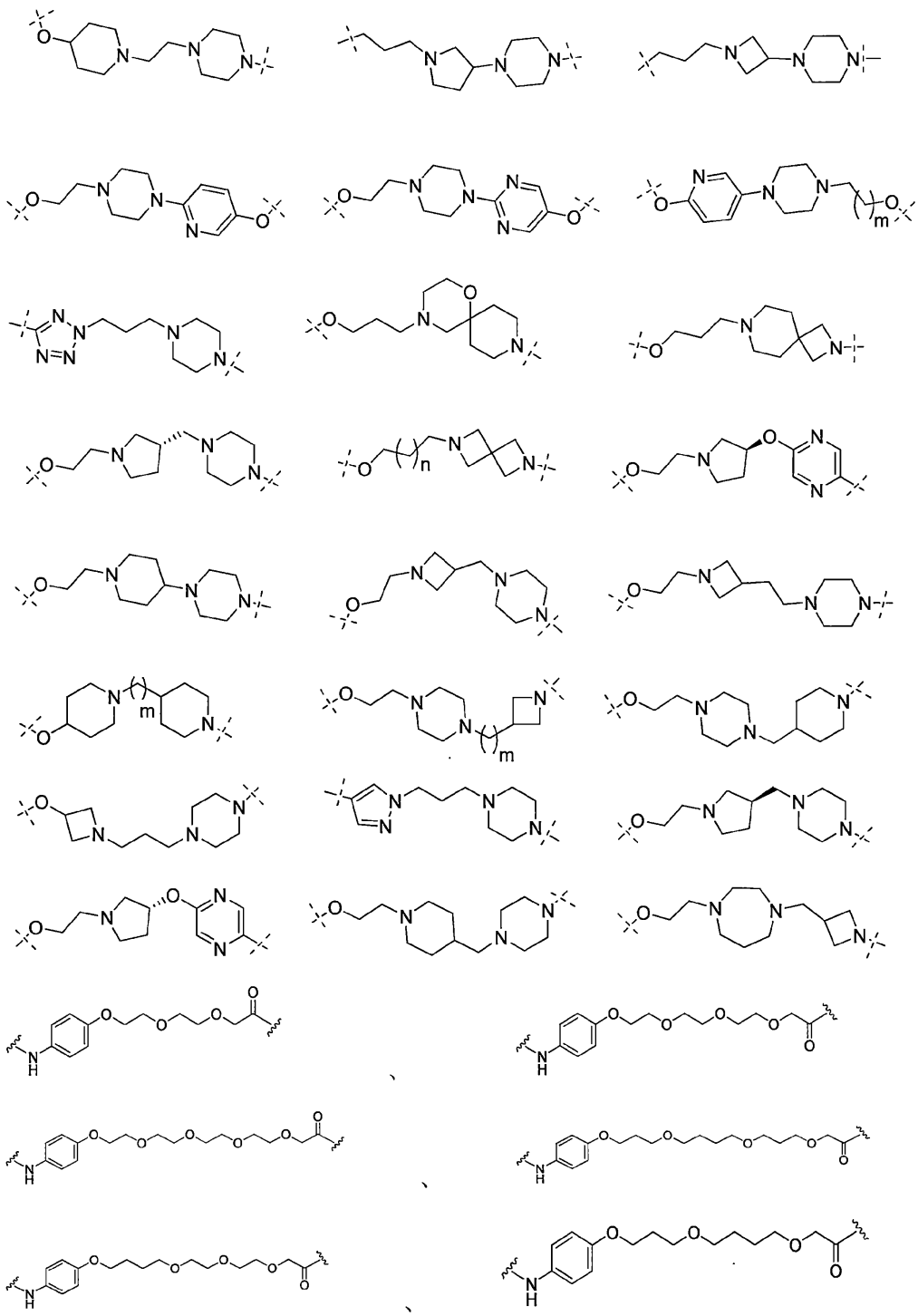


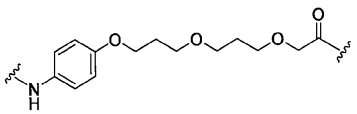
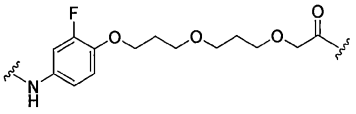
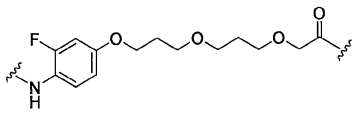
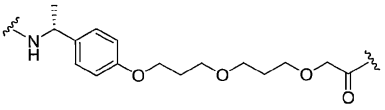
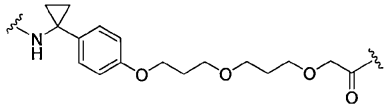
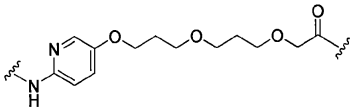
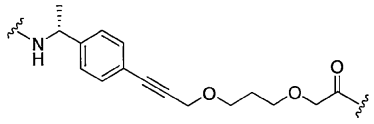
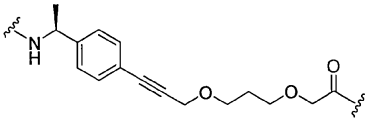
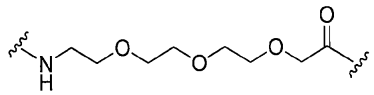
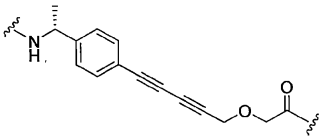
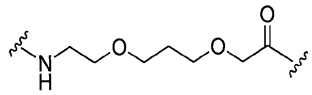
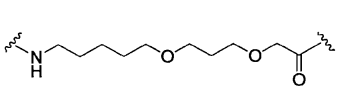
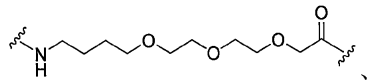
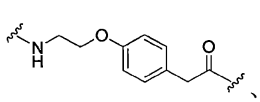
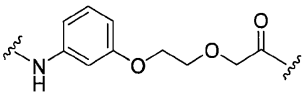
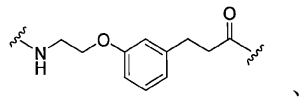
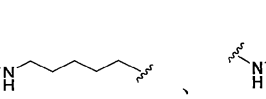
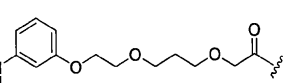
ここで、リンカーのｍおよびｎのそれぞれは独立して、０、１、２、３、４、５、６であってもよい。

【０１６２】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、リンカー（Ｌ）の単位ＡＬは、以下からなる群から選択され、

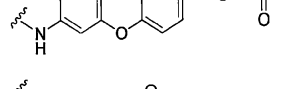
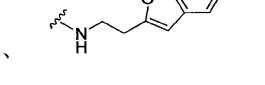
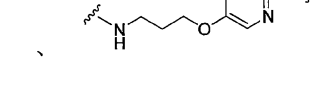
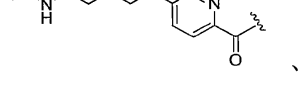
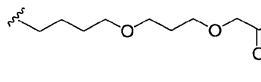
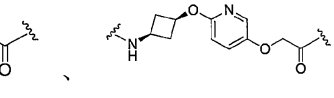
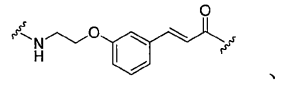
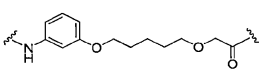
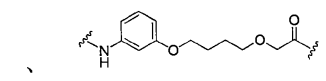
【化８１】




、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

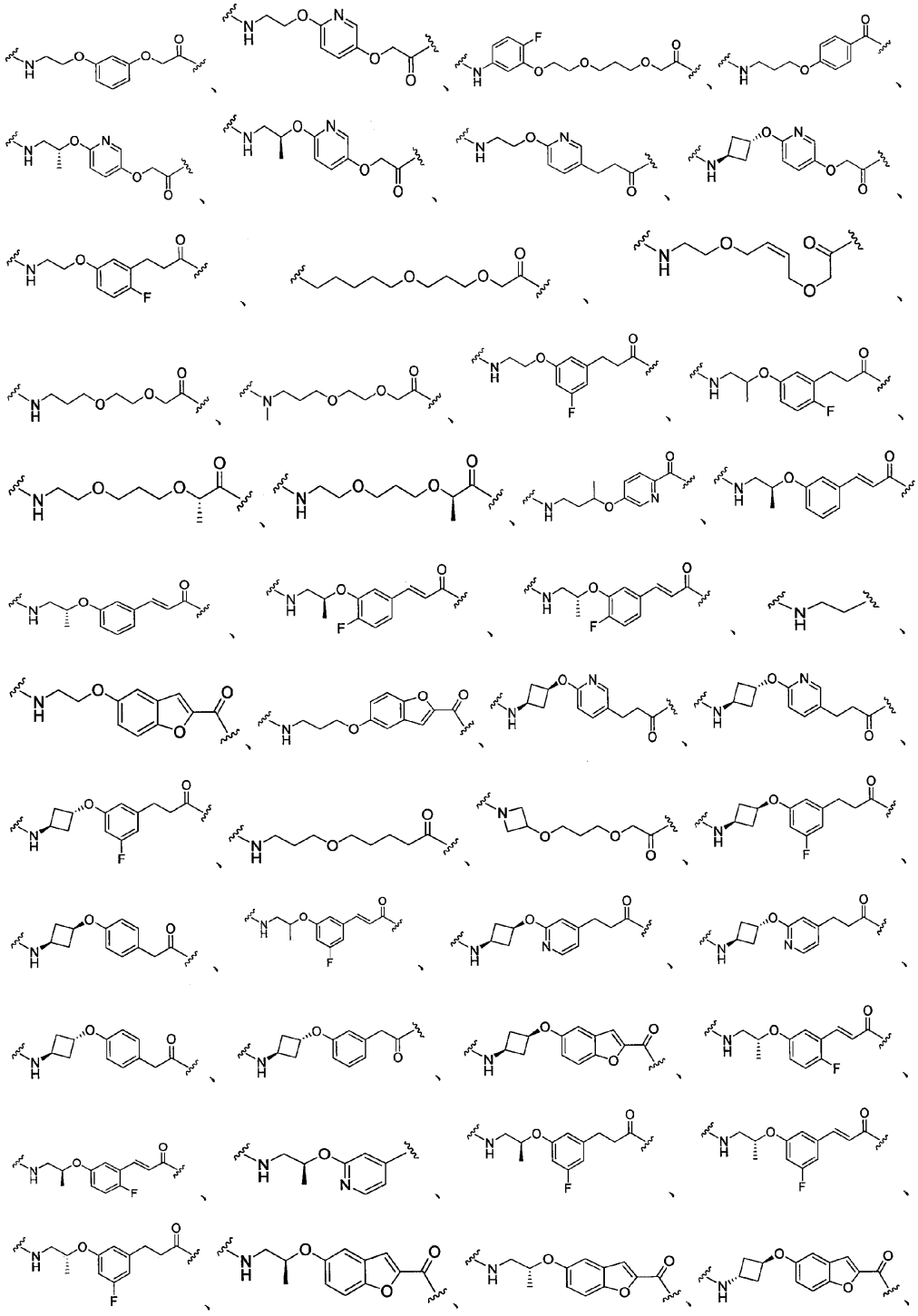
、

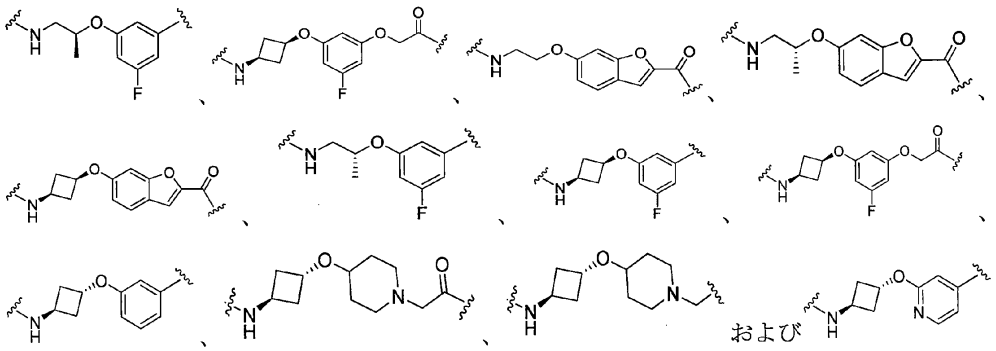
、

、

、

、



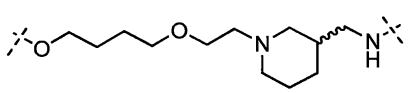
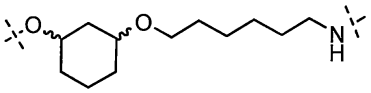
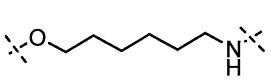
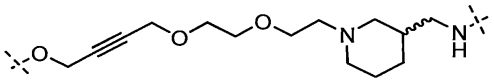
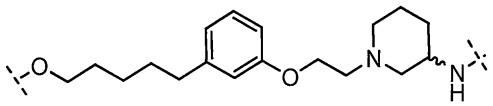
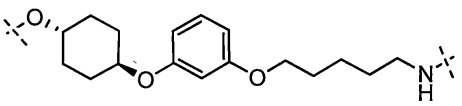
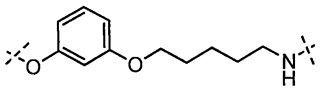
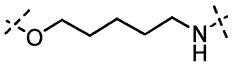
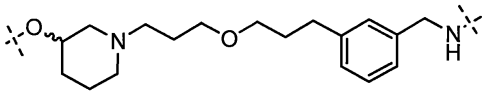
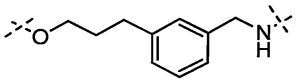
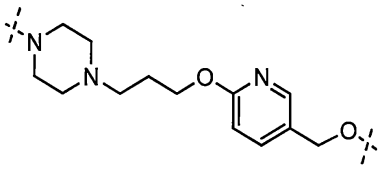
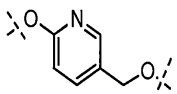
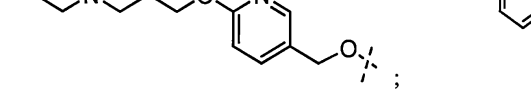
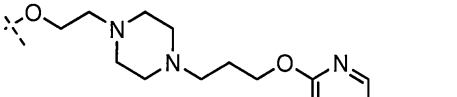
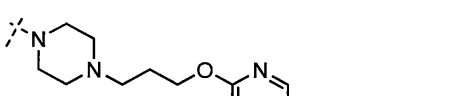
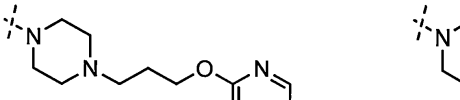
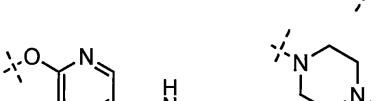


式中、各ｍおよびｎは独立して、０、１、２、３、４、５、または６から選択される。

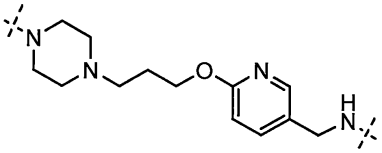
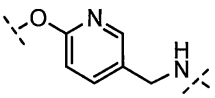
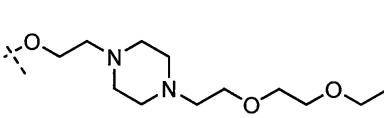
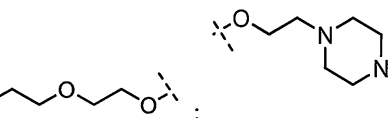
【０１６３】

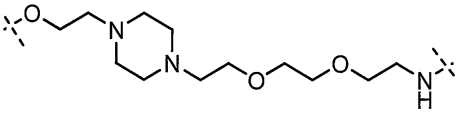
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、リンカー（Ｌ）の単位ＡＬは、以下からなる群から選択され、

【化８２】


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

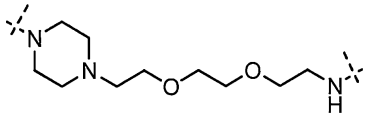
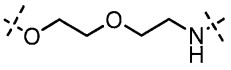
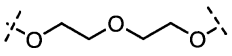
;

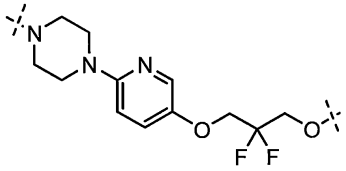
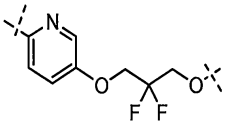
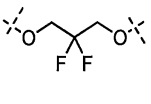
;

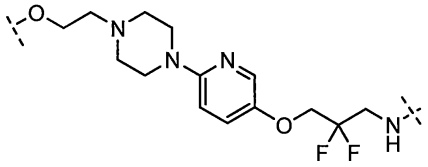
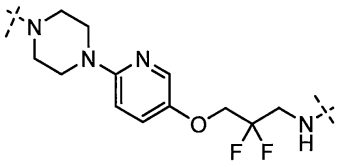
;

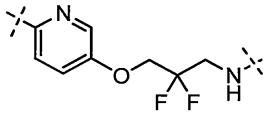
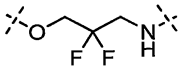
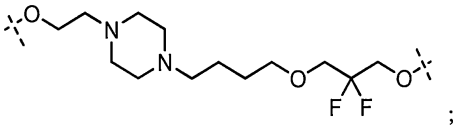
;

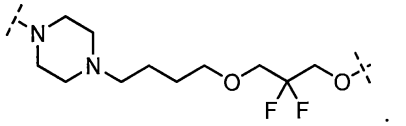
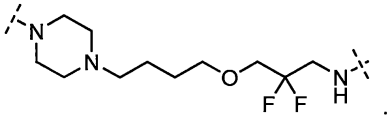
;

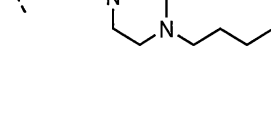
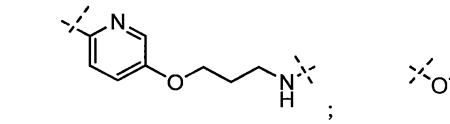

;

;


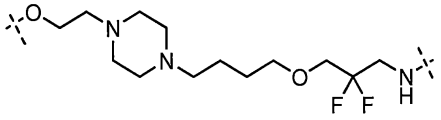
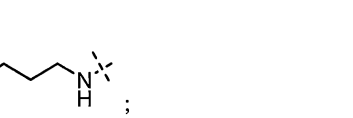

;

;

;


;

;


;

;

;

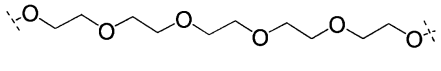
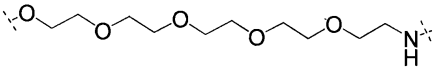

;

;

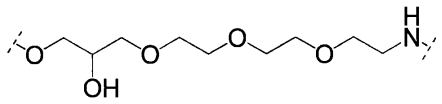
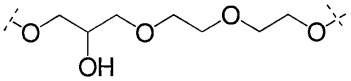
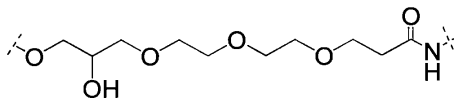
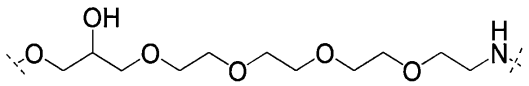
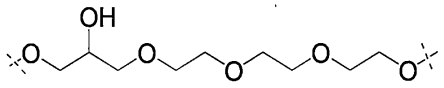
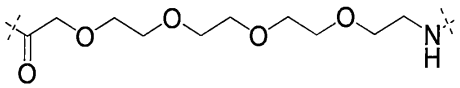
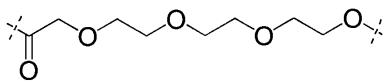
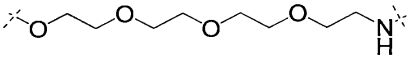
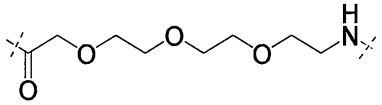
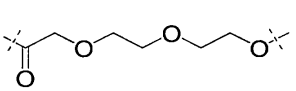
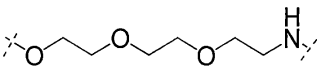
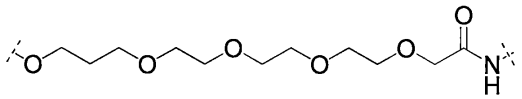
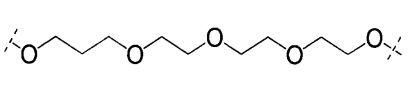
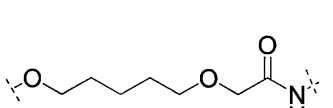
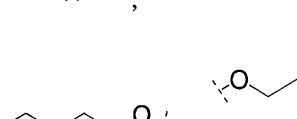
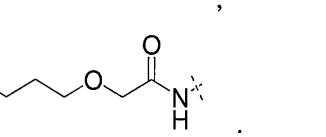
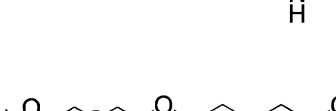
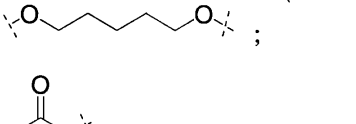
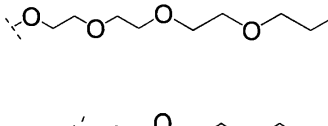
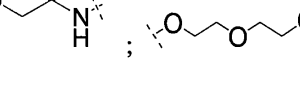
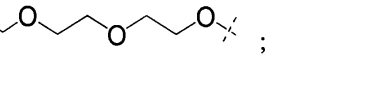
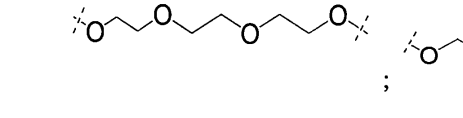
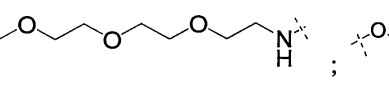
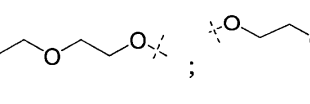
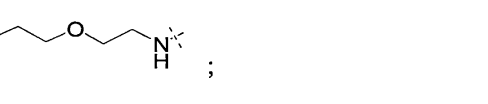

;

;


;

;

;

;


;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

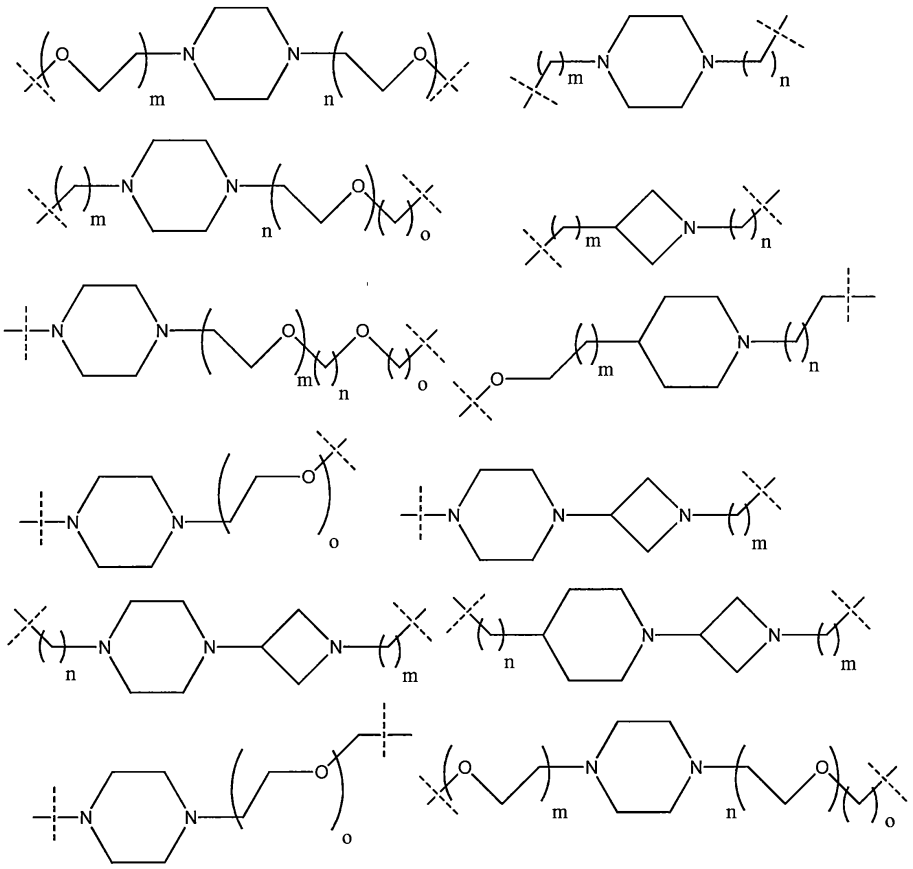
;

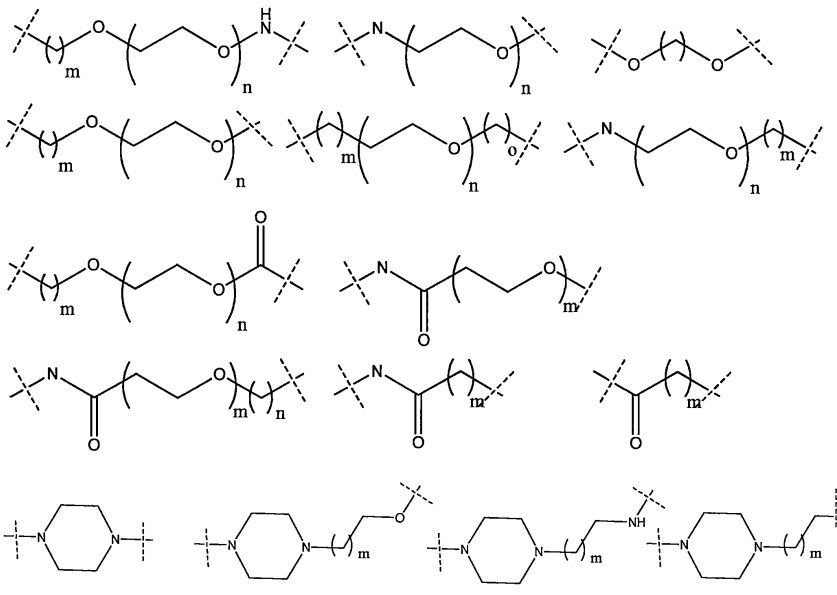
;

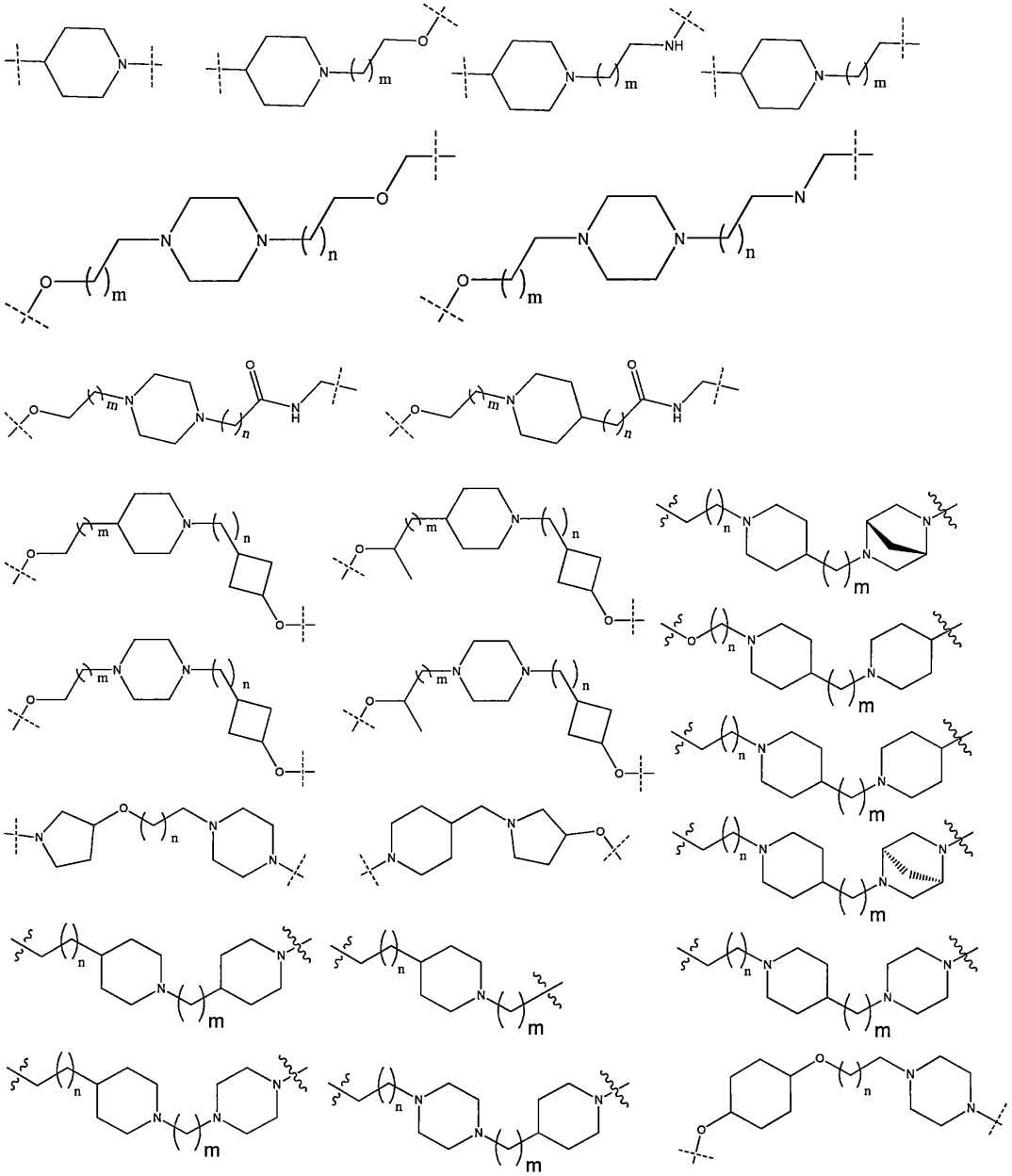
;

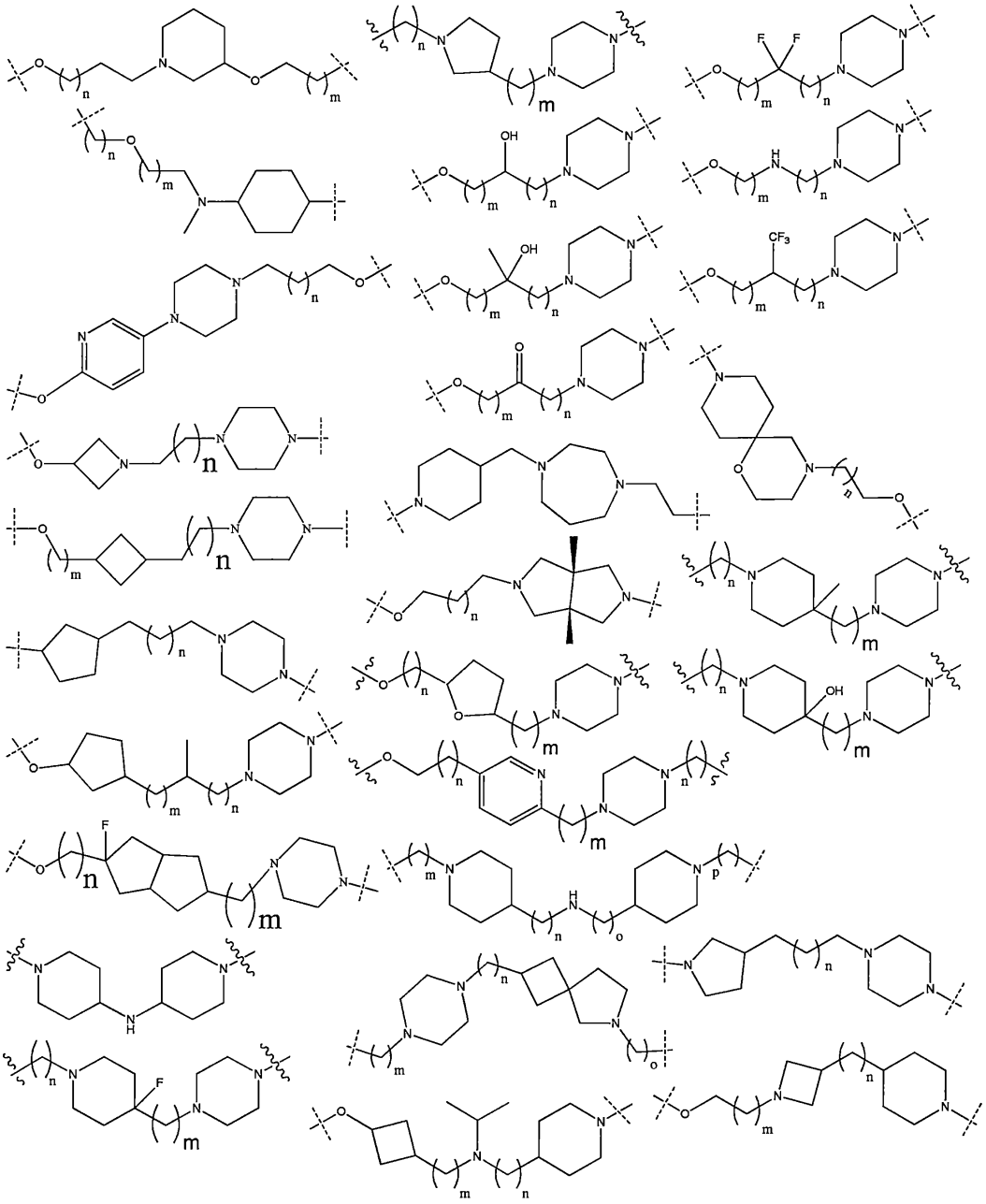
40

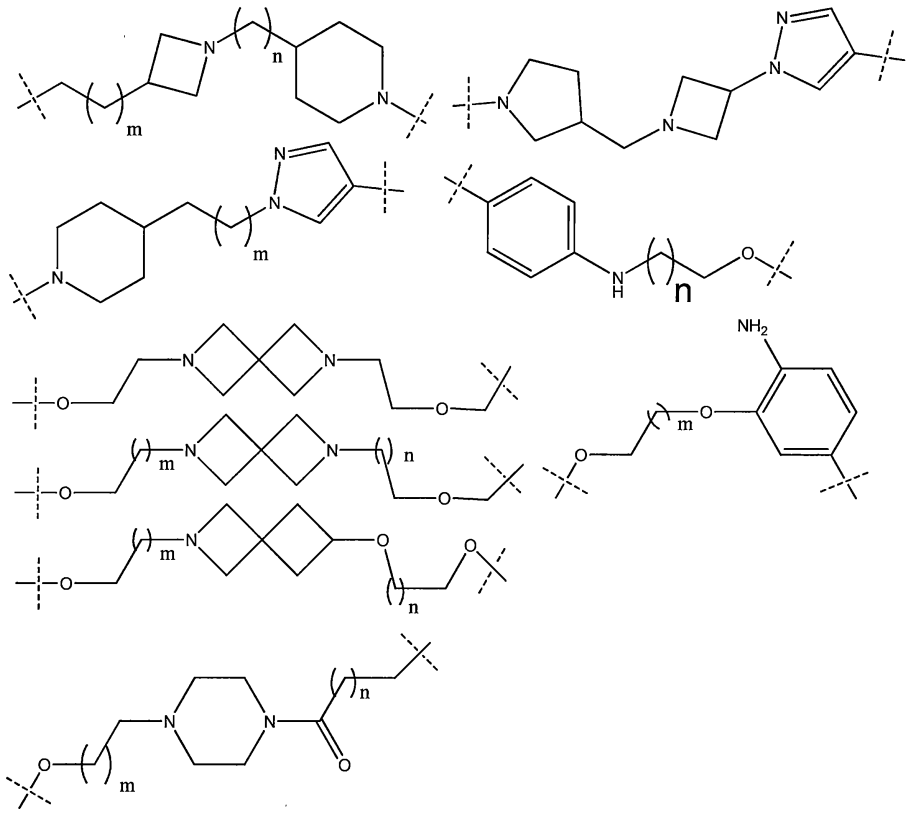
50

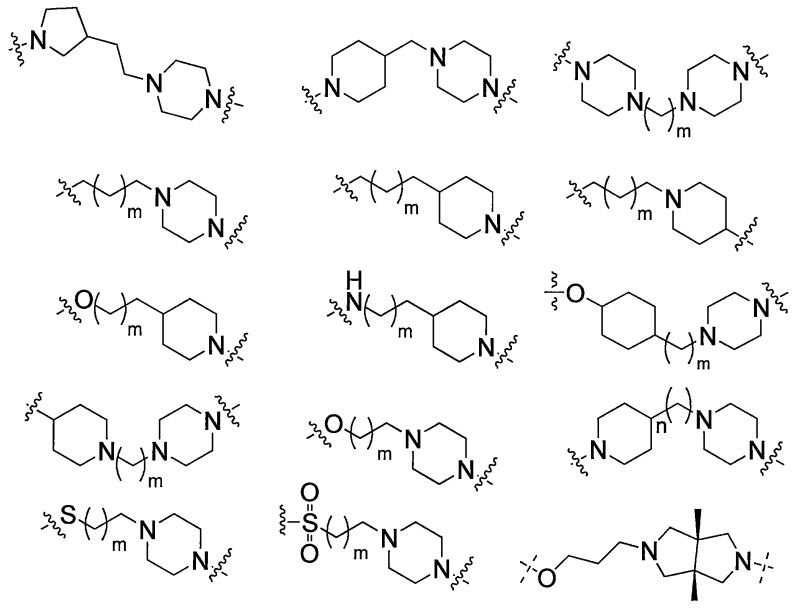


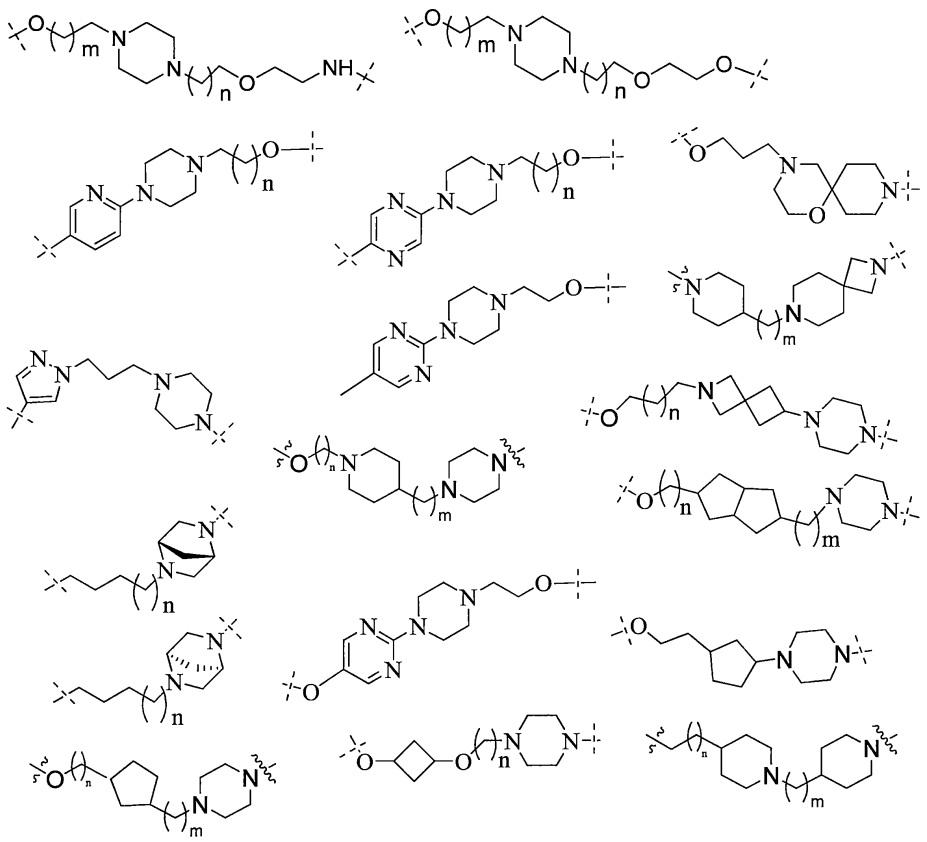


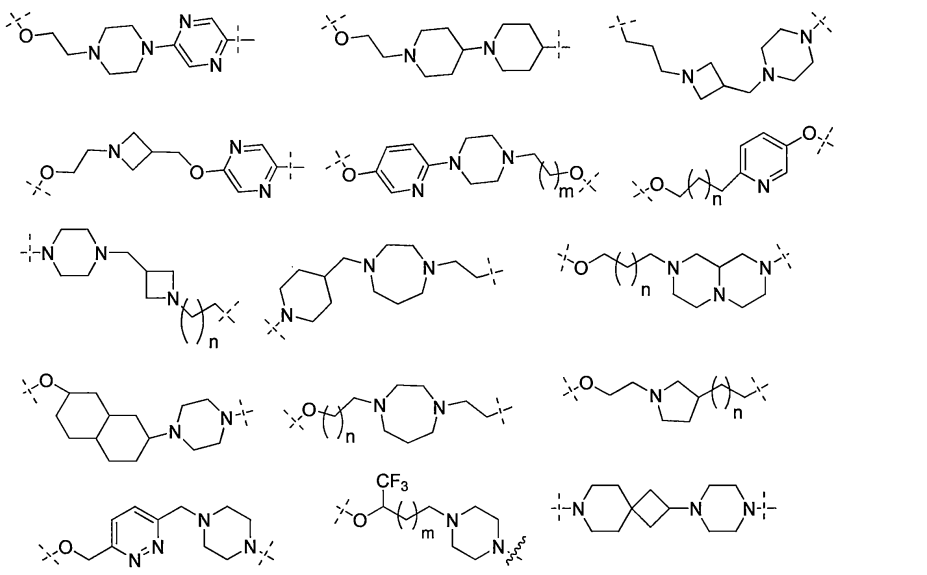


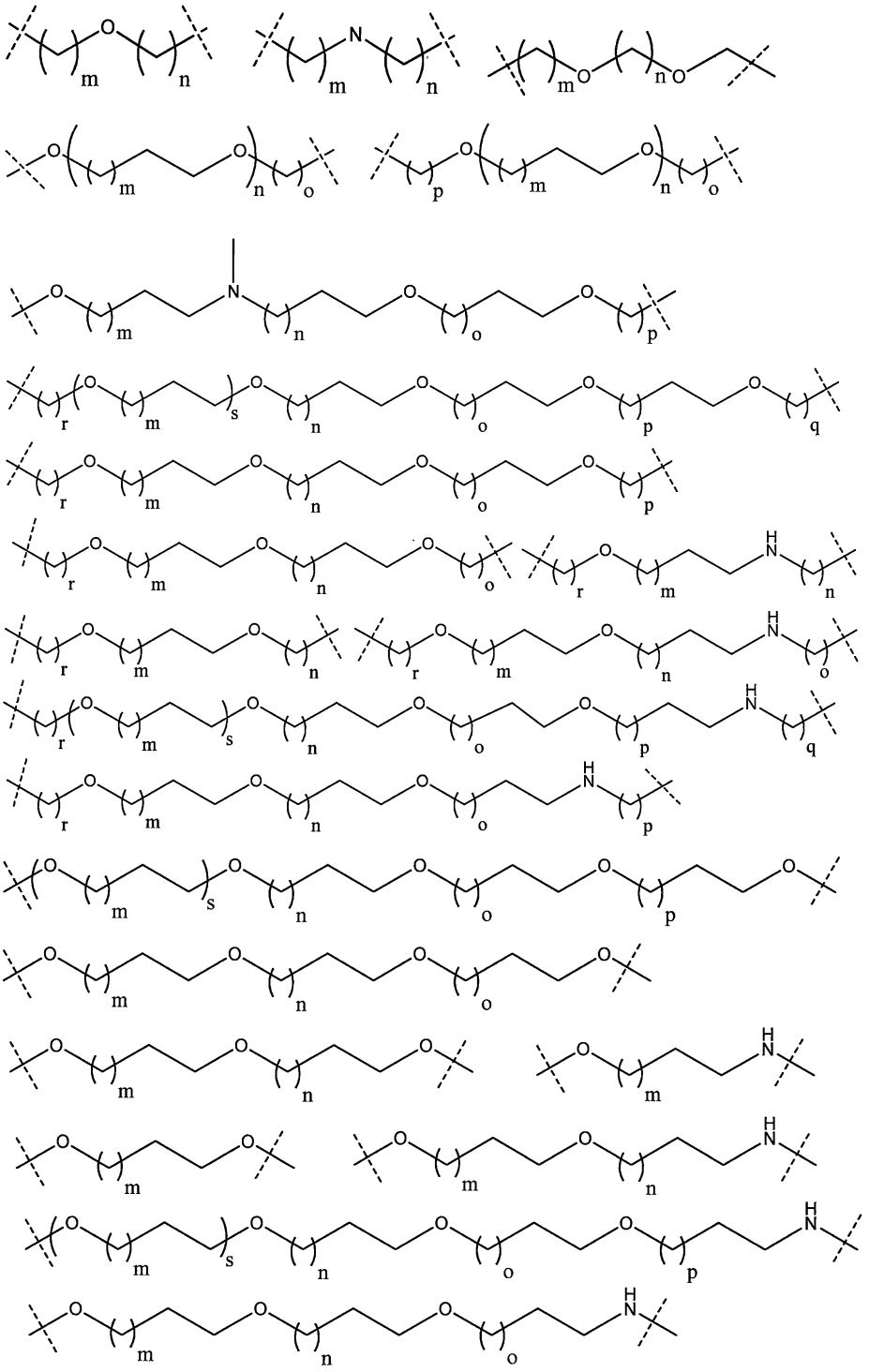


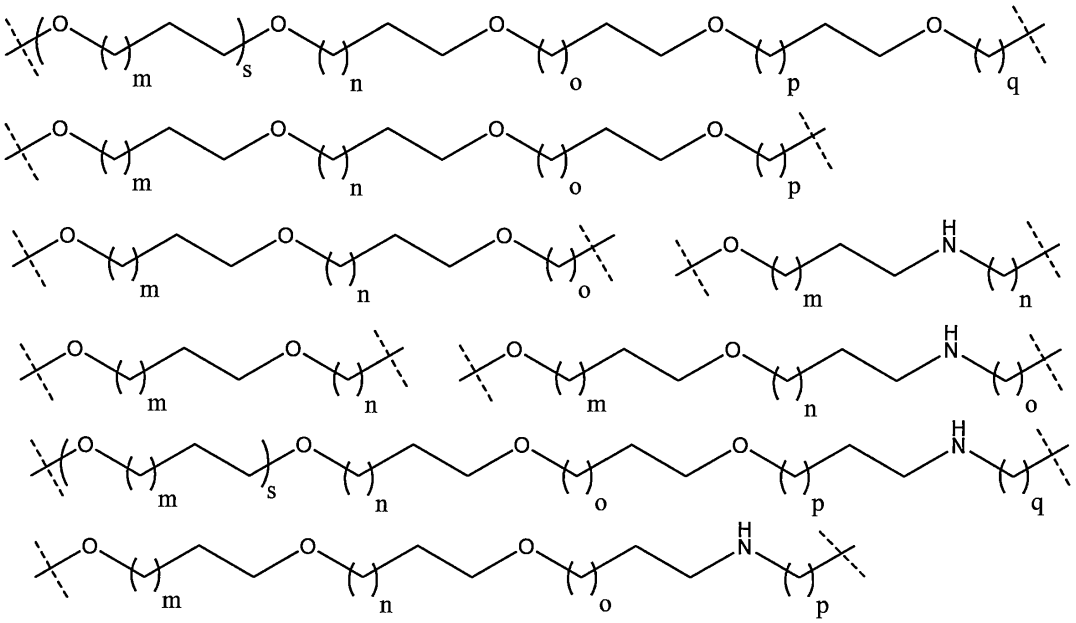


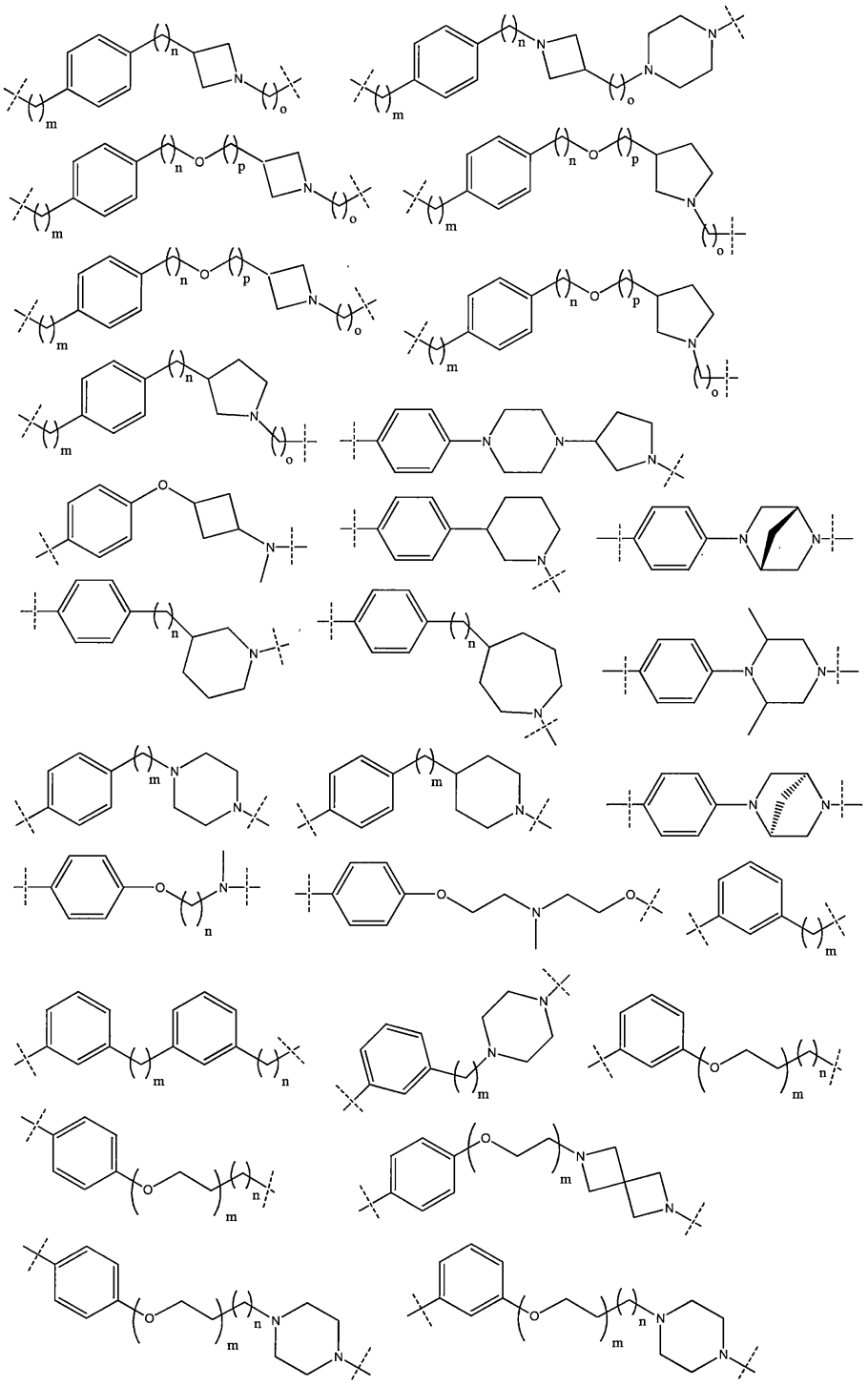


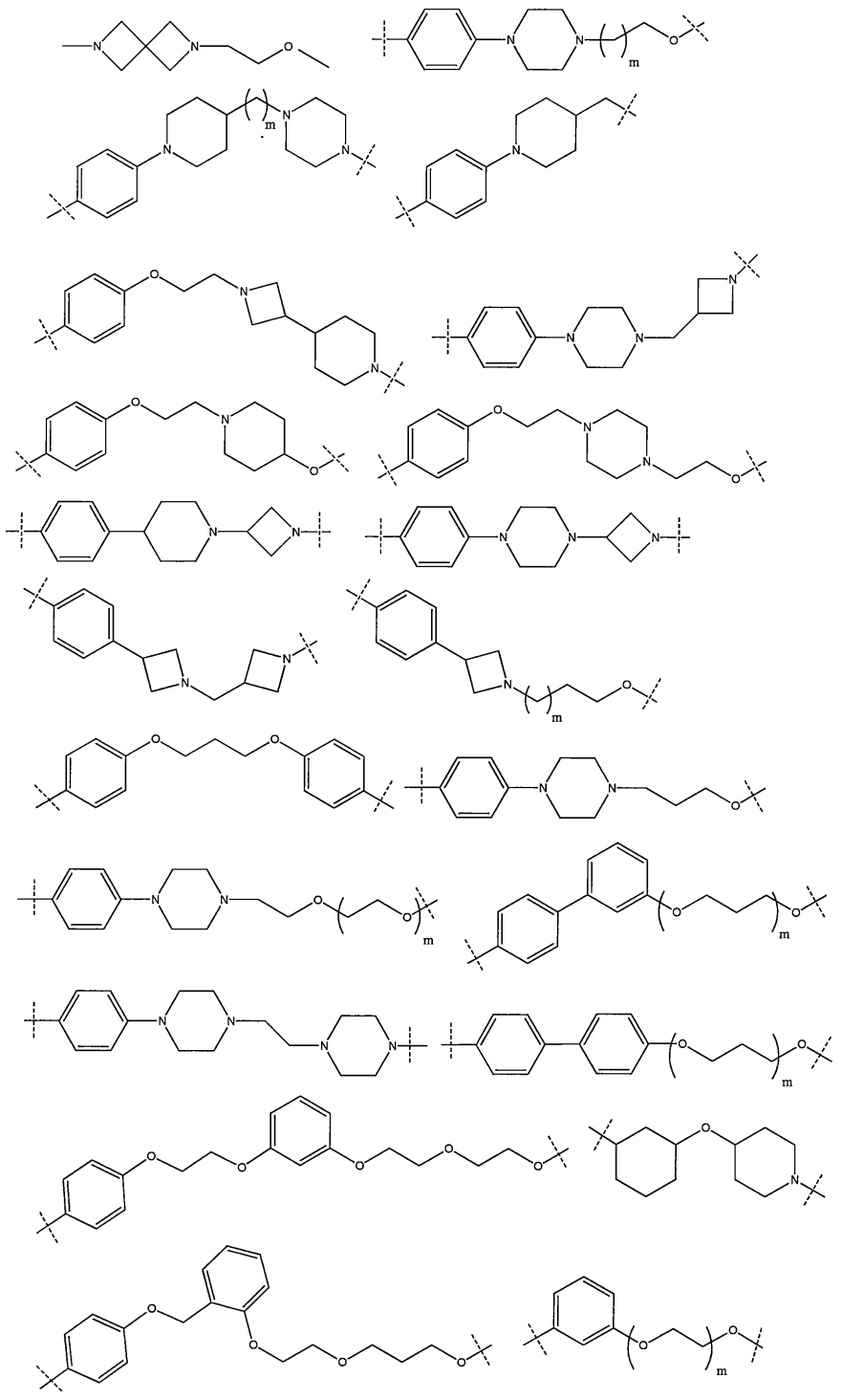


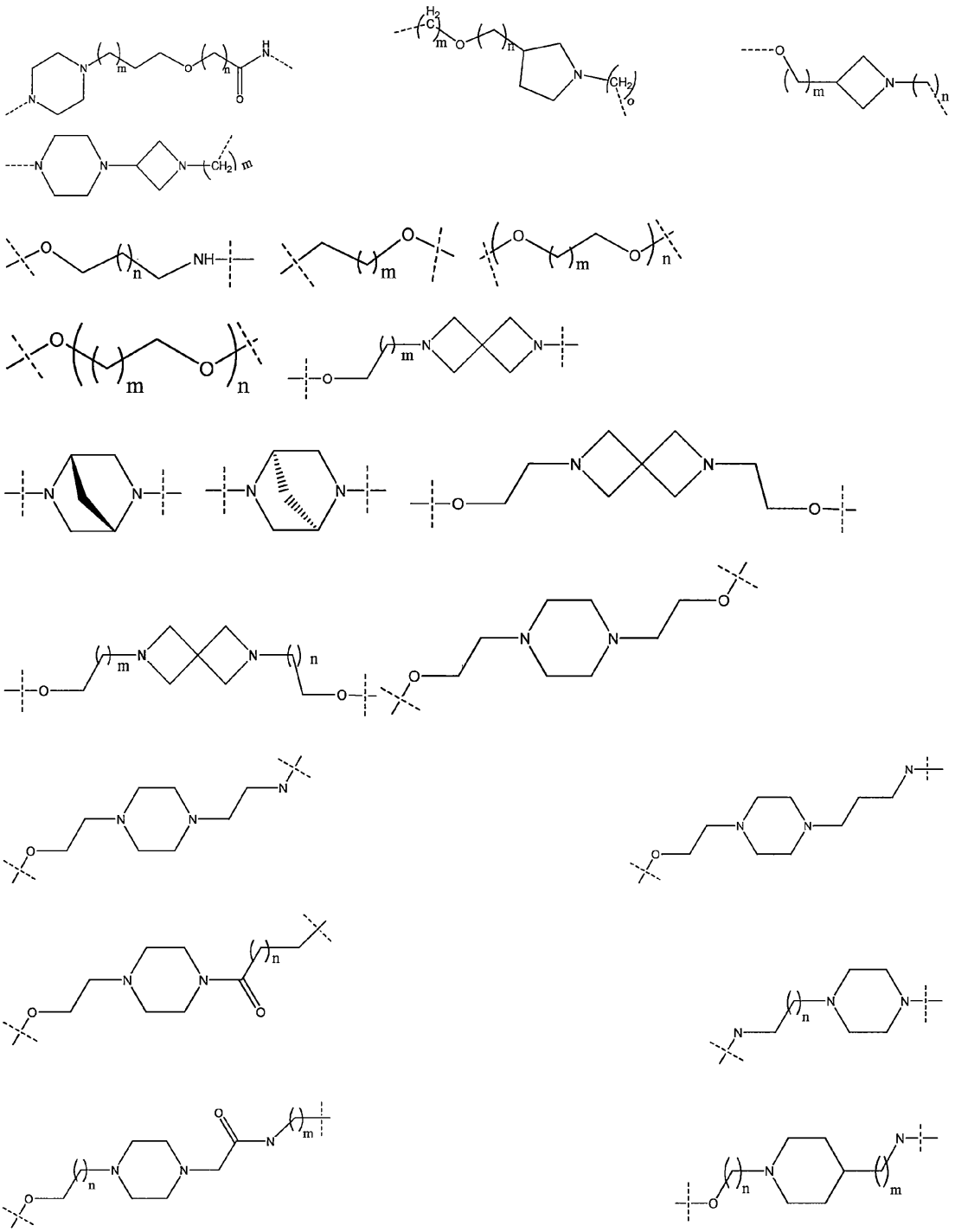


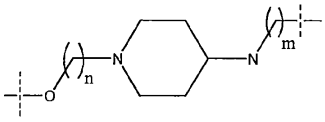


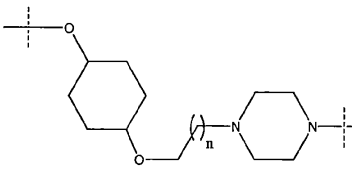

O
m
s
n
o
p
q
H
N

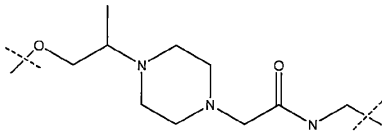


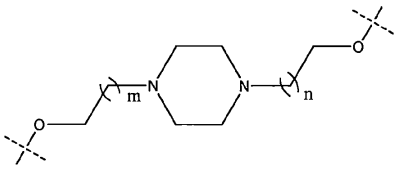


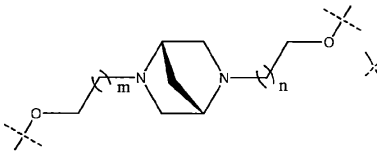


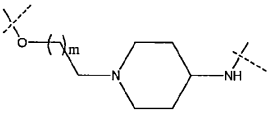


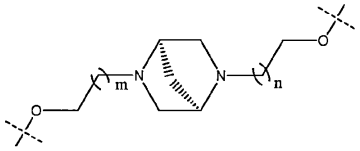


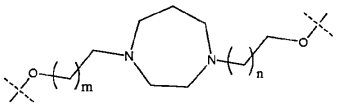


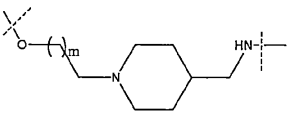


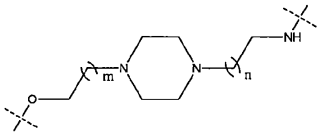


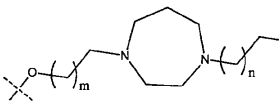


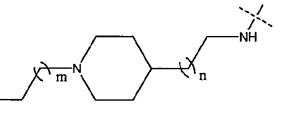


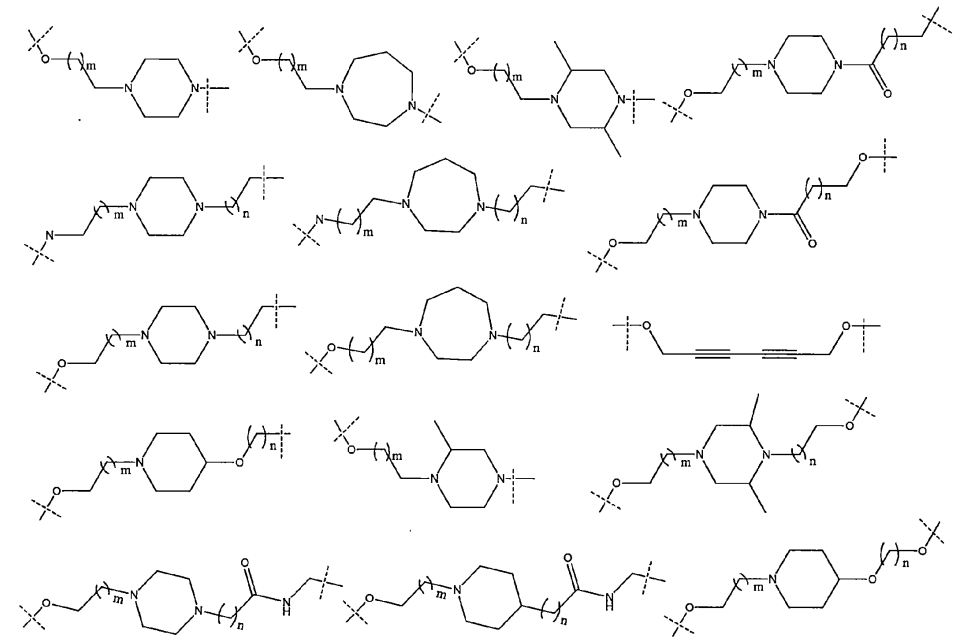


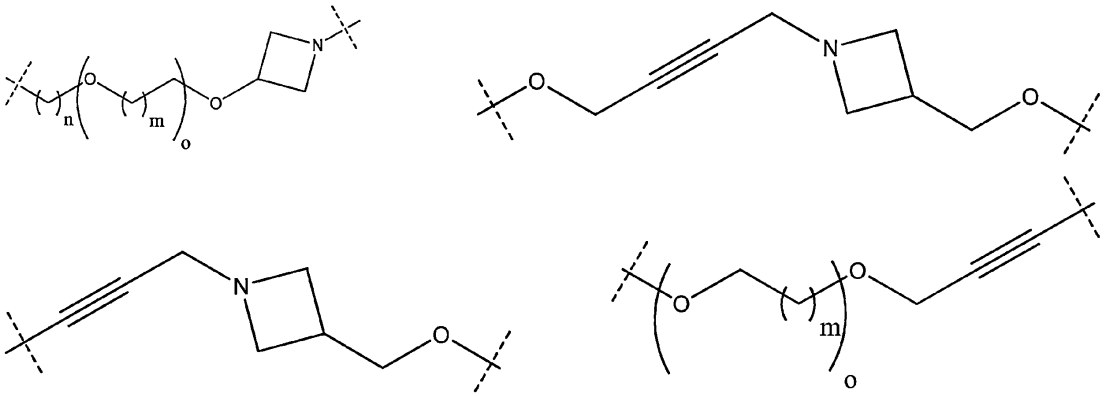


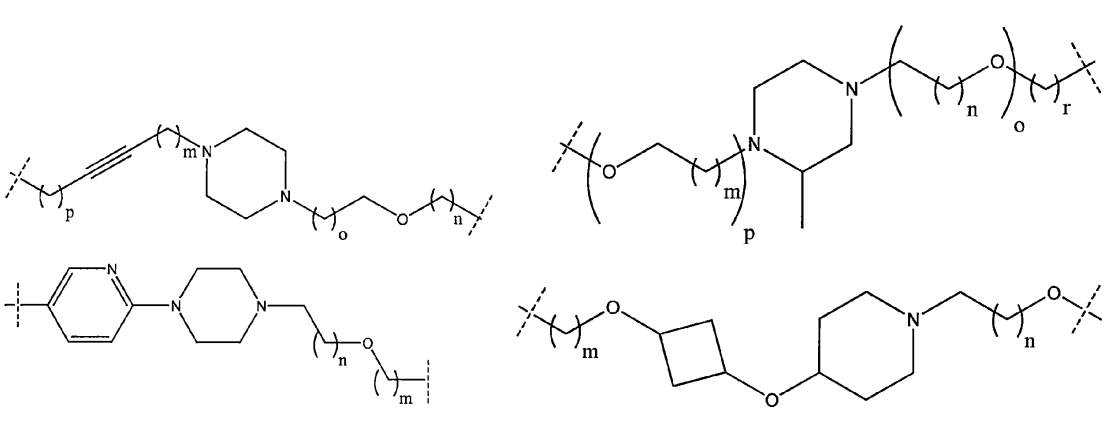


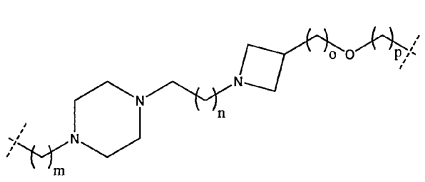


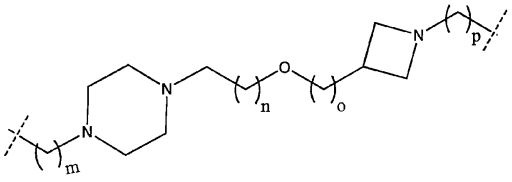


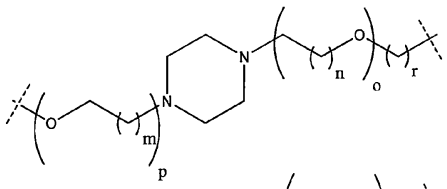


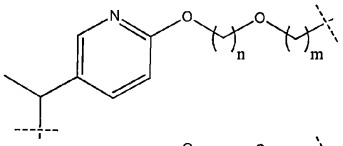


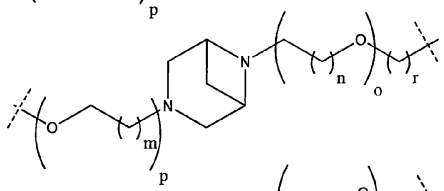


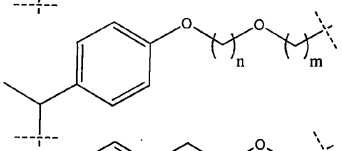


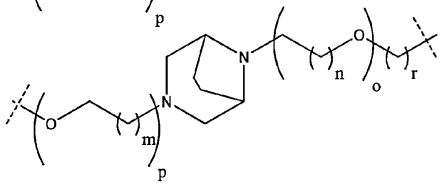


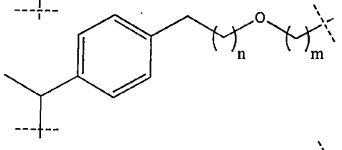


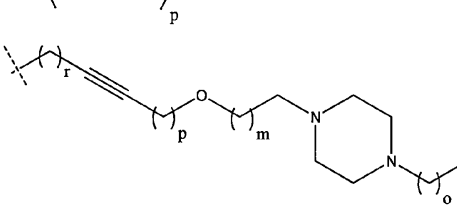


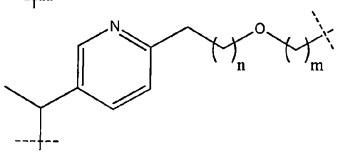


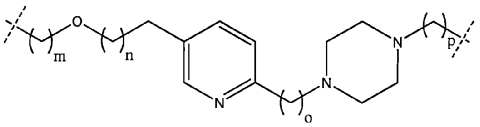


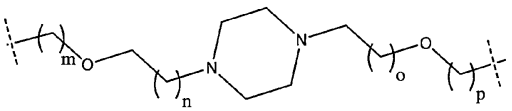


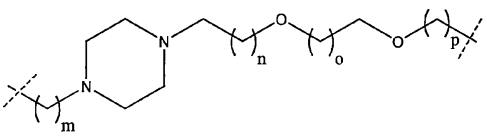


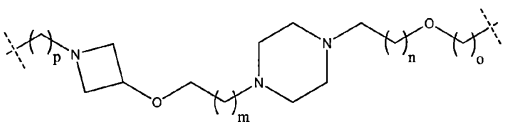


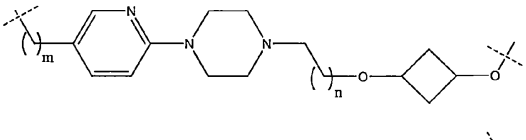


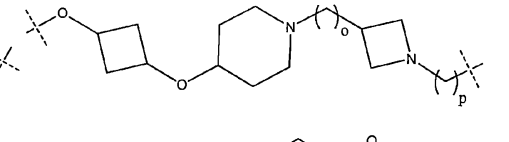


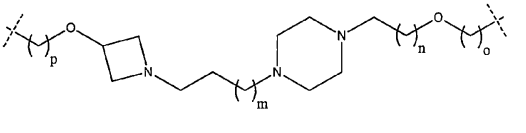


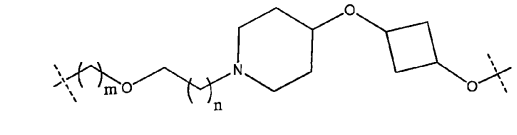


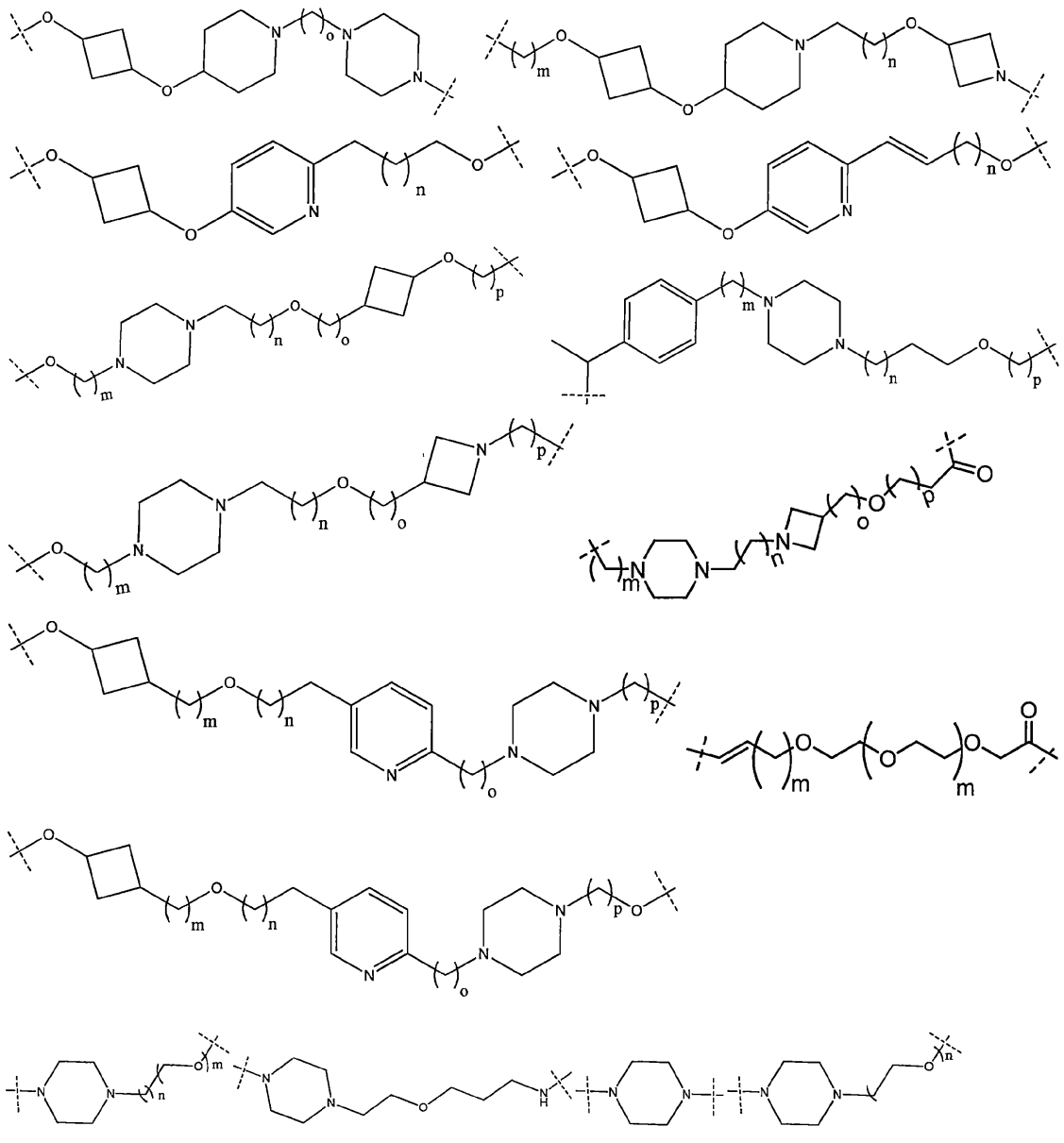


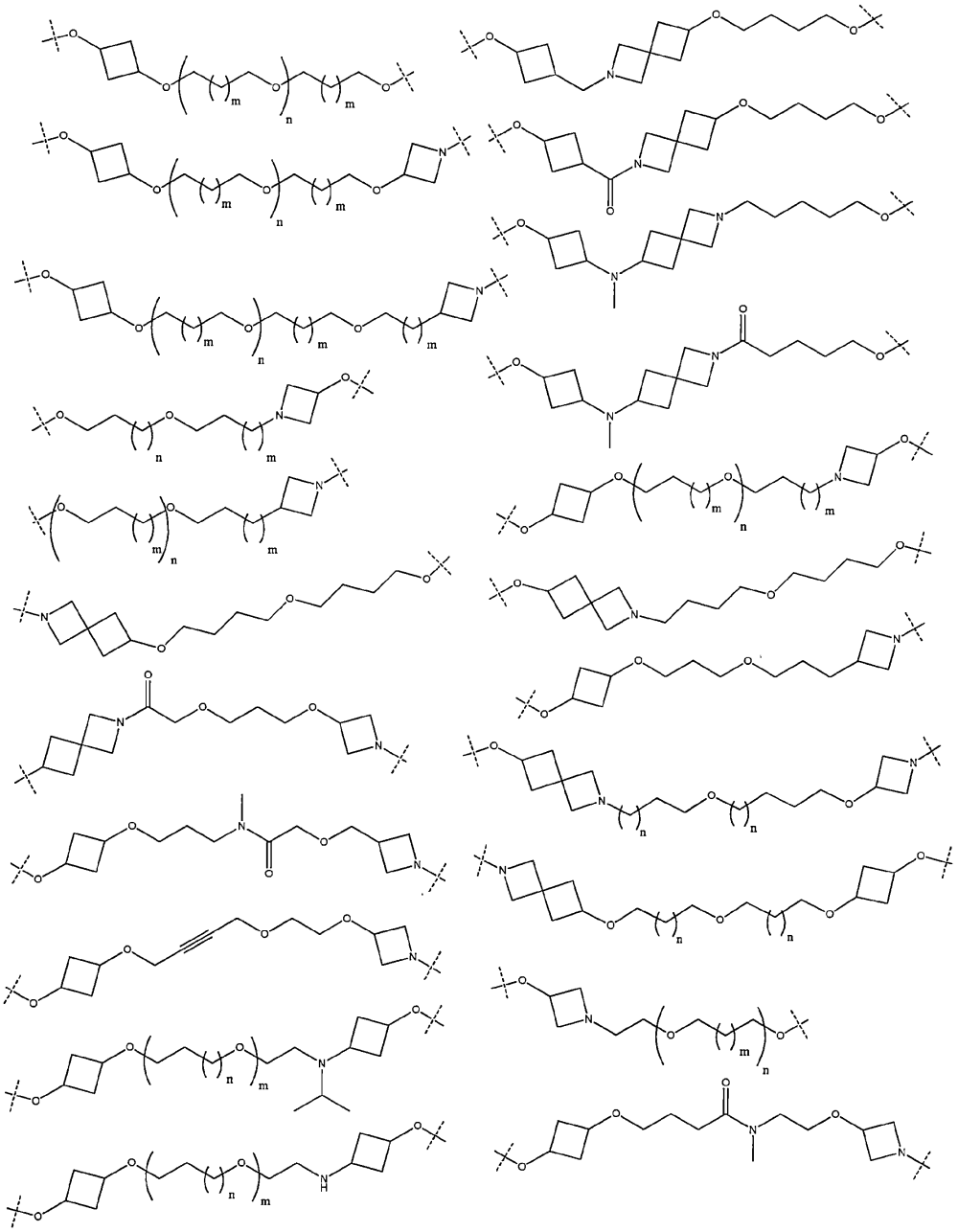


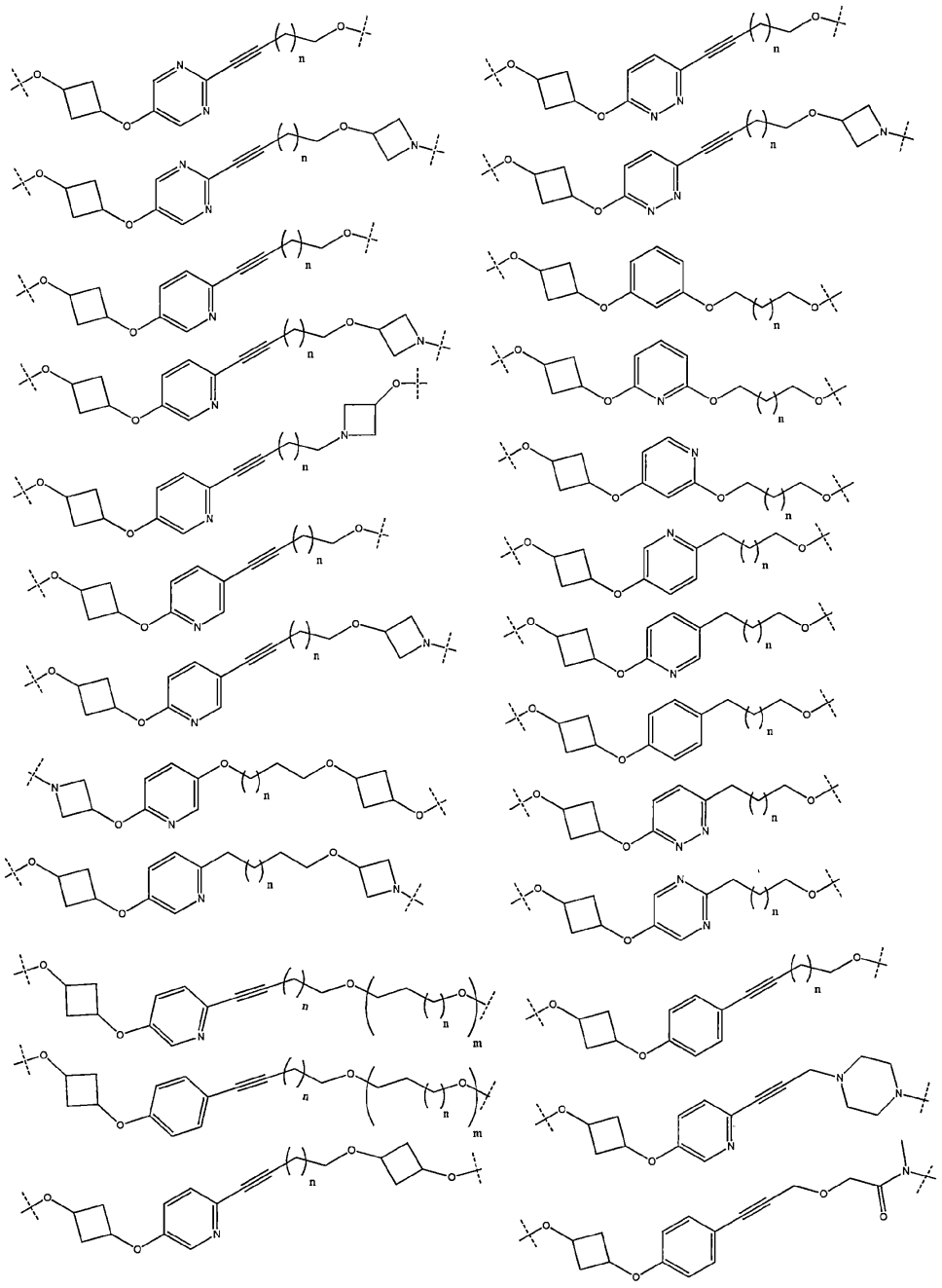


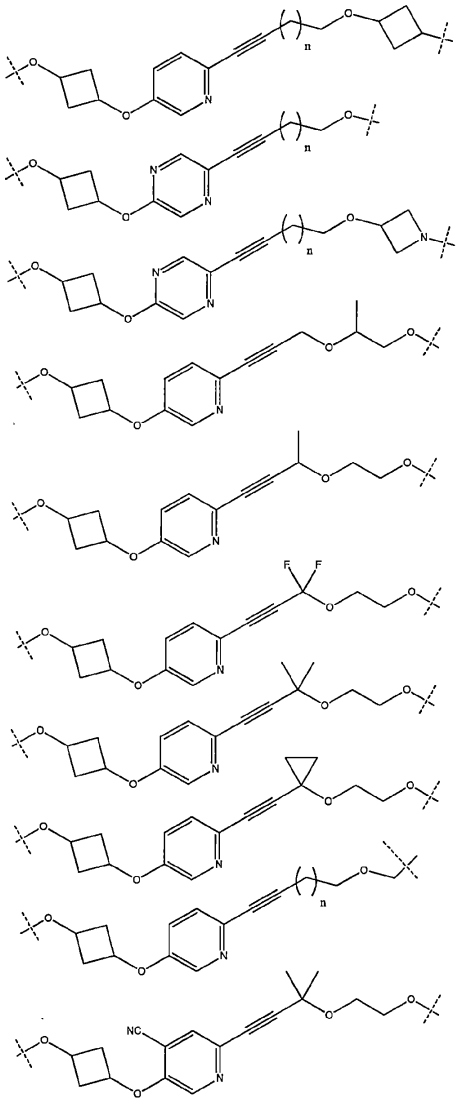


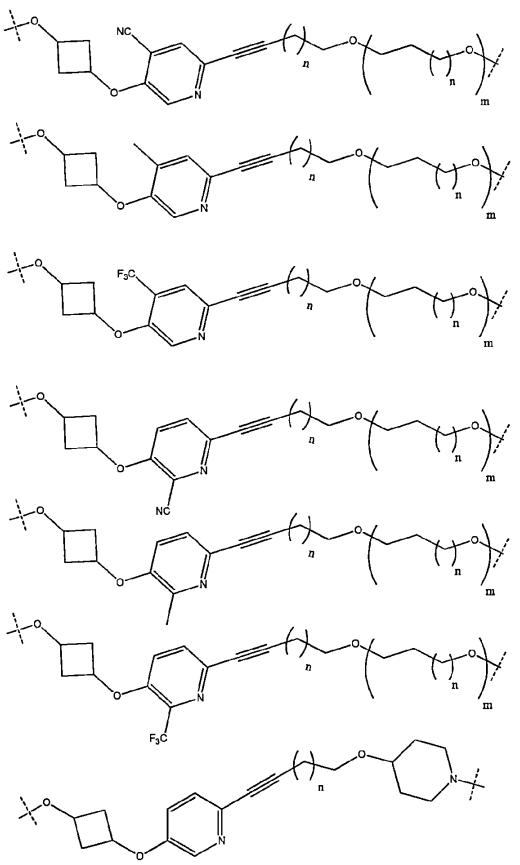


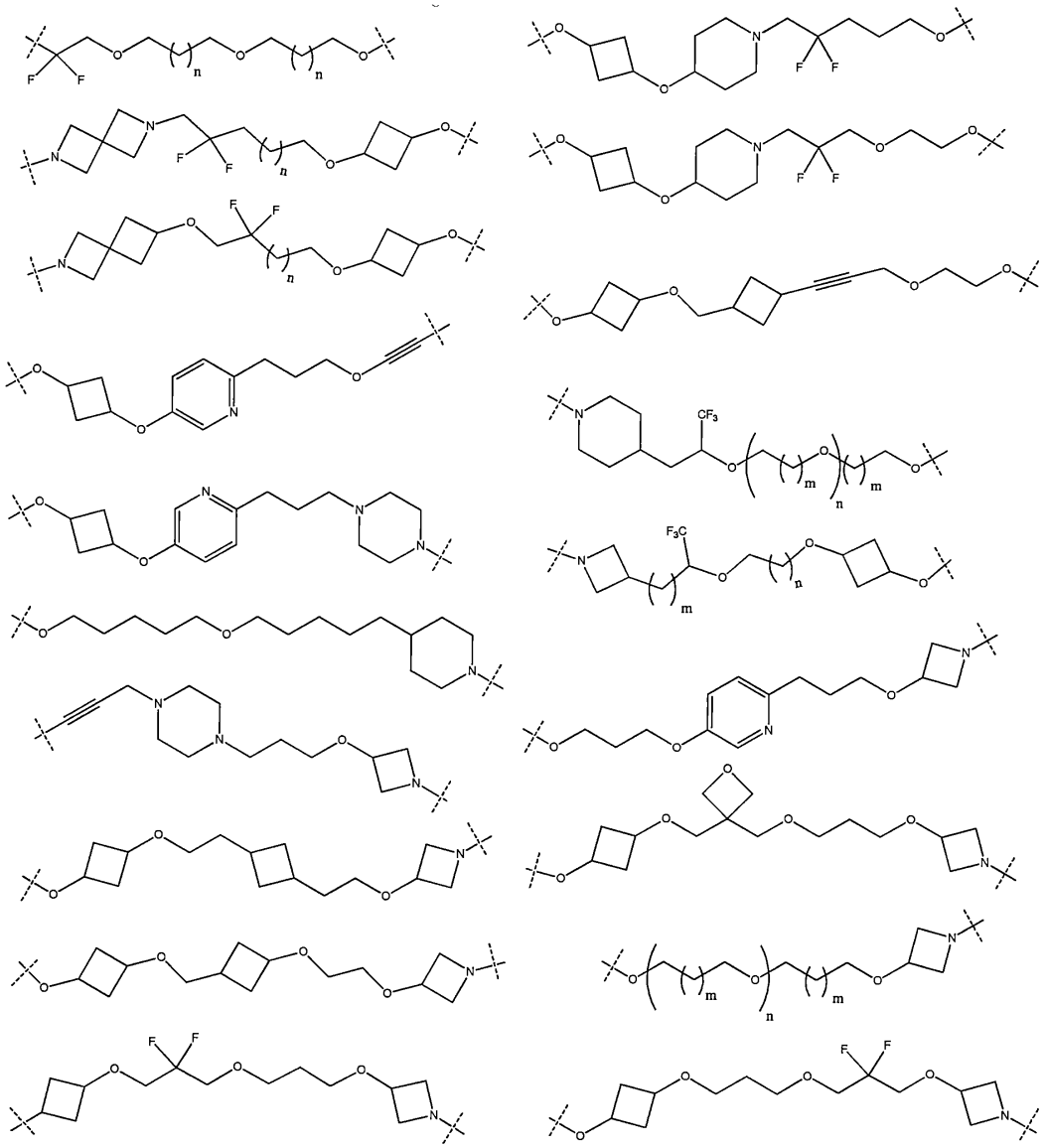


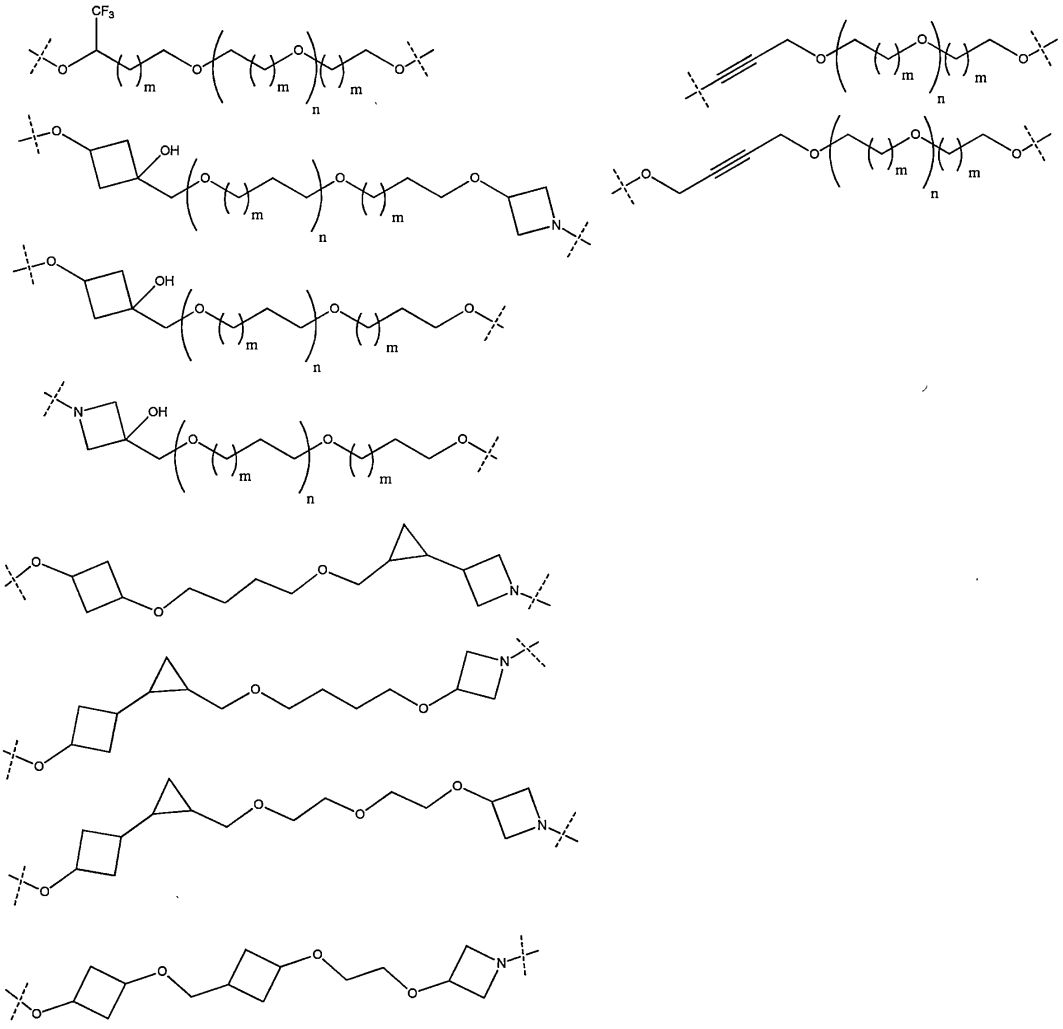


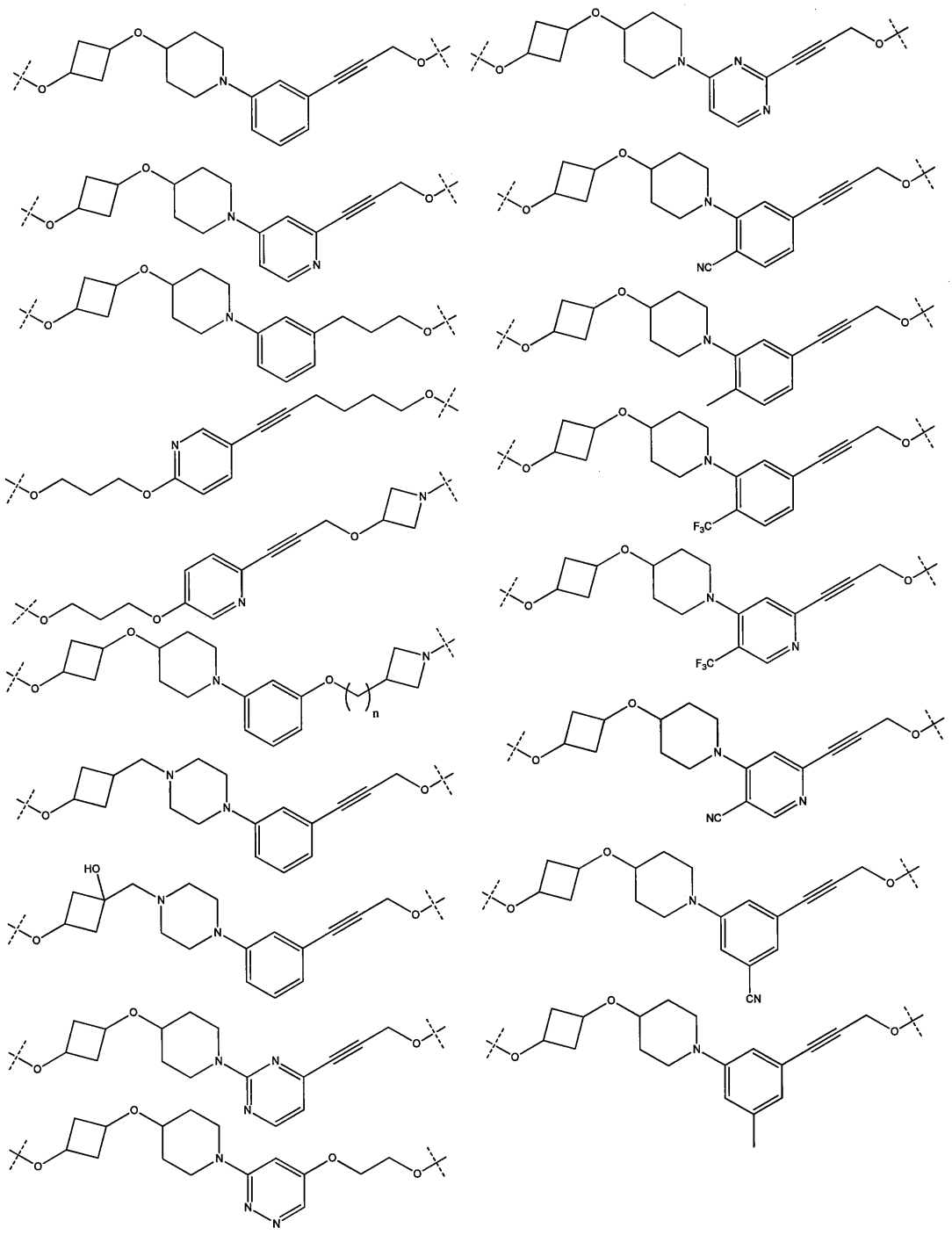


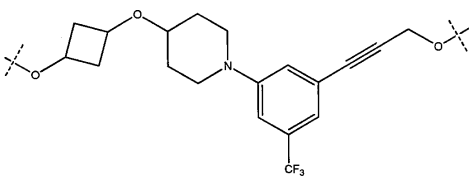
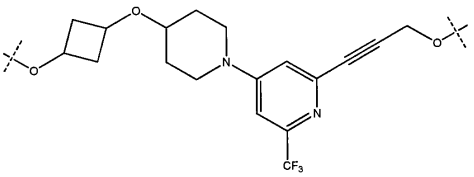
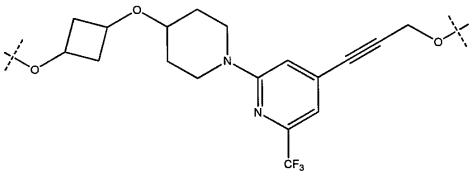
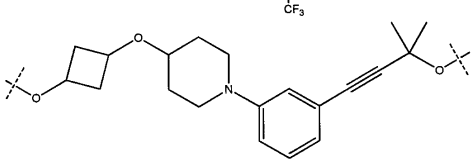
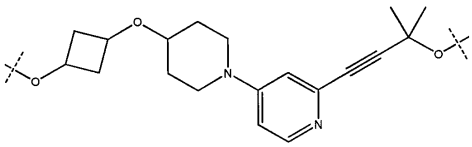
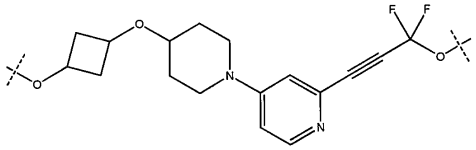
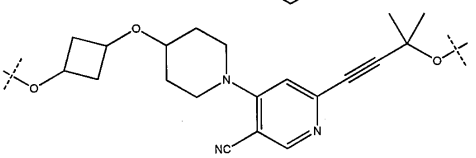
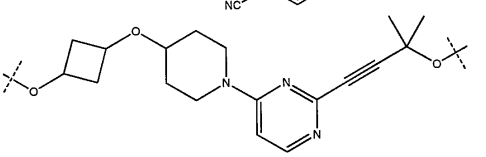


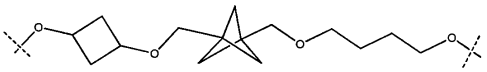
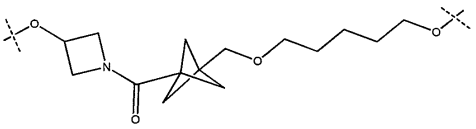


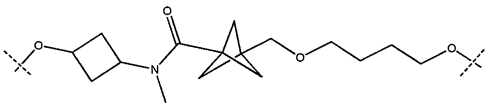
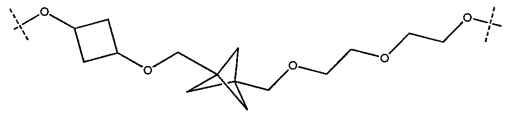


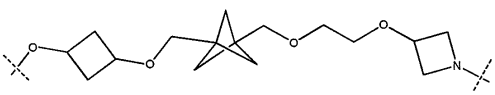


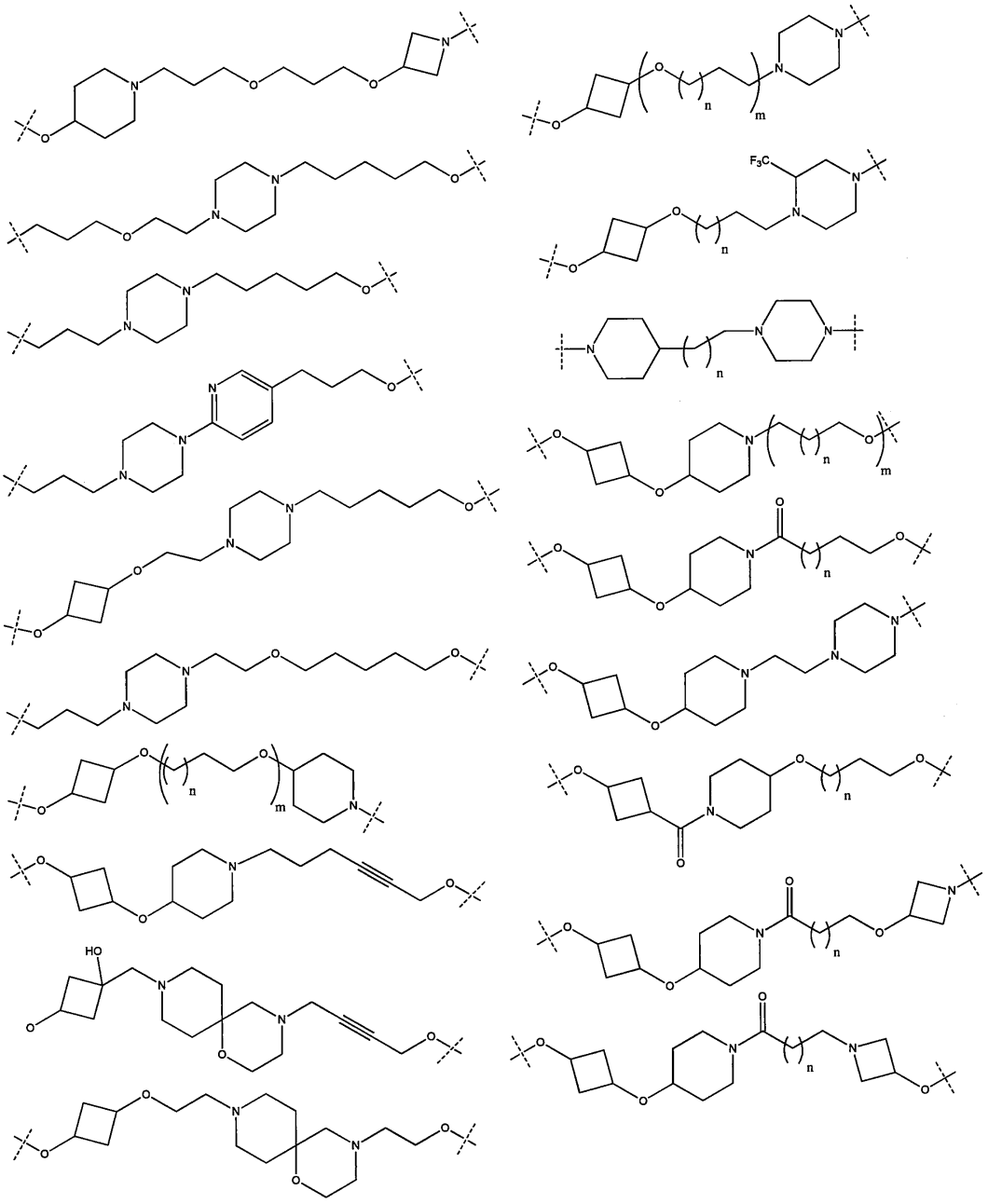

HO
NC
F3C
F3C
NC
CN

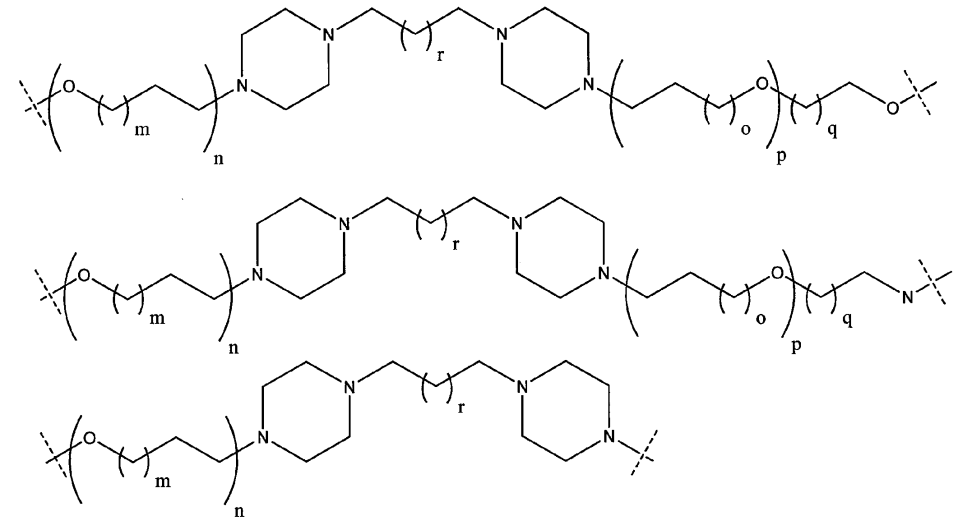









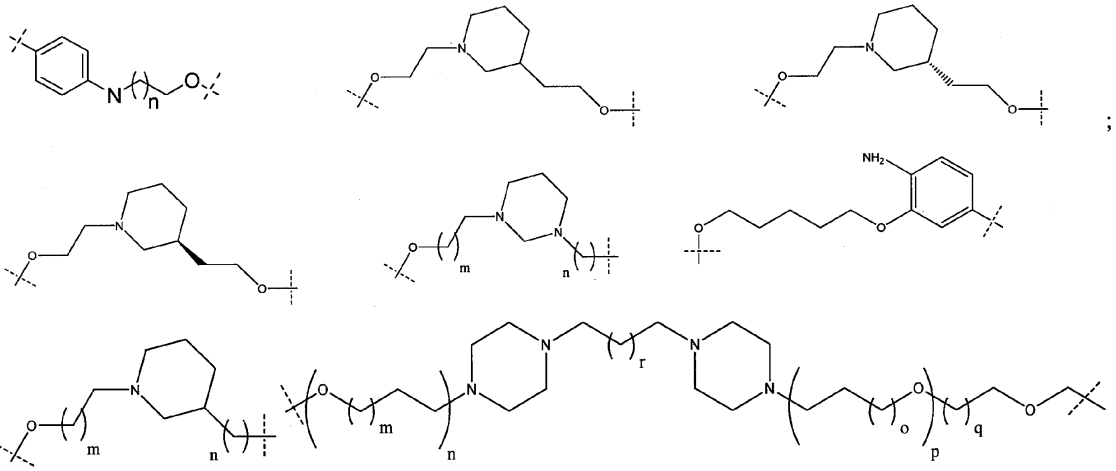



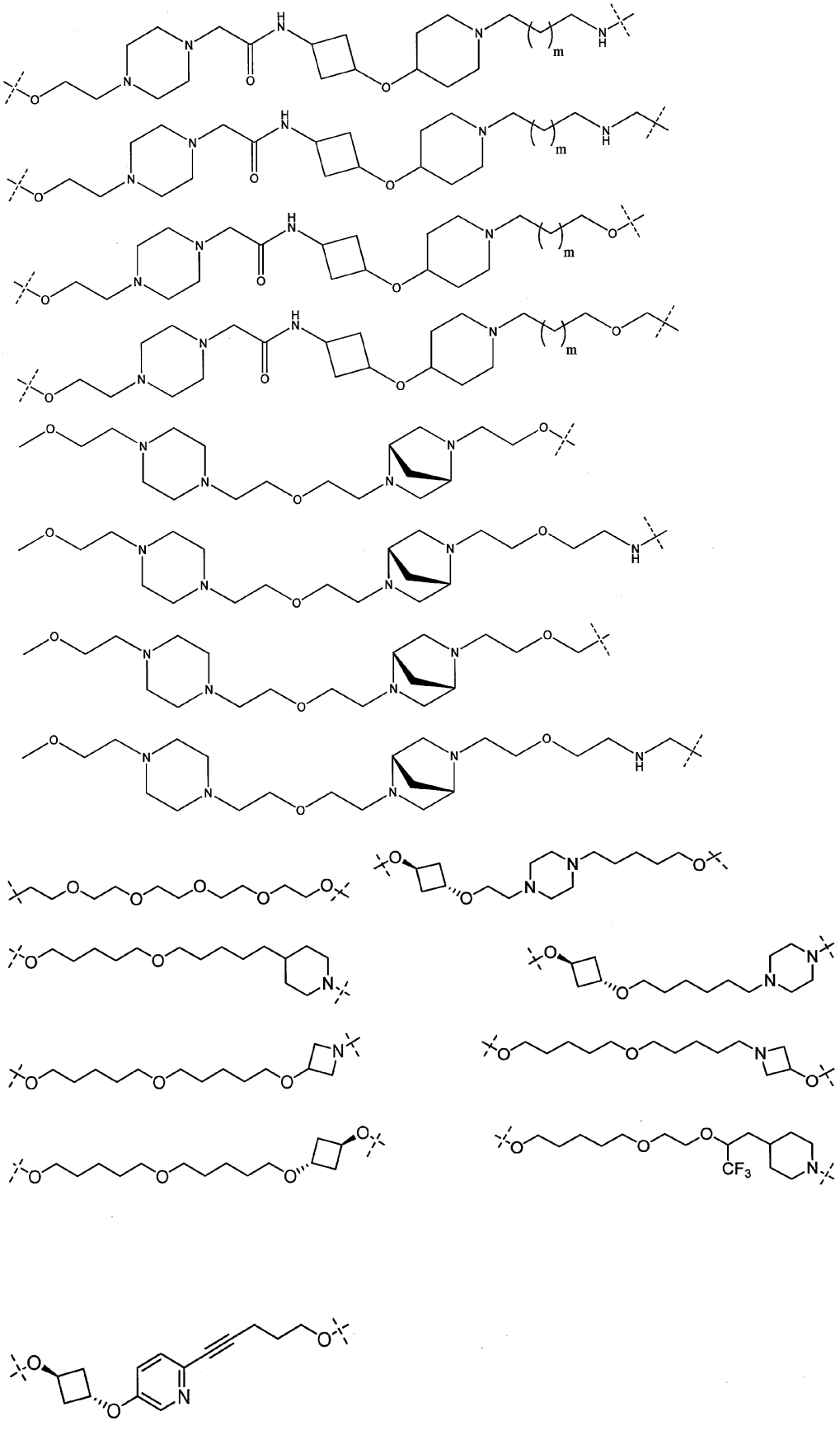








;



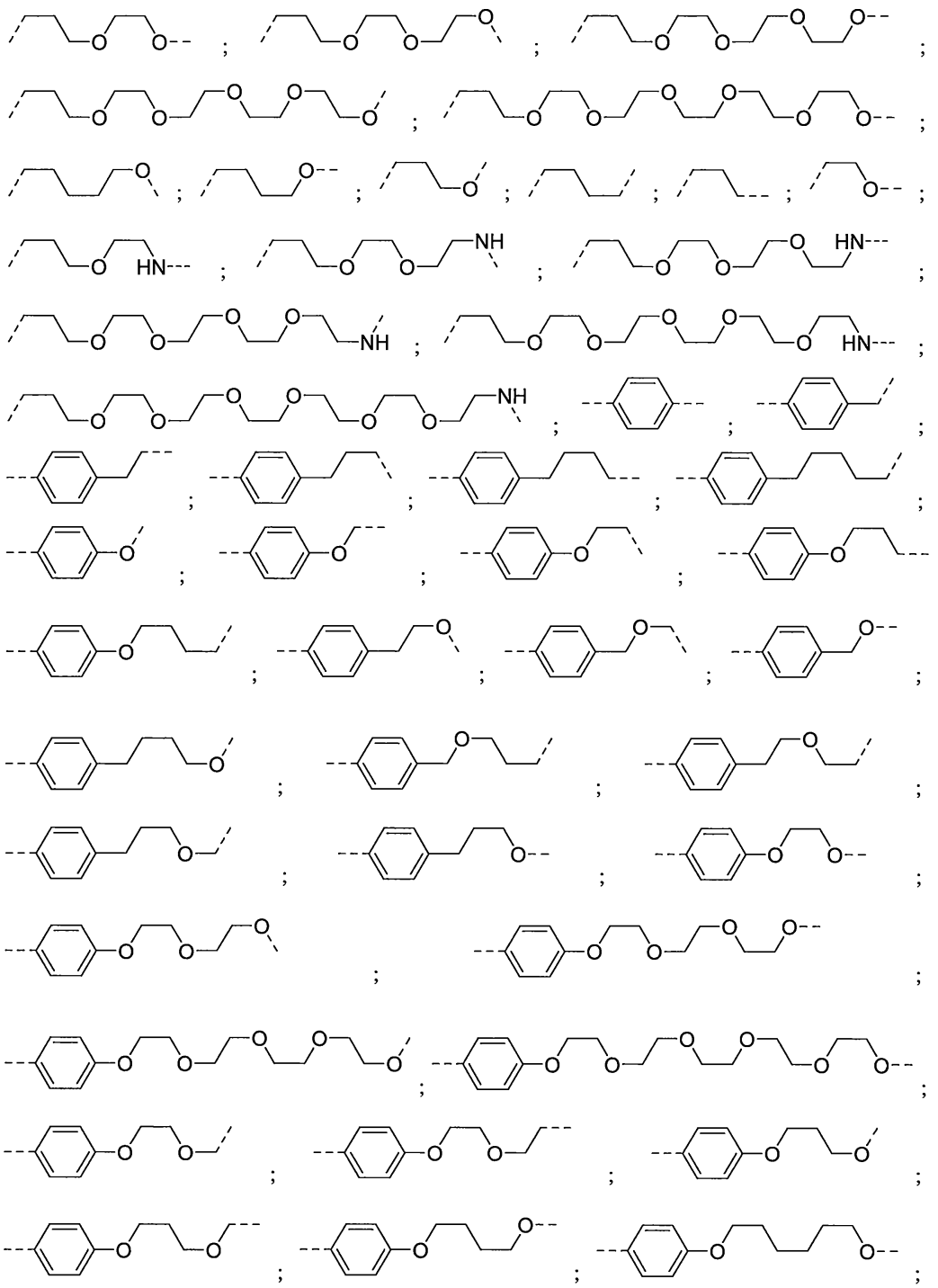
式中、各m、n、o、p、q、r、およびsは、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または

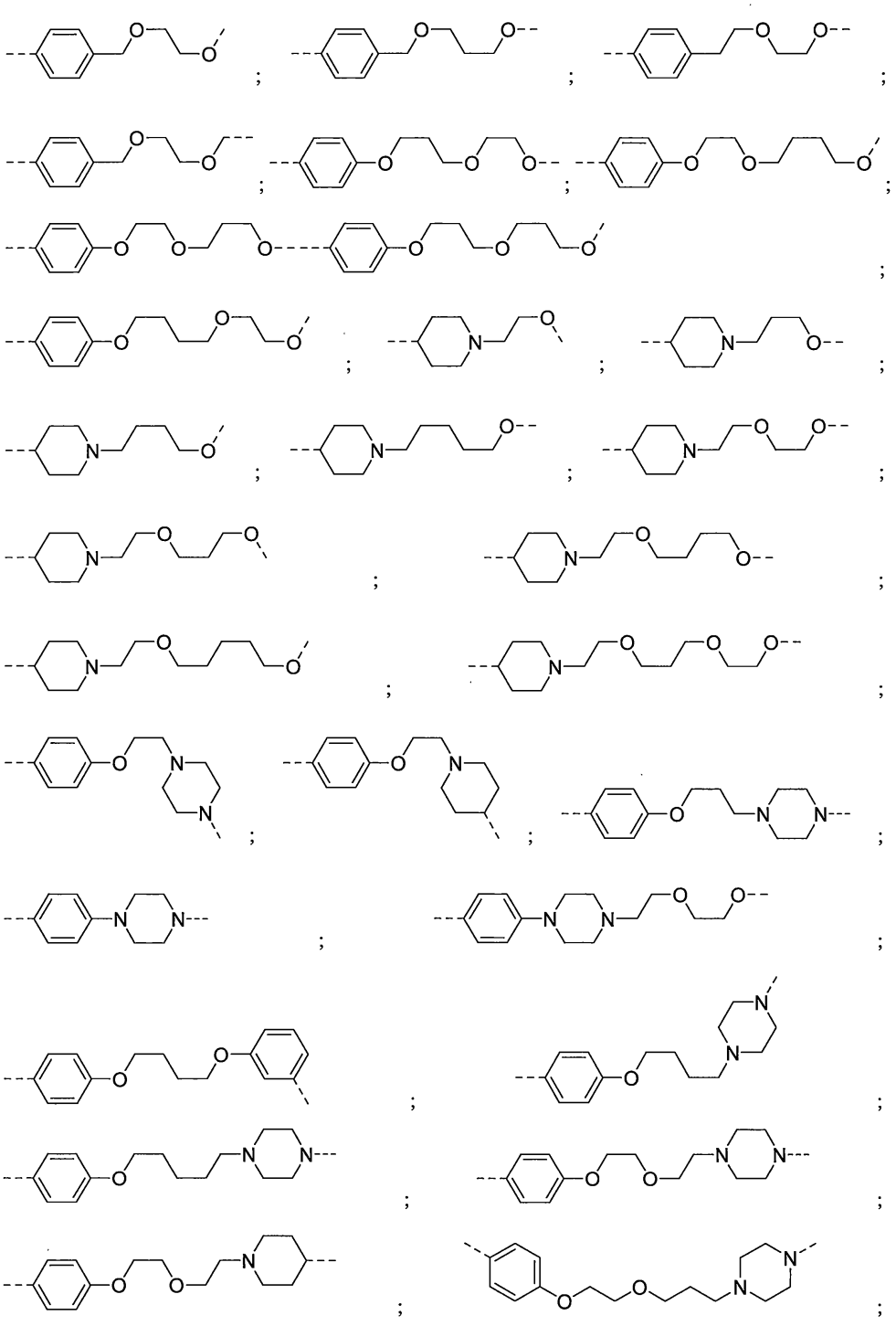
２０である。

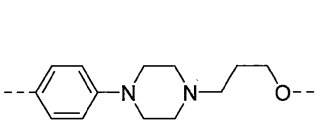
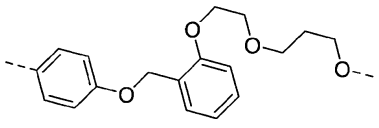
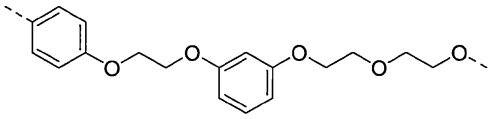
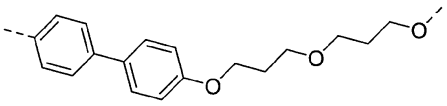
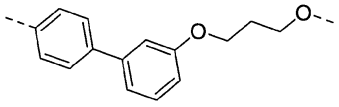
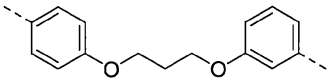
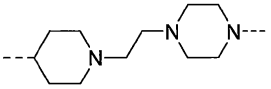
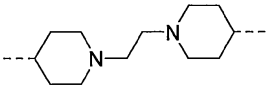
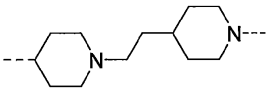
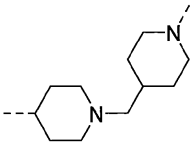
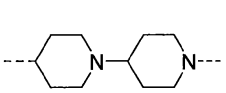
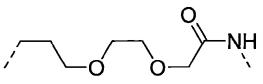
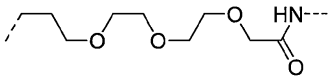
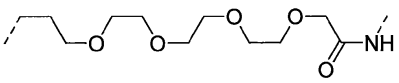
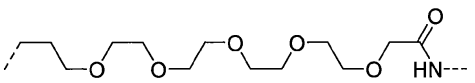
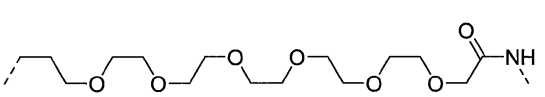
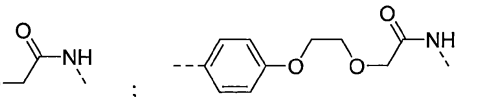
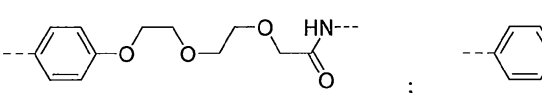
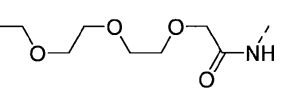
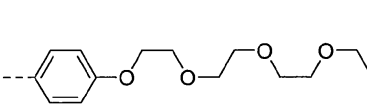
【０１６４】

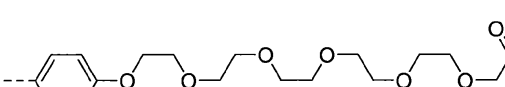
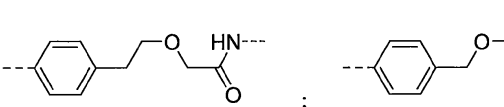
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、リンカー（Ｌ）の単位ＡＬは、以下からなる群から選択され、

【化８３】






;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

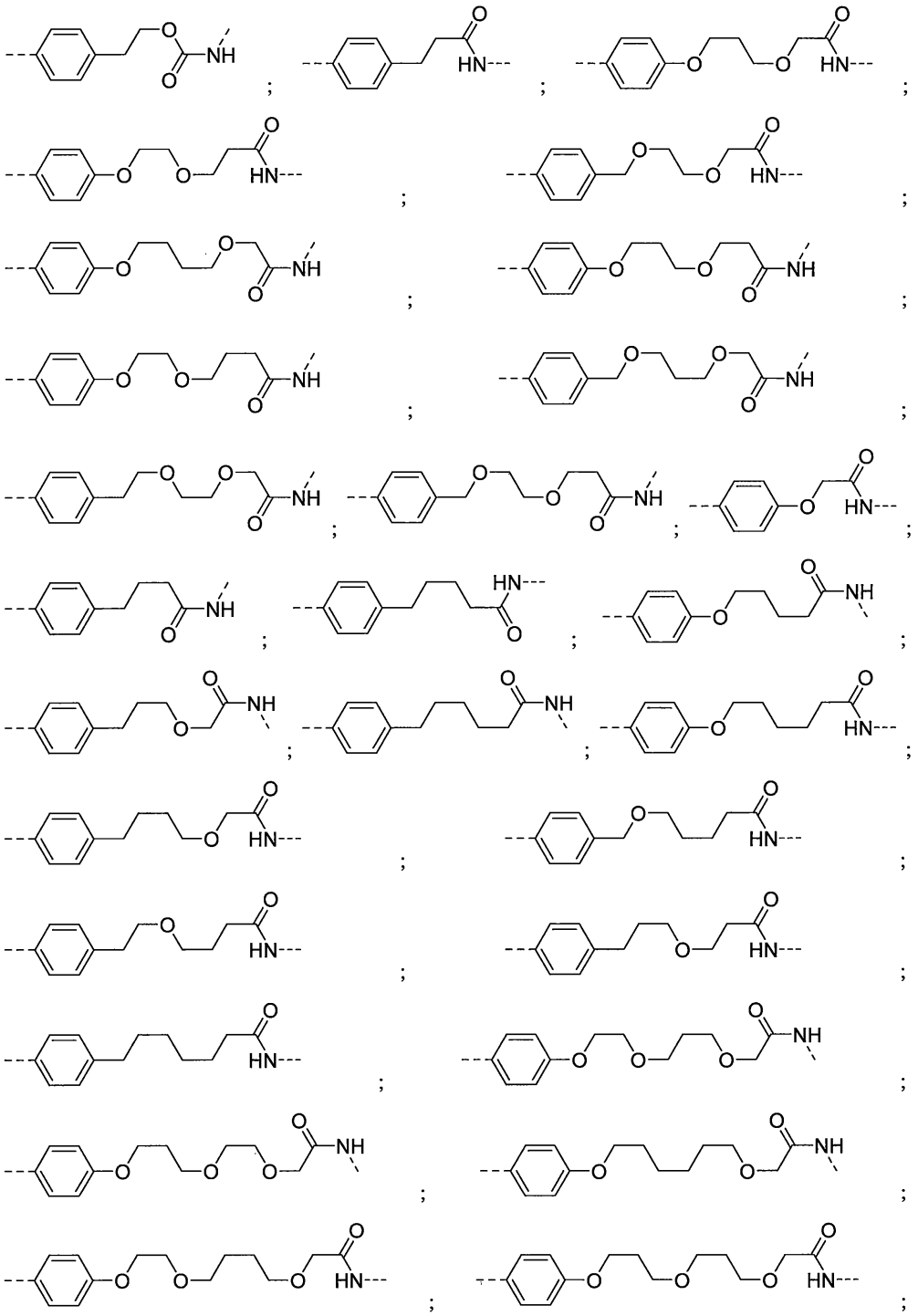
;

;

;

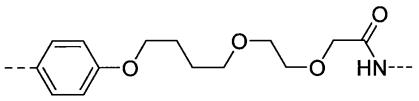
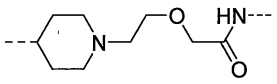
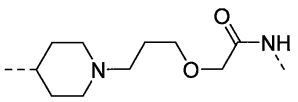
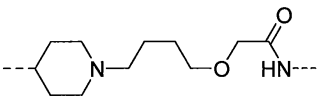
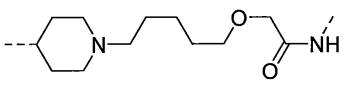
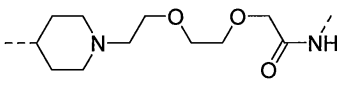
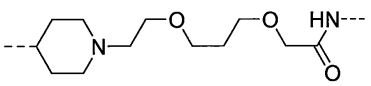
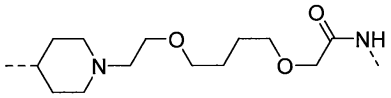
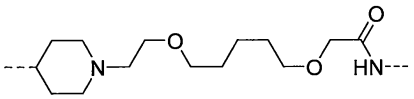
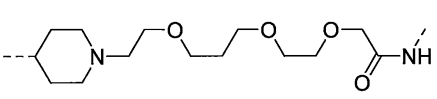
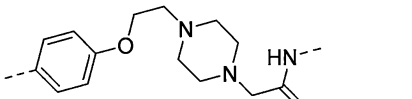
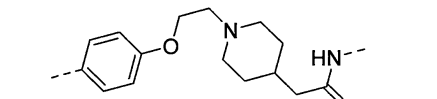
;

;

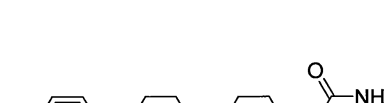
;

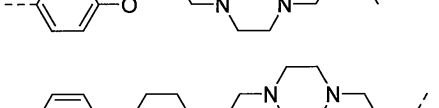
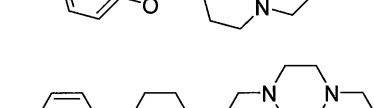
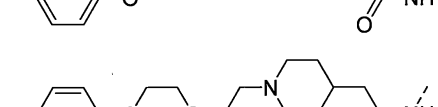
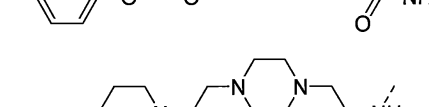
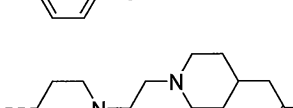
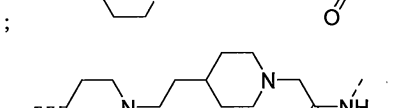
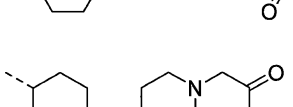
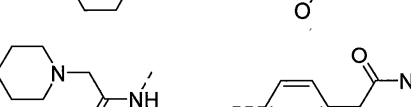
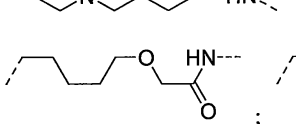
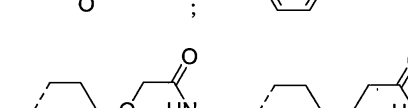
;




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

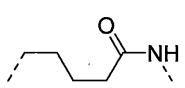
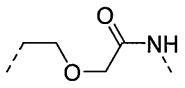
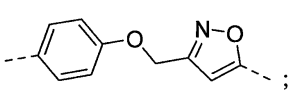
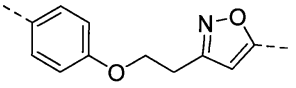
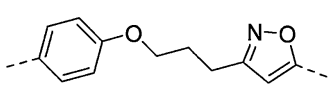
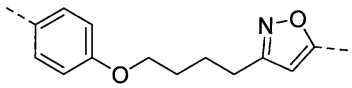
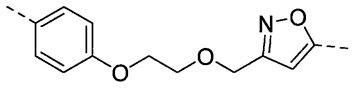
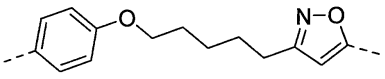
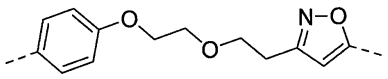
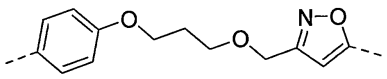
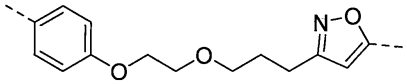
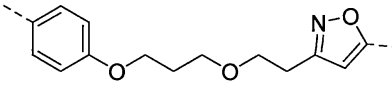
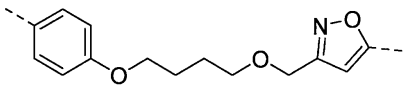
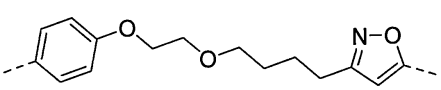
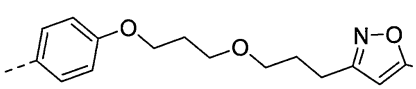
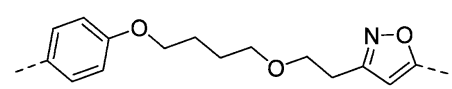
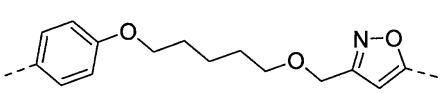
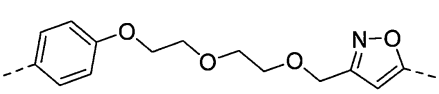
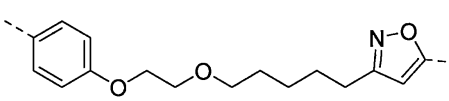
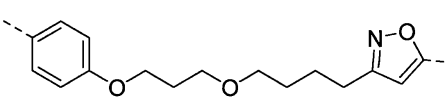
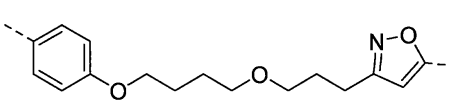
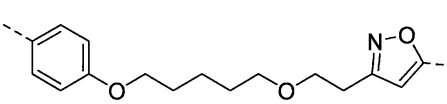
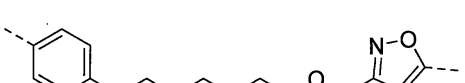
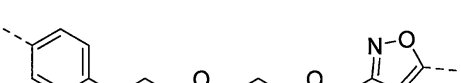
;

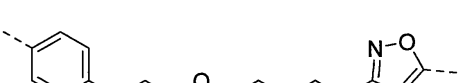
;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

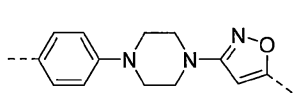
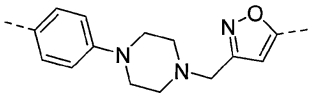
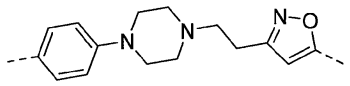
;

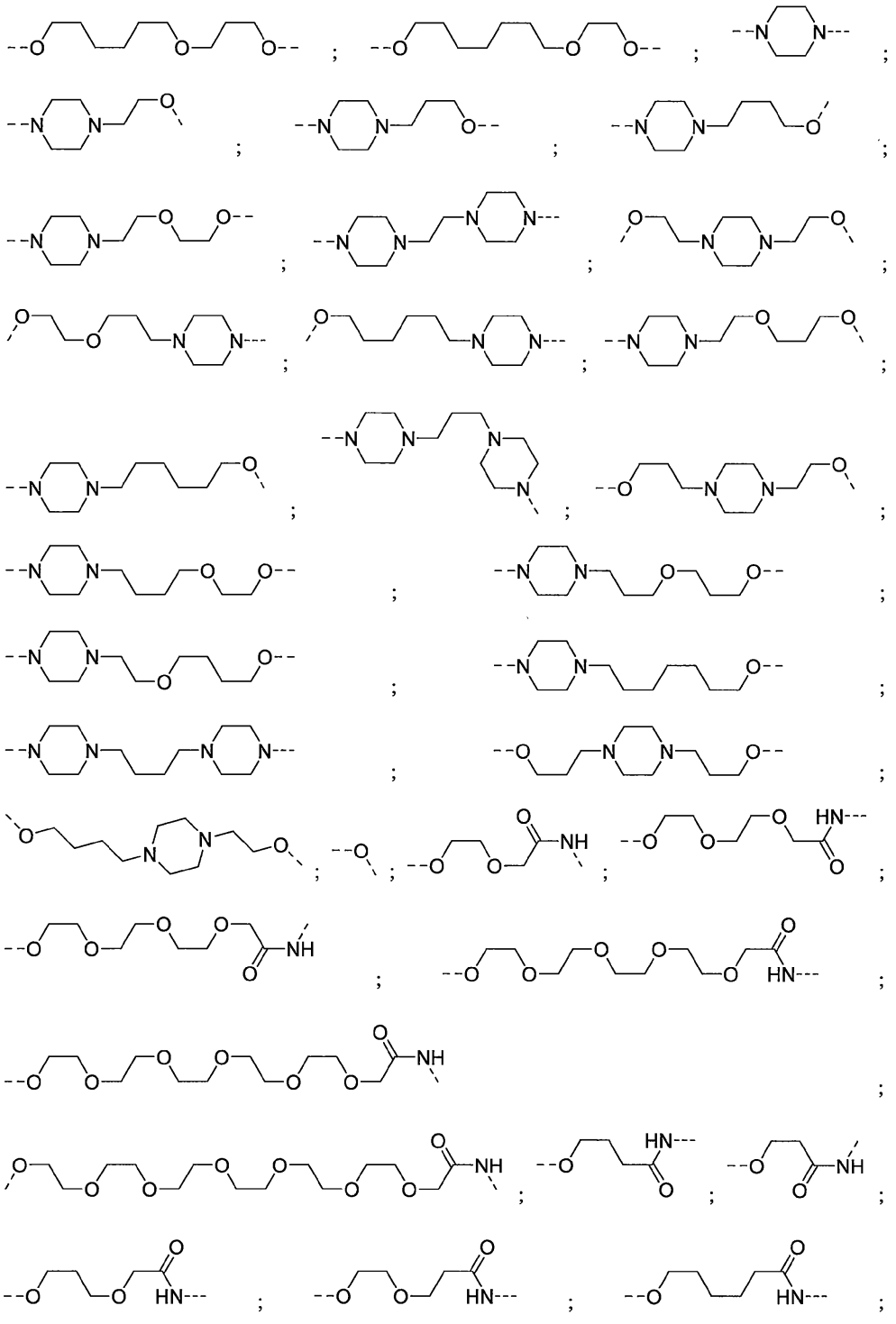
;

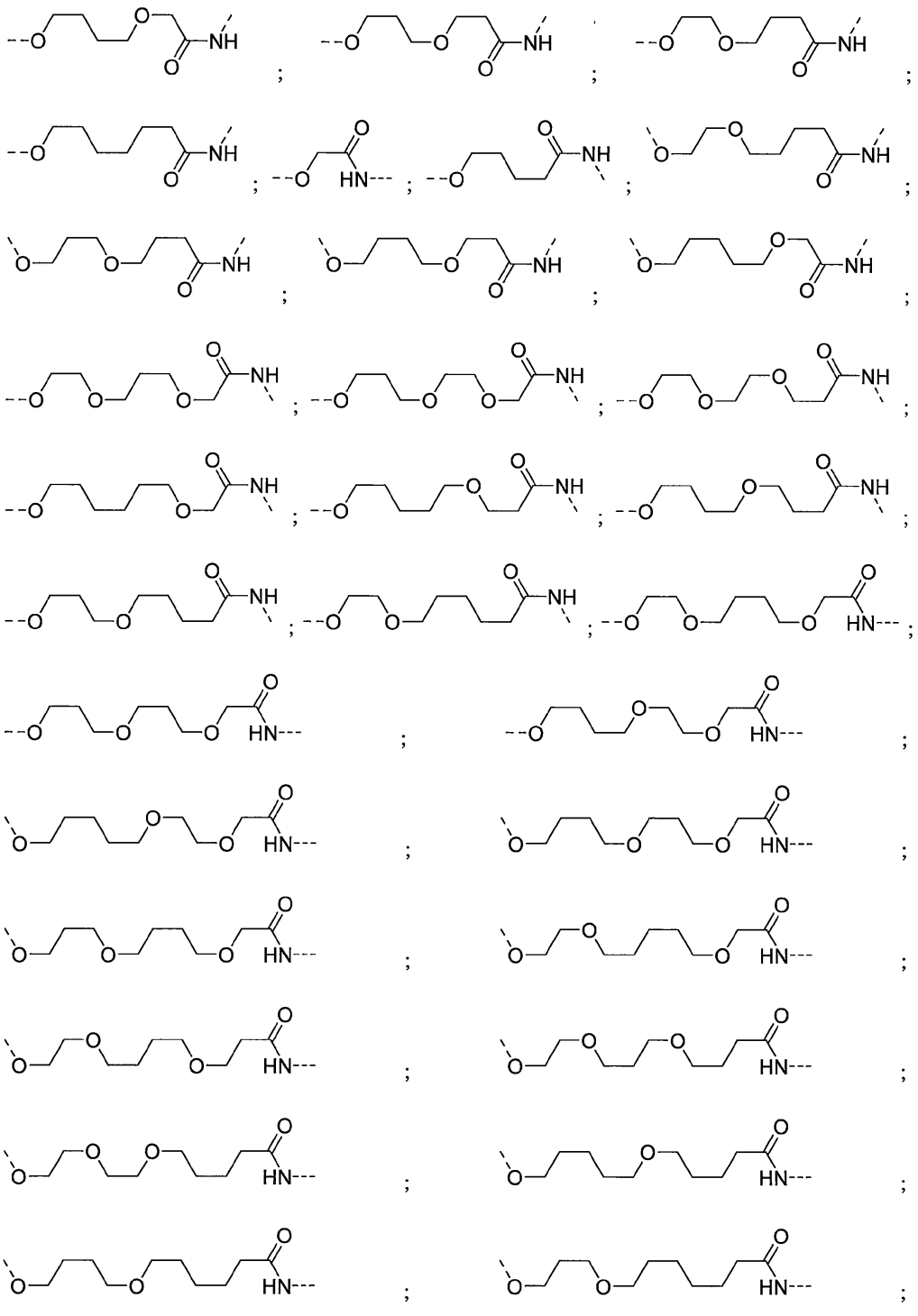
;

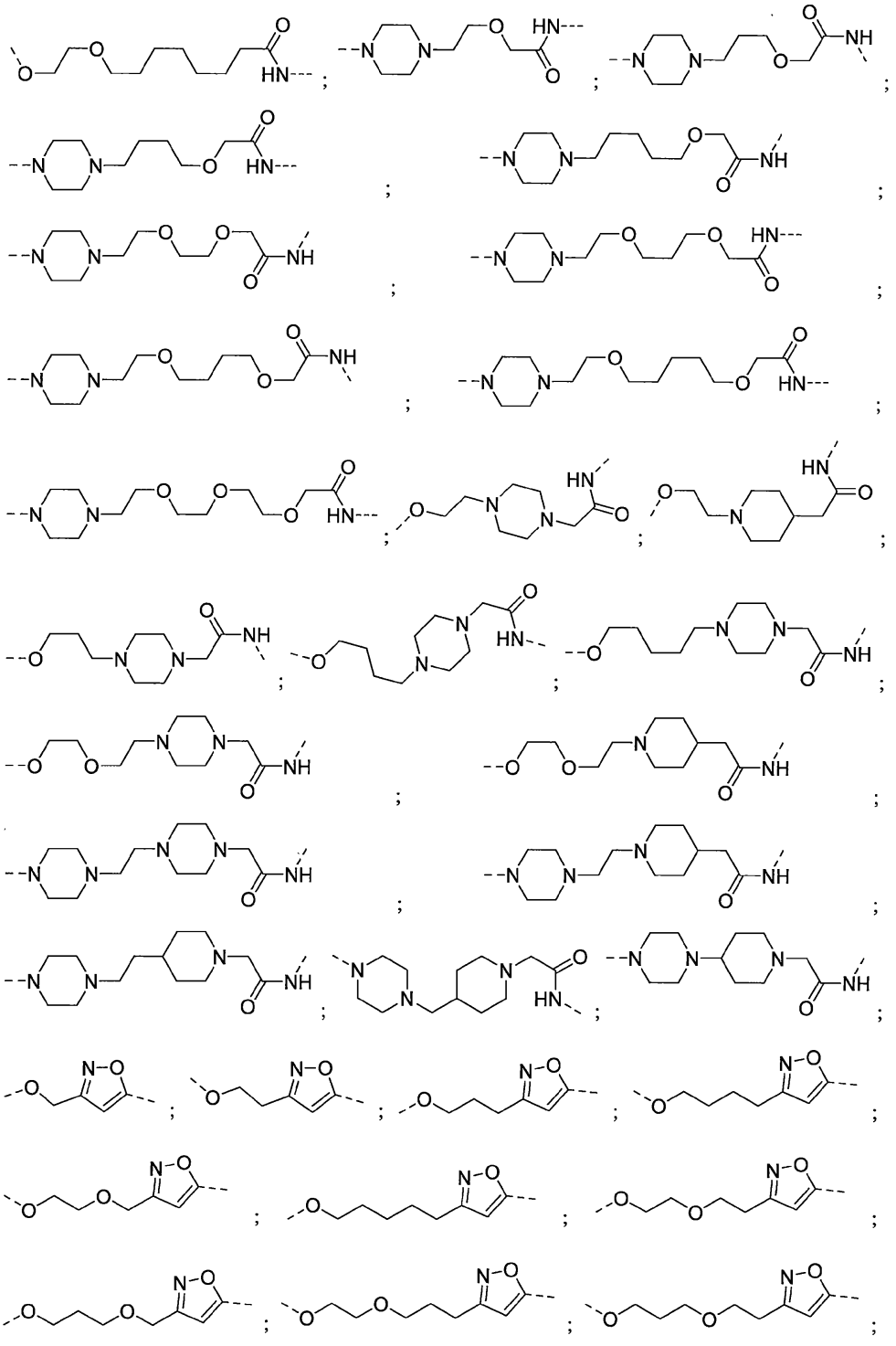
;

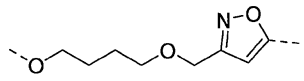
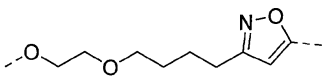
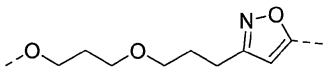
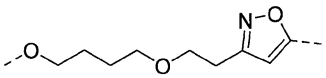
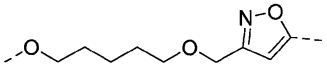
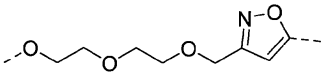
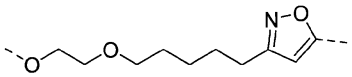
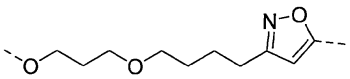
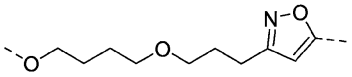
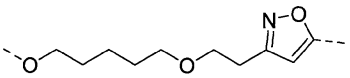
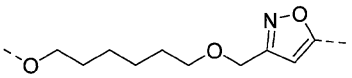
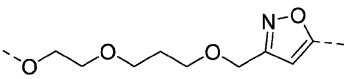
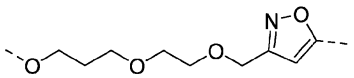
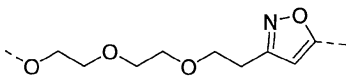
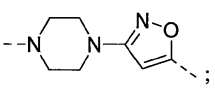
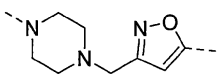
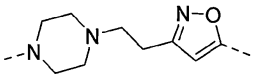
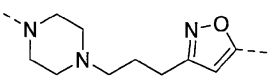
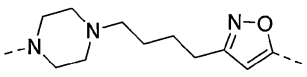
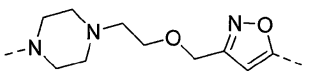
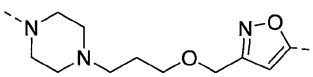
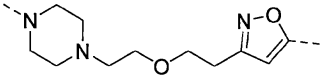
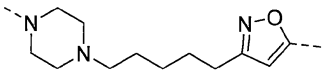
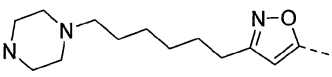
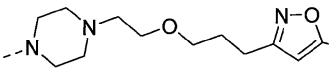
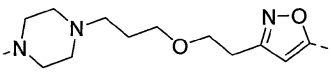
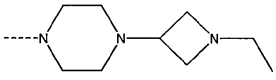
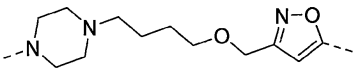
;

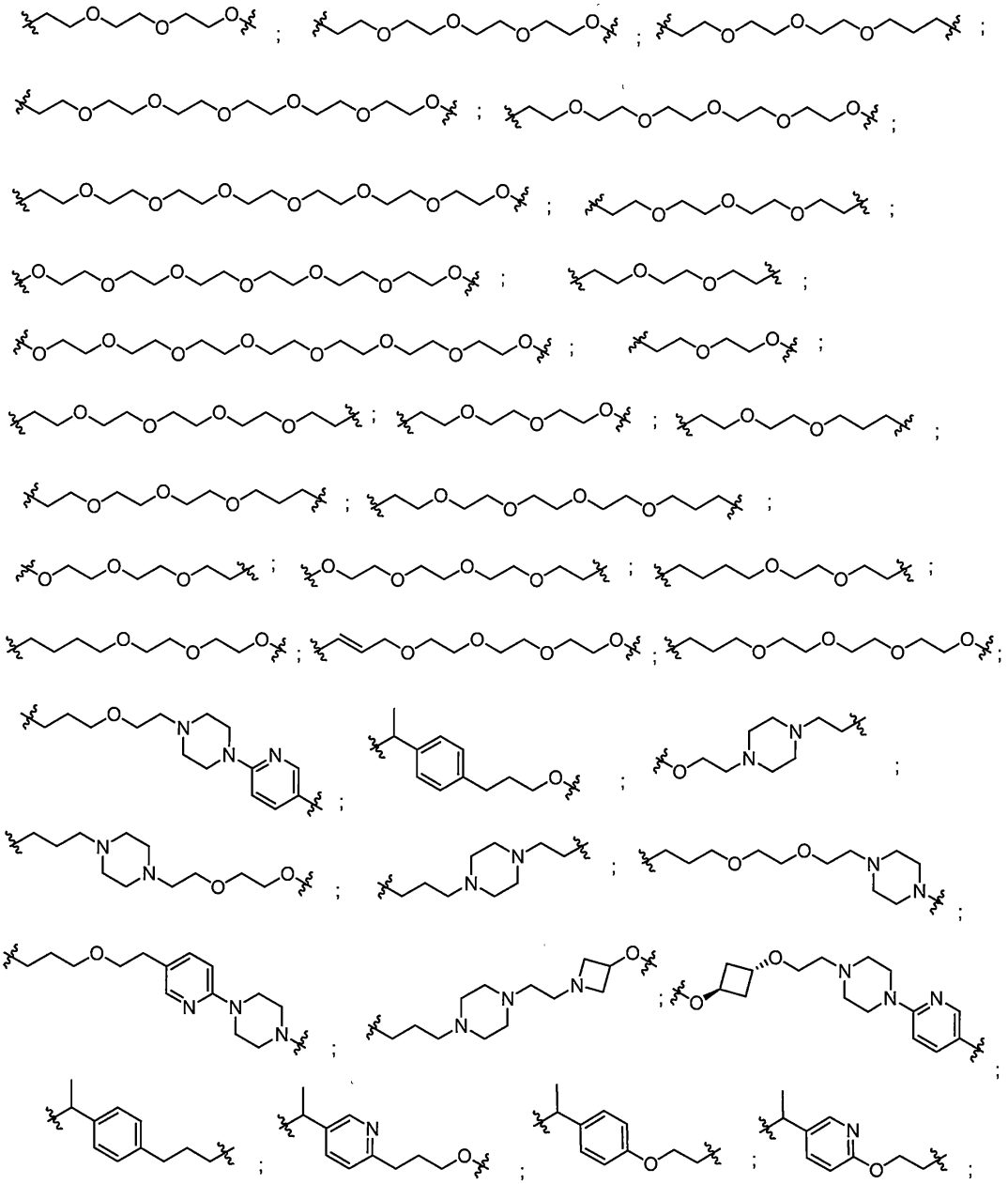

;

;

;

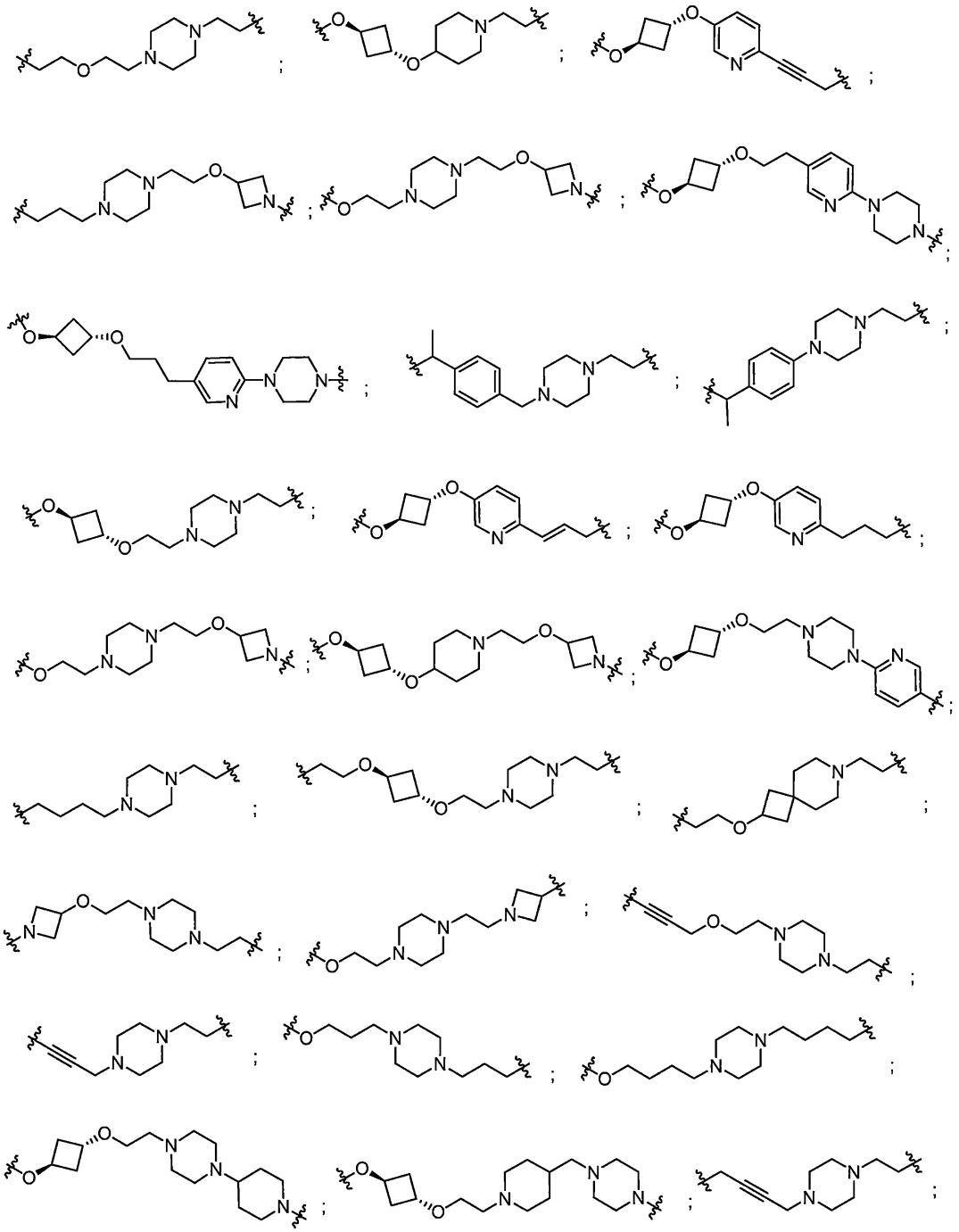


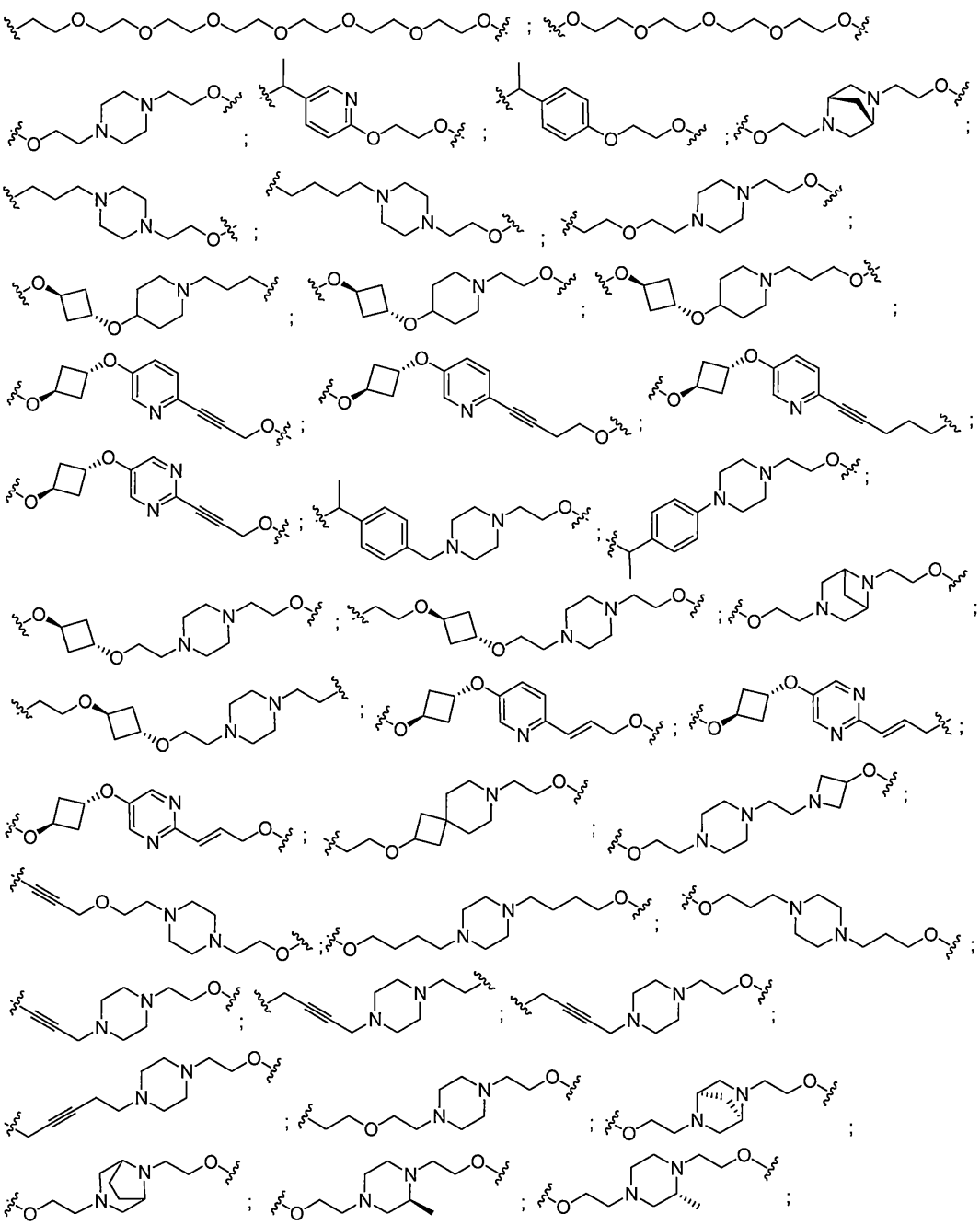


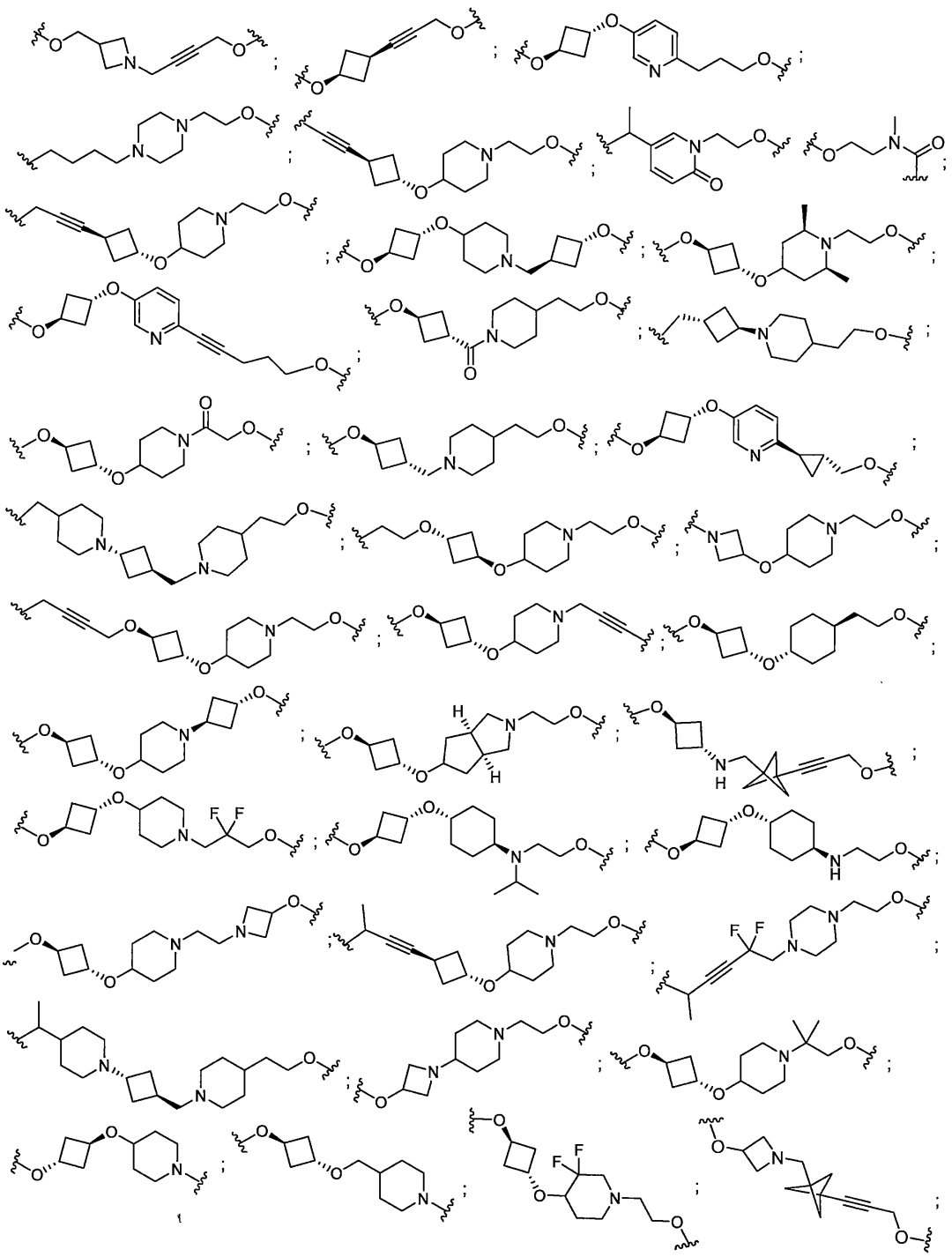


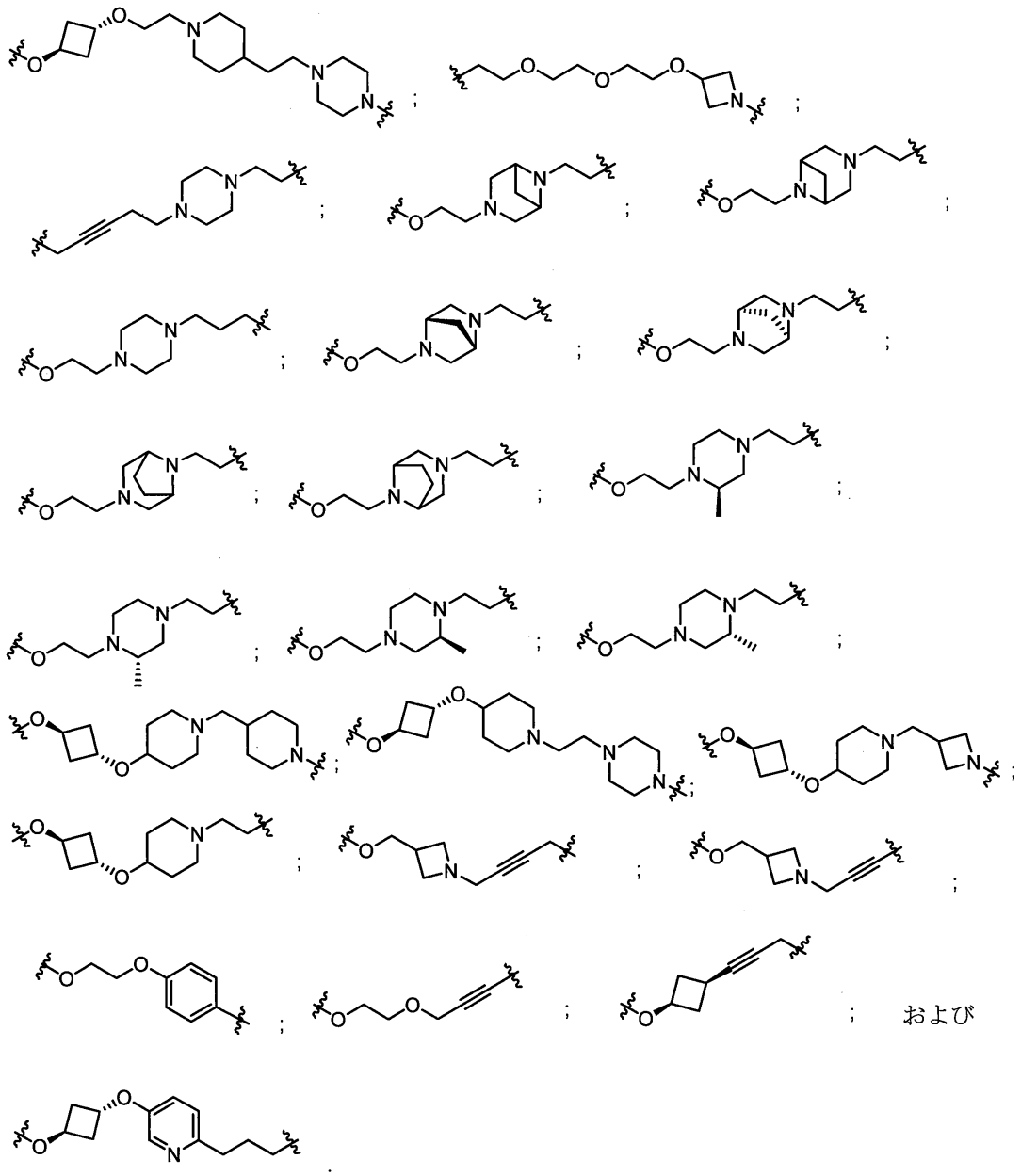

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;











【０１６５】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、リンカー単位またはリンカー（Ｌ）は、以下からなる群から選択される構造によって表される基を含み、

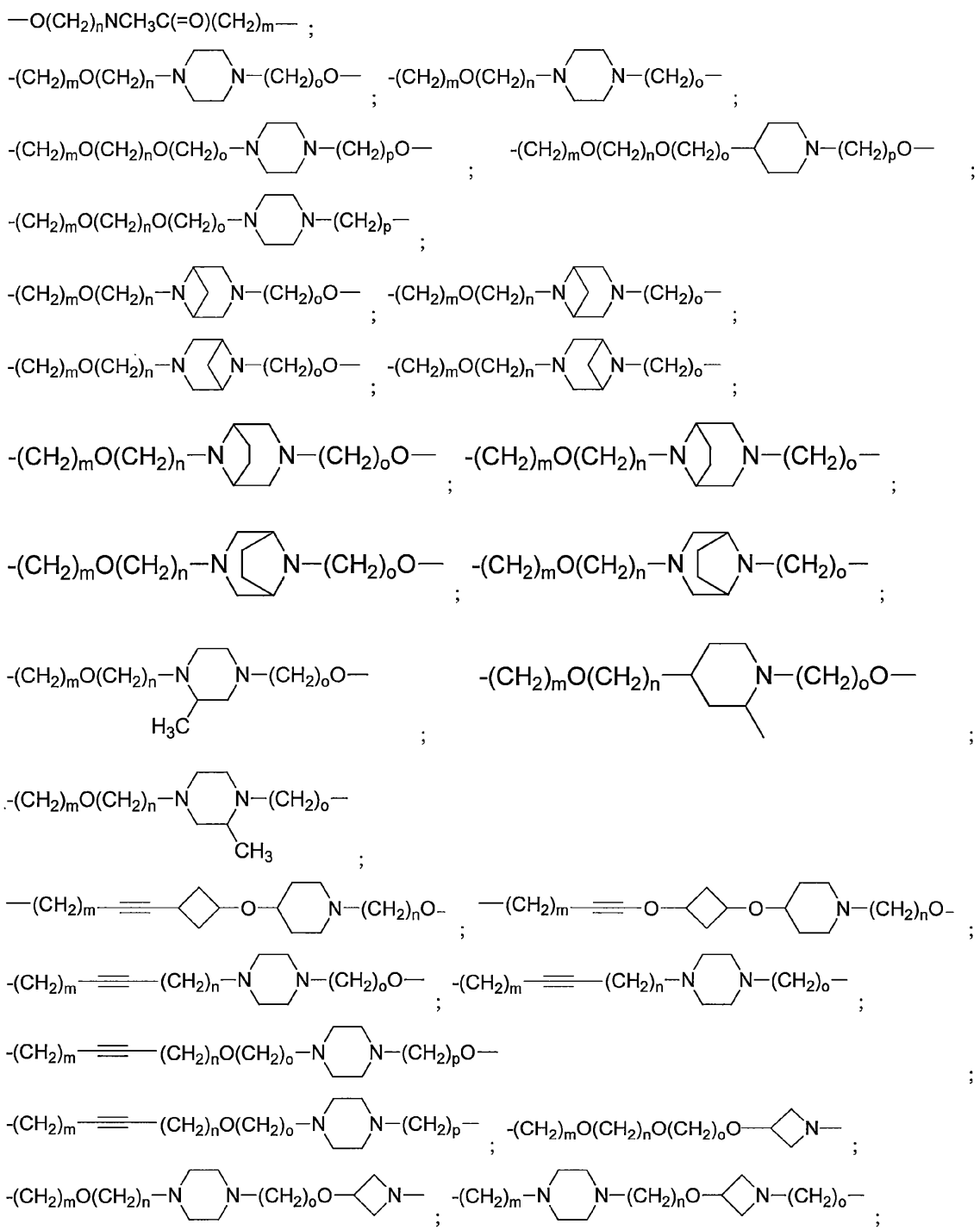
－Ｏ－（ＣＨ２）ｍ－Ｏ（ＣＨ２）ｎ－Ｏ（ＣＨ２）ｏ－Ｏ（ＣＨ２）ｐ－Ｏ（ＣＨ２）ｑ－Ｏ（ＣＨ２）ｒ－Ｏ（ＣＨ２）ｓ－Ｏ（ＣＨ２）ｔ－、

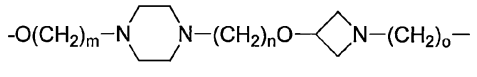
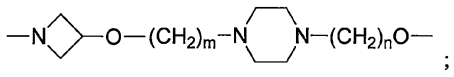
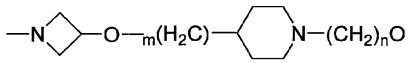
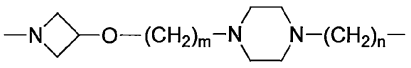
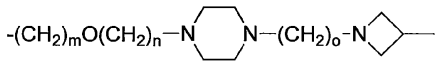
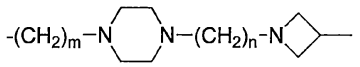
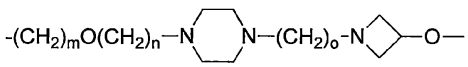
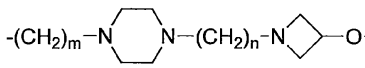
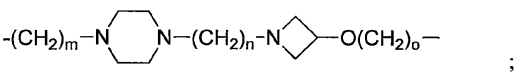
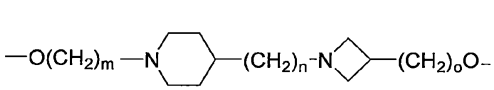
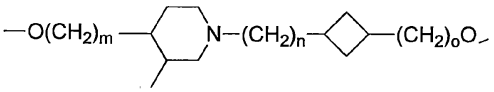
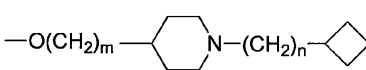
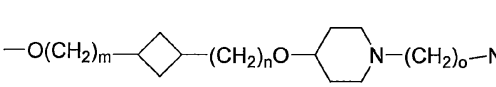
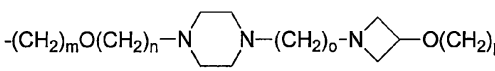
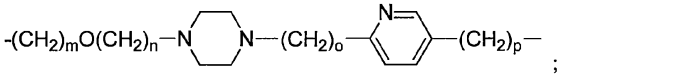
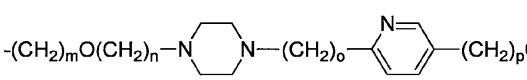
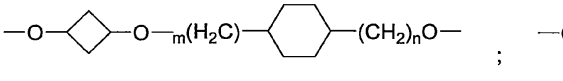
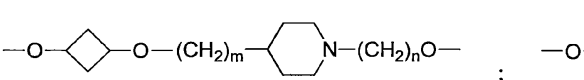
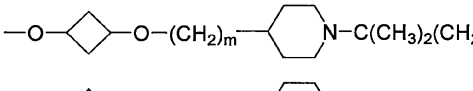
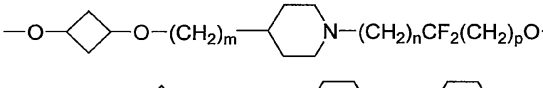
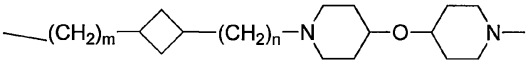
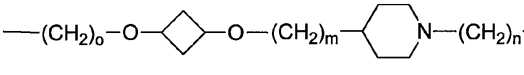
－Ｏ－（ＣＨ２）ｍ－Ｏ（ＣＨ２）ｎ－Ｏ（ＣＨ２）ｏ－Ｏ（ＣＨ２）ｐ－Ｏ（ＣＨ２）ｑ－Ｏ（ＣＨ２）ｒ－Ｏ（ＣＨ２）ｓ－Ｏ－、

－（ＣＨ２）ｍ－Ｏ（ＣＨ２）ｎ－Ｏ（ＣＨ２）ｏ－Ｏ（ＣＨ２）ｐ－Ｏ（ＣＨ２）ｑ－Ｏ（ＣＨ２）ｒ－Ｏ（ＣＨ２）ｓ－Ｏ（ＣＨ２）ｔ－、

－ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ２）ｍ－Ｏ（ＣＨ２）ｎ－Ｏ（ＣＨ２）ｏ－Ｏ（ＣＨ２）ｐ－Ｏ（ＣＨ２）ｑ－Ｏ（ＣＨ２）ｒ－Ｏ（ＣＨ２）ｓ－Ｏ（ＣＨ２）ｔ－、

【化８４】




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

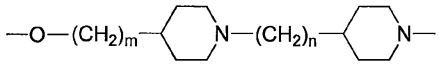
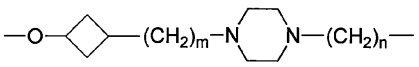
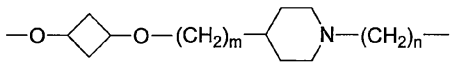
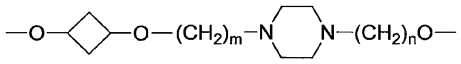
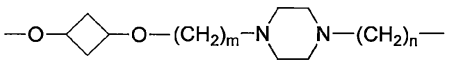
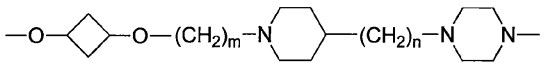
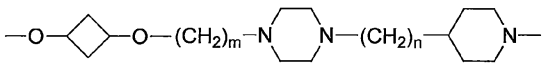
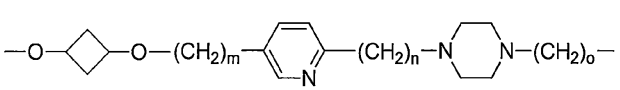
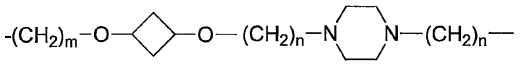
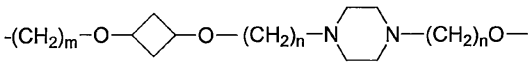
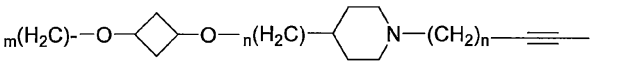
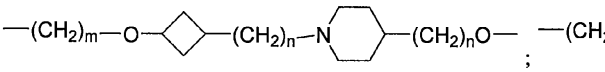
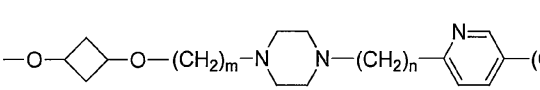
;

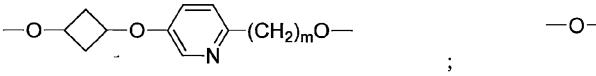
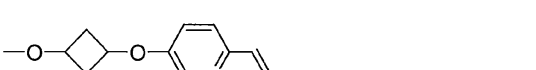
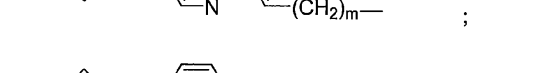
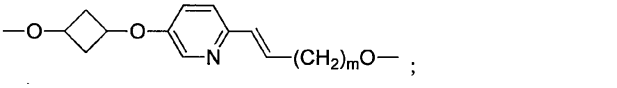
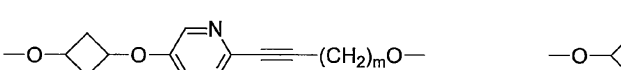
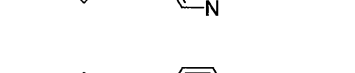
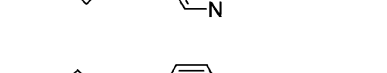
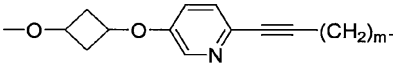
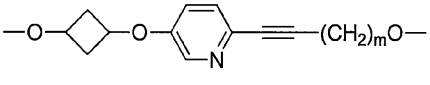
;

;

;

10 20 30 40 50


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

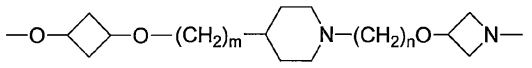
;

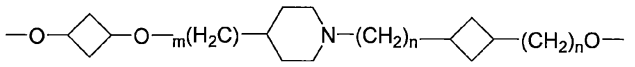
;

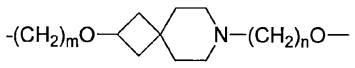
;

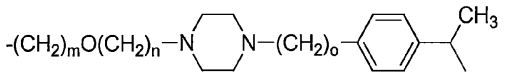
;

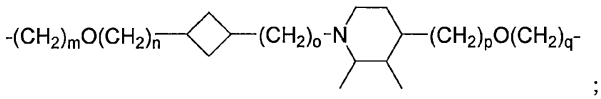
50

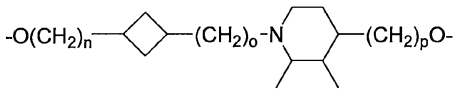

;

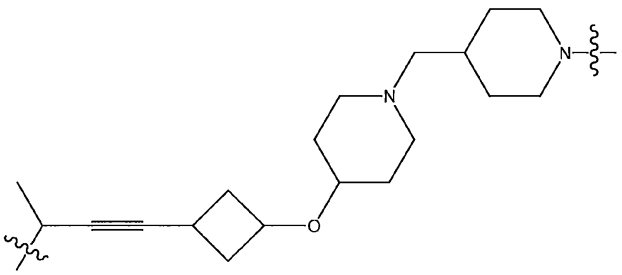

;

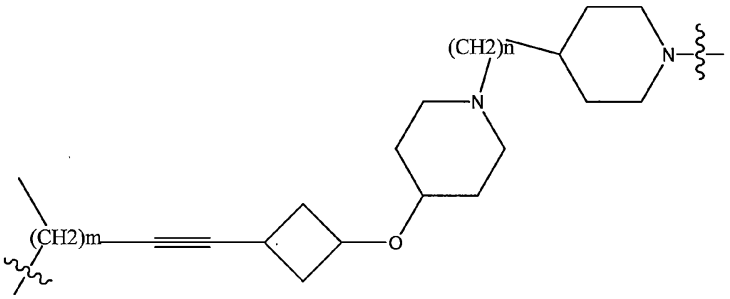

;

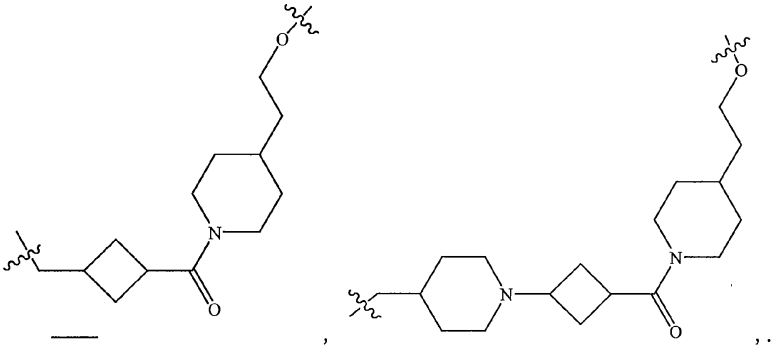

;

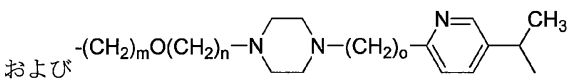

;


;


,


,


,

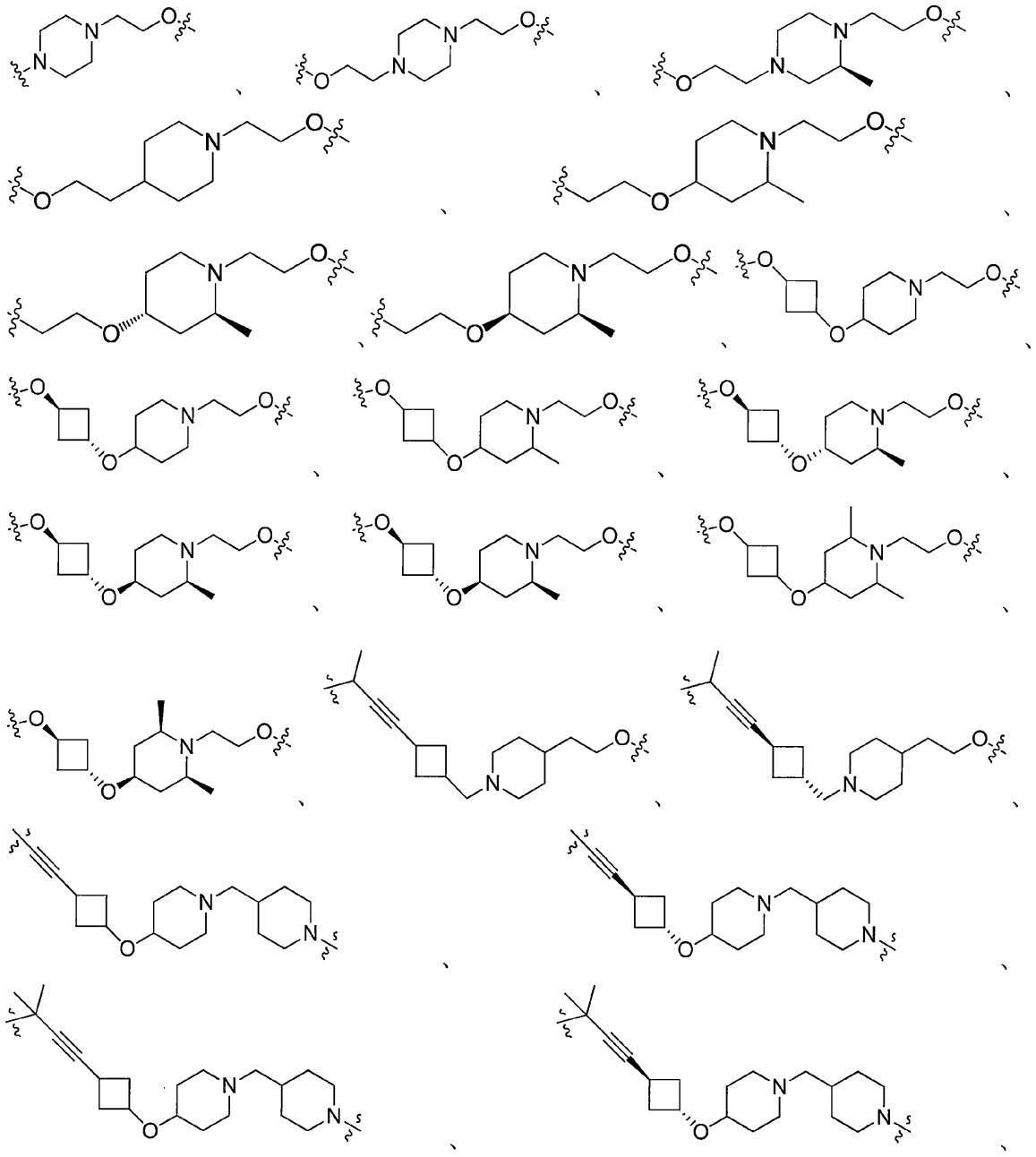


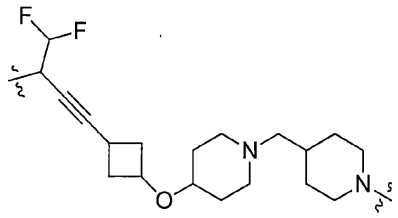
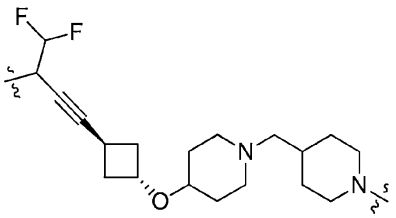
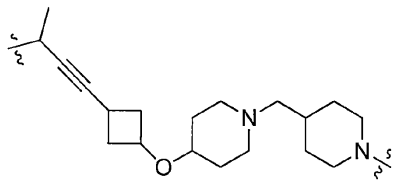
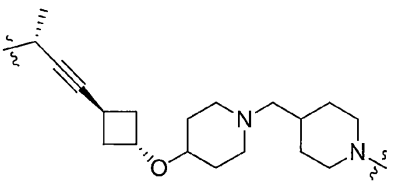
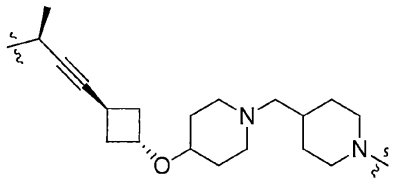
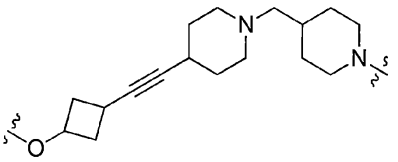
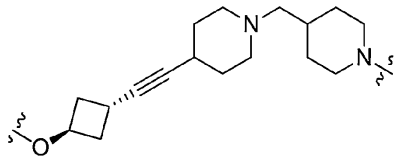
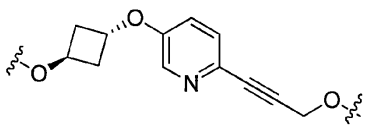
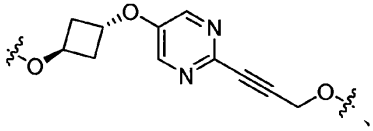
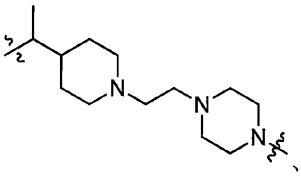
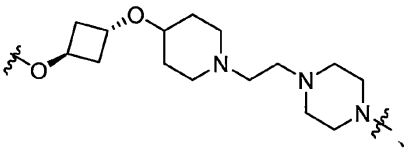
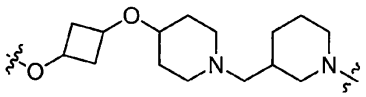
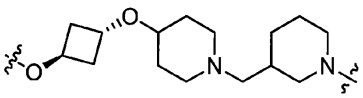
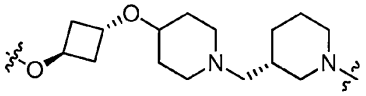
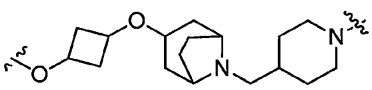
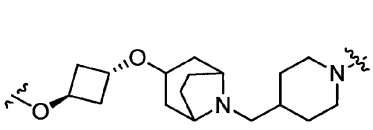
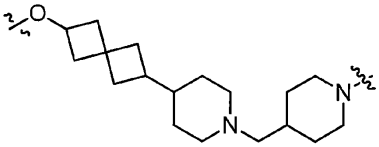
式中、ｍ、ｎ、ｏ、ｐ、ｑ、ｒ、ｓ、およびｔは、各々独立して、整数０、１、２、３および４から選択される。

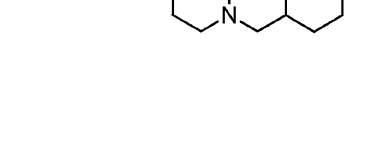
【０１６６】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（Ｌ）は、以下からなる群から選択される：

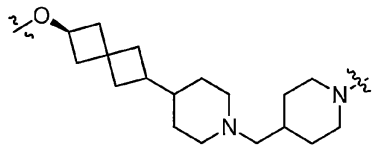
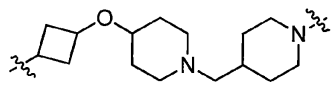
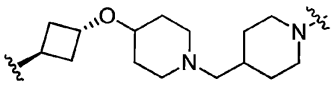
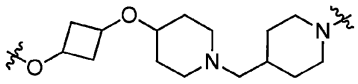
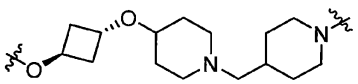
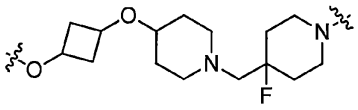
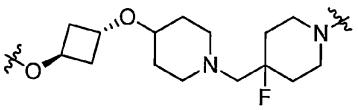
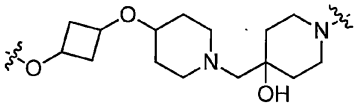
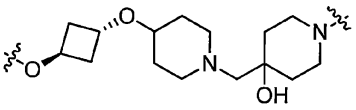
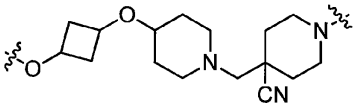
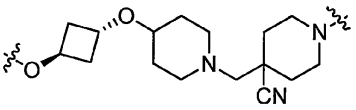
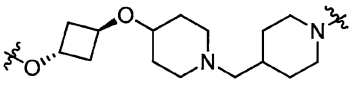
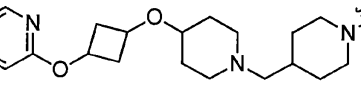
【化８５】

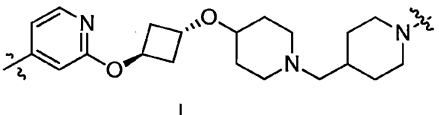
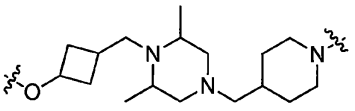
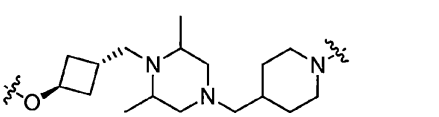
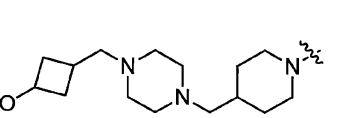
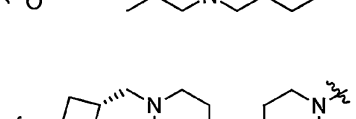
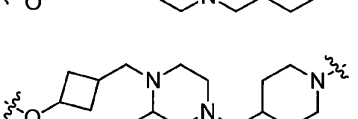
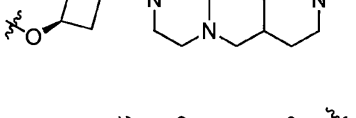
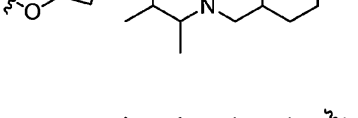
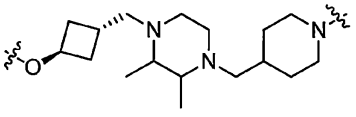
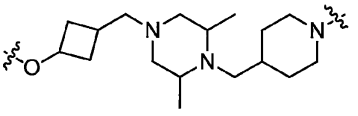
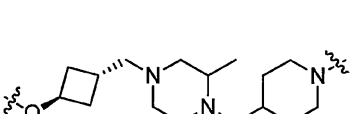
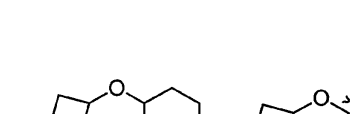
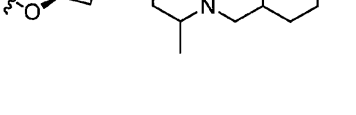
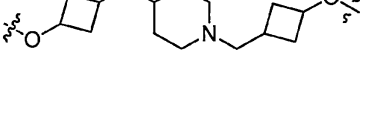


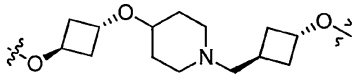
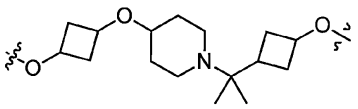
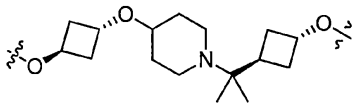
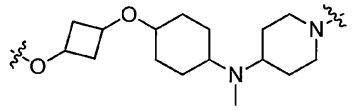
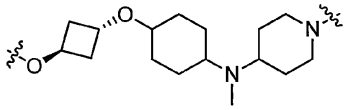
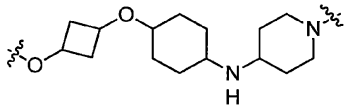
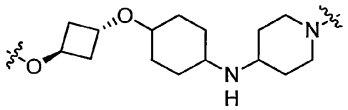
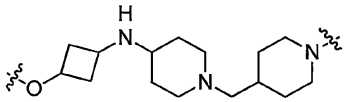
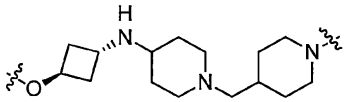
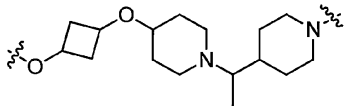
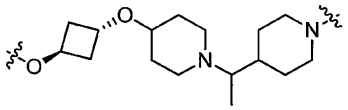
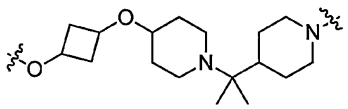
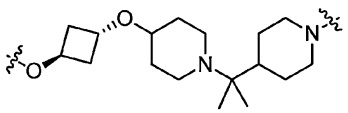
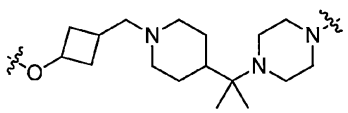
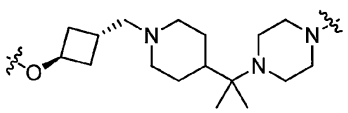
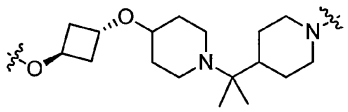
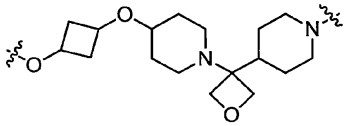
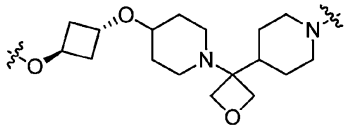
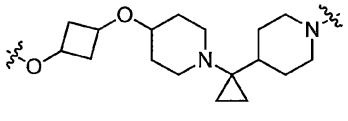
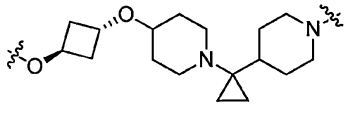




















50


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

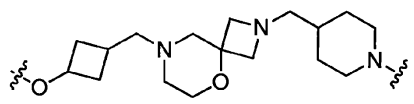
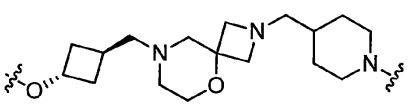
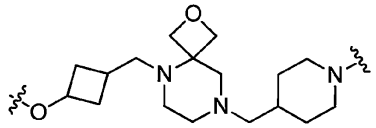
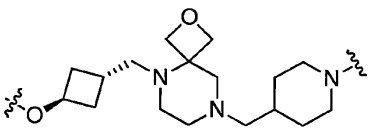
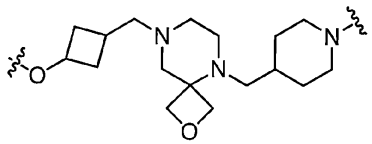
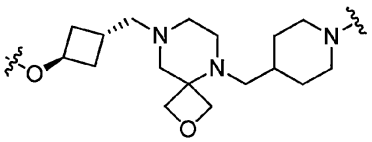
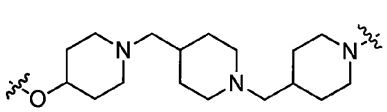
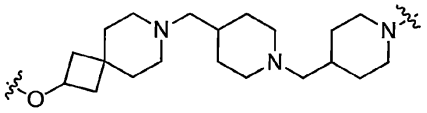
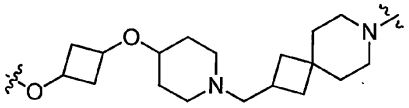
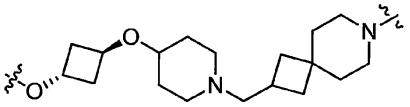
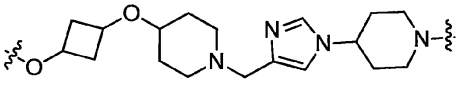
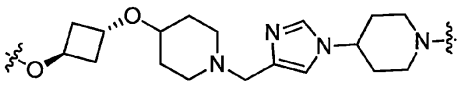
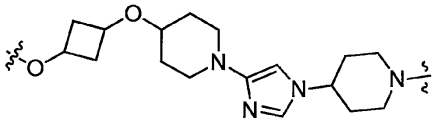
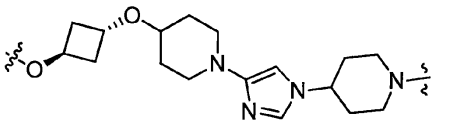
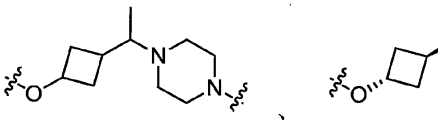
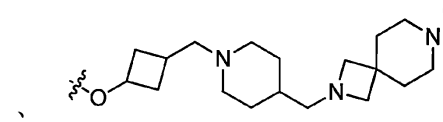
、

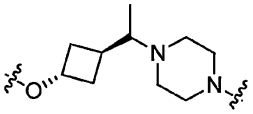
、

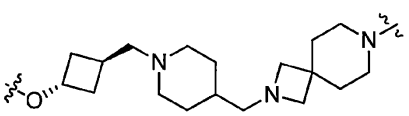
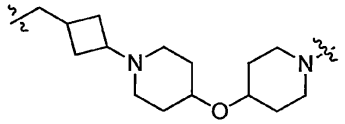
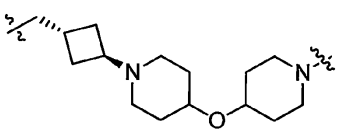
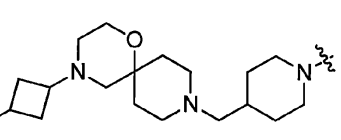
、

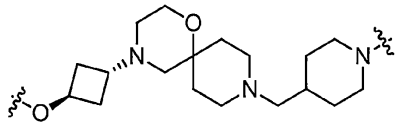
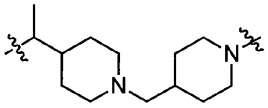
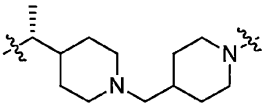
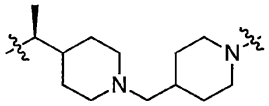
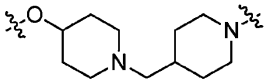
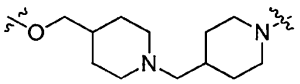
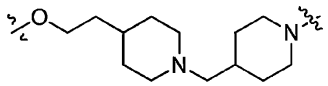
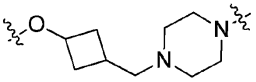
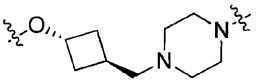
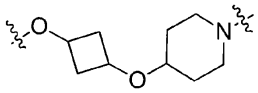
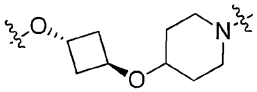
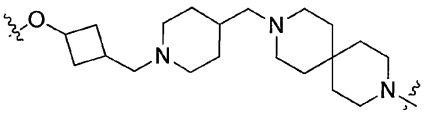
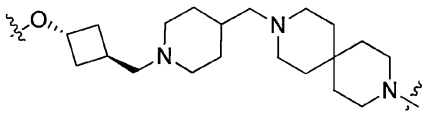
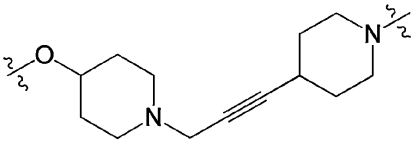
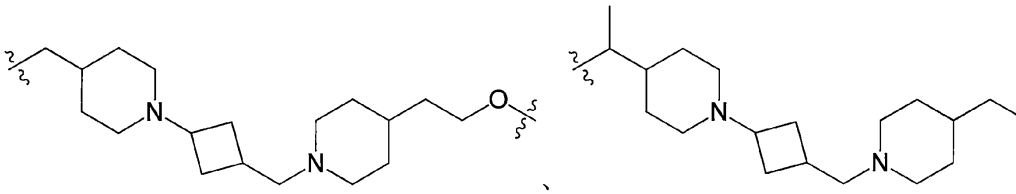
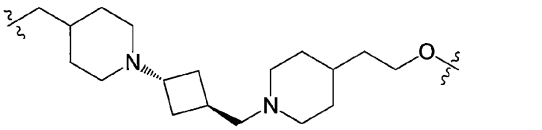
、

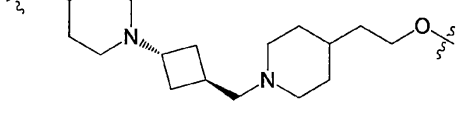
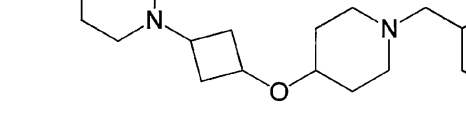
、



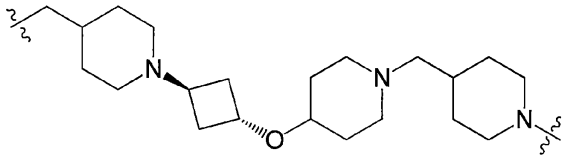





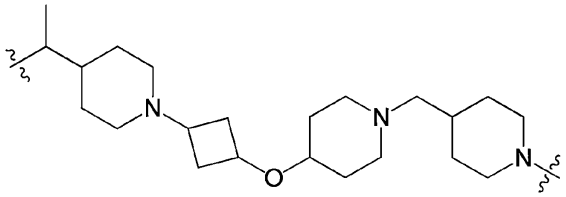

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

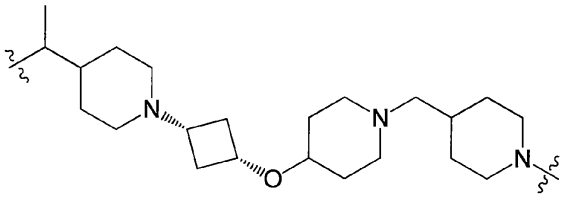
、

、

、

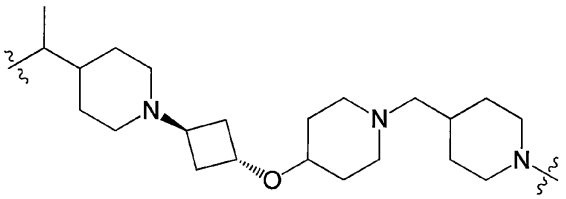
、

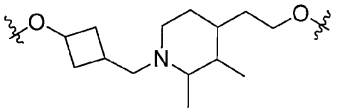
10 20 30 40 50

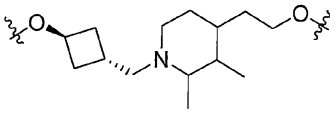


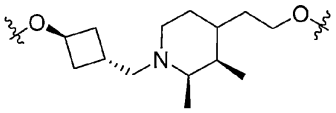


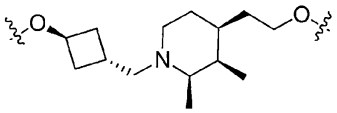


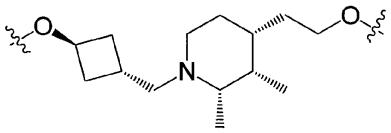


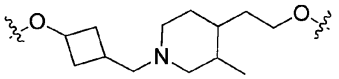


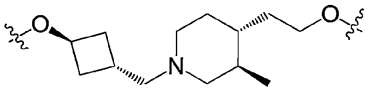


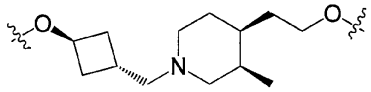


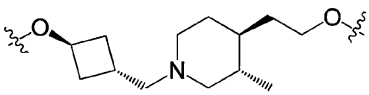


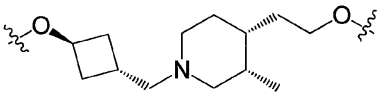


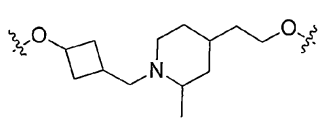
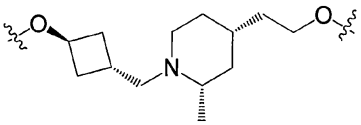
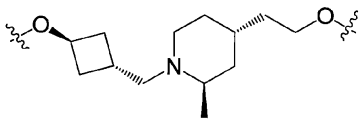
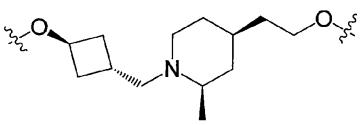
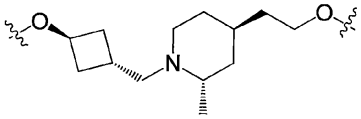
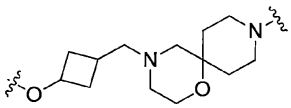
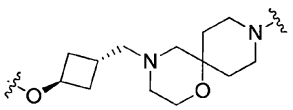
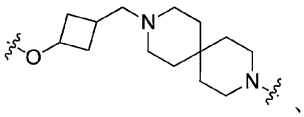
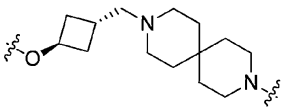
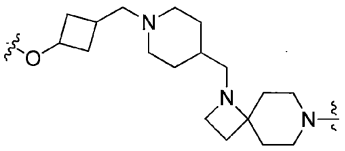
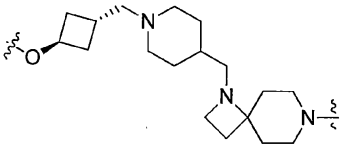
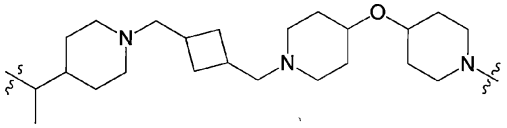
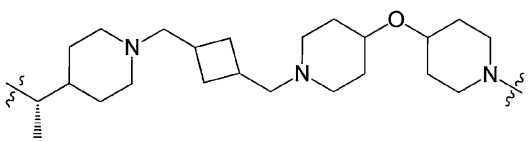
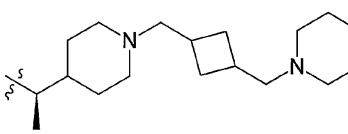
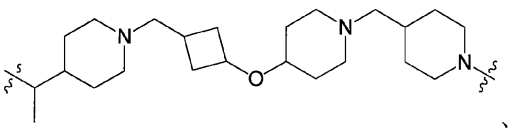
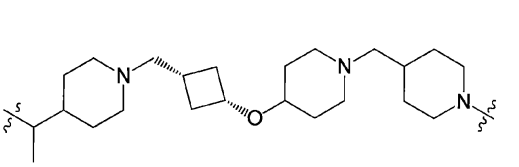


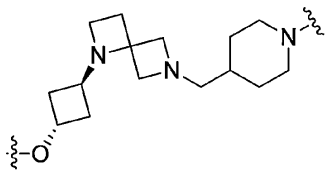
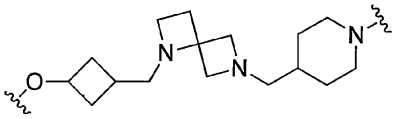
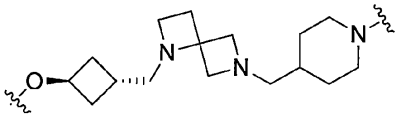
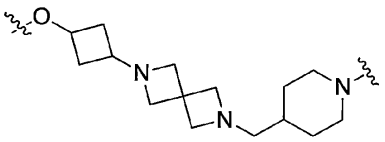
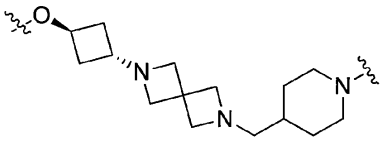
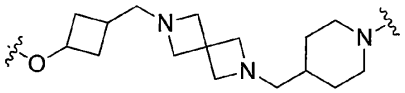
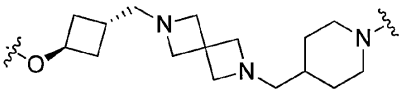
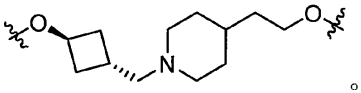








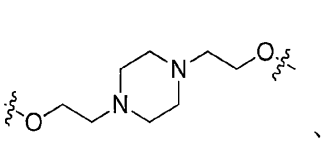
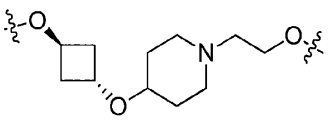
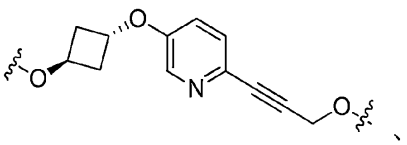
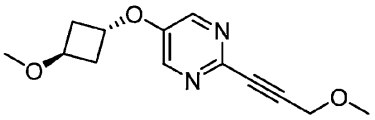
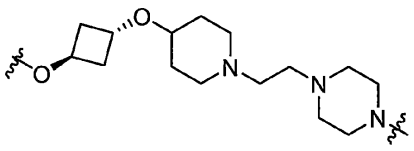
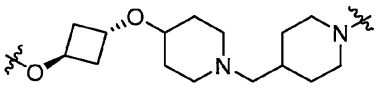
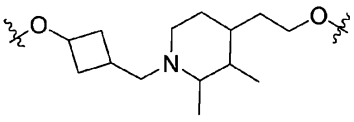
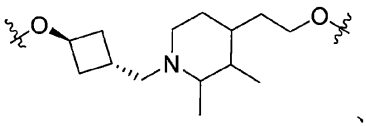
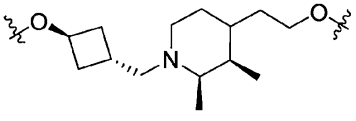
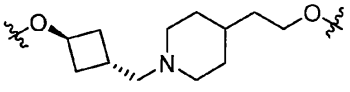


















、

、

、

、

、

、

、および

。

【０１６７】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、リンカー（Ｌ）は、以下からなる群から選択される：

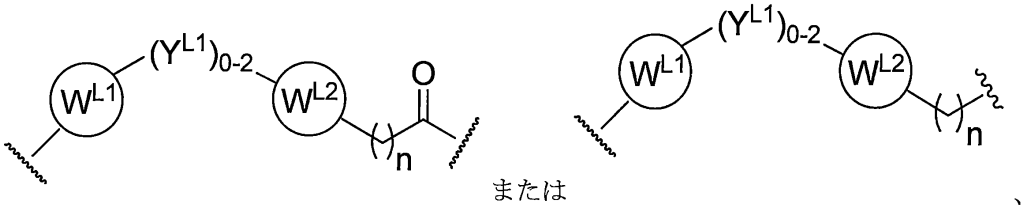
【化８６】


、

、

、

、

、

、

、

、

、および


【０１６８】

追加的実施形態において、リンカー（Ｌ）は、限定されないが以下に示される構造から選択される構造を含み、ここで破線はＰＴＭ部分またはＵＬＭ部分への結合点を示す：

【化８７】



式中、

ＷＬ１およびＷＬ２は、各々独立して、存在しないか、任意にＲＱで置換された０～４個のヘテロ原子を有する４～８員であり、各ＲＱは、独立して、Ｈ、ハロ、ＯＨ、ＣＮ、ＣＦ３、任意に置換された直鎖もしくは分枝鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル、任意に置換された直鎖もしくは分枝鎖Ｃ１－Ｃ６アルコキシであるか、または２個のＲＱ基は、それらが結合している原子と一緒になって、０～４個のヘテロ原子を含有する４～８員環系を形成し、

ＹＬ１は、各々独立して、結合、（直鎖、分岐鎖、任意に置換された）かつ任意に１個以上のＣ原子がＯで置き換えられたＣ１－Ｃ６アルキル（されている）、または（直鎖、分岐鎖、任意に置換された）Ｃ１－Ｃ６アルコキシであり、

ｎは、０～１０であり、

【化８８】

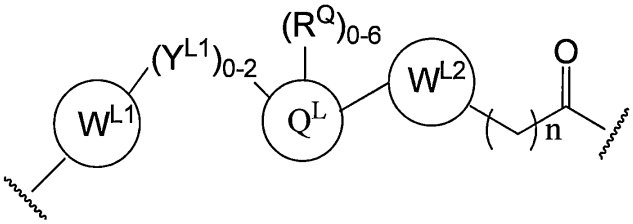


は、ＰＴＭ部分またはＵＬＭ部分への結合点を示す。

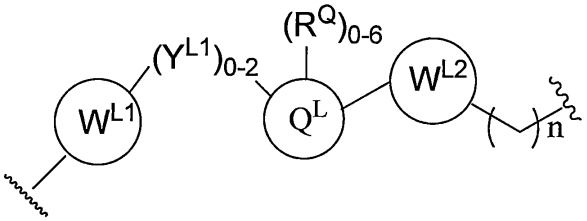
【０１６９】

追加的実施形態において、リンカー（Ｌ）は、限定されないが以下に示される構造から選択される構造を含み、ここで破線はＰＴＭ部分またはＵＬＭ部分への結合点を示す：

【化８９】



もしくは



式中、

ＷＬ１およびＷＬ２は、各々独立して、存在しないか、アリール、ヘテロアリール、環式、ヘテロシクリル、任意に１個以上のＣ原子がＯもしくはＮで置き換えられたＣ１－６アルキル、任意に１個以上のＣ原子がＯで置き換えられたＣ１－６アルケニル、任意に１個以上のＣ原子がＯで置き換えられたＣ１－６アルキニル、二環式、ビアリール、ビヘテ

ロアリール、またはビヘテロシクリルであり、各々が、ＲＱで任意に置換され、各ＲＱは、独立して、Ｈ、ハロ、ＯＨ、ＣＮ、ＣＦ３、ヒドロキシル、ニトロ、Ｃ≡ＣＨ、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、任意に置換された直鎖または分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルキル、任意に置換された直鎖または分岐鎖Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、任意に置換されたＯＣ１－３アルキル（例えば、１個以上のＦで任意に置換されている）、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＲＹ１ＲＹ２、ＣＮであるか、または２つのＲＱ基が、それらが結合している原子と一緒になって、０～４個のヘテロ原子を含有する４～８員環系を形成し、

ＹＬ１は、各々独立して、結合、ＮＲＹＬ１、Ｏ、Ｓ、ＮＲＹＬ２、ＣＲＹＬ１ＲＹＬ２、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、（直鎖、分岐鎖、任意に置換された）かつ任意に１個以上のＣ原子がＯで置き換えられたＣ１－Ｃ６アルキル、または（直鎖、分岐鎖、任意に置換された）Ｃ１－Ｃ６アルコキシであり、

ＱＬは、任意に架橋され、任意に０～６個のＲＱで置換された、０～４個のヘテロ原子を有する３～６員の脂環式または芳香環であり、各ＲＱは、独立して、Ｈ、任意に１つ以上のハロもしくはＣ１－６アルコキシルで置換された、直鎖もしくは分岐鎖Ｃ１－６アルキルであるか、または２個のＲＱ基は、それらが結合している原子と一緒になって、０～２個のヘテロ原子を含有する３～８員環系を形成し、

ＲＹＬ１、ＲＹＬ２は、各々独立して、Ｈ、ＯＨ、（直鎖、分岐鎖、任意に１つ以上のハロ、Ｃ１－６アルコキシルで置換された）Ｃ１－６アルキルであるか、またはＲ１、Ｒ２は、それらが結合している原子と一緒になって、０～２個のヘテロ原子を含有する３～８員環系を形成し、

ｎは、０～１０であり、

【化９０】



は、ＰＴＭ部分またはＵＬＭ部分への結合点を示す。

【０１７０】

追加的実施形態では、リンカー基は、約１～約１００個のエチレングリコール単位、約１～約５０個のエチレングリコール単位、約１～約２５個のエチレングリコール単位、約１～１０個のエチレングリコール単位、１～約８個のエチレングリコール単位、および１～６個のエチレングリコール単位、約２～４個のエチレングリコール単位を有する任意に置換された（ポリ）エチレングリコールであるか、または任意に置換されたＯ、Ｎ、Ｓ、ＰまたはＳｉ原子が散在する任意に置換されたアルキル基である。ある特定の実施形態では、リンカーは、アリール、フェニル、ベンジル、アルキル、アルキレン、またはヘテロシクリル基で置換されている。特定の実施形態では、リンカーは非対称または対称であってもよい。

【０１７１】

本明細書に記載の化合物の実施形態のいずれかにおいて、リンカー基は、本明細書に記載される任意の適切な部分であってもよい。１つの実施形態では、リンカーは、約１～約１２エチレングリコール単位、１～約１０エチレングリコール単位、約２～６エチレングリコール単位、約２～５エチレングリコール単位、約２～４エチレングリコール単位のサイズ範囲の置換または非置換のポリエチレングリコール基である。

【０１７２】

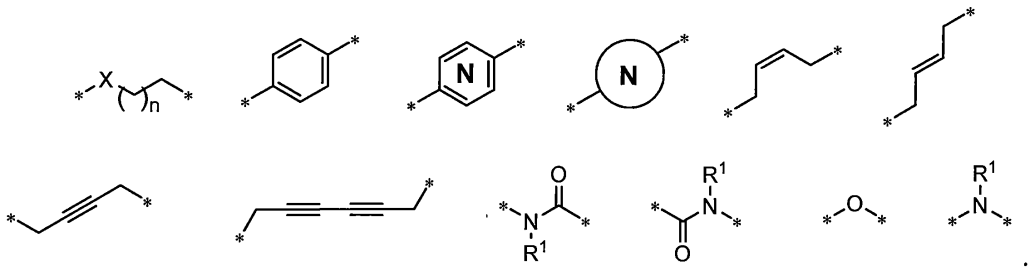
別の実施形態では、本開示は、上記のようなＰＴＭ基を含む化合物を対象とし、ＰＴＭ基は、ユビキチンリガーゼによってユビキチン化され、かつＵＬＭ基に直接またはリンカー部分Ｌを介して化学結合された、標的タンパク質またはポリペプチド（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２、ＢＲＡＨＭＡ、またはＢＲＭ）に結合するか、あるいはＰＴＭが、代替的に、これもまたユビキチンリガーゼ結合部分であるＵＬＭ’基であり、ＵＬＭ’基は、上記のようなＵＬＭ基と同じであっても異なっていてもよく、Ｌは、上記のようなリンカー部分で

あり、リンカー部分は存在しても存在しなくてもよく、かつＵＬＭをＰＴＭ、またはその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、もしくは多形に化学（共有）結合する。

【０１７３】

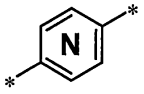
特定の実施形態では、リンカー基Ｌは、以下からなる群から独立して選択される１つ以上の共有結合された構造単位を含む基である：

【化９１】



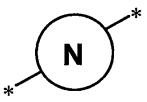
Ｘは、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、およびＳＯ２からなる群から選択され、ｎは、１～５の整数であり、ＲＬ１は、水素またはアルキルであり、

【化９２】



は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、もしくはシアノから選択される１～３個の置換基で任意に置換された、単環式もしくは二環式アリールまたはヘテロアリールであり、

【化９３】



は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、もしくはシアノから選択される１～３個の置換基で任意に置換された、単環式もしくは二環式シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フェニル環断片は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、およびシアノからなる群から選択される１、２、または３個の置換基で任意に置換され得る。ある実施形態では、リンカー基Ｌは、上述のとおり最大で１０個の共有結合された構造単位を含む。

【０１７４】

ＵＬＭ基とＰＴＭ基は、リンカーの化学的性質に対し適切であり、安定的な任意の基を介してリンカー基に共有結合されてもよく、本開示の好ましい態様においては、リンカーは独立してＵＬＭ基とＰＴＭ基に、好ましくはアミド、エステル、チオエステル、ケト基、カルバミン酸塩（ウレタン）、炭素またはエーテルを介して共有結合され、それら各基は、ＵＬＭ基とＰＴＭ基上のいずれかに挿入され、ユビキチンリガーゼに対するＵＬＭ基の最大結合と、分解される標的タンパク質に対するＰＴＭ基の最大結合を提供し得る。（ＰＴＭ基がＵＬＭ基である特定の態様では、分解される標的タンパク質は、ユビキチンリ

ガーゼそれ自体でもあり得ることに留意されたい）。ある特定の態様では、リンカーは、ＵＬＭおよび／またはＰＴＭ基上の、任意に置換されたアルキル、アルキレン、アルケニル、もしくはアルキニル基、アリール基、またはヘテロシクリル基に結合され得る。

【０１７５】

例示的なＰＴＭ

本開示の任意の態様または実施形態では、ＰＴＭ基は、標的タンパク質、例えば、スイッチ／スクロース非発酵性（ＳＷＩ／ＳＮＦ）関連、マトリックス関連、アクチン依存性調節因子のクロマチン、サブファミリーＡ、メンバー２（ＳＭＡＲＣＡ２）またはＢＲＭに結合する、部分である。したがって、本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ＰＴＭ基は、ＳＭＡＲＣＡ２またはＢＲＭタンパク質に特異的に結合する（標的タンパク質ＳＭＡＲＣＡ２、ＢＲＡＨＭＡまたはＢＲＭに結合する）任意の部分である。

【０１７６】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、標的タンパク質、例えば、Ｂｒｍに結合する手段を含む。したがって、ある特定の態様では、本開示は、Ｂｒｍに結合するための手段、およびＶＨＬに結合するための手段、ならびにＢｒｍに結合するための手段をＶＨＬに結合するための手段に化学的に結合するための手段を有する二官能性化合物を提供する。

【０１７７】

以下に記載される組成物は、一連の低分子標的タンパク質結合部分のいくつかを例示する。また、このような小分子標的タンパク質結合部分には、これらの組成物の薬学的に許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物、および多形、ならびにＳＭＡＲＣＡ２を標的化し得る他の小分子も含まれる。これらの結合部分は、ユビキチンリガーゼに近接してユビキチン化および分解を行う目的で、標的タンパク質（そこにタンパク質標的部分が結合される）を提示するために、好ましくはリンカーを通してユビキチンリガーゼ結合部分に結合される。タンパク質標的部分またはＰＴＭ基に結合し、かつユビキチンリガーゼに作用するか、またはユビキチンリガーゼによって分解することができる、任意のタンパク質（例えば、ＳＭＡＲＣＡ２、ＢＲＡＨＭＡ、またはＢＲＭ）は、本開示に従う標的タンパク質である。

【０１７８】

本開示を使用して、タンパク質が調節不全（例えば、ＳＭＡＲＣＡ４欠損／変異）であり、かつ患者がＳＭＡＲＣＡ２、ＢＲＡＨＭＡ、またはＢＲＭなどのタンパク質の分解および／または阻害から利益を得るであろう任意の疾患状態および／または状態を含む、多数の疾患状態および／または病態を治療し得る。

【０１７９】

追加の態様において本明細書は、本明細書に記載の化合物またはその塩型の有効量、および薬学的に許容可能な担体、添加剤または賦形剤、および任意で追加の生物活性剤を含む治療用組成物を提供する。治療用組成物は、患者または対象、例えばヒトなどの動物においてタンパク質の分解を調節し、当該分解されたタンパク質を介して調節される病状もしくは状態の治療または改善に使用することができる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される治療組成物を使用して、肺がんまたは非小細胞肺がんを含む、疾患、例えば、ＳＷＩ／ＳＮＦ関連がん、ＳＭＡＲＣＡ４変異関連がん、ＳＭＡＲＣＡ４欠損がん、または通常のＳＭＡＲＣＡ４発現と比べてＳＭＡＲＣＡ４の発現が減少した（例えば、野生型ＳＭＡＲＣＡ４を有する同様の位置にある非がん性細胞における非変異ＳＭＡＲＣＡ４またはＳＭＡＲＣＡ４の発現と比べて発現が減少した）がんのうちの少なくとも１つなどのがんの治療または改善のために、目的のタンパク質の分解をもたらし得る。本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、がんは、ＳＷＩ／ＳＮＦ関連がん、ＳＭＡＲＣＡ４変異を有するがん、ＳＭＡＲＣＡ４欠損を有するがん、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも１つであり、肺がんまたは非小細胞肺がんであり得る。

【０１８０】

ある特定の追加の実施形態では、本明細書に記載される治療組成物を使用して、疾患、

例えば、ＳＷＩ／ＳＮＦ関連がん、ＳＭＡＲＣＡ２関連がん、またはＳＭＡＲＣＡ２の正常発現もしくは過剰発現を有するがんのうちの少なくとも１つなどのがんの治療または改善のために、目的のタンパク質の分解をもたらし得る。

【０１８１】

別の態様では、本開示は、タンパク質またはポリペプチドを分解することにより、その必要のある対象の病態を治療する方法、または疾患もしくは状態の症状を改善する方法に関するものであり、ここで当該タンパク質またはポリペプチドを介して病態または状態は調節されており、当該方法は、該患者または対象に、上述の少なくとも１つの化合物の有効量、例えば治療有効量を、任意で薬学的に許容可能な担体、添加剤または賦形剤、および任意で追加の生物活性剤と併用して投与することを含み、ここで当該組成物は、当該対象の疾患もしくは障害もしくはその症状の治療または改善に有効である。本開示方法を使用して、本明細書に記載される少なくとも１つの化合物の有効量を投与することにより、がんを含む多くの症状または状態が治療され得る。病態または状態は、微生物体、または例えばウイルス、細菌、真菌、原虫もしくはその他の微生物などの他の外来性主体により引き起こされる疾患であってもよく、または病態および／もしくは状態が生じるタンパク質の過剰発現により引き起こされる病態であってもよい。

【０１８２】

別の態様において本明細書は、本開示による化合物を使用して生物的システムにおいて対象タンパク質の分解効果を特定する方法を提供する。

【０１８３】

「標的タンパク質」という用語は、以下の本明細書において、本開示化合物が結合し、ユビキチンリガーゼにより分解される標的であるタンパク質またはポリペプチドを記述するために使用される。かかる低分子標的タンパク質結合部分には、これらの組成物の薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体、溶媒和物、および多形体、ならびに対象のタンパク質を標的としうる他の低分子も含まれる。これらの結合部分は、少なくとも１つのリンカー基Ｌを介して、少なくとも１つのＵＬＭ基（例えば、ＶＬＭ）に結合される。

【０１８４】

このタンパク質標的は、当該タンパク質に結合する化合物部分を特定するスクリーニングにおいて使用されてもよく、そして本開示化合物内に当該部分を組み込むことによって、治療の最終結果に対する、当該タンパク質の活性レベルを変化させることができる。

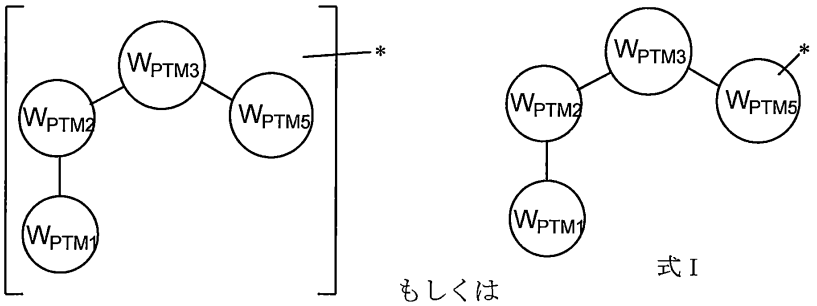
【０１８５】

「タンパク質標的部分」またはＰＴＭという用語は、標的タンパク質、またはＳＭＡＲＣＡ２もしくはＢＲＭなどの他の目的のタンパク質もしくはポリペプチドに結合し、ユビキチンリガーゼによるタンパク質またはポリペプチドの分解が生じ得るように、そのタンパク質またはポリペプチドをユビキチンリガーゼに近接して配置／提示する、小分子を説明するために使用される。以下に記載される組成物は、低分子標的タンパク質の構成因子のうちのいくつかを例示する。

【０１８６】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＴＭは、以下によって表される化学構造を有し、

【化９４】



式Ｉ

式中、

ＷＰＴＭ１は、任意に置換された５～６員アリールまたはヘテロアリール環（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、ホスフェート、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、またはそれらの組み合わせから選択される０、１、２、または３個の置換基で置換された５～６員アリールまたはヘテロアリール）であり、

ＷＰＴＭ２は、任意に置換された５～６員アリールまたはヘテロアリール環（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、２、または３個の置換基で置換された５～６員アリールまたはヘテロアリール）であり、

ＷＰＴＭ３は、任意に置換された３～９員アリールもしくはヘテロアリール環（例えば、任意に置換された５～６員アリールもしくはヘテロアリール環、またはヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、２、もしくは３個の置換基で置換された３～９もしくは５～６員アリールもしくはヘテロアリール）、または任意に置換された４～９員シクロアルキルもしくはヘテロシクリル、例えば、任意に置換された架橋ビシクロアルキルおよび架橋ビヘテロシクリル環（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、もしくは２個の置換基で置換された４～９員シクロアルキルもしくはヘテロシクリル）であり、

ＷＰＴＭ５は、存在しない（例えば、ＷＰＴＭ３が、Ｌ（リンカー）またはＵＬＭに直接連結されている）か、または任意に置換されたアルキル、任意に置換された５～６員シクロアルキル、複素環、アリール、もしくはヘテロアリール環（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、または２個の置換基で置換された、５～６員シクロアルキル、複素環、アリール、またはヘテロアリール）であり、

【化９５】



は、リンカー、ＵＬＭ基、ＵＬＭ’基、ＶＬＭ基、ＶＬＭ’基への結合点である、二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、多形、もしくはプロドラッグを提供する。

【０１８７】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ＷＰＴＭ５は、ピペリジンである。

【０１８８】

ある特定の実施形態では、ＷＰＴＭ１は、ホスフェート置換を含む。

【０１８９】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＲＯＴＡＣのＰＴＭは、式Ｉによって表され、式中、

ＷＰＴＭ１は、任意に置換されたフェニルまたはピリジル（例えば、本明細書に記載されるように置換された、例えば、本明細書に記載されるように選択される追加の任意の置換基を有するかまたは有しないヒドロキシまたはホスフェート置換基で置換された、例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、またはそれらの組み合わせから選択される０、１、２、または３個の置換基で置換されたフェニル）であるか、

ＷＰＴＭ２は、任意に置換された６員ヘテロアリール環（例えば、アミノ基で置換されたピリダジンなど、本明細書に記載されるように置換された）であり、

ＷＰＴＭ３は、任意に置換された５～６員ヘテロアリール（例えば、ピラゾール、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、またはトリアゾール）であるか、

ＷＰＴＭ５は、本明細書に記載される任意の態様または実施形態に記載されるとおりである（例えば、ＷＰＴＭ５は、存在しないか、またはピリジン環であり得る）か、あるいはそれらの組み合わせ、のうちの少なくとも１つである。

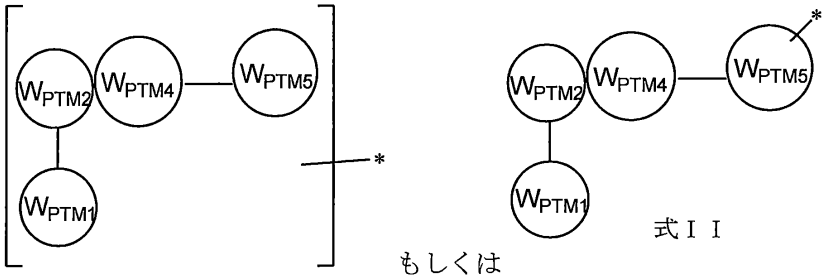
【０１９０】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態、例えば、式ＩのＰＴＭを含む実施形態では、ＷＰＴＭ３は、ピラゾールまたは６～８員ヘテロシクリル（例えば、ピペラジンまたはジアザビシクロオクタン）である。

【０１９１】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＴＭは、以下によって表される化学構造を有し、

【化９６】



式ＩＩ

式中、

ＷＰＴＭ１、ＷＰＴＭ２、およびＷＰＴＭ５は、本明細書に記載される任意の他の態様または実施形態に記載されるとおり（例えば、ＷＰＴＭ５は、ＷＰＴＭ４がＬ（ｌｉｎｋｅｒ）またはＵＬＭに直接連結し得るため、存在してもしなくてもよい）であり、

ＷＰＴＭ４は、ＷＰＴＭ２環で縮合された、任意に置換された３～７シクロアルキルまたはヘテロシクリル（例えば、任意に置換された５～７シクロアルキルもしくはヘテロシクリル、またはヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、２、または３個の置換基で置換された５～７シクロアルキルまたはヘテロシクリル）であり、

【化９７】



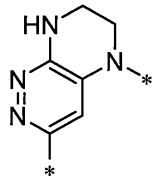
は、リンカー、ＵＬＭ基、ＵＬＭ’基、ＶＬＭ基、ＶＬＭ’基への結合点である。

【０１９２】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＴＭは、式ＩＩによ

って表され、式中、ＷＰＴＭ１、ＷＰＴＭ２、およびＷＰＴＭ５は、本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかに記載されるとおりであり、ＷＰＴＭ４は、ピペラジン環である。例えば、本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、式ＩＩのＷＰＴＭ２およびＷＰＴＭ４は一緒になって、以下に示されるジヒドロピラジノ［２，３－ｅ］ピリダジンを構成する。

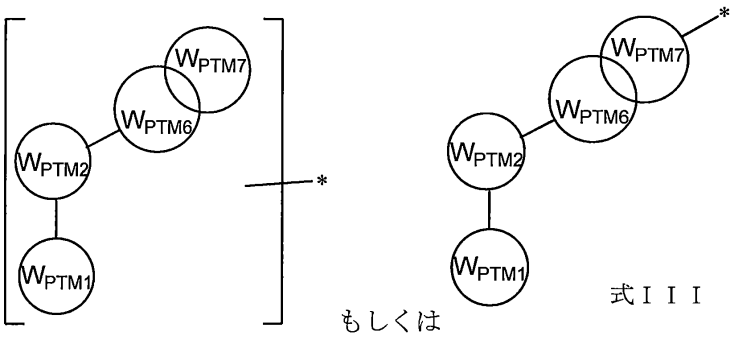
【化９８】



【０１９３】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＴＭは、以下によって表される化学構造を有し、

【化９９】



式中、

ＷＰＴＭ１およびＷＰＴＭ２は、本明細書に記載される任意の態様または実施形態に記載されるとおりであり、

ＷＰＴＭ６およびＷＰＴＭ７は、独立して、任意に４～７シクロアルキルまたはヘテロシクリル（例えば、各々が独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、または２個の置換基で置換された４～７シクロアルキルまたはヘテロシクリルである）であり、ＷＰＴＭ６およびＷＰＴＭ７の環は、スピロ連結を介して縮合または結合され、

【化１００】



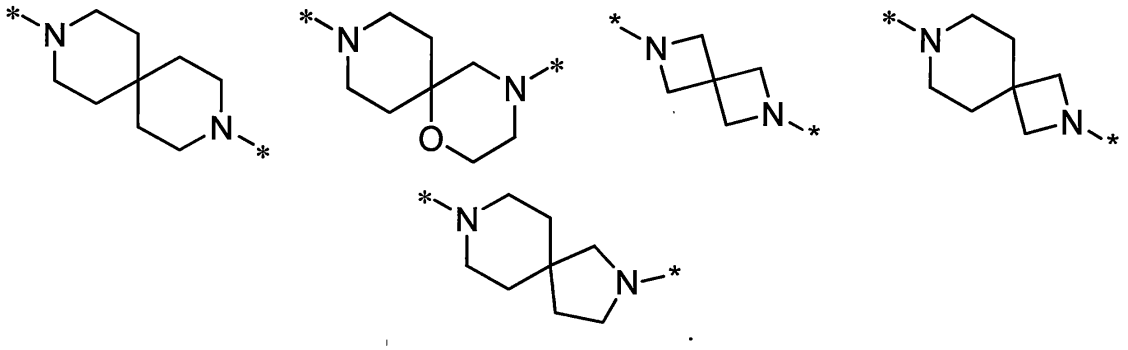
は、リンカー、ＵＬＭ基、ＵＬＭ’基、ＶＬＭ基、ＶＬＭ’基への結合点である、二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、多形、もしくはプロドラッグを提供する。

【０１９４】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＴＭは、式ＩＩＩによって表される化学構造を有し、式中、ＷＰＴＭ１およびＷＰＴＭ２は、各々独立して、本明細書に記載される任意の態様または実施形態に記載されるように選択され（例えば、

ＷＰＴＭ１は、本明細書に記載される追加の任意の置換基を有するかもしくは有さないヒドロキシ置換基で置換されたフェニルであり、ＷＰＴＭ２は、アミノ基で置換されたピリダジンである）、ＷＰＴＭ６およびＷＰＴＭ７は、スピロ環状環系、例えば、以下から選択されるスピロ環状環である。

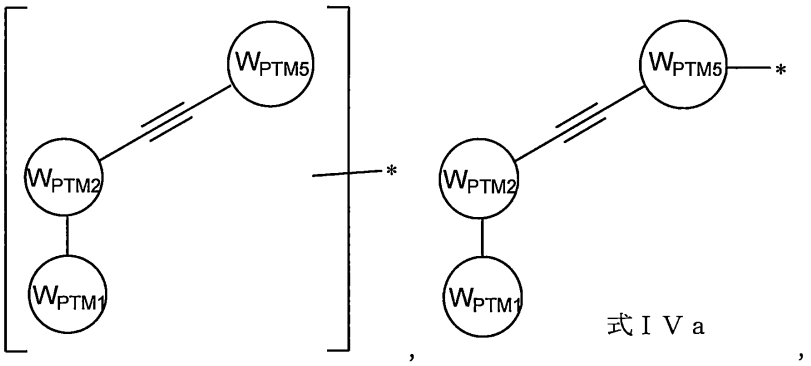
【化１０１】



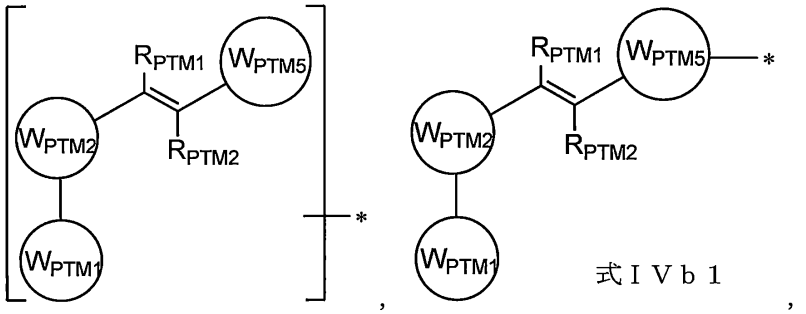
【０１９５】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＴＭは、以下によって表され、

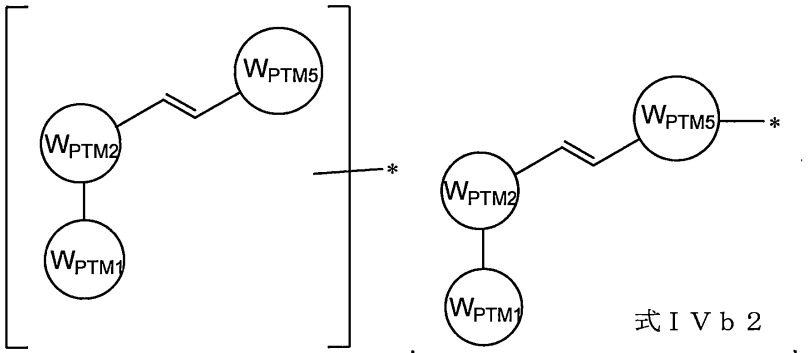
【化１０２】



式ＩＶａ



式ＩＶｂ１



式ＩＶｂ２

式中、

ＷＰＴＭ１、ＷＰＴＭ２、およびＷＰＴＭ５は、本明細書に記載される任意の他の態様または実施形態に記載されるとおりであり、

ＲＰＴＭ１およびＲＰＴＭ２は、個々に、Ｈ、ハロ、ＨＯ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキ、またはＣ１－Ｃ３アルコキシであり、

【化１０３】



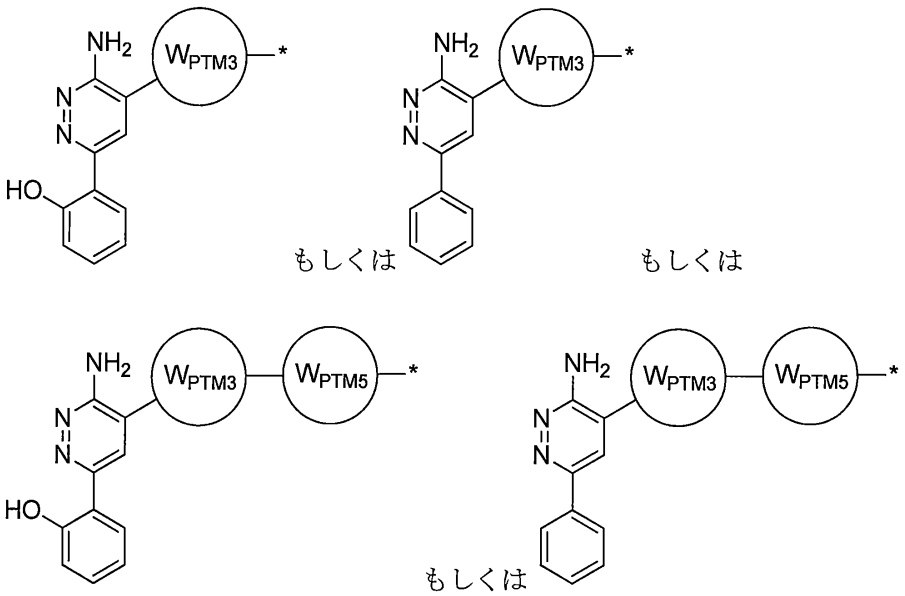
は、リンカー、ＵＬＭ基、ＵＬＭ’基、ＶＬＭ基、ＶＬＭ’基への結合点である、二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、多形、もしくはプロドラッグを提供する。

【０１９６】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＴＭは、式ＩＶで表される化学構造を有し、式中、

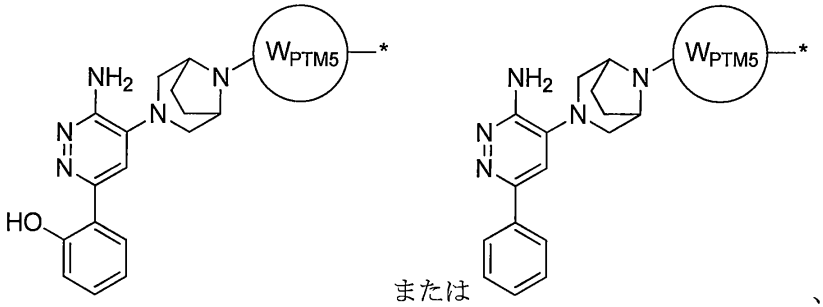
ＷＰＴＭ１は、本明細書に記載される追加の任意の置換基を有するかまたは有しない、ヒドロキシまたはホスフェート置換基で置換された、フェニルであるか、

ＷＰＴＭ２は、アミノ基で置換されたピリダジンであり、
ＷＰＴＭ５は、存在しないか、またはピラゾール環もしくはピリジン環であるか、あるいは
それらの組み合わせ、のうちの少なくとも１つである。
【０１９７】
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＴＭは、以下によって表されるか、
【化１０４】



式Ｖ

またはその薬学的に許容される塩であり、
ＷＰＴＭ３は、不在であるか、または任意に置換された５～６員ヘテロアリール、任意に置換された４～９シクロアルキルもしくはヘテロシクリル環、任意に置換された架橋ビシクロアルキル、および架橋ビヘテロシクリル環であり、
ＷＰＴＭ５は、任意に置換された５～６員ヘテロアリールまたはアリール、例えば、ピリジン、またはピリダジンである。
【０１９８】
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＴＭは、以下によって表されるか、
【化１０５】



、

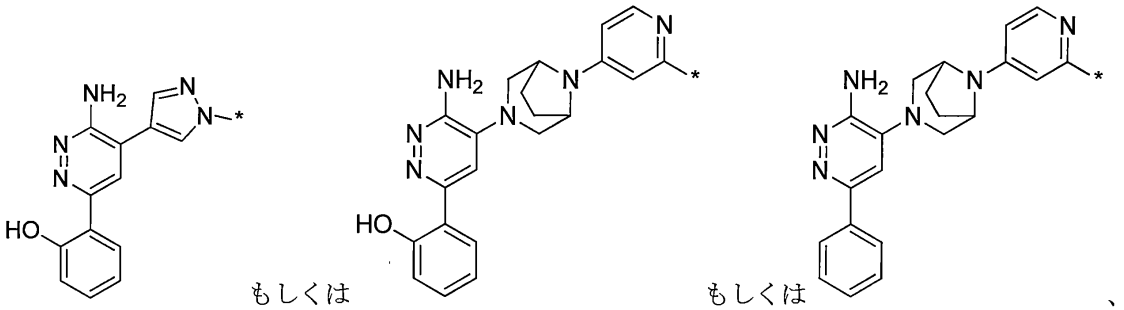
またはその薬学的に許容される塩を含み、

ＷＰＴＭ５は、フェニル、ピリジン、ピリミジン、またはピラジンである。

【０１９９】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＴＭは、以下によって表されるか、

【化１０６】



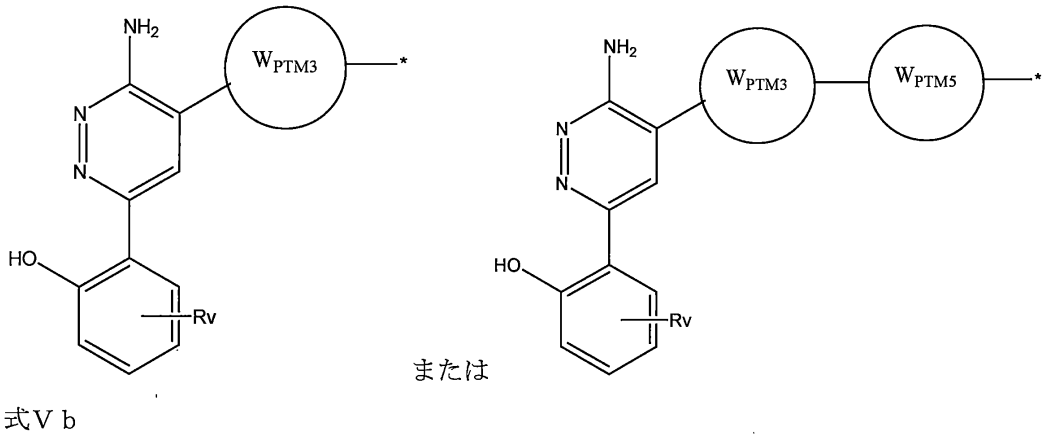
、

またはその薬学的に許容される塩である。

【０２００】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＴＭは、以下によって表されるか、

【化１０７】



式Ｖｂ

またはその薬学的に許容される塩により、

式中、

ＷＰＴＭ３は、任意に置換された５～６員ヘテロアリール、任意に置換された４～９シクロアルキルもしくはヘテロシクリル環、任意に置換された架橋ビシクロアルキルおよび架橋ビヘテロシクリル環であり、

ＷＰＴＭ５は、任意に置換された５～６員ヘテロアリールまたはアリール、例えば、ピリジン、またはピリダジンであり、

Ｒｖは、独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、ホスフェート、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、またはそれらの組み合わせから選択される、０、１、２、または３個の置換基である。

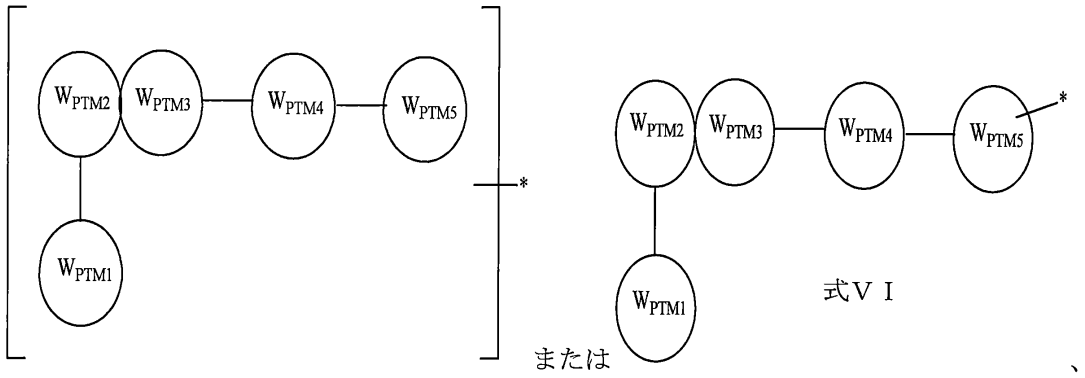
【０２０１】

ある特定の実施形態では、ヒドロキシル基は、ホスフェート基（すなわち、ホスホエステル基）で修飾される。

【０２０２】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＴＭは、以下によって表される化学構造を有し、

【化１０８】



、

式中、ＷＰＴＭ１およびＷＰＴＭ２は、本明細書に記載される任意の他の態様または実施形態に記載されるとおり（例えば、ＷＰＴＭ５は、ＷＰＴＭ４がＬ（リンカー）またはＵＬＭに直接連結し得るため、存在してもしなくてもよい）であり、

ＷＰＴＭ３は、存在しないか、またはＷＰＴＭ２環で縮合された、任意に置換された５～７シクロアルキルもしくはヘテロシクリル（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、２、もしくは３個の置換基で置換された５～７シクロアルキルもしくはヘテロシクリル）であり、

ＷＰＴＭ４は、任意に置換された３～７員アリールもしくはヘテロアリール環（例えば、任意に置換された５～７シクロアルキルもしくはヘテロシクリル、またはヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、２、もしくは３個の置換基で置換された３～７もしくは５～６員アリールもしくはヘテロアリール）、または任意に置換された４～９シクロアルキルもしくはヘテロシクリル、例えば、任意に置換された架橋ビシクロアルキルおよび架橋ビヘテロシクリル環（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、もしくは２個の置換基で置換された４～９シクロアルキルもしくはヘテロシクリル）であり、

ＷＰＴＭ５は、存在しない（例えば、ＷＰＴＭ３が、Ｌ（リンカー）またはＵＬＭに直接連結されている）か、または任意に置換されたアルキル、任意に置換された５～６員シクロアルキル、複素環、アリール、もしくはヘテロアリール環（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、または２個の置換基で置換された、５～６員シクロアルキル、複素環、アリール、またはヘテロアリール）、例えば、任意に置換されたピラゾール環、またはピリジン環であり、

【化１０９】



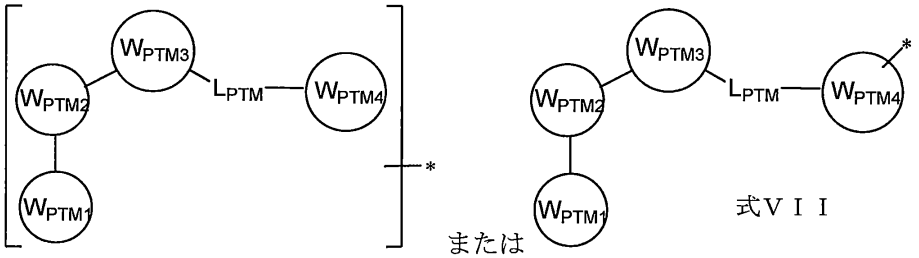
は、リンカー、ＵＬＭ基、ＵＬＭ’基、ＶＬＭ基、ＶＬＭ’基への結合点である、二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、多形、もしくはプロドラッグを提供する。

【０２０３】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示のＰＴＭは、以下によっ

て表される化学構造を有し、

【化１１０】



式中、

ＷＰＴＭ１、ＷＰＴＭ２、ＷＰＴＭ３、およびＷＰＴＭ４は、本明細書に記載される任意の他の態様または実施形態に記載されるとおりであり、

ＬＰＴＭは、Ｃ１－Ｃ４アルキルまたは Ｃ１－Ｃ３アルコキシで任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルであり、

【化１１１】

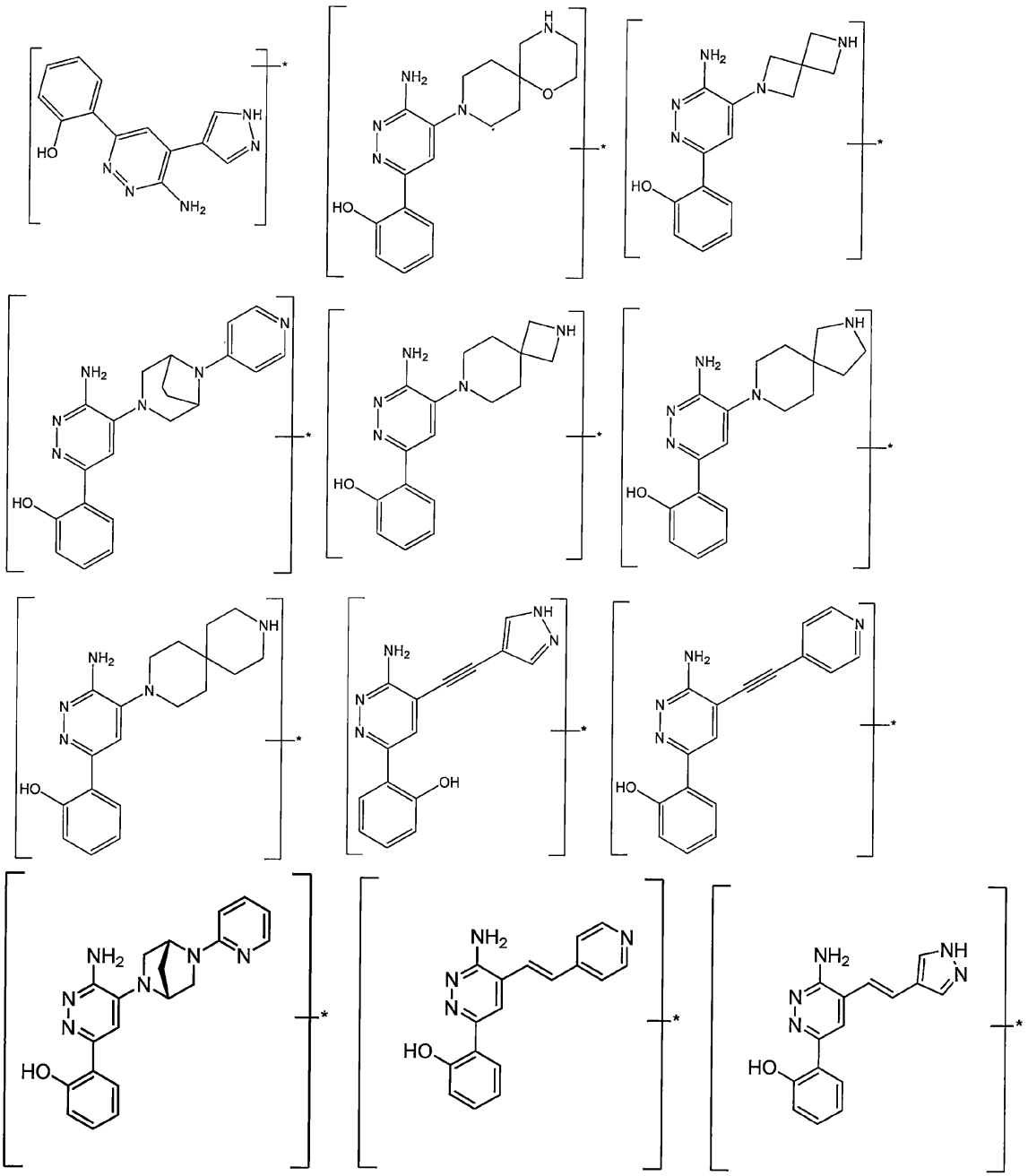


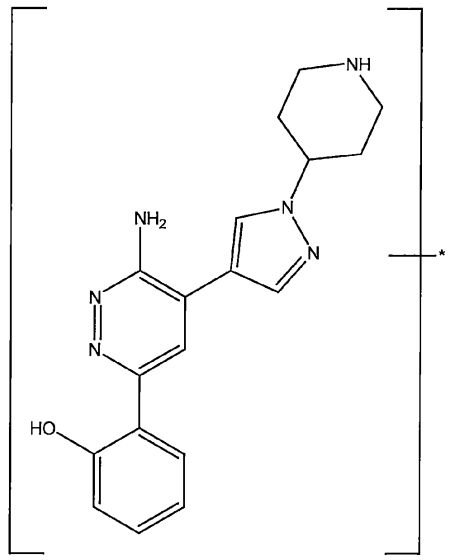
は、リンカー、ＵＬＭ基、ＵＬＭ’基、ＶＬＭ基、ＶＬＭ’基への結合点である、二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、多形、もしくはプロドラッグを提供する。

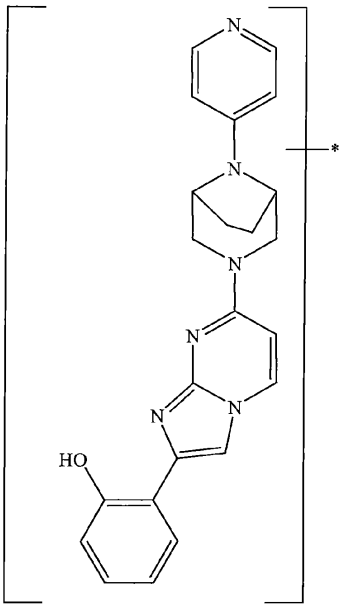
【０２０４】

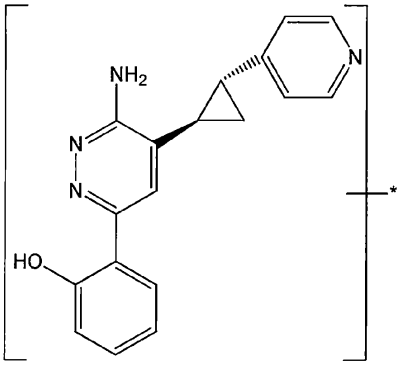
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ＰＴＭは、

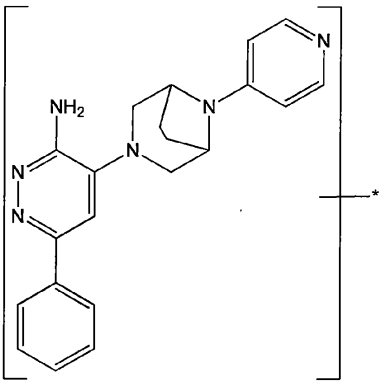
【化１１２】

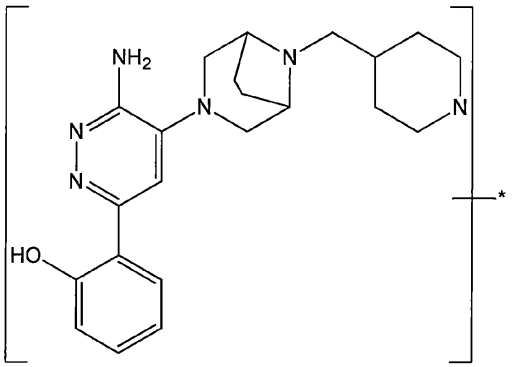


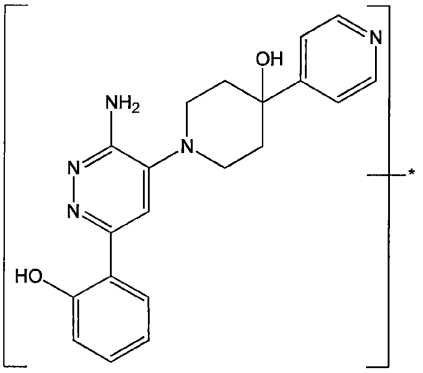


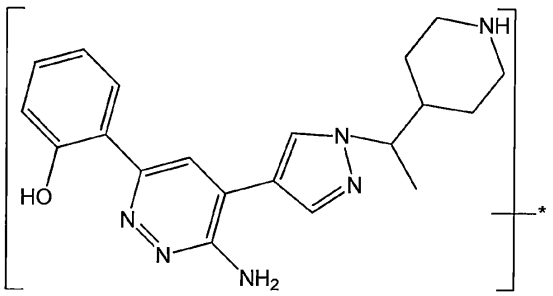
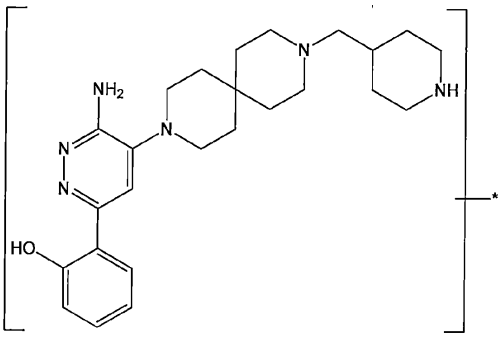
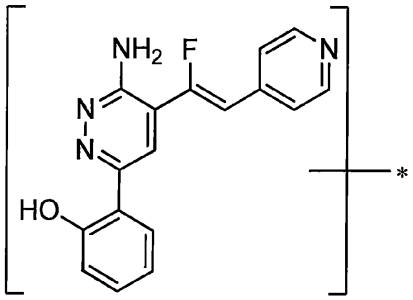
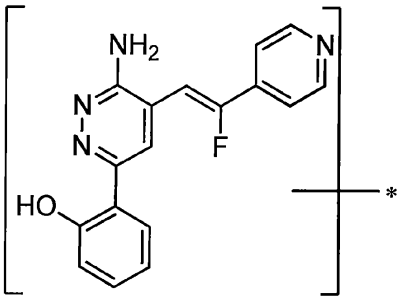
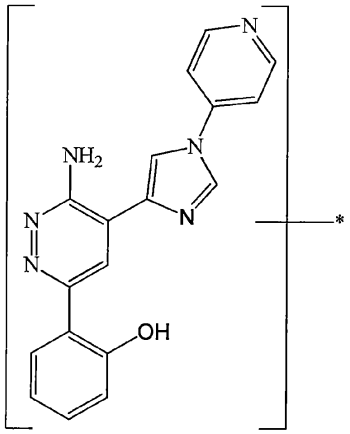










から選択され、

【化１１３】

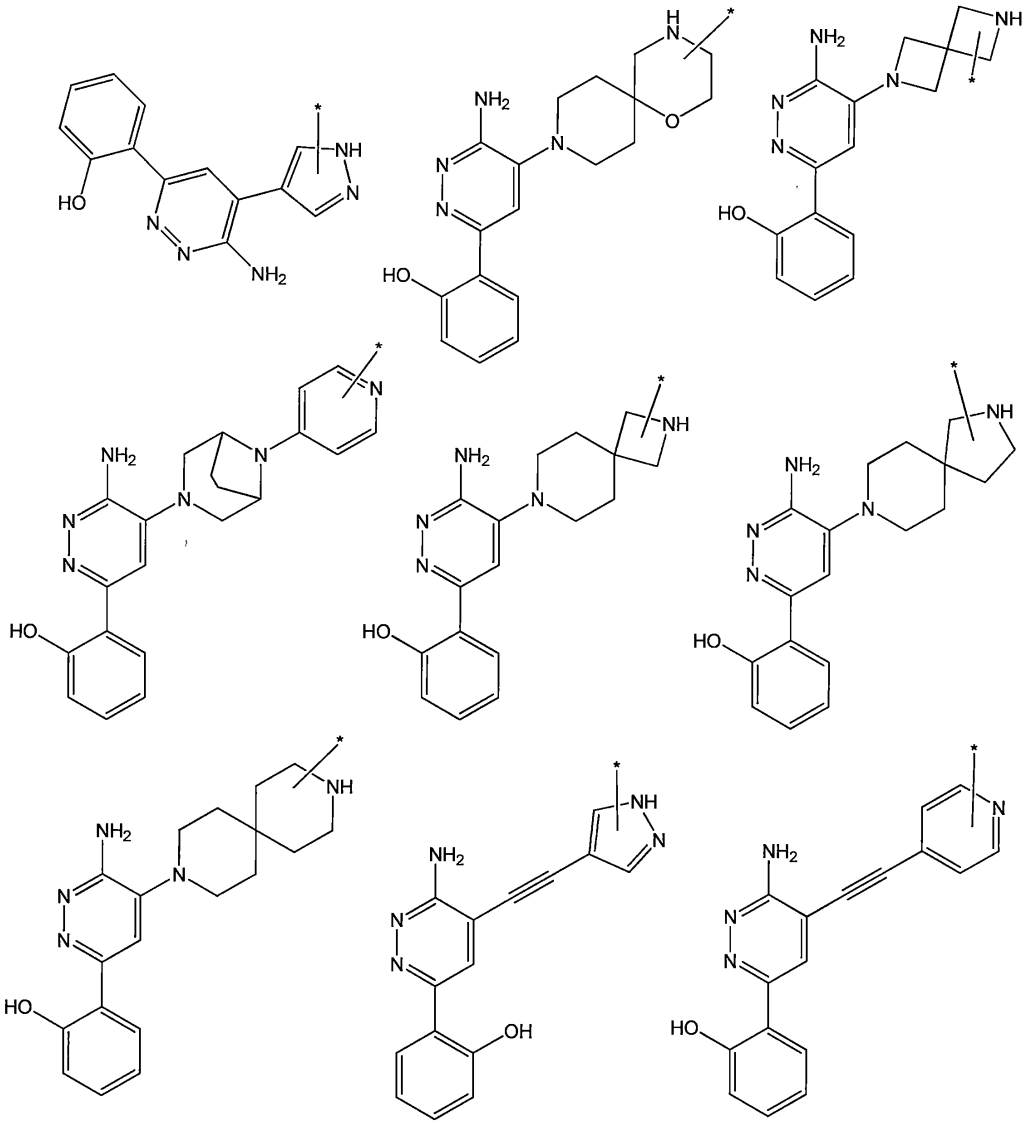


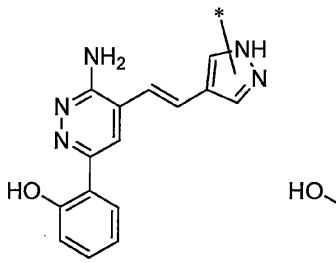
は、リンカー、ＵＬＭ基、ＵＬＭ’基、ＶＬＭ基、ＶＬＭ’基への結合点である。

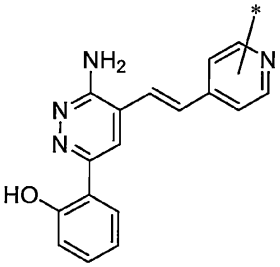
【０２０５】

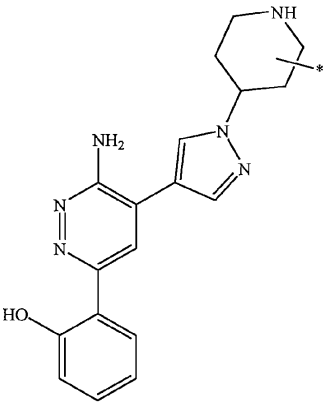
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ＰＴＭは、

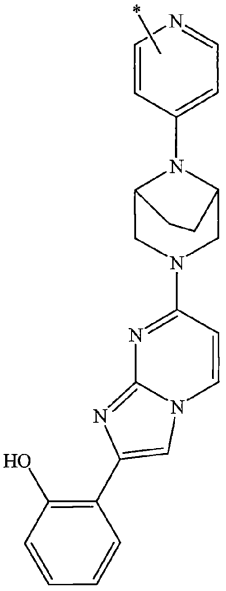
【化１１４】

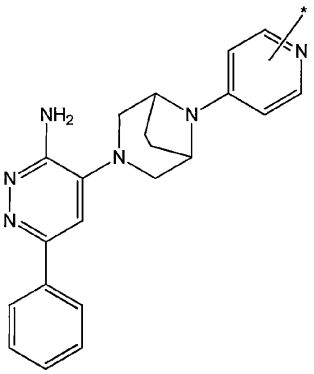


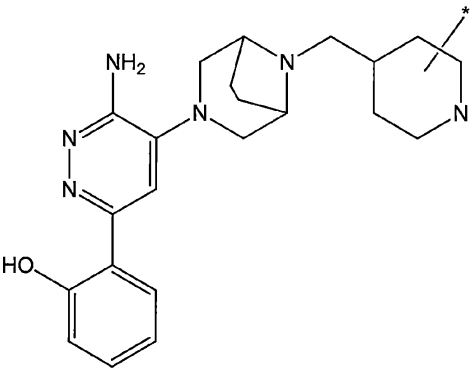


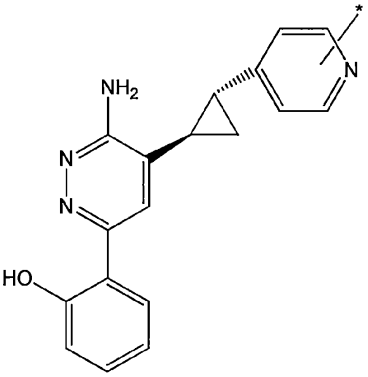


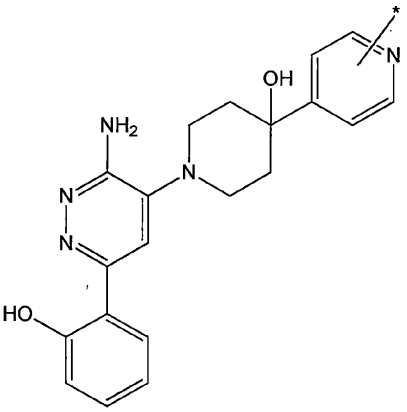


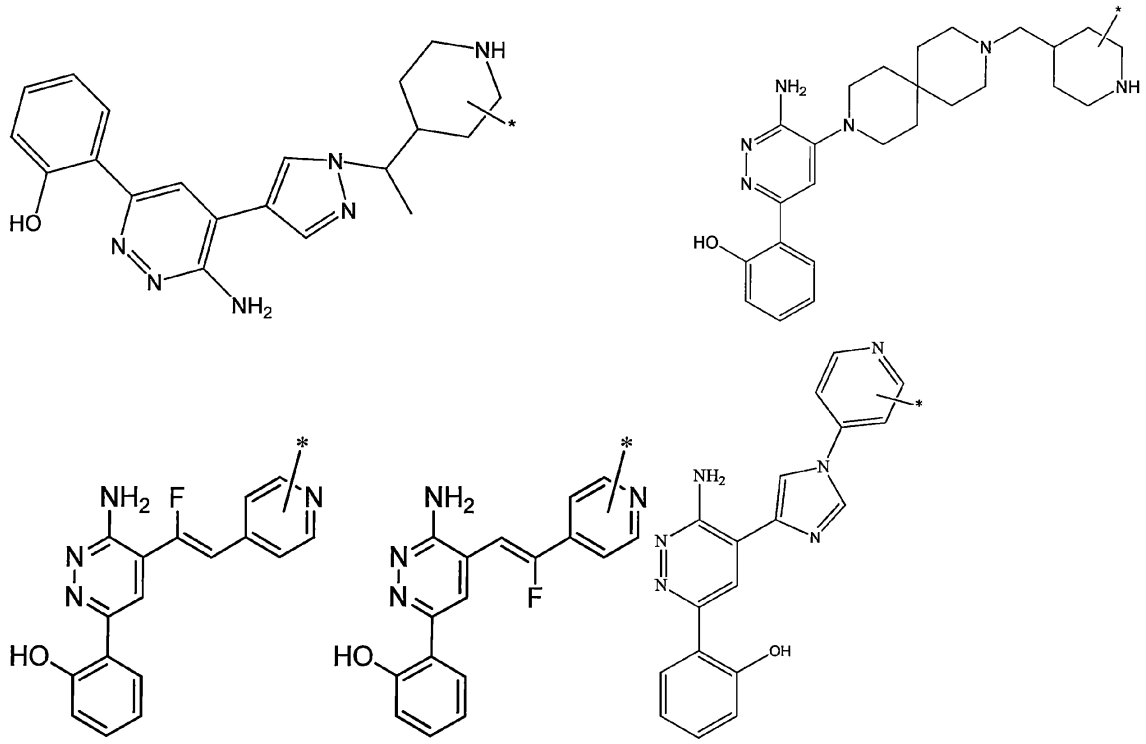












から選択され、

【化１１５】

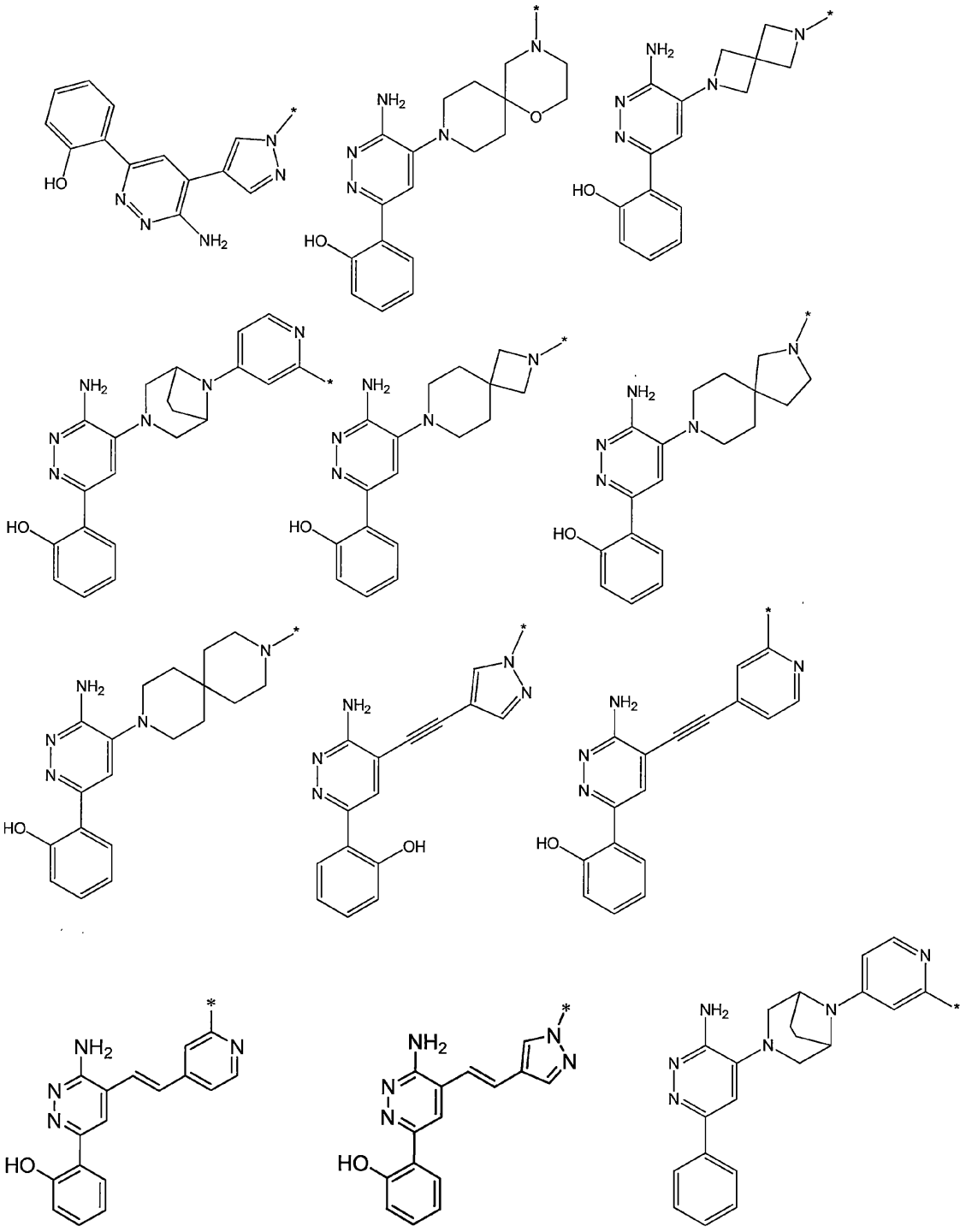


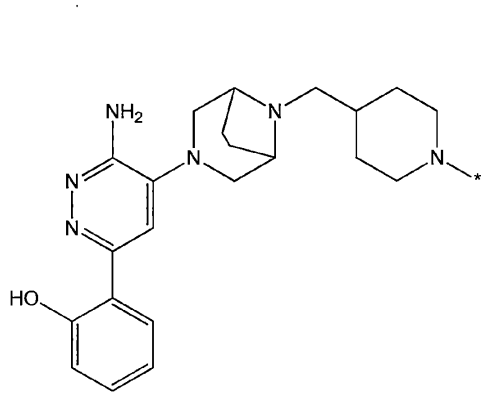
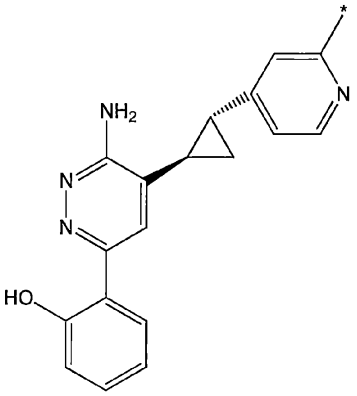
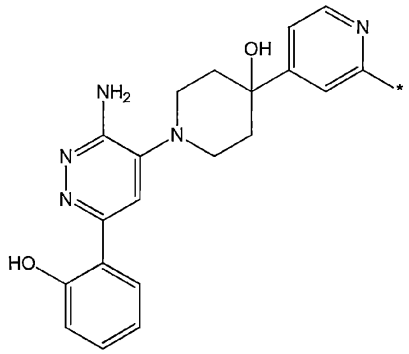
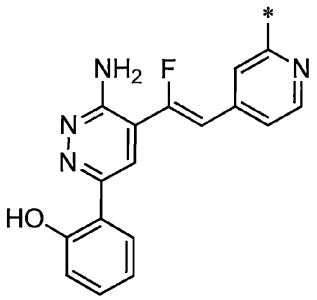
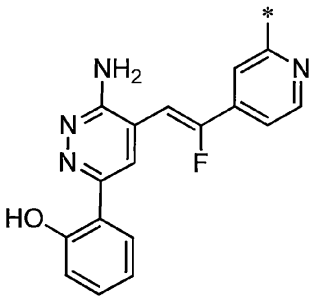
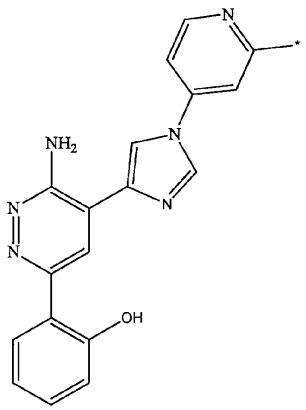
は、リンカー、ＵＬＭ基、ＵＬＭ’基、ＶＬＭ基、ＶＬＭ’基への結合点である。

【０２０６】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ＰＴＭは、

【化１１６】



から選択され、

【化１１７】



は、リンカー、ＵＬＭ基、ＵＬＭ’基、ＶＬＭ基、ＶＬＭ’基への結合点である。

【０２０７】

本明細書に記載される組成は、これらのタイプの一連の低分子標的タンパク質結合部分のいくつかを例示する。かかる低分子標的タンパク質結合部分には、これらの組成物の薬学的に許容可能な塩、鏡像異性体、溶媒和物、および多形体、ならびに対象のタンパク質を標的としうる他の低分子も含まれる。以下で本明細書に引用される参照文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０２０８】

治療用組成物

本明細書に記載される少なくとも１つの二官能性化合物の有効量、および本明細書において別途記載されている化合物のうちの１つ以上の有効量の組み合わせを、薬学的に有効な量の担体、添加剤、または賦形剤と併用して含む医薬組成物は、本開示のさらなる態様を表す。

【０２０９】

本開示には、該当する場合、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容可能な塩、特に酸付加塩または塩基付加塩を含む組成物が含まれる。本態様に従い有用な上述の塩基化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩を調製するために使用される酸は、非毒性の酸付加塩、すなわち薬理学的に許容可能なアニオンを含有する塩、例えば特に多くの他の酸のなかでも塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、過クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカラート、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩［すなわち１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３ナフトエ酸）］を形成する酸である。

【０２１０】

薬学的に許容可能な塩基付加塩は、本開示による化合物または誘導体の薬学的に許容可能な塩形態を生成するためにも使用され得る。性質的に酸性である本化合物の薬学的に許容可能な塩基塩を調製するための試薬として使用されうる化学塩基は、かかる化合物と非毒性の塩基塩を形成する塩基である。かかる非毒性の塩基塩としては限定されないが、特に例えばアルカリ金属カチオン（例えば、カリウムおよびナトリウム）およびアルカリ土類金属カチオン（例えば、カルシウム、亜鉛およびマグネシウム）などの薬学的に許容可能なカチオンから誘導された塩基塩、アンモニウムまたは水に可溶性のアミン添加塩、例えばＮ－メチルグルカミン－（メグルミン）、ならびに低級アルカノールアンモニウム、ならびに他の薬学的に許容可能な有機アミンの塩基塩が挙げられる。

【０２１１】

本明細書に記載の化合物は、本開示に従い、経口、非経口または局所経路により、単回用量で、または分割用量で投与されてもよい。活性化合物の投与は、連続投与（静脈内点滴）から１日あたり数回の経口投与（例えば、Ｑ．Ｉ．Ｄ．）の範囲であり得、投与経路の中でもとりわけ、経口、局所、非経口、筋肉内、静脈内、皮下、経皮（貫通増強剤を含み得る）、口腔、舌下、および座薬投与が挙げられる。腸溶コーティングされた経口錠剤を使用して、経口投与経路からの化合物の生体利用効率を強化してもよい。最も効果的な剤型は、選択された特定の薬剤の薬物動態、ならびに患者の疾患の重症度に依存するであろう。本開示に従う化合物の鼻内投与、気管内投与もしくは肺投与用のスプレー、ミスト、またはエアロゾルとしての投与が使用されてもよい。したがって本開示はさらに、本明細書に記載の化合物の有効量と、薬剤的に許容可能な担体、添加剤または賦形剤を任意で併用して含む医薬組成物も目的とする。本開示に従う化合物は、即時放出型、中間放出型、または徐放型もしくは制御放出型で投与されてもよい。徐放型または制御放出型は経口投与されることが好ましいが、坐剤および経皮的またはその他の局所型でも投与される。リポソーム型での筋肉内注射を使用して、注射部位での化合物の放出を制御または維持してもよい。

【０２１２】

本明細書に記載の組成物は、１つ以上の薬学的に許容可能な担体を使用して従来的な方法で製剤化されてもよく、および制御放出製剤で投与されてもよい。これらの医薬組成物中で使用され得る薬学的に許容可能な担体としては、限定されないが、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロラミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリ

コール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられる。

【０２１３】

本明細書に記載の組成物は、経口的に、吸入スプレーにより非経口的に、局所的に、直腸内に、鼻内に、口腔内に、膣内に、または移植容器を介して投与されてもよい。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、肝臓内、病変内、および頭蓋内の注射または点滴技術を含む。組成物は、経口、腹腔内、または静脈内に投与されることが好ましい。

【０２１４】

本明細書に記載の組成物の滅菌注射形態は、水性懸濁液また油性懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤と、懸濁化剤を使用して、当分野で公知の技術より製剤化されてもよい。滅菌注射用調製物は、例えば１，３－ブタンジオール溶液としてなど、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒での滅菌注射用溶液または懸濁液であってもよい。採用され得る許容可能なビヒクルおよび溶媒の中では、水、リンゲル溶液と等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて滅菌された固定油が溶媒または懸濁媒体として慣例的に使用される。この目的に対し、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意のブランドの固定油を採用してもよい。例えばオリーブオイルまたはヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチル化型など、天然の薬学的に許容可能な油があるように、例えばオレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射剤の調製に有用である。これらの油性溶液または懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えばＰｈ．Ｈｅｌｖまたは類似アルコールなどを含んでもよい。

【０２１５】

本明細書に記載の医薬組成物は、限定されないがカプセル、錠剤、水性懸濁液または水溶液をはじめとする任意の経口的に許容可能な剤形で経口投与されてもよい。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体としてはラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。典型的には例えばステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も添加される。カプセル型での経口投与については、有用な希釈剤としてはラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用に水性懸濁液が必要な場合、活性成分は乳化剤および懸濁化剤と組み合わされる。望ましい場合、特定の甘味剤、香味剤、または着色剤も添加されてもよい。

【０２１６】

あるいは、本明細書に記載の医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与されてもよい。これらは、室温で固体であるが直腸温度で液体となり、したがって、直腸で溶融して薬物を放出するであろう、適切な非刺激性の賦形剤と混合することによって調製されることができる。かかる物質としては、ココアバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【０２１７】

また本明細書に記載の医薬組成物は、局所的に投与されてもよい。適切な局所用製剤は、これらの各領域または器官のそれぞれに対して容易に調製される。下部腸管への局所適用は、直腸坐剤製剤（上記参照）または適切な浣腸剤で効き目をもたらすことができる。局所的に許容可能な経皮パッチを使用してもよい。

【０２１８】

局所適用に関し、医薬組成物は、１つ以上の担体中に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切な軟膏で製剤化されてもよい。本開示化合物の局所投与用の担体としては限定されないが鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が挙げられる。本開示の特定の好ましい態様では、化合物は、患者に外科的に移植されるステント上にコーティングされてもよく、それにより患者内のステントで閉塞が発生する可能性が抑制または低減される。

【０２１９】

あるいは医薬組成物は、１つ以上の薬学的に許容可能な担体中に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切なローションまたはクリームで製剤化されてもよい。適切な担体としては、限定されないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。

【０２２０】

眼科用途に対し、医薬組成物は、等張性で、ｐＨ調整された滅菌生理食塩水の微粉化懸濁液として、または好ましくは等張性でｐＨ調整された滅菌生理食塩水の溶液として、製剤化されてもよく、いずれも例えば塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤の有無は問わない。あるいは眼科用途に対し、医薬組成物は、例えばワセリンなどの軟膏で製剤化されてもよい。

【０２２１】

本明細書に記載の医薬組成物は鼻エアロゾルまたは吸入により投与されてもよい。そのような組成物は、医薬製剤分野に公知の技術に従って調製され、そして生理食塩水の溶液として、ベンジルアルコールまたはその他の適切な防腐剤、生体利用効率を向上させるための吸収プロモーター、フルオロカーボン、および／またはその他の慣用的な可溶化剤または分散剤を採用して調製されてもよい。

【０２２２】

単一剤形を生成するために担体材料と合わせられ得る本明細書に記載される医薬組成物中の化合物の量は、治療される宿主および疾患、ならびに特定の投与様式によって異なるであろう。好ましくは、組成物は、単独で、または本開示に従う少なくとも１種の他の化合物と併用して、約０．０５ミリグラム～約７５０ミリグラム以上、より好ましくは約１ミリグラム～約６００ミリグラム、さらにより好ましくは約１０ミリグラム～約５００ミリグラムの活性成分を含んで製剤化されるべきである。

【０２２３】

任意の特定の患者に対する具体的な投与量および治療レジメンは、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、および治療を行う医師の判断、および治療を受ける特定の疾患または状態の重症度をはじめとする様々な因子に依存することも理解されたい。

【０２２４】

本明細書に記載の方法に従う化合物を使用した治療を必要とする患者または対象は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物または多形体を含む本開示に従う化合物の有効量を、任意で薬学的に許容可能な担体または希釈剤中で単独で、または本明細書に別途特定される他の公知の治療剤と併用して、患者（対象）に投与することにより治療されることができる。

【０２２５】

これらの化合物は、経口、非経口、静脈内、皮内、皮下、または局所などの任意の適切な経路により投与されることができ、例えば液体、クリーム、ゲル、または固体形態で経皮的に、またはエアロゾル形態により投与されることができる。

【０２２６】

所望される適応症に対する治療有効量を患者に送達するのに充分であり、治療される患者に重篤な毒性作用をもたらさない量で、薬学的に許容可能な担体または希釈剤中に活性化合物が含有される。本明細書において言及される状態のすべてに対する活性化合物の好ましい用量は、約１０ｎｇ／ｋｇ～３００ｍｇ／ｋｇの範囲であり、好ましくは一日当たり０．１～１００ｍｇ／ｋｇの範囲、より一般的にはレシピエント／患者の体重ｋｇ当たり、一日当たり０．５～約２５ｍｇの範囲である。典型的な局所投与量は、適切な担体中、０．０１～５％ｗｔ／ｗｔの範囲でありえる。

【０２２７】

化合物は、単位剤形当たり１ｍｇ未満、１ｍｇ～３０００ｍｇ、好ましくは５～５００ｍｇの活性成分を含有する任意の適切な単位剤形で簡便に投与されるが、これに限定され

ない。約２５～２５０ｍｇの経口投与量が多くの場合、便利である。
【０２２８】
活性成分は、約０．００００１～３０ｍＭ、好ましくは約０．１～３０μＭの活性化合物のピーク血漿濃度を実現するよう投与されることが好ましい。これは、例えば、活性成分の溶液または製剤を、任意で生理食塩水溶液中、または水性媒体中で静脈内注射を行うことにより、または活性成分のボーラス投与により実現し得る。経口投与は、活性薬剤の有効血漿濃度を生じさせるためにも適している。
【０２２９】
薬物組成物中の活性化合物の濃度は、薬剤の吸収、分布、不活性化、および排出速度、ならびに当分野の当業者に公知の他の因子に依存するであろう。投薬量の値は、軽減される状態の重大度によっても変化するであろうことに留意されたい。さらには、任意の特定の対象に対して、個人の要求、および当該組成物の投与を行い、または投与を管理する人物の専門的な判断に従い特定の投薬レジメンが経時的に調整されるべきであること、また本明細書に記載される濃度範囲は単なる例示であり、特許請求される組成物の範囲または実施を限定することは意図されていないことを理解されたい。活性成分は、一度に投与されてもよく、または多数のより少ない用量に分割されて様々な時間間隔で投与されてもよい。
【０２３０】
経口組成物は一般に、不活性希釈剤または食用担体を含むであろう。ゼラチンカプセルで封入されてもよく、または錠剤に圧縮されてもよい。経口治療投与の目的で、活性化合物またはそのプロドラッグ誘導体を賦形剤と組み合わせ、錠剤、トローチ、またはカプセルの形態で使用することができる。薬学的に適合性のある結合剤および／またはアジュバント物質を組成物の一部として含有させることができる。
【０２３１】
錠剤、丸剤、カプセル、トローチなどは、以下の成分：微結晶性セルロース、トラガカントガム、もしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくはラクトースなどの賦形剤；アルギン酸、プリモゲル、もしくはトウモロコシデンプンなどの分散剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはステロテスなどの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動剤；スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ香味料などの香味剤、あるいはそれらと同様の性質の化合物のうちのいずれかを含有することができる。投薬単位剤型がカプセルである場合、上述のタイプの物質に加えて例えば脂肪酸などの液状担体を含むことができる。さらに、投薬単位剤型は、例えば、糖コーティング、セラック、または腸溶剤などの物理的な投薬単位の物理的形状を改変する様々な他の物質を含有することができる。
【０２３２】
活性化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウェハース、チューインガムなどの構成要素として投与されることができる。シロップは、活性化合物に加えて、甘味剤としてスクロース、あるいは特定の防腐剤、染料および着色剤、ならびに香味料を含んでもよい。
【０２３３】
活性化合物またはその薬学的に許容される塩は、所望の作用を損なわない他の活性物質、または所望の作用を補完する物質、例えば、とりわけ、ペムブロリズマブを含む抗がん剤と混合することもできる。本開示の特定の好ましい態様において、本開示に従う１つ以上の化合物は、本明細書に別段に記載される例えば抗がん剤、または抗生物質を含む創傷治癒剤などの別の生物活性薬剤とともに共投与される。
【０２３４】
非経口、皮内、皮下、または局所適用に使用される溶液または懸濁液には、以下の構成要素が含まれてもよい：例えば注射用水、生理食塩水溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、またはその他の合成溶媒などの滅菌希釈剤；例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；例えばアスコルビン酸ま

たは重亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤；例えばエチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；例えば酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩などの緩衝剤、および例えば塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張力調整用の剤。非経口調製物は、ガラスまたはプラスチックで作製されたアンプル、使い捨てシリンジ、または複数投与用バイアルに封入されてもよい。

【０２３５】

静脈内投与された場合、好ましい担体は生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）である。

【０２３６】

１つの実施形態では、活性化合物は、例えばインプラントおよびマイクロカプセル化送達システムをはじめとする放出制御製剤など、身体からの急速な排出から化合物を保護する担体で調製される。例えばエチレンビニル酢酸塩、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸など、生分解性で生体適合性のポリマーを使用することができる。こうした製剤の調製方法は、当分野の当業者には明らかであろう。

【０２３７】

リポソーム懸濁液も薬学的に許容可能な担体であり得る。これらは、当業者に既知である方法、例えば、米国特許第４，５２２，８１１号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載される方法に従って調製され得る。例えば、リポソーム製剤は、適切な脂質（例えばステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイル（ａｒａｃｈａｄｏｙｌ）ホスファチジルコリン、およびコレステロールなど）を無機溶媒中で溶解させ、次いで蒸発させて、容器表面上に乾燥した脂質の薄膜を残すことにより調製されてもよい。次いで活性化合物の水溶液を容器に入れる。次いで容器を手で回転させ、容器の側面から脂質材料を剥がし、脂質塊を分散させ、リポソーム懸濁液を形成させる。

【０２３８】

治療方法

追加の態様において本明細書は、本明細書に記載の化合物またはその塩型の有効量、および薬学的に許容可能な担体を含む治療用組成物を提供する。治療用組成物は、患者または対象、例えばヒトなどの動物においてタンパク質の分解を調節し、当該分解されたタンパク質を介して調節される病状もしくは状態の治療または改善に使用することができる。

【０２３９】

本明細書において使用される場合、「治療する」、「治療すること」、および「治療」という用語は、患者に利益をもたらす何らかの作用を指し、本化合物が結合するタンパク質を介して調節される任意の病態または状態の治療を含む、その利益のために本化合物が投与され得る。本開示に従う化合物を使用して治療され得る、非小細胞肺がんを含む肺がんなどのがんを含む疾患状態または状態は、本明細書の上記に記載されている。

【０２４０】

本明細書は、疾患、例えば、がんの治療または改善を目的として対象タンパク質の分解を生じさせるための、本明細書に記載の治療用組成物を提供する。特定の追加的実施形態において、疾患は多発性骨髄腫である。したがって、別の態様において本明細書は、細胞中の標的タンパク質をユビキチン化／分解する方法を提供する。ある特定の実施形態では、本方法は、本明細書に記載される二官能性化合物を投与することを含み、化合物は、例えば、本明細書に別途記載されるように、好ましくはリンカー部分を介して結合された、ＵＬＭおよびＰＴＭを含み、ＵＬＭはＰＴＭに結合し、かつＵＬＭは、ユビキチン経路タンパク質（例えば、ＶＨＬ　Ｅ３ユビキチンリガーゼなどのユビキチンリガーゼ）を認識し、ＰＴＭは、標的タンパク質がユビキチンリガーゼに近接して配置されると標的タンパク質の分解が生じ、ひいては、標的タンパク質の効果の分解／阻害およびタンパク質レベルの制御をもたらすように、標的タンパク質を認識する。本開示によりもたらされるタンパク質レベルの制御は病態または状態の治療を提供するものであり、これは例えば患者細

胞などの細胞中のそのタンパク質のレベルを低下させることによって標的タンパク質を介して調節される。特定の実施形態では、本方法は、本明細書に記載の化合物の有効量を、任意で薬学的に許容可能な賦形剤、担体、アジュバント、別の生物活性剤、またはそれらの組み合わせを含み、投与することを含む。

【０２４１】

追加的実施態様において本明細書は、例えばヒトなどの動物などの対象または患者において、疾患、障害もしくはその症状を治療または改善する方法を提供するものであり、当該方法は、本明細書に記載の化合物またはその塩型の治療有効量などの有効量と、薬学的に許容可能な賦形剤、担体、アジュバント、別の生物活性剤、またはそれらの組み合わせを含む組成物をその必要のある対象に投与することを含み、この場合において当該組成物は、対象において疾患もしくは障害またはその症状の治療または改善に有効である。

【０２４２】

別の態様において本明細書は、本開示による化合物を使用して生物的システムにおいて対象タンパク質の分解効果を特定する方法を提供する。

【０２４３】

別の実施形態において、本開示は、タンパク質を介して調節される病態または状態に関して必要のあるヒト患者を治療する方法を目的としており、ここで当該タンパク質の分解は当該患者において治療効果を生じさせるものであり、当該方法は、本開示化合物の有効量を、任意で別の生物活性剤と併用して必要のある患者に投与することを含む。病態または状態は、微生物体、または例えばウイルス、細菌、真菌、原虫もしくはその他の微生物などの他の外来性主体により引き起こされる疾患であってもよく、または病態および／もしくは状態が生じるタンパク質の過剰発現により引き起こされる病態であってもよい。

【０２４４】

「病態または状態」という用語は、タンパク質の調節異常（すなわち、患者で発現されているタンパク質の量が増加している）が発生し、患者中の１つ以上のタンパク質の分解が、それを必要とする患者に有益な治療または症状の軽減をもたらす任意の病態または状態を記載するために使用される。特定の例では、病態または状態は治療され得る。

【０２４５】

本開示に従う化合物を使用して治療し得る疾患状態または状態には、例えば、喘息、自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症、様々ながん、繊毛関連疾患、口蓋裂、糖尿病、心臓病、高血圧、炎症性腸疾患、精神遅滞、気分障害、肥満、屈折異常、不妊症、アンジェルマン症候群、カナバン病、セリアック病、シャルコー・マリー・トゥース病、嚢胞性線維症、デュシェンヌ筋ジストロフィー、血色素症、血友病、クラインフェルター症候群、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎疾患、（ＰＫＤ１）または４（ＰＫＤ２）プラダー・ウィリー症候群、鎌状赤血球症、テイ・サックス病、ターナー症候群が挙げられる。

【０２４６】

「新生物」または「がん」という用語は本明細書全体を通して、がん性または悪性の新生物、すなわち、多くの場合正常よりもずっと早く細胞が増殖することにより成長し、開始されたその新たな成長を止める刺激の後にも成長し続ける異常な組織の形成および成長をもたらす病的プロセスを指すために使用される。悪性新生物は、構造的組織化の部分的または完全な欠落、および正常組織との機能的協調の欠落を示し、また大部分が周辺組織へ侵入し、いくつかの部位へと転移し、除去が試みられた後にも再発し、適切に治療されない限り患者が死亡する確率が高い。本明細書において使用される場合、新生物という用語は、すべてのがん性病態を記載するために使用され、悪性造血細胞、腹水および固形腫瘍と関連する病的プロセスを包含する。本化合物単独で、または少なくとも一種の追加的抗がん剤と併用して本化合物により治療され得るがんの例としては、扁平上皮細胞がん、基底細胞がん、腺がん、肝細胞がんおよび腎細胞がん、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、大腸がん、食道がん、頭部がん、腎がん、肝がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵がん、前立腺がんおよび胃がん；白血病；良性および悪性のリンパ腫、特にバーキッ

トリンパ腫および非ホジキンリンパ腫；良性および悪性の黒色腫；骨髄増殖性疾患；ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経腫、滑膜肉腫、グリオーマ、星膠細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、グリア芽腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫、髄芽細胞腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、および神経鞘腫を含む肉腫；大腸がん、乳がん、前立腺がん、子宮頸がん、子宮がん、肺がん、卵巣がん、精巣がん、甲状腺がん、星状細胞腫、食道がん、膵がん、胃がん、肝がん、大腸がん、黒色腫；がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍および奇形がんが挙げられる。本開示に従う化合物を使用して治療され得るさらなるがんとしては、例えば、Ｔ細胞系急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞系リンパ芽球性リンパ腫（Ｔ－ＬＬ）、末梢Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞リンパ腫、前駆Ｂ細胞ＡＬＬ、前駆Ｂ細胞リンパ腫、大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、Ｂ細胞性ＡＬＬ、フィラデルフィア染色体陽性ＡＬＬ、およびフィラデルフィア染色体陽性ＣＭＬが挙げられる。

【０２４７】

「生物活性剤」という用語は、本開示に従う化合物以外の剤を記載するために使用され、本化合物が使用された目的の治療、阻害、および／または防除／予防の効果を補助するために、生物活性を有する剤として本化合物と併用して使用される。本明細書の使用に好ましい生物活性薬剤は、本化合物が使用され、または投与される活性と類似した薬理活性を有する剤が挙げられ、例えば抗がん剤、抗ウイルス剤、特に抗ＨＩＶ剤および抗ＨＣＶ剤、抗微生物剤、抗真菌剤などが挙げられる。

【０２４８】

「追加的抗がん剤」という用語は、がんを治療するために本開示に従う化合物と併用され得る抗がん剤を記述するために使用される。これらの薬剤としては、例えば、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、ＥＧＦＲ　ＴＫ阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、ＰＩＫ－１調節剤、Ｂｃｌ－２阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、ｃ－ＭＥＴ阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、Ｃｄｋ阻害剤、ＥＧＦＲ　ＴＫ阻害剤、ＩＧＦＲ－ＴＫ阻害剤、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、ｍＴＯＲＣ１／２阻害剤、ＪＡＫ／ＳＴＡＴ阻害剤、チェックポイント－１または２阻害剤、接着斑キナーゼ阻害剤、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）阻害剤、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキシド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンジタイド、ジャイマテカン、ＩＬ１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ１　ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、スニチニブ、５－フルオロウラシル、ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソーマルドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリンスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］－、ジナトリウム塩、七水和物、カンプトテシン、ＰＥＧ標識化イリノテカン、タモキシフェン、トレミフェンクエン酸塩、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８）；３－［５－（

メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドイル－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、トリプトレリンパモ酸塩、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、アービタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファルニブ、ＢＭＳ－２１４６６２、チピファルニブ；アミフォスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット－ゲラン桿菌（ＢＣＧ）ワクチン、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、グリベック、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、ミトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シスレチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコホルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテゾミブ、パクリタキセル、クレモフォアフリーパクリタキセル、ドセタキセル、エピチロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロネート、プレドニゾロン、セツキシマブ、顆粒球単球コロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンアルファ－２ａ、インターフェロンアルファ－２ａ、ペグ化インターフェロンアルファ－２ｂ、インターフェロンアルファ－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、全トランス型レチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、窒素マスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ひ素、コルチゾン、エチドロネート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、エドウィナ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジ

フェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、ダルベポエチンアルファ、およびそれらの混合物が挙げられる。

【０２４９】

「抗ＨＩＶ剤」または「追加的抗ＨＩＶ剤」という用語は、例えば特にヌクレオチド逆転写酵素阻害剤（ＮＲＴＩ）、他の非ヌクレオシド逆転写阻害剤（すなわち、本開示の代表的なものではない剤）、プロテアーゼ阻害剤、融合阻害剤を含み、それらの例示的な化合物としては例えば、３ＴＣ（ラミブジン（Ｌａｍｉｖｕｄｉｎｅ））、ＡＺＴ（ジドブジン（Ｚｉｄｏｖｕｄｉｎｅ））、（－）－ＦＴＣ、ｄｄＩ（ジダノシン（Ｄｉｄａｎｏｓｉｎｅ））、ｄｄＣ（ザルシタビン（ｚａｌｃｉｔａｂｉｎｅ））、アバカビル（ａｂａｃａｖｉｒ）（ＡＢＣ）、テノホビル（ｔｅｎｏｆｏｖｉｒ）（ＰＭＰＡ）、Ｄ－Ｄ４ＦＣ（レベルセット（Ｒｅｖｅｒｓｅｔ））、Ｄ４Ｔ（スタブジン（Ｓｔａｖｕｄｉｎｅ））、ラシビル（Ｒａｃｉｖｉｒ）、Ｌ－ＦｄｄＣ、Ｌ－ＦＤ４Ｃ、ＮＶＰ（ネビラピン（Ｎｅｖｉｒａｐｉｎｅ））、ＤＬＶ（デラビルジン（Ｄｅｌａｖｉｒｄｉｎｅ））、ＥＦＶ（えエファビレンツ（Ｅｆａｖｉｒｅｎｚ））、ＳＱＶＭ（サキナビルメシル酸塩（Ｓａｑｕｉｎａｖｉｒ ｍｅｓｙｌａｔｅ））、ＲＴＶ（リトナビル（Ｒｉｔｏｎａｖｉｒ））、ＩＤＶ（インジナビル（Ｉｎｄｉｎａｖｉｒ））、ＳＱＶ（サキナビル（Ｓａｑｕｉｎａｖｉｒ））、ＮＦＶ（ネルフィナビル（Ｎｅｌｆｉｎａｖｉｒ））、ＡＰＶ（アムプレナビル（Ａｍｐｒｅｎａｖｉｒ））、ＬＰＶ（ロピナビル（Ｌｏｐｉｎａｖｉｒ））、現在治験中または開発中の抗ＨＩＶ化合物を含む、それらの融合および混合物になどのＴ２０のような融合阻害剤が挙げられる。

【０２５０】

本開示に従う化合物との同時投与で使用され得る他の抗ＨＩＶ剤としては、例えば、とりわけ、ネビラピン（ＢＩ－Ｒ６－５８７）、デラビルジン（Ｕ－９０１５２Ｓ／Ｔ）、エファビレンツ（ＤＭＰ－２６６）、ＵＣ－７８１（Ｎ－［４－クロロ－３－（３－メチル－２－ブテニルオキシ）フェニル］－２メチル３－フランカルボチアミド）、エトラビリン（ＴＭＣ１２５）、トロビルジン（Ｌｙ３０００４６．ＨＣｌ）、ＭＫＣ－４４２（エミビリン、コアクチノン）、ＨＩ－２３６、ＨＩ－２４０、ＨＩ－２８０、ＨＩ－２８１、リルピビリン（ＴＭＣ－２７８）、ＭＳＣ－１２７、ＨＢＹ ０９７、ＤＭＰ２６６、バイカリン（ＴＪＮ－１５１）ＡＤＡＭ－ＩＩ（メチル３’，３’－ジクロロ－４’，４’’－ジメトキシ－５’，５”－ビス（メトキシカルボニル）－６，６－ジフェニルヘキセノエート）、メチル３－ブロモ－５－（１－５－ブロモ－４－メトキシ－３－（メトキシカルボニル）フェニル）フプト－１－エニル）－２－メトキシベンゾエート（アルケニルジアリールメタン類似体、Ａｄａｍ類似体）、（５－クロロ－３－（フェニルスルフィニル）－２’－インドールカルボキサミド）、ＡＡＰ－ＢＨＡＰ（Ｕ－１０４４８９またはＰＮＵ－１０４４８９）、カプラビリン（ＡＧ－１５４９、Ｓ－１１５３）、アテビルジン（Ｕ－８７２０１Ｅ）、アウリントリカルボン酸（ＳＤ－０９５３４５）、１－［（６－シアノ－２－インドリル）カルボニル］－４－［３－（イソプロピルアミノ）－２－ピリジニル］ピペラジン、１－［５－［［Ｎ－（メチル）メチルスルホニルアミノ］－２－インドリルカルボニル－４－［３－（イソプロピルアミノ）－２－ピリジニル］ピペラジン、１－［３－（エチルアミノ）－２－［ピリジニル］－４－［（５－ヒドロキシ－２－インドリル）カルボニル］ピペラジン、１－［（６－ホルミル－２－インドリル）カルボニル］－４－［３－（イソプロピルアミノ）－２－ピリジニル］ピペラジン、１－［［５－（メチルスルホニルオキシ）－２－インドイリ）カルボニル］－４－［３－（イソプロピルアミノ）－２－ピリジニル］ピペラジン、Ｕ８８２０４Ｅ、ビス（２－ニトロフェニル）スルホン（ＮＳＣ６３３００１）、カラノライドＡ（ＮＳＣ６７５４５１）、カラノライドＢ、６－ベンジル－５－メチル－２－（シクロヘキシルオキシ）ピリミジン－４－オン（ＤＡＢＯ－５４６）、ＤＰＣ９６１、Ｅ－ＥＢＵ、Ｅ－ＥＢＵ－ｄｍ、Ｅ－ＥＰＳｅＵ、

Ｅ－ＥＰＵ、フォスカルネット（フォスカルビル）、ＨＥＰＴ（１－［（２－ヒドロキシエトキシ）メチル］－６－（フェニルチオ）チミン）、ＨＥＰＴ－Ｍ（１－［（２－ヒドロキシエトキシ）メチル］－６－（３－メチルフェニル）チオ）チミン）、ＨＥＰＴ－Ｓ（１－［（２－ヒドロキシエトキシ）メチル］－６－（フェニルチオ）－２－チオチミン）、イノフィラムＰ、Ｌ－７３７，１２６、ミケラミンＡ（ＮＳＣ６５０８９８）、ミケラミンＢ（ＮＳＣ６４９３２４）、ミケラミンＦ、６－（３，５－ジメチルベンジル）－１－［（２－ヒドロキシエトキシ）メチル］－５－イソプロピルウラシル、６－（３，５－ジメチルベンジル）－１－（エチオキシメチル）－５－イソプロピルウラシル、ＮＰＰＳ、Ｅ－ＢＰＴＵ（ＮＳＣ６４８４００）、オルチプラズ（４－メチル－５－（ピラジニル）－３Ｈ－１，２－ジチオール－３－チオン）、Ｎ－｛２－（２－クロロ－６－フルオロフェネチル］－Ｎ’－（２－チアゾリル）チオ尿素（ＰＥＴＴ　Ｃｌ、Ｆ誘導体）、Ｎ－｛２－（２，６－ジフルオロフェネチル］－Ｎ’－［２－（５－ブロモピリジル）］チオ尿素｛ＰＥＴＴ誘導体）、Ｎ－｛２－（２，６－ジフルオロフェネチル］－Ｎ’－［２－（５－メチルピリジル）］チオ尿素｛ＰＥＴＴピリジル誘導体）、Ｎ－［２－（３－フルオロフラニル）エチル］－Ｎ’－［２－（５－クロロピリジル）］チオ尿素、Ｎ－［２－（２－フルオロ－６－エトキシフェネチル）］－Ｎ’－［２－（５－ブロモピリジル）］チオ尿素、Ｎ－（２－フェネチル）－Ｎ’－（２－チアゾリル）チオ尿素（ＬＹ－７３４９７）、Ｌ－６９７，６３９、Ｌ－６９７，５９３、Ｌ－６９７，６６１、３－［２－（４，７－ジフルオロベンゾオキサゾール－２－イル）エチル｝－５－エチル－６－メチル（ピプリジン－２（１Ｈ）－チオン（２－ピリジノン誘導体）、３－［［（２－メトキシ－５，６－ジメチル－３－ピリジル）メチル］アミン］－５－エチル－６－メチル（ピプリジン－２（１Ｈ）－チオン、Ｒ８２１５０、Ｒ８２９１３、Ｒ８７２３２、Ｒ８８７０３、Ｒ８９４３９（ロビリド）、Ｒ９０３８５、Ｓ－２７２０、スラミンナトリウム、ＴＢＺ（チアゾロベンズイミダゾール、ＮＳＣ　６２５４８７）、チアゾロイソインドール－５－オン、（＋）（Ｒ）－９ｂ－（３，５－ジメチルフェニル－２，３－ジヒドロチアゾロ［２，３－ａ］イソインドール－５（９ｂＨ）－オン、チビラピン（Ｒ８６１８３）、ＵＣ－３８、およびＵＣ－８４からなる群から選択され得る他のＮＮＲＴＩ（すなわち、本開示に従うＮＮＲＴＩ以外）が挙げられる。

【０２５１】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、本明細書全体を通して適切な場合に本明細書に記載の化合物のうちの１つ以上の塩形態を記載するために使用され、それら塩形態は、患者の消化管の胃液において化合物の可溶性増加を示し、当該化合物の溶解および生体利用効率を促進する。薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合には薬学的に許容可能な無機または有機の塩基および酸から誘導されるものが挙げられる。適切な塩としては特に薬学分野において公知の多くの他の酸および塩基のなかで、例えばカリウムおよびナトリウムなどのアルカリ金属、例えばカルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、およびアンモニウム塩に由来するものが挙げられる。ナトリウムおよびカリウムの塩は、本開示によるリン酸塩の中和塩として特に好ましい。

【０２５２】

「薬剤的に許容される誘導体」という語は、本明細書全体を通じて任意の薬剤的に許容されるプロドラッグ形態（例えばエステル、アミド、他のプロドラッグ群など）を記述するために使用され、それらは患者に投与すると本化合物を直接または間接的に生じさせ、または本化合物の活性代謝物を生じさせる。

【０２５３】

一般的な合成アプローチ

本明細書に記載される二官能性分子の合成の実現および最適化は、段階的またはモジュール形式で取り組んでもよい。例えば、標的分子に結合する化合物の特定は、適切なリガンドが直ちに利用できない場合、ハイスループット、またはミディアムスループットのスクリーニングキャンペーンを含んでもよい。適切なインビトロの薬理アッセイおよび／またはＡＤＭＥＴアッセイのデータにより特定される次善の態様を改善するために、初期リ

ガンドに対し、反復設計およびサイクル最適化が必要とされることは珍しいことではない。最適化／ＳＡＲキャンペーンの一部は、置換に忍容性があり、本明細書において上記に参照されたリンカー化学物質を結合させる適切な位置であり得るリガンド位置をプローブすることである。結晶学的またはＮＭＲ構造データが利用可能である場合、これらを使用して、かかる合成的な取り組みに焦点を当てることができる。

【０２５４】

非常に類似した方法で、Ｅ３リガーゼ、すなわち、ＵＬＭ／ＶＬＭのリガンドを特定し、最適化することができる。

【０２５５】

ＰＴＭおよびＵＬＭ（例えば、ＶＬＭｓ）が手元にある場合、当業者であれば、リンカー部分の有無にかかわらず、それらの組み合わせのために既知の合成方法を使用することができる。ＰＴＭ基およびＵＬＭ基がリンカーの遠位端に連続して結合され得るように、リンカー部分をある範囲の組成、長さ、および柔軟性で合成し、官能基化することができる。したがって、インビトロおよびインビボの薬理学的試験、およびＡＤＭＥＴ／ＰＫ試験において、二官能性分子のライブラリを実現化し、プロファイリングすることができる。ＰＴＭ基およびＵＬＭ基と同様に、最終的な二官能性分子に反復設計を施し、最適化のサイクルを行って、所望の特性を有する分子を特定することができる。

【０２５６】

一部の例では、保護基戦略および／または官能基相互変換（ＦＧＩ）が、所望材料の調製を促進するために必要とされる場合がある。そのような化学的プロセスは合成有機化学者に公知であり、これら化学的プロセスの多くが、例えば“Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”Ｐｅｔｅｒ Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ ａｎｄ Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ（Ｗｉｌｅｙ）、および“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：Ｔｈｅ Ｄｉｓｃｏｎｎｅｃｔｉｏｎ Ａｐｐｒｏａｃｈ”Ｓｔｕａｒｔ Ｗａｒｒｅｎ ａｎｄ Ｐａｕｌ Ｗｙａｔｔ（Ｗｉｌｅｙ）などの書籍に見出され得る。

【０２５７】

略語：

ＡＣＮ：アセトニトリル

ＡＤＤＰ：１，１’－（アゾジカルボニル）ジピペリジン

ＢＡＳＴ：Ｎ，Ｎ－ビス（２－メトキシエチル）アミノ硫黄トリフルオリド

ＢＰＯ：過酸化ベンゾイル

Ｃｂｚ：カルボニルベジルオキシ

ＤＡＳＴ：ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド

ＤＢＥ：１，２－ジブロモエタン

ＤＣＭ：ジクロロメタン

ＤＥＡＤ：アゾジカルボン酸ジエチル

ＤＩＡＤ：アゾジプロピル酸ジイソプロピル

ＤＩＢＡＬ：水素化ジシオブチルアルミニウム

ＤＩＥＡまたはＤＩＰＥＡ：ジイソプロピルエチルアミン

ＤＭＡ：Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

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

ＥＡ：酢酸エチル

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

ＨＢＴＵ：Ｎ，Ｎ，Ｎ’Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

ＨＭＤＳ：ビス（トリメチルシリル）アミン

ＨＭＰＡ：ヘキサメチルホスホラミド

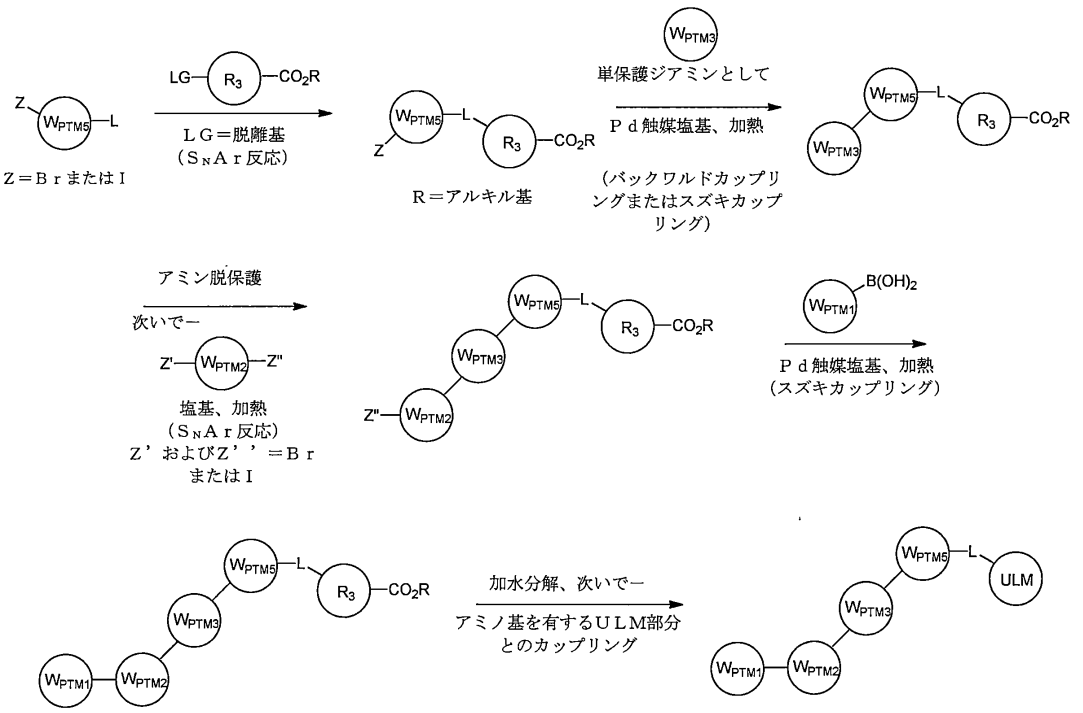
ＬＤＡ：リチウムジイソプロピルアミド

ＭＣＰＢＡ：メタ－クロロ過安息香酸
ＭｓＣｌ：塩化メタンスルホニル
Ｍ．Ｗ：マイクロ波
ＮＢＳ：Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＭＰ：Ｎ－メチルピロリドン
ＰＣＣ：クロロクロム酸ピリジニウム
Ｐｄ－１１８またはＰｄ（ｄｔｐｆ）Ｃｌ２：１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２：１，１’－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（ｄｂａ）２：ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム
Ｐｄ２（ｄｂａ）３：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム
ＰＰＴＳ：ｐ－トルンスルホン酸ピリジウム
ＰＴＳＡ：ｐ－トルエンスルホン酸
ＲｕＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３：ＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３：［（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，６′－ジイソプロポキシ－１，１′－ビフェニル）－２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート
ＲｕＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２：クロロ［（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）
ＳＦＣ：超臨界流体クロマトグラフィー
ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３：［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）－２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート
ＴＥＡ：トリメチルアミン
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸
ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー
ＴＭＰ：２，２，６，６－テトラメチルピペリジン
ＴＥＭＰＯ：２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－Ｎ－オキシド
ＴｏｓＣｌまたはＴｓＣｌ：ｐ－トルエンスルホニルクロリド
ＴｓＯＨ：ｐ－トルエンスルホン酸
ＸａｎｔＰｈｏｓ：４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン
ＸＰｈｏｓ：２－ジクロヘキシルホスフィノ－２’４’６’－トリイソプロピルビフェニル
ＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３：［（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）－２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート
１２３５４－８５－７：ビス（ペンタメチルシクロペンタジエニルロジウム二塩化物）

【０２５８】

スキーム１

【化１１８】



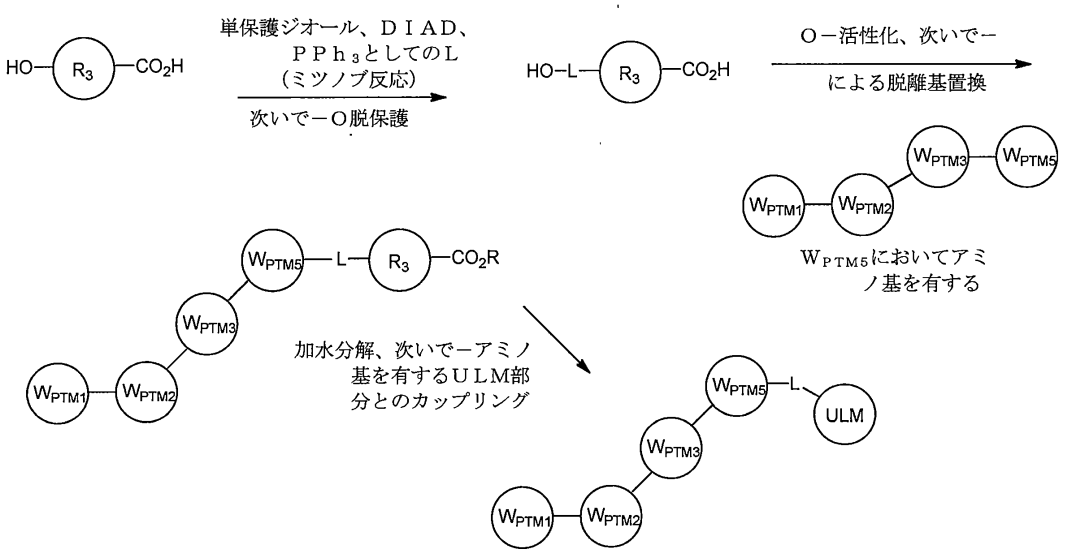
【０２５９】

スキーム１に示されるように、ＷＰＴＭ５部分を有する化合物は、アミノ基などの求核基を含む結合基Ｌを含有する。良好な脱離基ＬＧを有する化合物（例えば、ペルフルオロスルホニル基Ｃ４Ｆ９ＳＯ３－）と反応させると、カップリング生成物が形成される。カップリング生成物は、パラジウム触媒化条件下で単保護アミン分子ＷＰＴＭ３と反応して、ＷＰＴＭ３断片に結合する。アミン脱保護に続いて、ＷＰＴＭ５－ＷＰＴＭ３中のＺ’およびＺ’’から選択されるより反応性の高いハロゲン原子を、遊離アミノ基で求核置換して、ＷＰＴＭ５－ＷＰＴＭ３－ＷＰＴＭ２を形成し、次いで、ＷＰＴＭ２ボロン酸と反応させて、ＷＰＴＭ５－ＷＰＴＭ３－ＷＰＴＭ２－ＷＰＴＭ１断片を含むＰＴＭ結合基を提供する。塩基触媒化エステル加水分解後、得られた酸を、アミノ基を有するＵＬＭ部分と結合させて、ＰＴＭおよびＵＬＭ結合部分を１つの分子に組み合わせる。

【０２６０】

スキーム２

【化１１９】



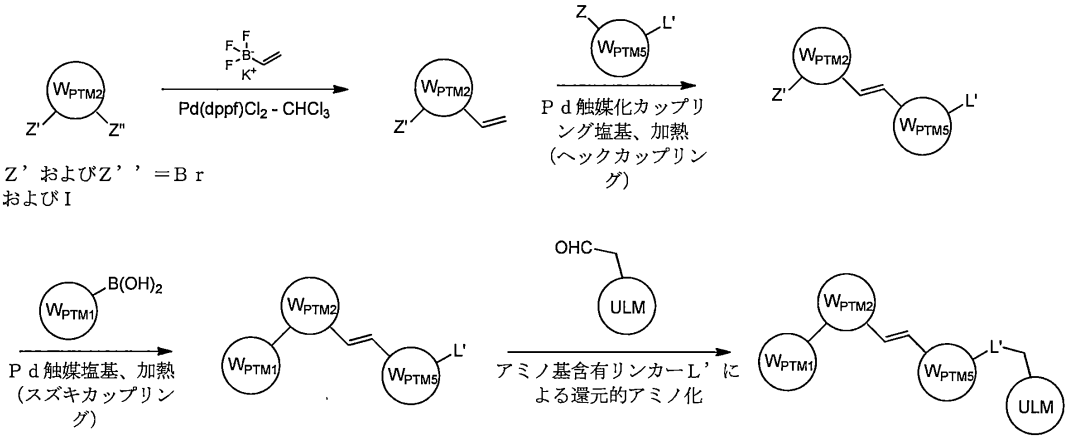
【０２６１】

スキーム２に示されるように、ヒドロキシル含有部分Ｒ３と、結合基Ｌを含む単保護ジオールとの間のミツノブ反応により、カップリング生成物を得る。Ｏ脱保護に続いて、遊離ヒドロキシル基を、例えば、スルホネートとして活性化し、その後、ＷＰＴＭ５においてアミノ基を有する部分ＷＰＴＭ５－ＷＰＴＭ３－ＷＰＴＭ２－ＷＰＴＭ１で置換する。エステル加水分解後、得られた酸を、アミノ基を有するＵＬＭ部分と結合させて、ＰＴＭおよびＵＬＭ結合部分を１つの分子に組み合わせる。

【０２６２】

スキーム３

【化１２０】



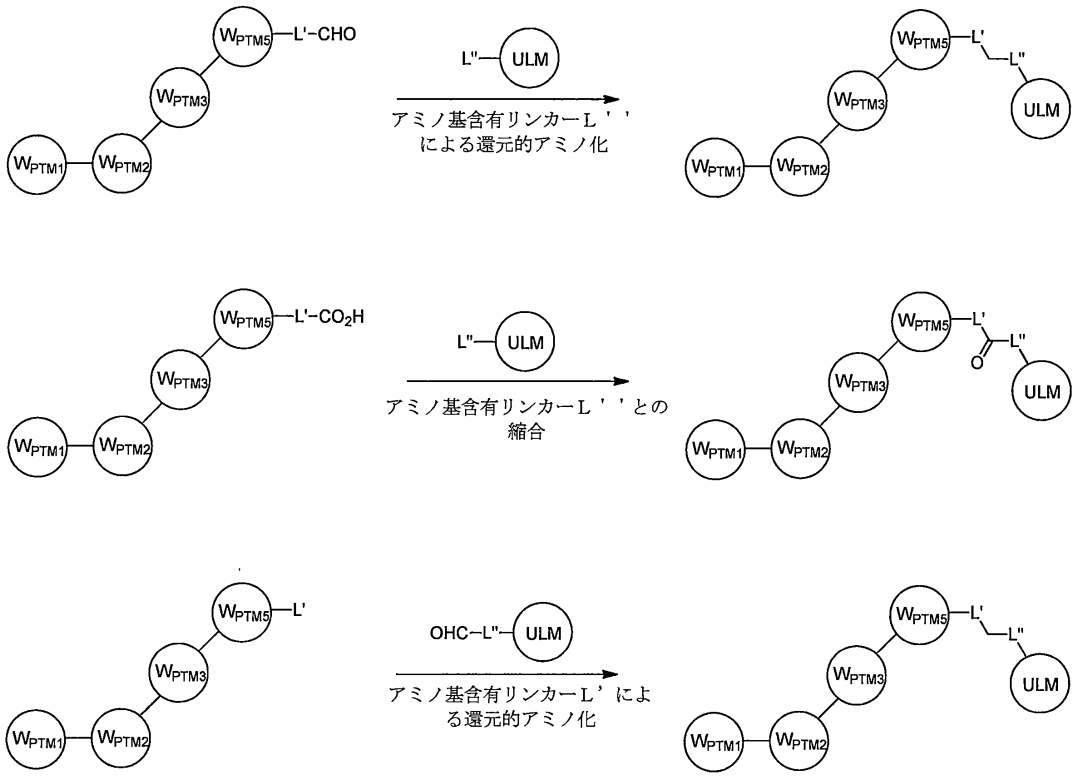
【０２６３】

スキーム３に示されるように、ビニル基を、最初に、ビス－ハロゲン化誘導体ＷＰＴＭ２に導入する。次いで、得られた生成物は、任意に保護されたアミノ基を含む結合基Ｌ’を有するハロゲン化部分ＷＰＴＭ２とのパラジウム触媒化Ｈｅｃｋカップリング反応を受ける。ＷＰＴＭ１部分を導入するために、ＷＰＴＭ２－ＷＰＴＭ５のハロゲン化物部分を、スズキ条件下で適切なボロン酸と結合させ、得られたアミンを、ＵＬＭ含有アルデヒドと反応させて、ＰＴＭ－ＵＬＭカップリング生成物をもたらす。

【０２６４】

スキーム４

【化１２１】



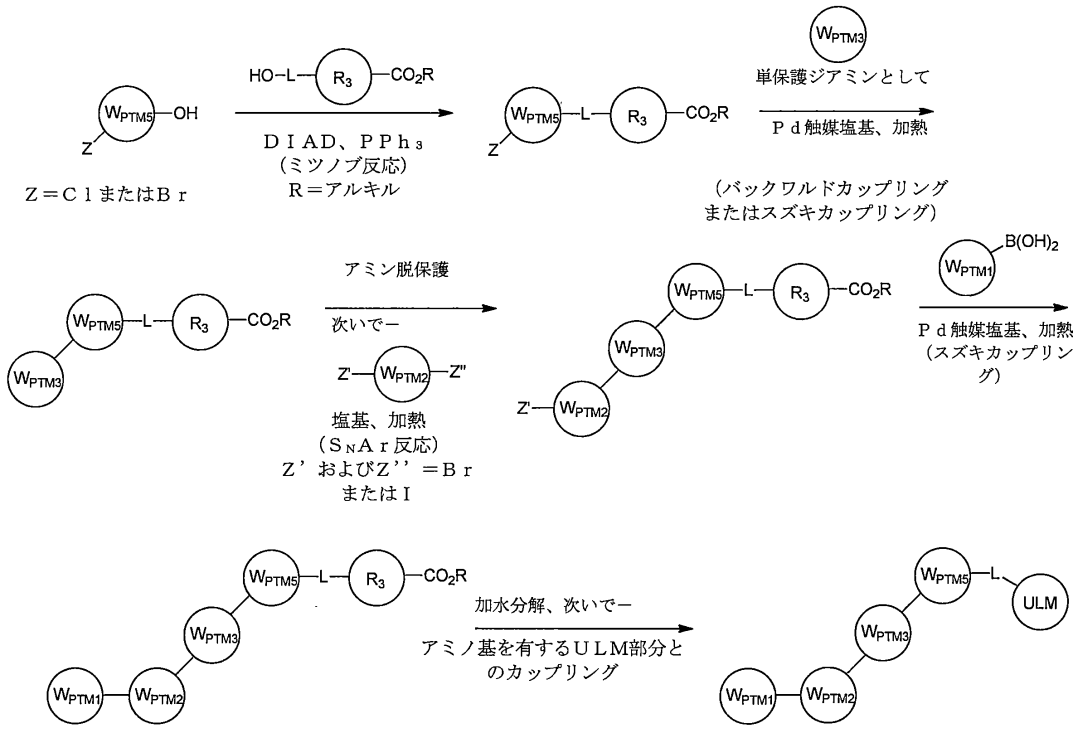
【０２６５】

スキーム４は、ＰＴＭ結合部分ＷＰＴＭ５－ＷＰＴＭ３－ＷＰＴＭ２－ＷＰＴＭ１をＵＬＭ含有部分と連結するために利用される例示的なカップリング反応を例示する。このような反応は、還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウムを使用した還元的アミノ化、またはカルボン酸とジアミンとの間の縮合カップリング反応を含み得る。当業者であれば、適切な試薬および条件を選択して、所望の変換を行うことが可能であろう。

【０２６６】

スキーム５

【化１２２】



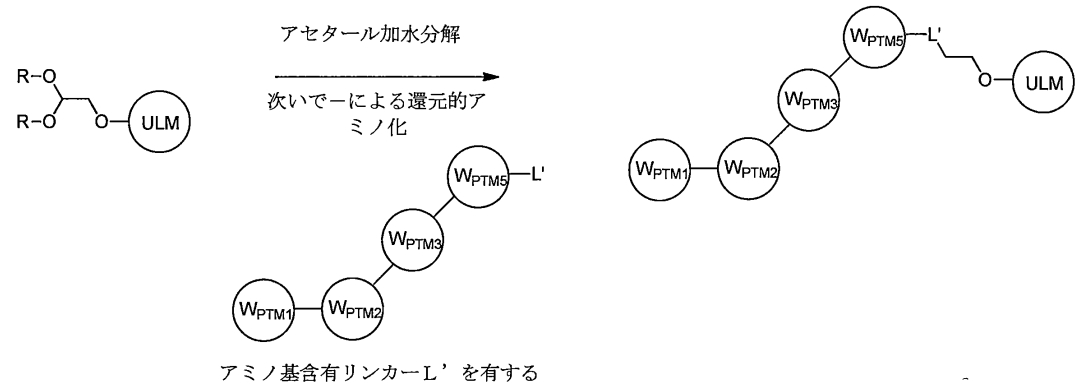
【０２６７】

スキーム５に示されるように、ヒドロキシル含有部分Ｒ３とＷＰＴＭ５との間のミツノブ型反応により、カップリング生成物を得る。次いで、ＷＰＴＭ５におけるハロゲン原子を、スズキまたはバックワルド条件下で、単保護ジアミンＷＰＴＭ３で置換する。第２のアミノ基の脱保護に続いて、ＷＰＴＭ２部分に結合したより反応性の高いハロゲン原子を置換して、ＷＰＴＭ５－ＷＰＴＭ３－ＷＰＴＭ２断片を形成する。次いで、得られたモノハロゲン化物を、スズキ条件下で適切なボロン酸と反応させて、ＰＴＭ結合部分ＷＰＴＭ５－ＷＰＴＭ３－ＷＰＴＭ２－ＷＰＴＭ２を得る。エステル加水分解後、次いで、得られた酸を、アミノ基を有するＵＬＭ部分と結合させて、ＰＴＭおよびＵＬＭ結合部分を１つの分子に組み合わせる。

【０２６８】

スキーム６

【化１２３】



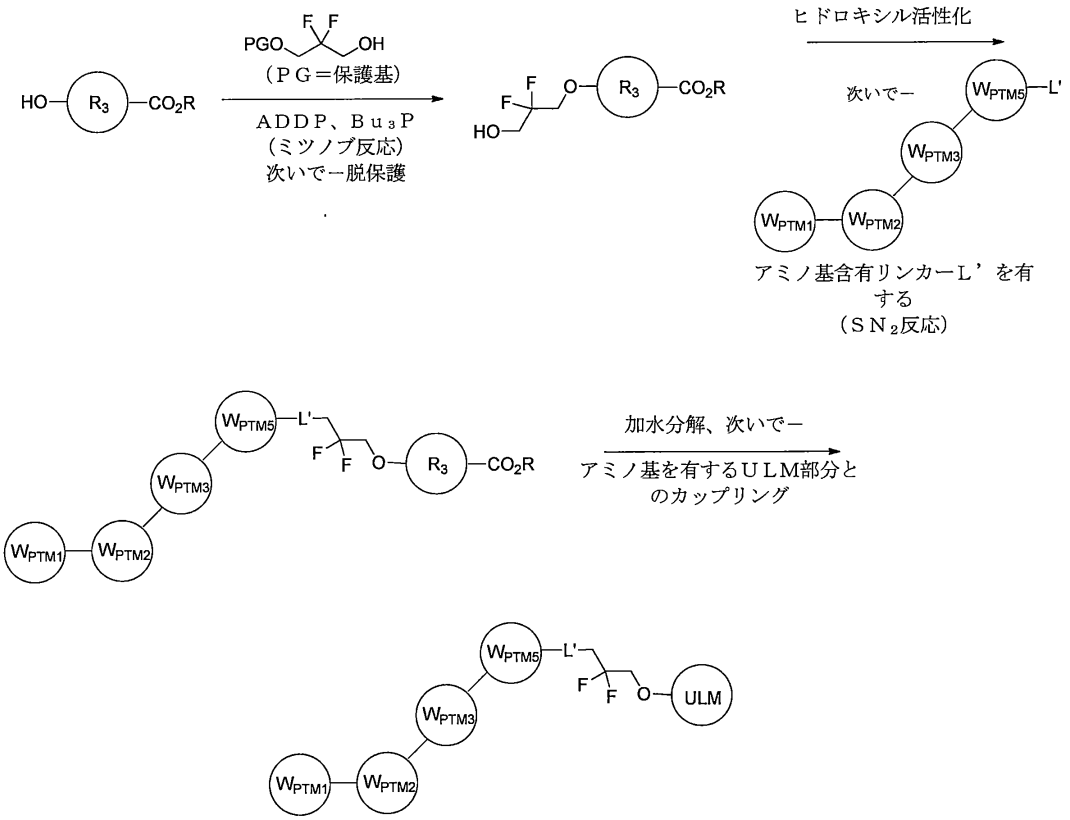
【０２６９】

スキーム６に示されるように、アセタール含有ＵＬＭ部分は、十分に穏やかな条件下で酸触媒化加水分解を受けて、アルデヒドを形成し得、次いで、これを、還元的アミノ化条件下でアミノ基含有リンカーＬ’を有するＷＰＴＭ５－ＷＰＴＭ３－ＷＰＴＭ２－ＷＰＴＭ２断片と反応させて、ＰＴＭ－ＵＬＭカップリング生成物を形成する。当業者であれば、適切な試薬および条件を選択して、所望の変換を行うことが可能であろう。

【０２７０】

スキーム７

【化１２４】



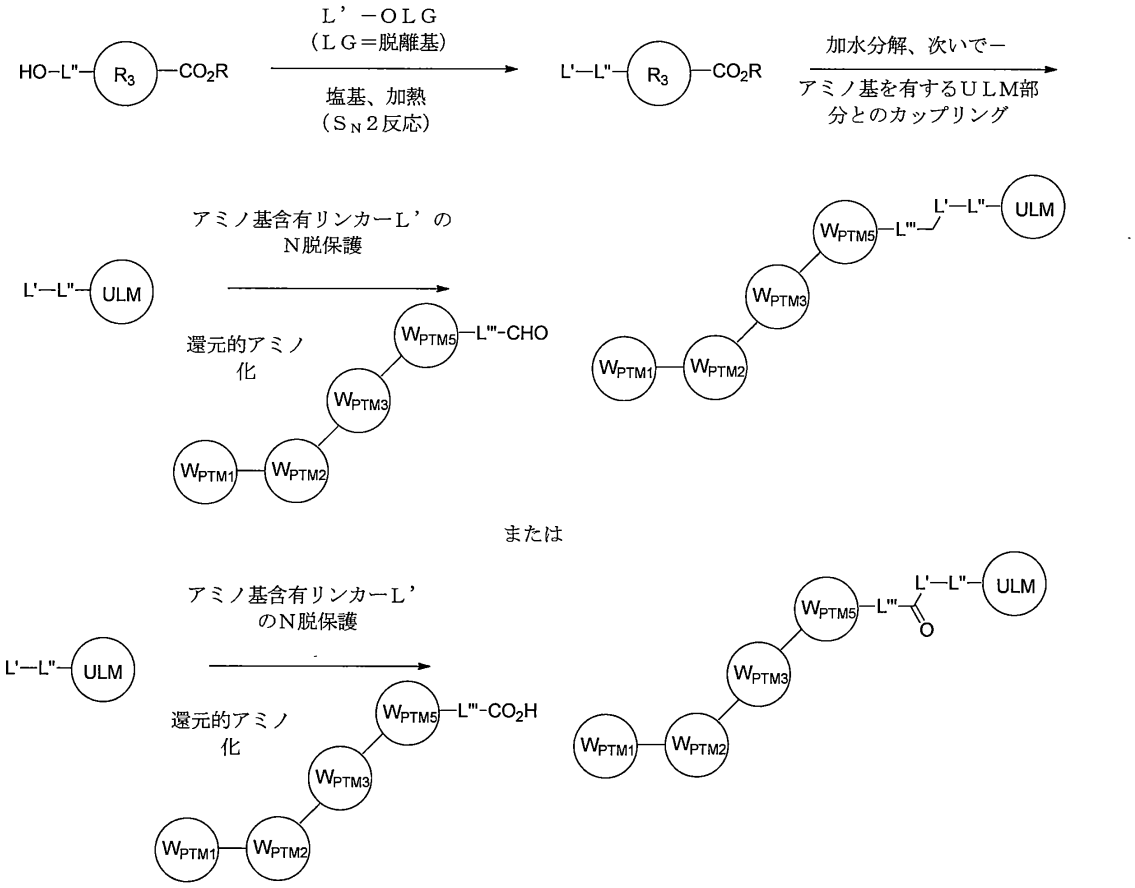
【０２７１】

スキーム７に示されるように、ヒドロキシル含有部分Ｒ３と単保護フッ素化ジオールとの間のミツノブ型反応により、フッ素含有中間体を提供する。Ｏ脱保護に続いて、遊離ヒドロキシル基を活性化し（例えば、スルホネートとして）、その後、ＷＰＴＭ５においてアミノ基を有する部分ＷＰＴＭ５－ＷＰＴＭ３－ＷＰＴＭ２－ＷＰＴＭ１で置換する。エステル加水分解後、得られた酸を、アミノ基を有するＵＬＭ部分と結合させて、ＰＴＭおよびＵＬＭ結合部分を１つの分子に組み合わせる。

【０２７２】

スキーム８

【化１２５】



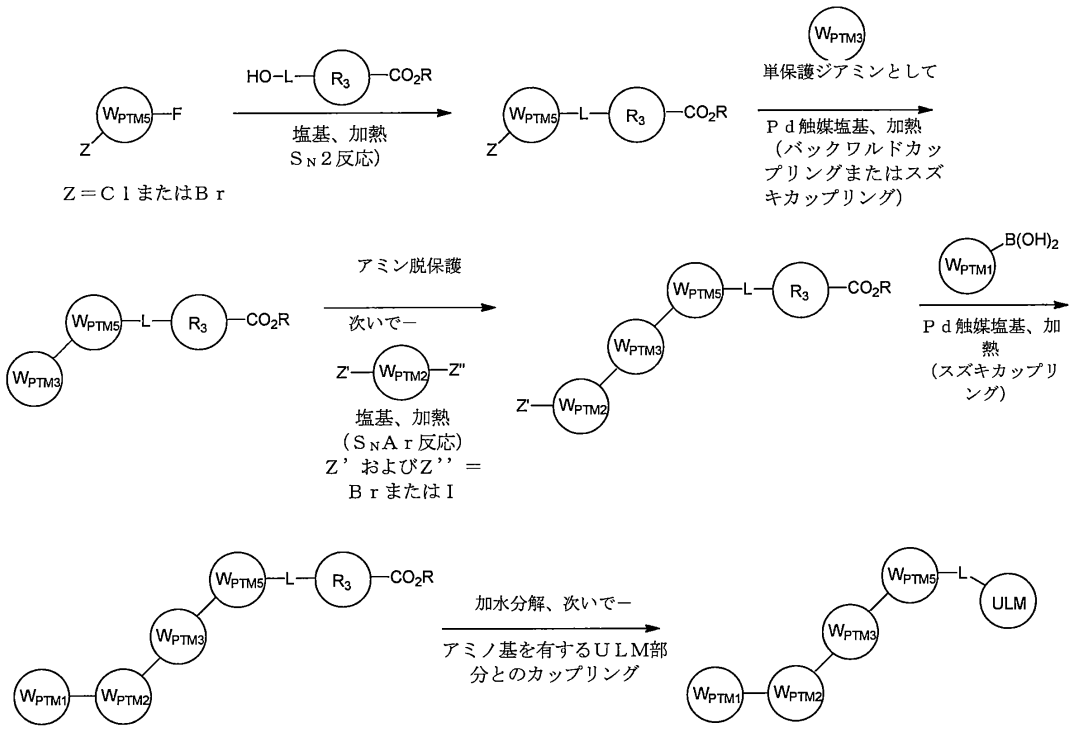
【０２７３】

スキーム８に示されるように、Ｒ３を含むヒドロキシル基含有エステルでの、Ｌ’－ＯＬＧ中の脱離基の求核置換により、リンカーＬ’およびＬ’’を組み合わせるカップリング生成物を得る。その後の塩基加水分解、および得られた酸と、アミノ基を有するＵＬＭ部分とのカップリングにより、２つの連続した結合基Ｌ’およびＬ’’が結合するＵＬＭ断片を提供する。Ｌ’のアミノ基のＮ脱保護、続いてＷＰＴＭ５－ＷＰＴＭ３－ＷＰＴＭ２－ＷＰＴＭ１－Ｌ’”アルデヒドによる還元的アミノ酸化、またはＷＰＴＭ５－ＷＰＴＭ３－ＷＰＴＭ２－ＷＰＴＭ１－Ｌ’”カルボン酸との縮合により、ＰＴＭ－ＵＬＭカップリング生成物を得る。

【０２７４】

スキーム９

【化１２６】



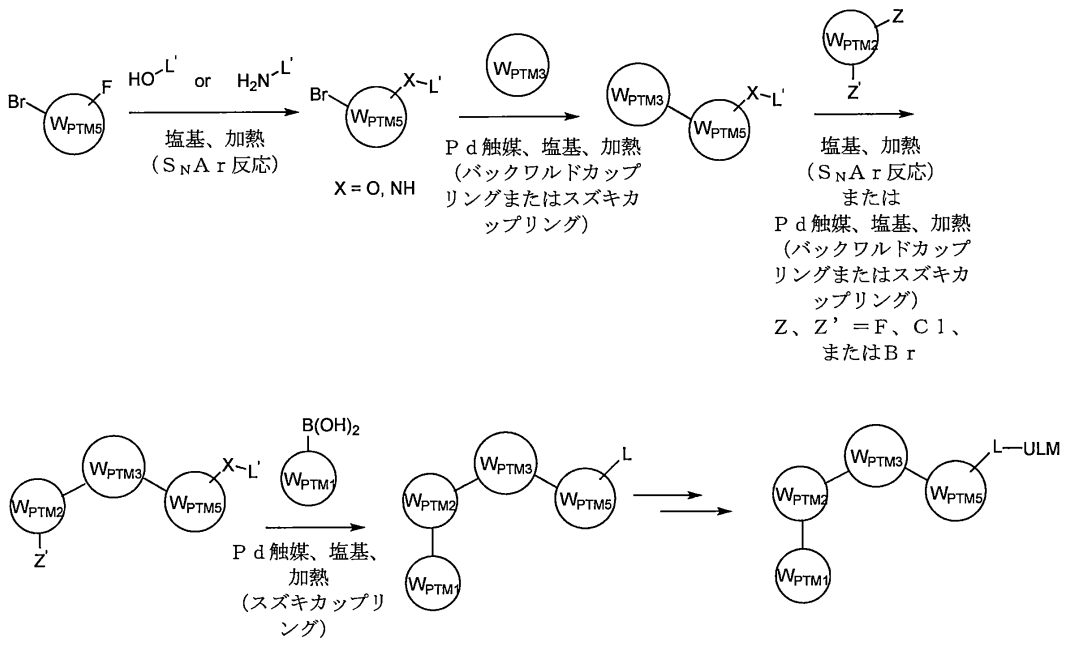
【０２７５】

スキーム９に示されるように、Ｒ３を有するヒドロキシル基含有化合物での、部分ＷＰＴＭ５中のフッ素原子の求核置換により、ＷＰＴＭ５－Ｌ－Ｒ３ハロゲン化物を提供し、これを、スズキまたはバックワルド条件下で単保護ジアミンＷＰＴＭ５に結合させる。第２のアミノ基の脱保護に続いて、次いで、ＷＰＴＭ３－ＷＰＴＭ５－Ｌ－Ｒ３部分を芳香族求核置換によりビスハロゲン化ＷＰＴＭ２と反応させて、モノハロゲン化物を提供する。その後の適切なボロン酸とのスズキ反応により、ＷＰＴＭ１－ＷＰＴＭ２－ＷＰＴＭ３－ＷＰＴＭ５－Ｌ－Ｒ３エステルを提供する。塩基加水分解およびアミノ基を有するＵＬＭ部分とのカップリングにより、ＰＴＭ－ＵＬＭカップリング生成物を提供する。

【０２７６】

本開示の例示的な化合物を合成するための１つの可能なアプローチは、以下のスキームに詳述される一般的な合成経路に従うものである。

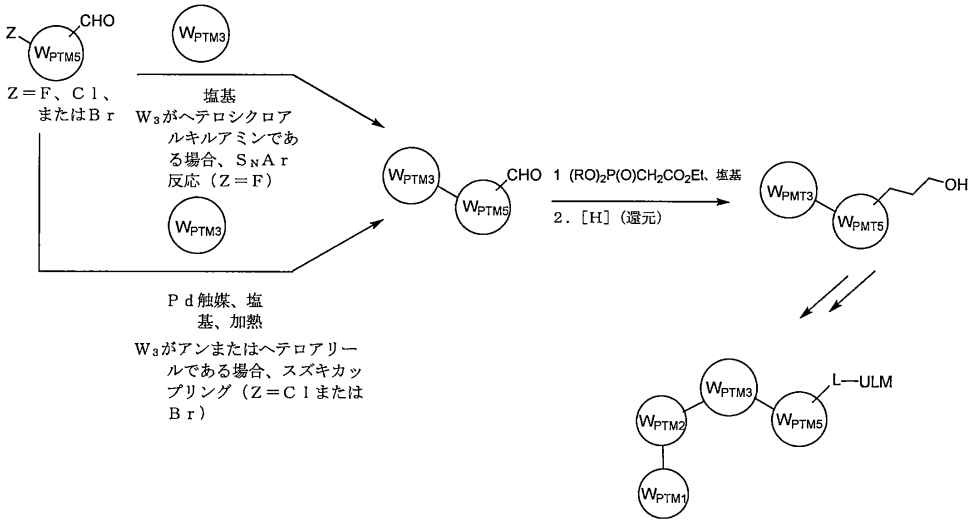
【化１２７】



【０２７７】

当業者であれば、改変されたアプローチを利用して、異なる化学リンカーを介してＰＴＭを結合することができることを理解するであろう。例えば、ＷＰＴＭ５がＣＨ２基を介してＬ’に連結されている場合（上記スキームにおいてＸ＝ＣＨ２）では、以下のスキームに記載されるアプローチを想定することができる。

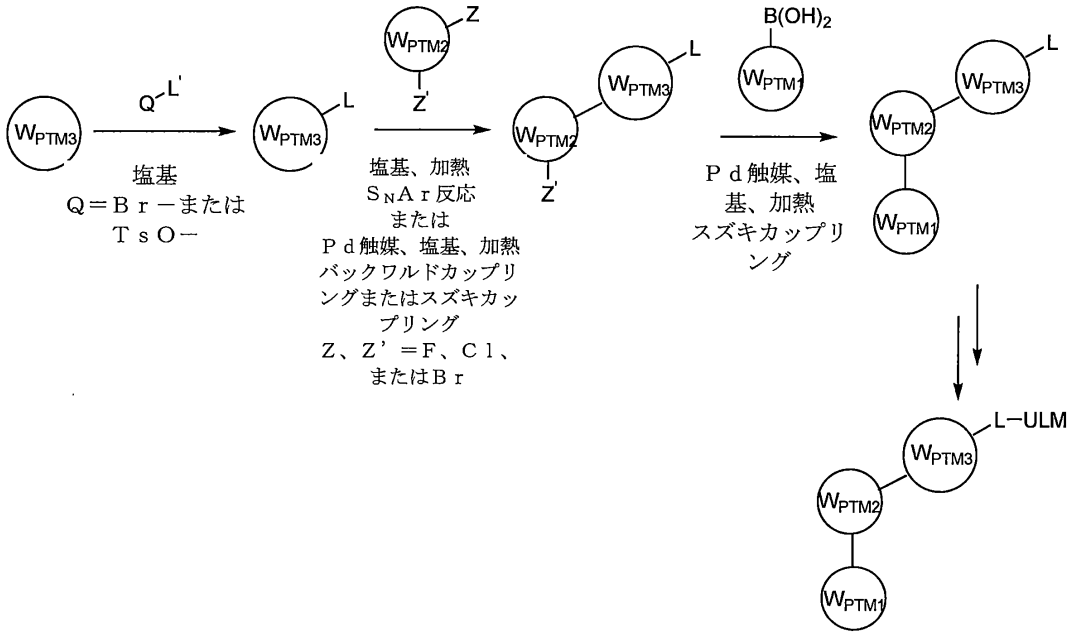
【化１２８】



【０２７８】

あるいは、ＷＰＴＭ５が存在しない場合、式Ｉによって表される例示的な化合物のＰＴＭは、以下の一般スキームに従って合成することができる。

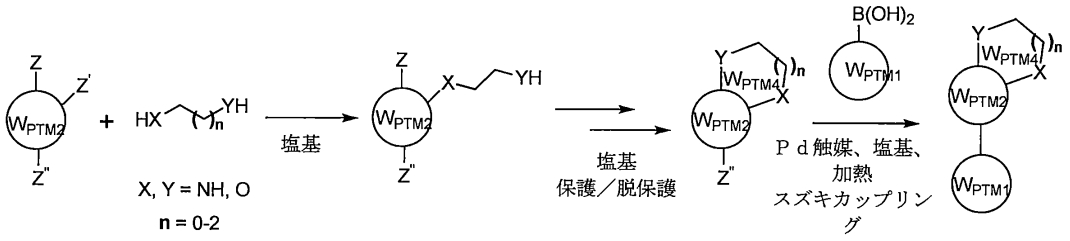
【化１２９】



【０２７９】

当業者であれば、本明細書に記載される一般的なアプローチを改変して、ＷＰＴＭ１、ＷＰＴＭ２、ＷＰＴＭ３、ＷＰＴＭ４、ＷＰＴＭ５、ＷＰＴＭ６、およびＷＰＴＭ７環の特定の性質に適合させることができることを理解するであろう。例えば、いくつかの実施形態では、式ＩＩによって表される例示的な化合物は、当業者であれば、例示的な化合物の特定の化学的性質に応じて、追加の保護／脱保護工程が必要とされ得ることを認識するであろう、以下の一般的な合成スキームに記載されるように調整することができる。

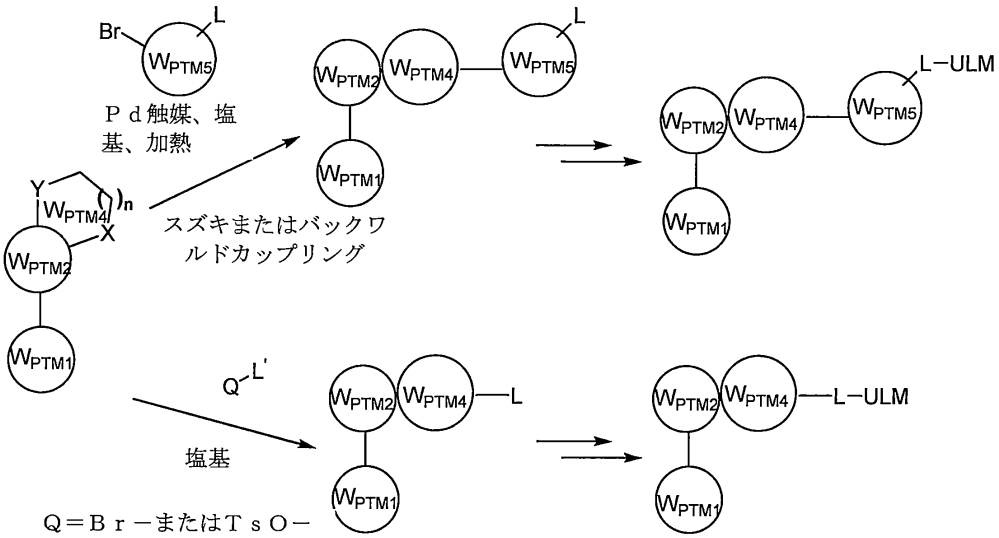
【化１３０】



【０２８０】

ＸがＮＨを表す一実施形態では、例示的な化合物は、ＷＰＴＭ５が存在するかどうかに応じて、以下に示す２つのスキームのうちの１つに従って調製することができる。

【化１３１】



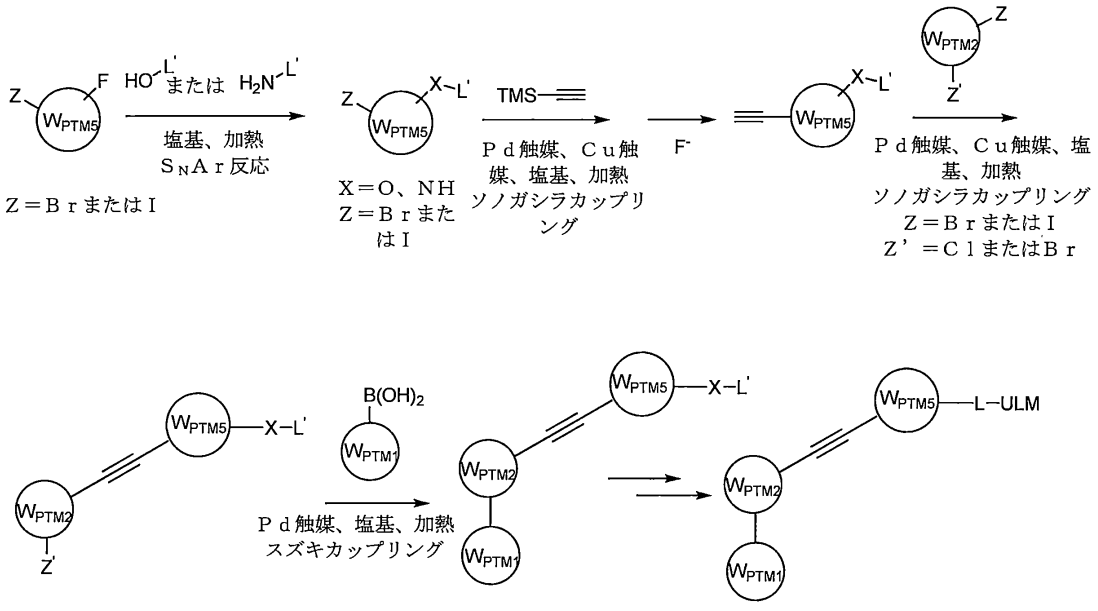
【０２８１】

一般式ＩＩＩによって表される例示的なＰＴＭは、ＷＰＭＴ５が存在しない場合、式Ｉの化合物について記載される一般的なアプローチに従って調製することができる。

【０２８２】

一般式ＩＶによって表される例示的なＰＴＭは、以下の一般スキームに従って調製することができる。

【化１３２】

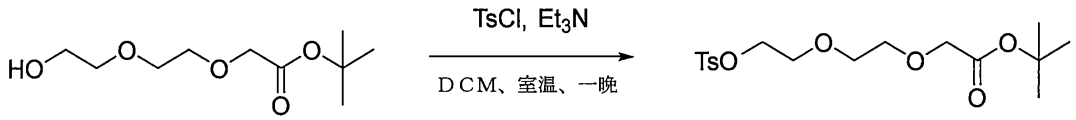


【０２８３】

例示的な化合物１１の例示的な合成

工程１

【化１３３】



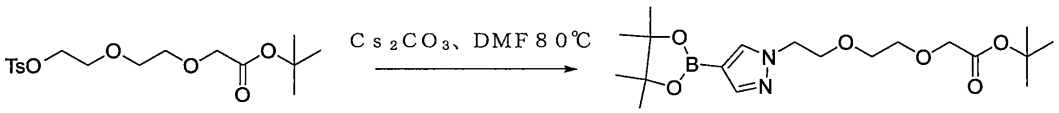
【０２８４】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）酢酸塩（１．５ｇ、６．８ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２．０７ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴｓＣｌ（１．９５ｇ、１０．２３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を室温に温め、３時間撹拌した。溶液を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機相をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄した。有機相をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（ＣＨ２Ｃｌ２：ＭｅＯＨ　４０：１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（２－（トシルオキシ）エトキシ）エトキシ）酢酸塩（２．１４ｇ、ｍｍｏｌ、収率８４％）を得た。

【０２８５】

工程２

【化１３４】



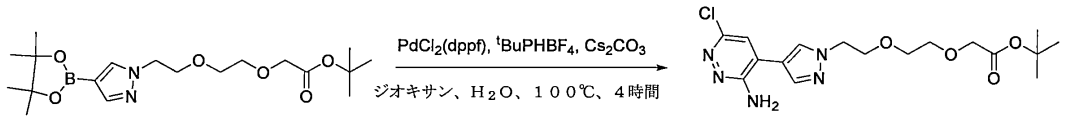
【０２８６】

乾燥ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１．１１ｇ、５．７２２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（２－（トシルオキシ）エトキシ）エトキシ）酢酸塩（２．１４ｇ、５．７２２ｍｍｏｌ）、およびＣｓ２ＣＯ３（３．７３ｇ、１１．４４４ｍｍｏｌ）の混合物を、７５℃に３時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を、水（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過して、濃縮した。粗残渣（２．８ｇ）を、さらに精製することなく、次の反応に使用した。

【０２８７】

工程３

【化１３５】



【０２８８】

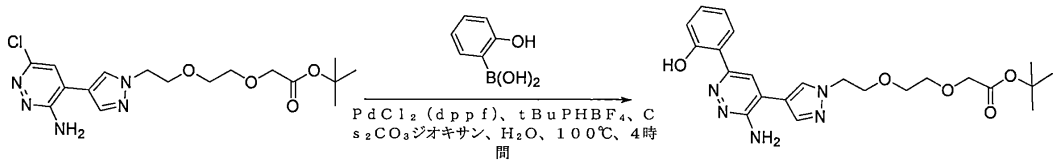
ジオキサン（１０ｍＬ）および水（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）酢酸塩（１．５ｇ、３．７９ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（１．１ｇ、５．６９ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）（５５５ｍｇ、０．７５８ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＰＨＢＦ４（４４１ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、およびＣｓ２ＣＯ３（３．０９ｇ、９．４８ｍｍｏｌ）の

混合物を、Ｎ２下で３時間撹拌しながら１００℃に加熱した。固形分を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を、クロマトグラフィー（ＣＨ２Ｃｌ２：ＭｅＯＨ　３０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）酢酸塩（８００ｍｇ、収率５３％）を得た。

【０２８９】

工程４

【化１３６】



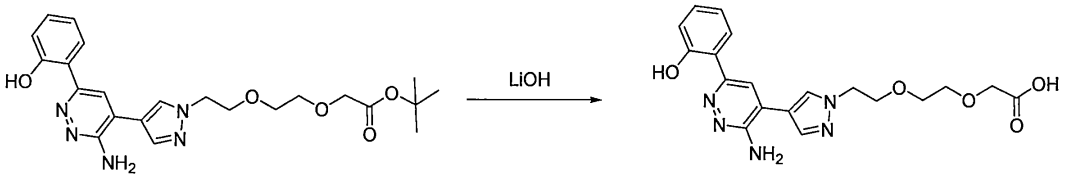
【０２９０】

ジオキサン（１０ｍＬ）および水（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）酢酸塩（８００ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（４１８ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．６５ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）（４４４ｍｇ、０．６０６ｍｍｏｌ）、およびｔＢｕ３ＰＨＢＦ４（３５２ｍｇ、１．２１２ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下で１００℃に３時間加熱した。混合物を室温に冷却し、固形分を濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィー（ＣＨ２Ｃｌ２：ＭｅＯＨ　４０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）酢酸塩（４００ｍｇ、収率４４％）を得た。

【０２９１】

工程５

【化１３７】



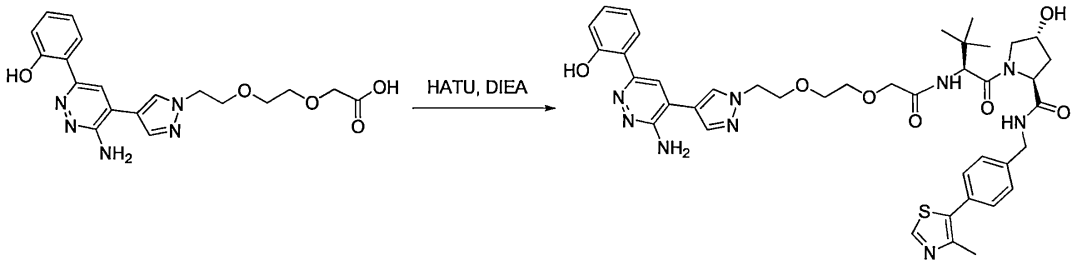
【０２９２】

ＴＨＦ／Ｈ２Ｏ（５ｍＬ、２：１）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）酢酸塩（４００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（１１１ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応溶液を、１ＭのＨＣｌでクエンチした。溶液を乾燥（Ｎａ２ＳＯ４）させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）酢酸（６００ｍｇ）を得、これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【０２９３】

工程６

【化１３８】



【０２９４】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）酢酸（２００ｍｇ粗製）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（４３０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（５１６ｍｇ、４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（５７０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８ｍＬ×２）で洗浄し、乾燥（Ｎａ２ＳＯ４）させて、濾過した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中の６％ＭｅＯＨ）によって精製して、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（２２ｍｇ）を得た。

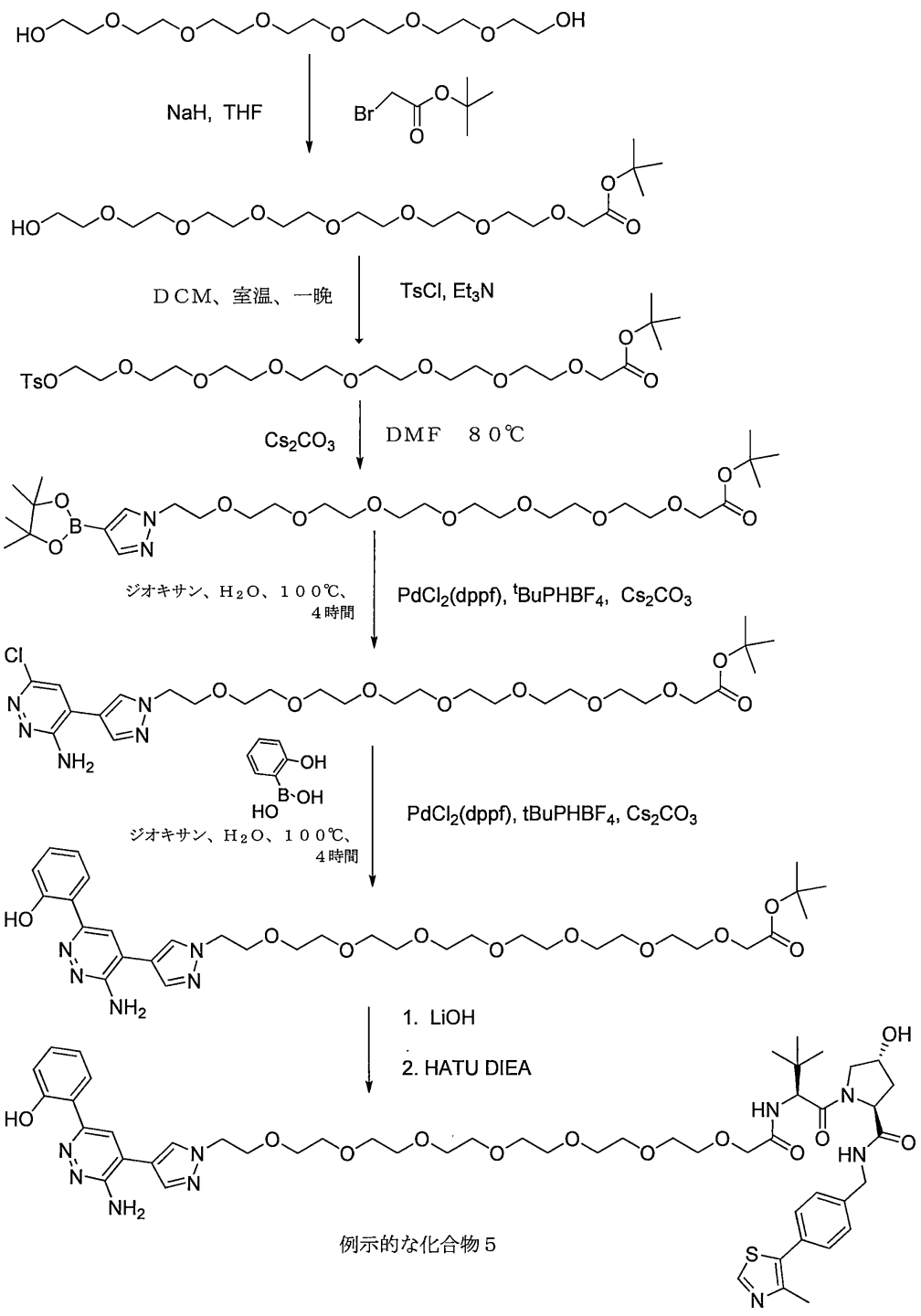
【０２９５】

１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）：δ８．８３（ｓ、１Ｈ）、８．３２（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３２～７．３４（ｍ、２Ｈ）、７．２８（ｍ、１Ｈ）、６．９５（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ　２Ｈ）、４．６９（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ　１Ｈ）、４．４４～４．５７（ｍ、６Ｈ）、４．２５～４．３５（ｍ、１Ｈ）、３．６０～３．９９（ｍ、１１Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．２３（ｍ、１Ｈ）、２．０８（ｍ、１Ｈ）、１．０１（ｓ、９Ｈ）。

【０２９６】

例示的な化合物５を、例示的な化合物１１について上に記載されるものと類似の手順、ならびに当業者に既知であり、かつ理解される手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化１３９】



例示的な化合物５

【０２９７】

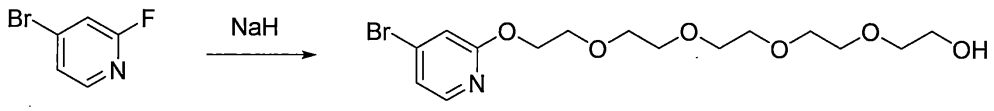
例示的な化合物１１および例示的な化合物５について記載される手順を使用して、例示的な化合物１、例示的な化合物２、例示的な化合物３、例示的な化合物４を調製した。

【０２９８】

例示的な化合物９の例示的な合成

工程１

【化１４０】



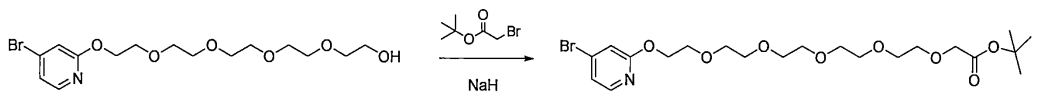
【０２９９】

無水ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１，１４－ジオール（１３．５ｇ、５６．８ｍｍｏｌ）の溶液に、６０％ＮａＨ（１．２５ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で０．５時間撹拌した。次いで、４－ブロモ－２－フルオロピリジン（５ｇ、２８．４ｍｍｏｌ）を、混合物に滴下で添加し、混合物を７５℃に２時間加熱した。反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（２００ｍＬ）で抽出した。有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Ｎａ２ＳＯ４）させて、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムによって精製して、１４－（（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－オール（９．０ｇ、２２．９ｍｍｏｌ、収率８１％）を得た。

【０３００】

工程２

【化１４１】



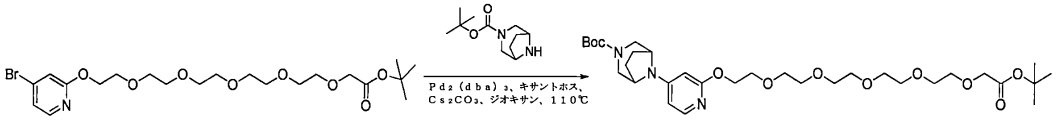
【０３０１】

無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の１４－（（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－オール（５．０ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）の溶液に、６０％ＮａＨ（６６０ｍｇ、１６．５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で４０分間撹拌した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ酢酸塩（４．９ｇ、２５．４ｍｍｏｌ）を、混合物に滴下で添加し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を２Ｎ　ＮＨ４Ｃｌ（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（２００ｍＬ）で抽出した。次いで、有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Ｎａ２ＳＯ４）させて、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル１７－（（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカノエート（２．６ｇ、５．１３ｍｍｏｌ、収率４０％）を得た。

【０３０２】

工程３

【化１４２】



【０３０３】

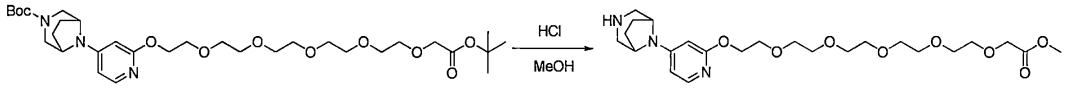
密封チューブ中のジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１７－（（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカノエート（２５０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（７１８ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウ

ム（７６９ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ２（ｄｂａ）３（１１０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、およびキサントホス（１３８ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で１１０℃に一晩加熱した。混合物をＥＡ（１００ｍＬ）で抽出した。次いで、有機相を、水（１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Ｎａ２ＳＯ４）させて、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル８－（２－（（１９，１９－ジメチル－１７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサイコシル）オキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（５５０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ、収率７３％）を得た。

【０３０４】

工程４

【化１４３】



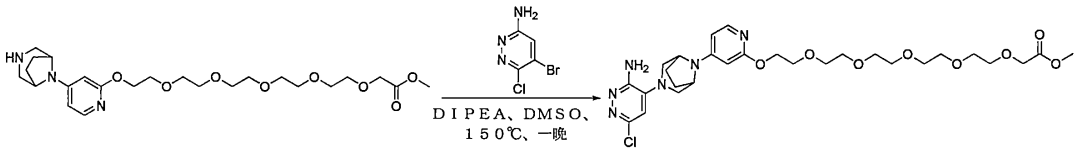
【０３０５】

ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル８－（２－（（１９，１９－ジメチル－１７－オキソ－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサイコシル）オキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（５５０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（ジオキサン中６Ｎ）（５ｍＬ、３０ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を、室温で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗メチル１７－（（４－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカノエート（０．５５ｇ）を得た。

【０３０６】

工程５

【化１４４】



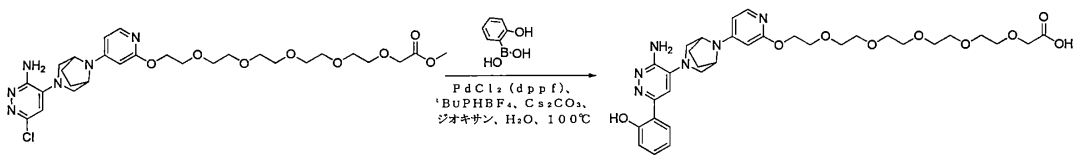
【０３０７】

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の粗メチル１７－（（４－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカノエート（５５０ｍｇ、粗製）の溶液に、５－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（５２６ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．８７ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を、１５０℃で一晩撹拌した。混合物をＥＡ（６０ｍＬ）で抽出した。有機相を水（８ｍＬ）およびブライン（８ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、減圧下で濾過および濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル１７－（（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカノエート（４００ｍｇ）を得た。

【０３０８】

工程６

【化１４５】



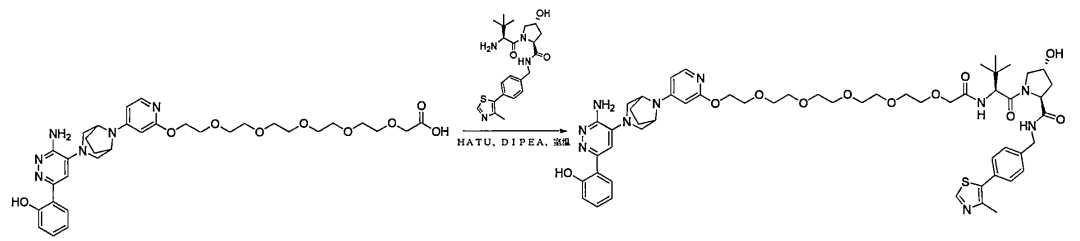
【０３０９】

ジオキサン（１２ｍＬ）および水（１．２ｍＬ）中のメチル１７－（（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカノエート（３２５ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）および（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（９３ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（５４２ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）（７３．２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、およびｔ－Ｂｕ３ＰＨＢＦ４（５８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を、窒素雰囲気下で、１００℃で４時間撹拌した。溶液のｐＨを、１Ｎ　ＨＣｌで５に調整した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗１７－（（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン酸（３００ｍｇ）を得、これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【０３１０】

工程７

【化１４６】



【０３１１】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の粗１７－（（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン酸（８０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタニル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（１０８ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１２４ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（９２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物をＥＡ（５０ｍＬ）で抽出した。有機相を水（８ｍＬ）およびブライン（８ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、減圧下で濾過および濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ中６％ＭｅＯＨ）によって精製して、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２０－（（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－オキソ－６，９，１２，１５，１８－ペンタオキサ－３－アザイコサノイル）－４－ヒドロキ

シ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（２０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、収率１５．０％）を得た。

【０３１２】

１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）：δ８．７４（ｓ、１Ｈ）、７．６８～７．６６（ｍ、２Ｈ）、７．３４～７．２８（ｍ、５Ｈ）、７．１８～７．１０（ｍ、１Ｈ）、６．８０～６．７８（ｍ、２Ｈ）、６．４３～６．４０（ｍ、１Ｈ）、６．１０（ｓ、１Ｈ）、４．６０～４．２０（ｍ、９Ｈ）、３．９２～３．８９（ｍ、２Ｈ）、３．８０～３．６４（ｍ、４Ｈ）、３．７１～３．４５（ｍ、１６Ｈ）、３．１０～３．００（ｍ、１Ｈ）、３．００～２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．３７～２．３４（ｍ、１Ｈ）、２．３５（ｓ、３Ｈ）、２．１８～１．９９（ｍ、６Ｈ）、０．９２（ｓ、９Ｈ）。

【０３１３】

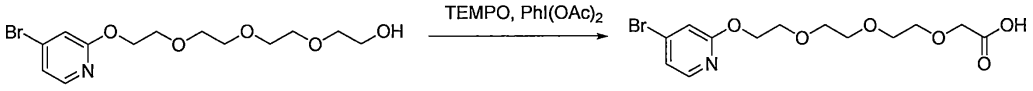
類似の手順を使用して、例示的な化合物７、８、１０、および３５を調製した。

【０３１４】

例示的な化合物６の例示的な合成

工程１

【化１４７】



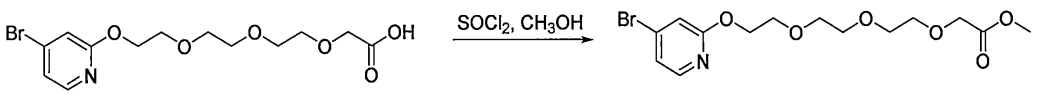
【０３１５】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）およびＨ２Ｏ（２５ｍＬ）中の２－（２－（２－（２－（（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エタン－１－オール（３．４９ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液［実施例Ａ２９７９について記載されるものと類似の手順を使用して調製］に、ＰｈＩ（ＯＡｃ）２（９．６６ｇ、３０ｍｍｏｌ）およびＴＥＭＰＯ（３１２ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物をＥＡ（１００ｍＬ）で抽出した。有機相を水（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、減圧下で濾過および濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（２－（２－（２－（（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）酢酸（３．５ｇ、９．６４ｍｍｏｌ、収率９６％）を得た。

【０３１６】

工程２

【化１４８】



【０３１７】

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の２－（２－（２－（２－（（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）酢酸（３．０ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＳＯＣｌ２（４．０ｇ、３３．９ｍｍｏｌ）を０℃において滴下で添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。溶液のｐＨを、飽和ＮａＨＣＯ３で約８に調整した。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出した。有機相を水（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥（Ｎａ２ＳＯ４）し、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル２－（２－（２－（２－（（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキ

シ）エトキシ）酢酸塩（２．９ｇ、７．６９ｍｍｏｌ、収率９３％）を得た。

【０３１８】

例示的な化合物９について記載されるものと類似の手順を使用して、メチル２－（２－（２－（２－（（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）酢酸塩を、最終化合物（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－１４－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－オキソ－６，９，１２－トリオキサ－３－アザテトラデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（例示的な化合物６）に変換した。

【０３１９】

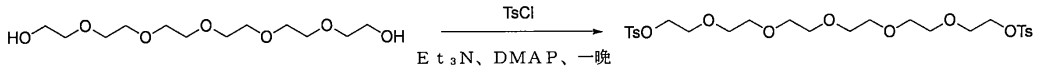
１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）：δ８．８２（ｓ、１Ｈ）、７．７６～７．７４（ｍ、２Ｈ）、７．４２～７．３４（ｍ、５Ｈ）、７．２２～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．８９～６．８６（ｍ、２Ｈ）、６．５３～６．５２（ｍ、１Ｈ）、６．１６（ｓ、１Ｈ）、４．６６～４．２８（ｍ、９Ｈ）、４．０１～４．００（ｍ、２Ｈ）、３．８２～３．６０（ｍ、１２Ｈ）、３．３１～３．２９（ｍ、１Ｈ）、３．１０～３．０８（ｍ、２Ｈ）、２．５１～２．５０（ｍ、１Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）、２．２９～２．０５（ｍ、６Ｈ）、２．４２～２．２９（ｍ、２Ｈ）、１．０１（ｓ、９Ｈ）。

【０３２０】

例示的な化合物２０の例示的な合成

工程１

【化１４９】



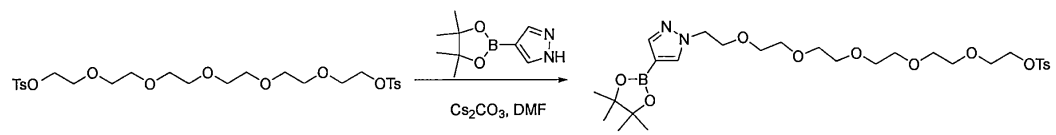
【０３２１】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン－１，１７－ジオール（４ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）およびＥｔ３Ｎ（８．６ｇ、８５．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴｓＣｌ（８．１ｇ、４２．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と水（１０ｍＬ）とに分割した。有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン－１，１７－ジイルビス（４－メチルベンゼンスルホネート）（６．０ｇ、１０．２ｍｍｏｌ、収率７２％）を得た。

【０３２２】

工程２

【化１５０】



【０３２３】

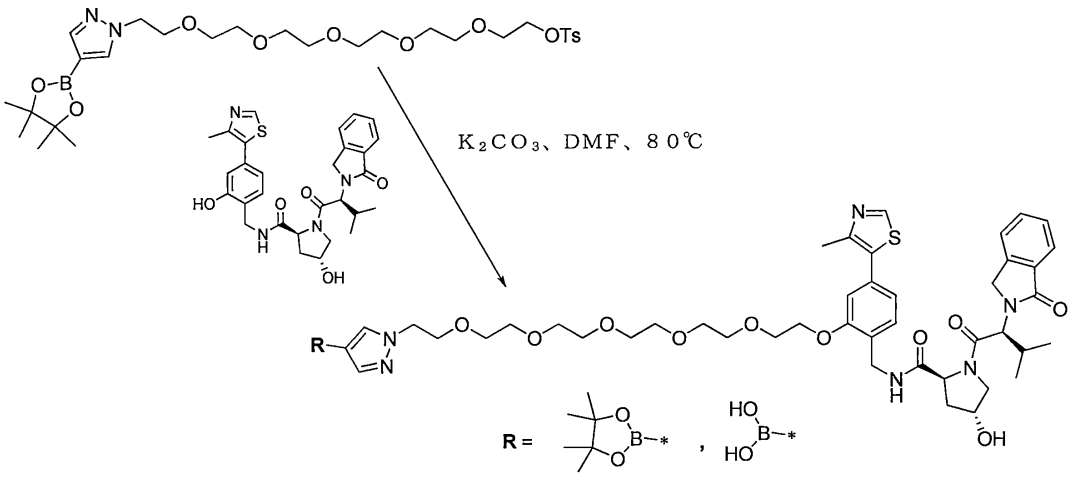
無水ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン－１，１７－ジイルビス（４－メチルベンゼンスルホネート）（３．５ｇ、５．９３ｍｍｏｌ）の溶液に、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１．１５ｇ、５．９３ｍｍｏｌ）およびＣｓ２ＣＯ３（３

．８７ｇ、１１．８６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、７５℃で０．５時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）と水（２０ｍＬ）とに分割した。有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１７－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル４－メチルベンゼンスルホネート（０．６ｇ、０．９８ｍｍｏｌ、収率１６．５％）を得た。

【０３２４】

工程３

【化１５１】



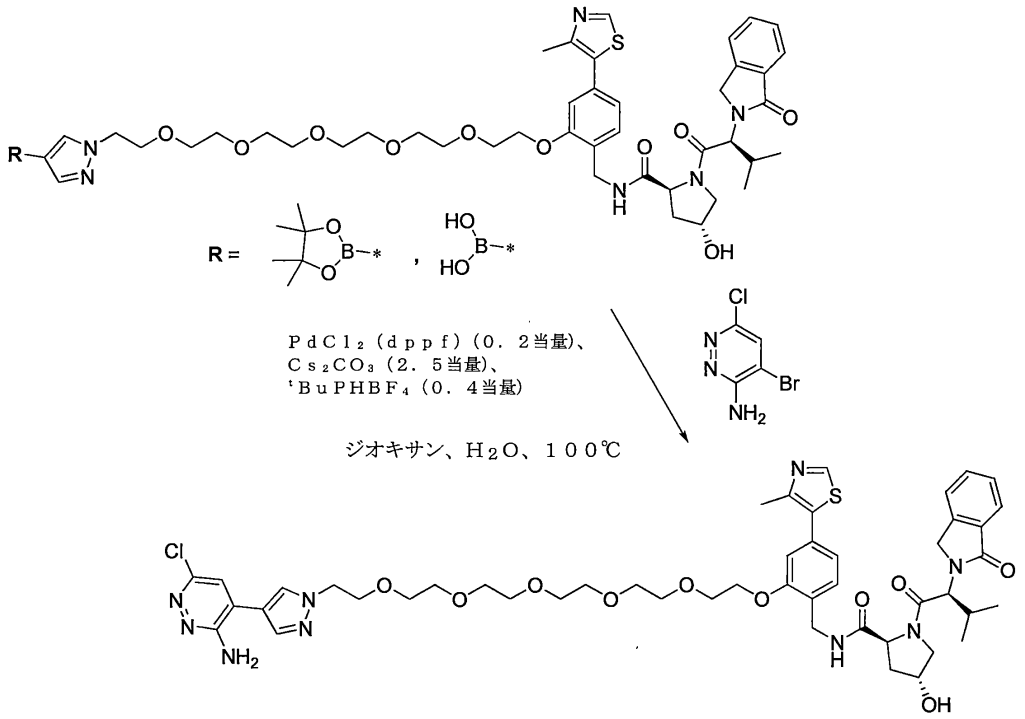
【０３２５】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の１７－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル４－メチルベンゼンスルホネート（０．３ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）および（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（２－ヒドロキシ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソイソインドリン－２－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド（２６８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｋ２ＣＯ３（１３５ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、窒素雰囲気下で、８０℃で２時間撹拌した。混合物をＥＡ（８０ｍＬ）で抽出した。有機相を水（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、減圧下で濾過および濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソイソインドリン－２－イル）ブタノイル）－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）－２－（（１７－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミドおよび（１－（１７－（２－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソイソインドリン－２－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド）メチル）－５－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェノキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（２７０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、収率５６％）の混合物を得た。

【０３２６】

工程４

【化１５２】



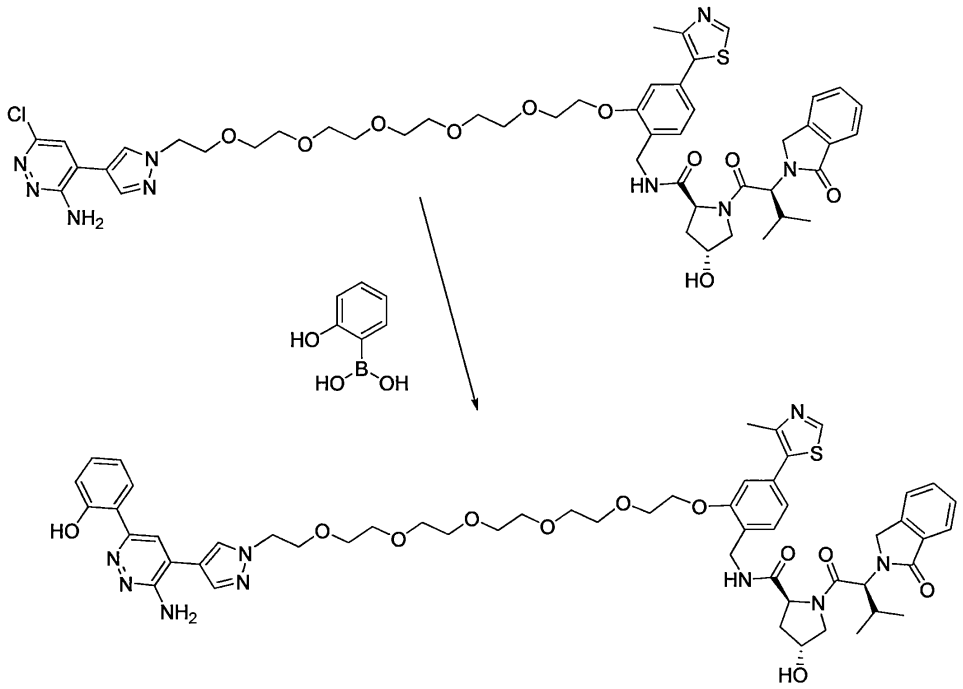
【０３２７】

ジオキサン（２０ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソイソインドリン－２－イル）ブタノイル）－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）－２－（（１７－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミドおよび（１－（１７－（２－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソイソインドリン－２－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド）メチル）－５－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェノキシ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（２７０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の混合物、および５－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（８５ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（２２０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）（４０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）、およびｔ－Ｂｕ３ＰＨＢＦ４（３１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を、窒素雰囲気下で、１００℃で４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（２－（（１７－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソイソインドリン－２－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド（１７５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、収率６７％）を得た。

【０３２８】

工程５

【化１５３】



【０３２９】

ジオキサン（１５ｍＬ）および水（１．５ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（２－（（１７－（４－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソイソインドリン－２－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド（１７５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）および（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（３２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１７６ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）（５３ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、およびｔ－Ｂｕ３ＰＨＢＦ４（４２ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を、窒素雰囲気下で、１００℃で４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（２－（（１７－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソイソインドリン－２－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド（２４ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、収率１３％）を得た。

【０３３０】

１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）：δ８．８４（ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３８～７．８１（ｍ、６Ｈ）、７．３６～７．３７（ｍ、１Ｈ）、６．９８～７．００（ｍ、２Ｈ）、６．９２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．３７～４．５９（ｍ、９Ｈ）、４．１５～４．１６（ｍ、２Ｈ）、３．８３～３．９６（ｍ、６Ｈ）、３．４６～３．５６（ｍ、１６Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．４４～２．４５（ｍ、１Ｈ）、２．２１～２．２２（ｍ、１Ｈ）、２．０９～２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．０３（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．８２（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）。

【０３３１】

例示的な化合物２０について記載されるものと類似の手順を使用して、例示的な化合物

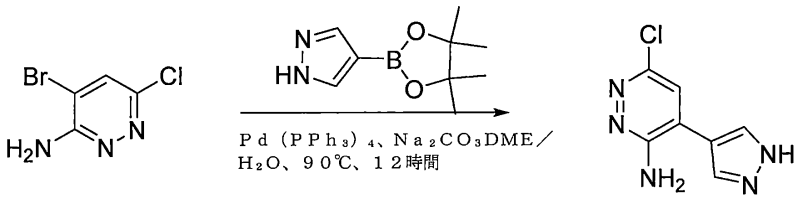
１２、１３、および２１を調製した。

【０３３２】

例示的な化合物１４の例示的な合成

工程１

【化１５４】



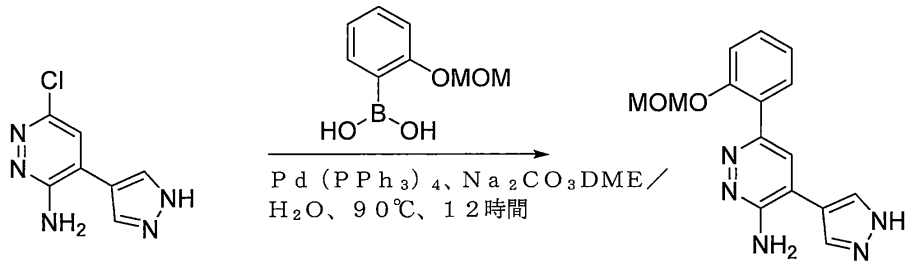
【０３３３】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ジオキサン／Ｈ２Ｏ（１：１）（６０ｍＬ）中の４－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１．５ｇ、７．７３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（１．７ｇ、８．１６ｍｍｏｌ、１．２０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（８００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ、０．１０当量）、炭酸カリウム（２．９ｇ、２０．９８ｍｍｏｌ、３．００当量）を入れた。得られた溶液を一晩、油浴中、１００℃で撹拌した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１．０ｇ（６６％）の６－クロロ－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－アミンを白色の固体として得た。

【０３３４】

工程２

【化１５５】



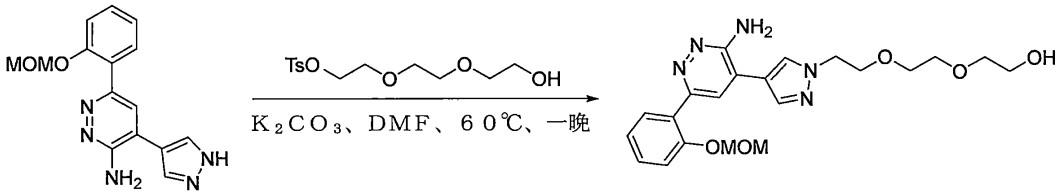
【０３３５】

１０ｍＬの密封チューブに、ジオキサン（４ｍＬ）中の６－クロロ－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－アミン（３９０ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ボロン酸（５４６ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ、１．５０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（３００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、０．２０当量）、水（２ｍＬ）中の炭酸カリウム（５５２ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ、２．００当量）の溶液を入れた。得られた溶液を、油浴中で、１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１２０ｍｇ（２０％）の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－アミンを黄色の固体として得た。

【０３３６】

工程３

【化１５６】



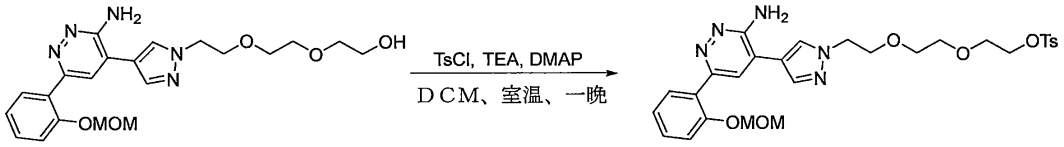
【０３３７】

５０ｍＬの丸底フラスコに、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－アミン（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、２－［２－（２－［［（４－メチルベンゼン）スルホニル］オキシ］エトキシ）エトキシ］エタン－１－オール（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．００当量）、炭酸カリウム（９１ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、２．００当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、７０℃で１２時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１００ｍｇ（６９％）の２－［２－［２－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ］エタン－１－オールを黄色の油として得た。

【０３３８】

工程４

【化１５７】



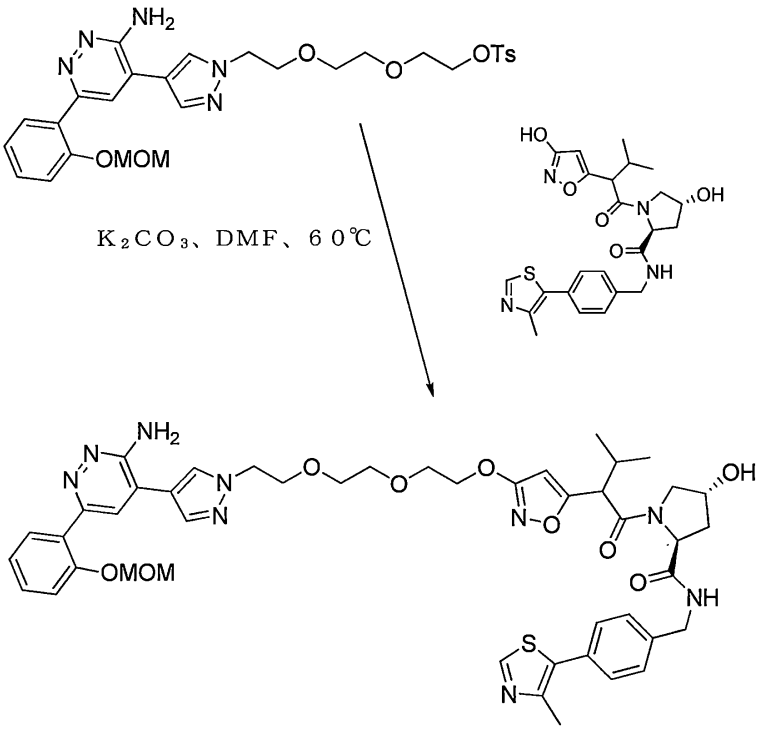
【０３３９】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の２－［２－［２－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ］エタン－１－オール（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、４－トルエンスルホニルクロリド（６６．０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、１．５０当量）、トリエチルアミン（４７ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、２．００当量）、４－ジメチルアミノピリジン（１０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、０．３０当量）を入れた。得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１００ｍｇ（７４％）の２－［２－［２－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ］エチル４－メチルベンゼン－１－スルホネートを黄色の油として得た。

【０３４０】

工程５

【化１５８】



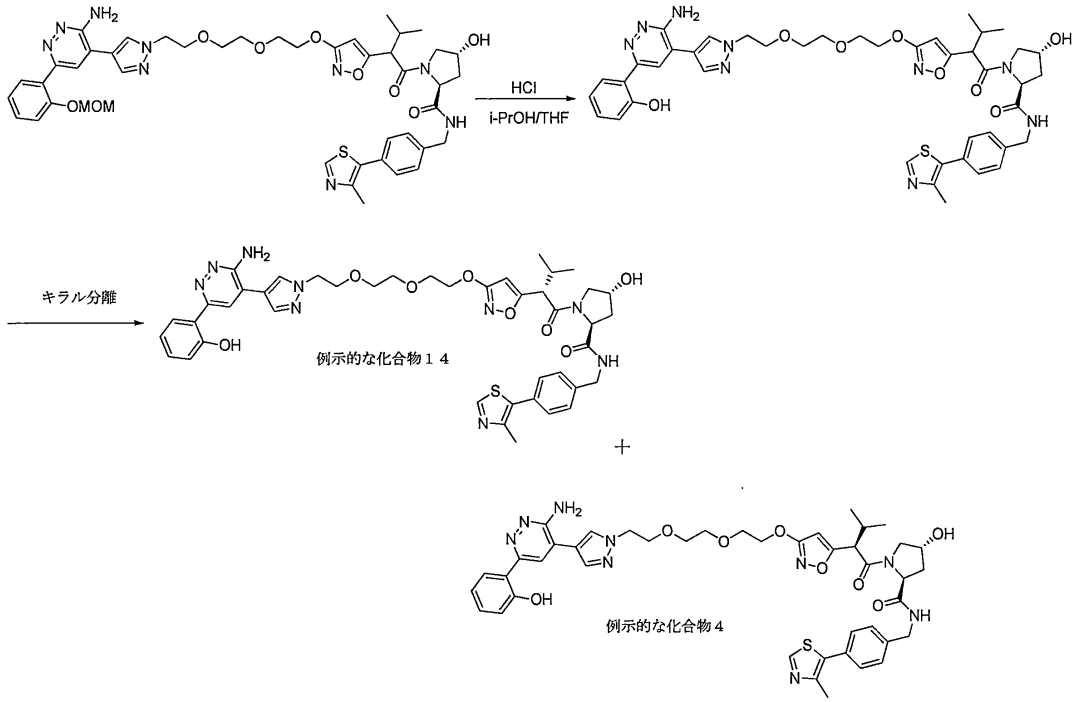
【０３４１】

５０ｍＬの丸底フラスコに、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の２－［２－［２－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ］エチル４－メチルベンゼン－１－スルホネート（１２０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（１３０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１．００当量）［Ｑｉａｎ，ＹらによってＷＯ２０１７／０３０８１４に説明されるように調製］、炭酸カリウム（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、２．００当量）を入れた。得られた溶液を７０℃で１２時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、９０ｍｇの（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－（２－［２－［２－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ］エトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを無色の油として得た。

【０３４２】

工程６

【化１５９】



【０３４３】

５０ｍＬの丸底フラスコに、ｉ－プロパノール（２ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－（２－［２－［２－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ］エトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（９０．０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を入れ、濃縮塩化水素溶液（１２Ｎ、２ｍＬ）を添加した。得られた溶液を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。以下の条件の分取ＨＰＬＣによって、粗生成物を精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：２０ｍＬ／分、勾配：８分間で３２％Ｂ～４１％Ｂ、２５４ｎｍ、保持時間：７０分。これにより、５６ｍｇ（６５％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－（３－［２－［２－（２－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エトキシ］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体として得た。

【０３４４】

生成物を、以下の条件を用いて、キラル分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム、ＣＨＩＲＡＬ ＡＲＴ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＢ、２＊２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相、Ｈｅｘ－－ＨＰＬＣおよびエタノール－－ＨＰＬＣ（２４分間で５０％エタノール－－ＨＰＬＣを保持）；検出器、ＵＶ２２０／２５４ｎｍ。これにより、１７．８ｍｇ（３４％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（３－［２－［２－（２－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エトキシ］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体［１Ｈ ＮＭＲ（３０

０ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ８．８２（ｄ、Ｊ＝１１．１Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９～８．１８（ｍ、１Ｈ）、８．１１～７．８９（ｍ、２Ｈ）、７．８０（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８～７．４１（ｍ、１Ｈ）、７．３７～７．３０（ｍ、３Ｈ）、７．３０～７．１９（ｍ、１Ｈ）、６．９５～６．８３（ｍ、２Ｈ）、５．８９（ｓ、１Ｈ）、４．５９～４．４１（ｍ、２Ｈ）、４．４０～４．３０（ｍ、４Ｈ）、４．２７～４．１１（ｍ、２Ｈ）、３．８６（ｑ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．７５～３．５９（ｍ、６Ｈ）、３．５６（ｓ、３Ｈ）、２．４２（ｄ、Ｊ＝５．０Ｈｚ、３Ｈ）、２．３６～２．１０（ｍ、２Ｈ）、２．０４～２．０１（ｍ、Ｊ＝１３．１、８．１、４．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．２６（ｓ、１Ｈ）、０．９９（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、０．８３（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）］として、および２４．４ｍｇ（４７％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－（３－［２－［２－（２－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エトキシ］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド［１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ８．８２（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２６（ｄｄ、Ｊ＝３．１、０．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０～７．９６（ｍ、２Ｈ）、７．８６～７．７５（ｍ、１Ｈ）、７．４５～７．３０（ｍ、４Ｈ）、７．２５～７．２２（ｍ、１Ｈ）、６．９６～６．８４（ｍ、２Ｈ）、５．８８（ｓ、１Ｈ）、４．７０～４．４２（ｍ、３Ｈ）、４．４１～４．３３（ｍ、３Ｈ）、４．２８～４．１７（ｍ、２Ｈ）、３．８７（ｔ、Ｊ＝５．０Ｈｚ、３Ｈ）、３．８５～３．６３（ｍ、２Ｈ）、３．５９～３．５７（ｍ、６Ｈ）、２．４１（ｄ、Ｊ＝１２．２Ｈｚ、３Ｈ）、２．３８～２．３３（ｍ、１Ｈ）、２．２５～２．１２（ｍ、１Ｈ）、２．０６～２．０２（ｍ、１Ｈ）、１．２６（ｓ、１Ｈ）、０．９７（ｄｄ、Ｊ＝６．６、１．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．８０（ｄｄ、Ｊ＝６．６、１．８Ｈｚ、３Ｈ）］を白色の固体として得た。

【０３４５】

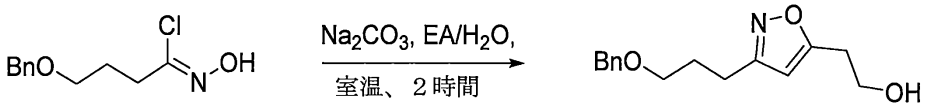
例示的な化合物１６、１７、１８、および１９を、例示的な化合物１４および例示的な化合物１５について上に記載される手順を使用して調製した。

【０３４６】

例示的な化合物２２の例示的な合成

工程１

【化１６０】



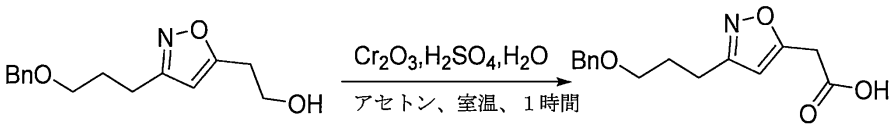
【０３４７】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、（Ｚ）－４－（ベンジルオキシ）－Ｎ－ヒドロキシブトカルボニミドイルクロリド（８．７ｇ、３８．２１ｍｍｏｌ、１．００当量）、ブタ－３－イン－１－オール（３．３ｇ、４７．０８ｍｍｏｌ、１．２３当量）、酢酸エチル（７０ｍＬ）、水（７０ｍＬ）、重炭酸ナトリウム（４．０ｇ、４７．６１ｍｍｏｌ、１．２５当量）を入れた。得られた溶液を２５℃で２時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、５．９ｇ（５９％）の２－［３－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－１，２－オキサゾール－５－イル］エタン－１－オールを黄色の油として得た。

【０３４８】

工程２

【化１６１】



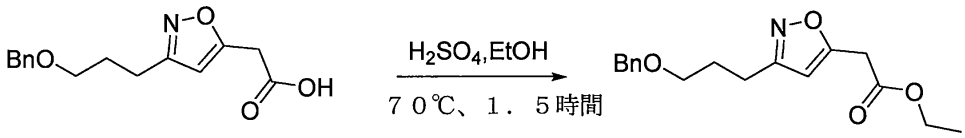
【０３４９】

１００ｍＬの丸底フラスコに、２－［３－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－１，２－オキサゾール－５－イル］エタン－１－オール（５５０．０ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ、１．００当量）、アセトン（３０ｍＬ）、Ｃｒ２Ｏ３（１００．０ｍｇ）、硫酸（０．２５ｍＬ）、水（１ｍＬ）を入れた。得られた溶液を２５℃で１時間撹拌した。得られた溶液を水で希釈した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、４２０ｍｇ（７２％）の２－［３－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－１，２－オキサゾール－５－イル］酢酸を黄色の油として得た。

【０３５０】

工程３

【化１６２】



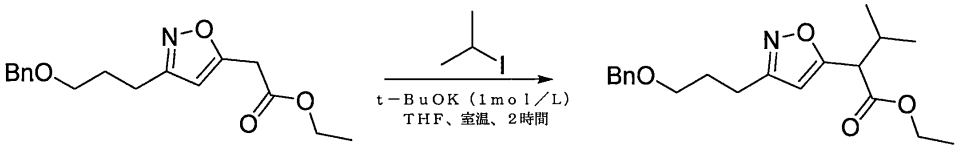
【０３５１】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、エチル２－［３－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－１，２－オキサゾール－５－イル］酢酸塩（８．０ｇ、２６．３７ｍｍｏｌ、１．００当量）、エタノール（５０ｍＬ）、硫酸（０．１ｍＬ）を入れた。得られた溶液を７０℃で１．５時間撹拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いて、フラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、４９分以内にアセトニトリル：水＝０：１００がアセトニトリル：水＝６０：４０に増加；検出器、ＵＶ２２０ｎｍ。これにより、４．５ｇ（５６％）のエチル２－［３－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－１，２－オキサゾール－５－イル］酢酸塩を淡い黄色の油として得た。

【０３５２】

工程４

【化１６３】



【０３５３】

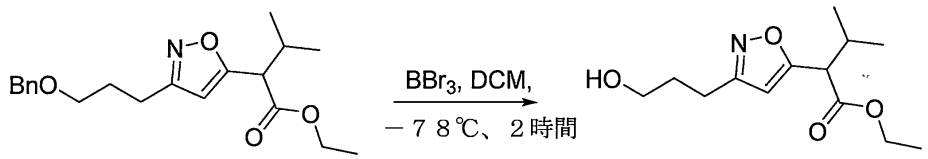
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５０ｍＬの三口丸底フラスコに、エチル２－［３－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－１，２－オキサゾール－５－イル］酢酸塩（４．５ｇ、１４．８３ｍｍｏｌ、１．００当量）およびテトラヒドロフラン（７０ｍＬ）を入れた。これに続いて、テトラヒドロフラン（１７．８ｍＬ）中のｔ－ＢｕＯＫ（

２．０ｇ、１７．８２ｍｍｏｌ、１．２０当量）の溶液を、０℃で２０分間撹拌しながら滴下で添加した。これに、２－ヨードプロパン（３．０１ｇ、１７．７１ｍｍｏｌ、１．１９当量）を、０℃で２分間撹拌しながら滴下で添加した。得られた溶液を２５℃で２時間撹拌した。次いで、水によって反応物をクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、４．３ｇ（８４％）のエチル２－［３－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノエートをオレンジ色の油として得た。

【０３５４】

工程５

【化１６４】



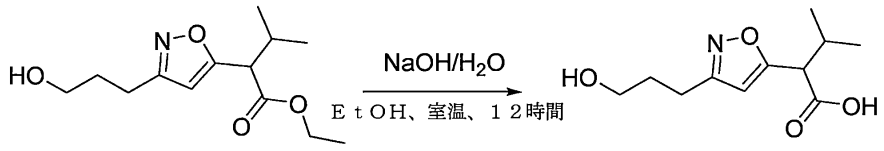
【０３５５】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５０ｍＬの三口丸底フラスコに、エチル２－［３－［３－（ベンジルオキシ）プロピル］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノエート（４．２ｇ、１２．１６ｍｍｏｌ、１．００当量）およびジクロロメタン（１００ｍＬ）を入れた。これに続いて、ジクロロメタン（２０．７ｍＬ）中のＢＢｒ３（５．１７ｇ、２０．６４ｍｍｏｌ、１．７０当量）の溶液を、－７８℃で３０分間撹拌しながら滴下で添加した。得られた溶液を－７８℃で２時間撹拌した。次いで、反応物をクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いて、フラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、２５分以内にアセトニトリル：水＝０：１００がアセトニトリル：水＝２３：７６に増加；検出器、ＵＶ２２０ｎｍ。これにより、２．６ｇ（８４％）のエチル２－［３－（３－ヒドロキシプロピル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノエートをオレンジ色の油として得た。

【０３５６】

工程６

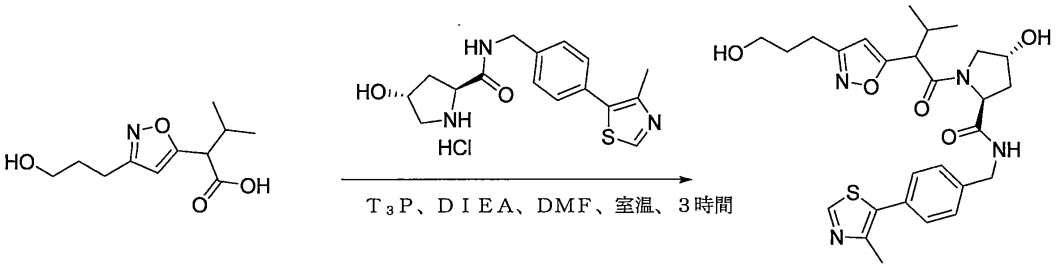
【化１６５】



【０３５７】

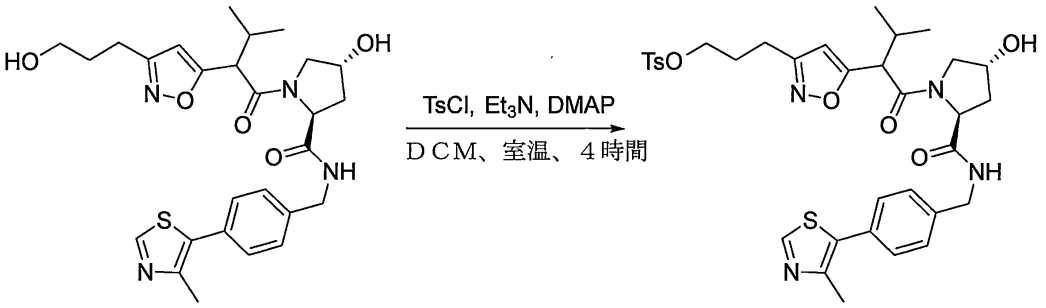
１００ｍＬの丸底フラスコに、エチル２－［３－（３－ヒドロキシプロピル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノエート（１．２ｇ、４．７０ｍｍｏｌ、１．００当量）、エタノール（２０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）、水酸化ナトリウム（１．９ｇ、４７．５０ｍｍｏｌ、１０．０当量）を入れた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。溶液のｐＨ値を、塩化水素（２Ｍ）で６に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、８００ｍｇ（７５％）の２－［３－（３－ヒドロキシプロピル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタン酸を黄色の油として得た。

【０３５８】
工程７
【化１６６】



【０３５９】
１００ｍＬの丸底フラスコに、２－［３－（３－ヒドロキシプロピル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタン酸（８００ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ、１．００当量）、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１．２４ｇ、３．５０ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（１．８２ｇ、１４．０８ｍｍｏｌ、４．００当量）、Ｔ３Ｐ（１．７７ｇ、１．２０当量）を入れた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。次いで、反応物を水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（５：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、８７０ｍｇ（５３％）の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［［３－（３－ヒドロキシプロピル）－１，２－オキサゾール－５－イル］カルボニル］－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを黄色の固体として得た。

【０３６０】
工程８
【化１６７】



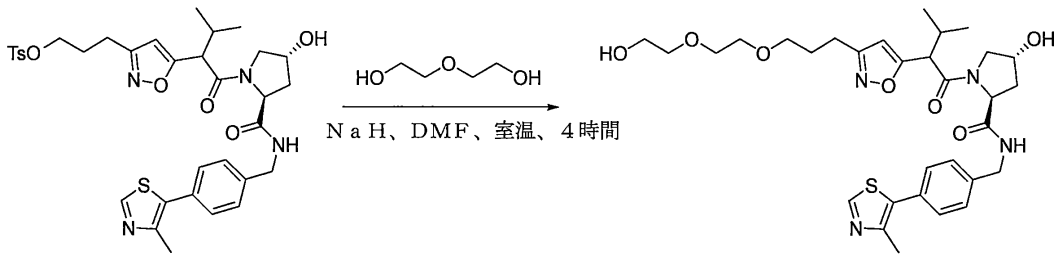
【０３６１】
５０ｍＬの丸底フラスコに、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－［３－（３－ヒドロキシプロピル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（８７０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジクロロメタン（１０ｍＬ）、４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（３７７ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ、１．２０当量）、トリエチルアミン（３３４．０ｍｇ、３．３０ｍｍｏ

ｌ、２．００当量）、４－ジメチルアミノピリジン（４０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、０．２０当量）を入れた。得られた溶液を室温で４時間撹拌した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、水および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、６００ｍｇ（５３％）の３－（５－［１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル］－１，２－オキサゾール－３－イル）プロピル４－メチルベンゼン－１－スルホネートを黄色の固体として得た。

【０３６２】

工程９

【化１６８】



【０３６３】

５０ｍＬの丸底フラスコに、２－（２－ヒドロキシエトキシ）エタン－１－オール（２７３．０ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ、５．００当量）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）を入れた。水素化ナトリウム（４１．０ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、２．００当量）を０℃下で添加し、続いて、２０分後に、３－（５－［１－［（４Ｓ）－４－ヒドロキシ－１－（［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］カルバモイル）ピロリジン－２－イル］－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル］－１，２－オキサゾール－３－イル）プロピル４－メチルベンゼン－１－スルホネート（３５０．０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加した。得られた溶液を室温で４時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーに供した。これにより、１６０ｍｇ（５１％）の（４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－［２－（３－［３－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］プロピル］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－１－カルボキサミドを黄色の油として得た。

【０３６４】

工程１０

【化１６９】



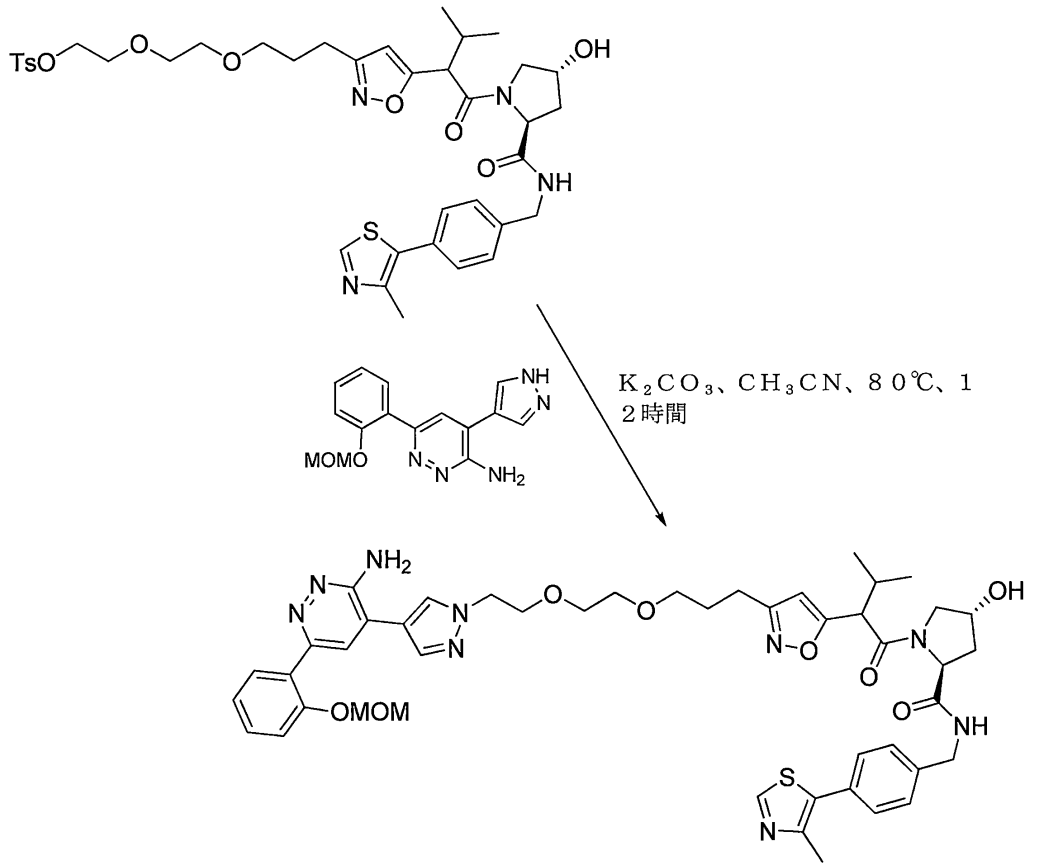
【０３６５】

５０ｍＬの丸底フラスコに、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（３－［３－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］プロピル］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（１６０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジクロロメタン（５ｍＬ）、４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（５９ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、トリエチルアミン（５３ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ、２．００当量）、４－ジメチルアミノピリジン（６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、０．２０当量）を入れた。得られた溶液を室温で５時間撹拌した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、水で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１２：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、７２ｍｇ（３６％）の２－［２－［３－（５－［１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル］－１，２－オキサゾール－３－イル）プロポキシ］エトキシ］エチル４－メチルベンゼン－１－スルホネートを黄色の油として得た。

【０３６６】

工程１１

【化１７０】



【０３６７】

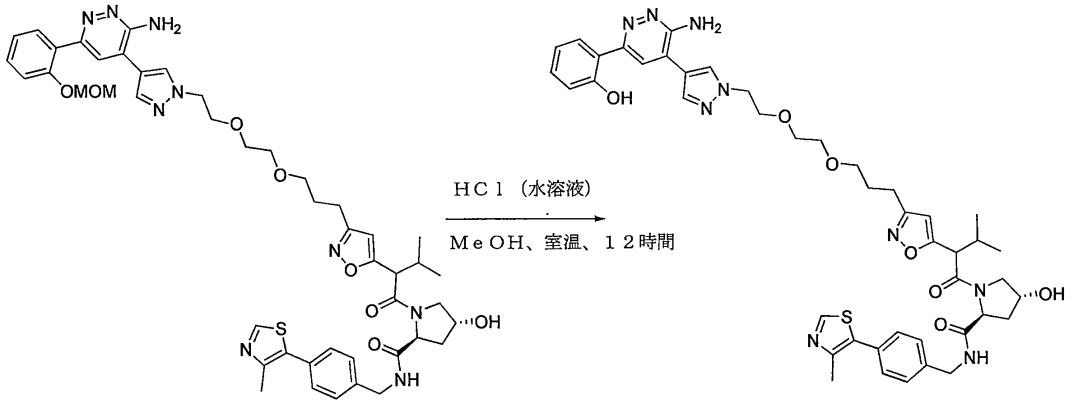
５０ｍＬの丸底フラスコに、２－［２－［３－（５－［１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］カルバモイル）ピロリジン－１－イル］－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル］－１，２－オキサゾール－３－イル）プロポキシ］エトキシ］エチル４－メチルベン

ゼン－１－スルホネート（７０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、１．００当量）、６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－アミン（２７ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、１．００当量）、アセトニトリル（２ｍＬ）、炭酸カリウム（３８ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、３．００当量）を入れた。得られた溶液を８０℃で一晩撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、３０ｍｇ（３７％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－（３－［２－［２－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ］プロピル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを黄色の油として得た。

【０３６８】

工程１２

【化１７１】



【０３６９】

５０ｍＬの丸底フラスコに、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－（３－［２－［２－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ］プロピル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２７．０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、１．００当量）、メタノール（２ｍＬ）、塩化水素（水溶液）（０．５ｍＬ）を入れた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。得られた溶液を水で希釈した。溶液のｐＨ値を、炭酸ナトリウムを用いて８に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。以下の条件の分取ＨＰＬＣによって、粗生成物を精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、５ｕｍ、１９＊１５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＮＨ３Ｈ２Ｏ）、移動相Ｂ：アセトニトリル、流速：２０ｍＬ／分、勾配：８分間で３４％Ｂ～４７％Ｂ、２２０ｎｍ。これにより、７．６ｍｇ（３０％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－（３－［３－［２－（２－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エトキシ］プロピル］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体として得た。

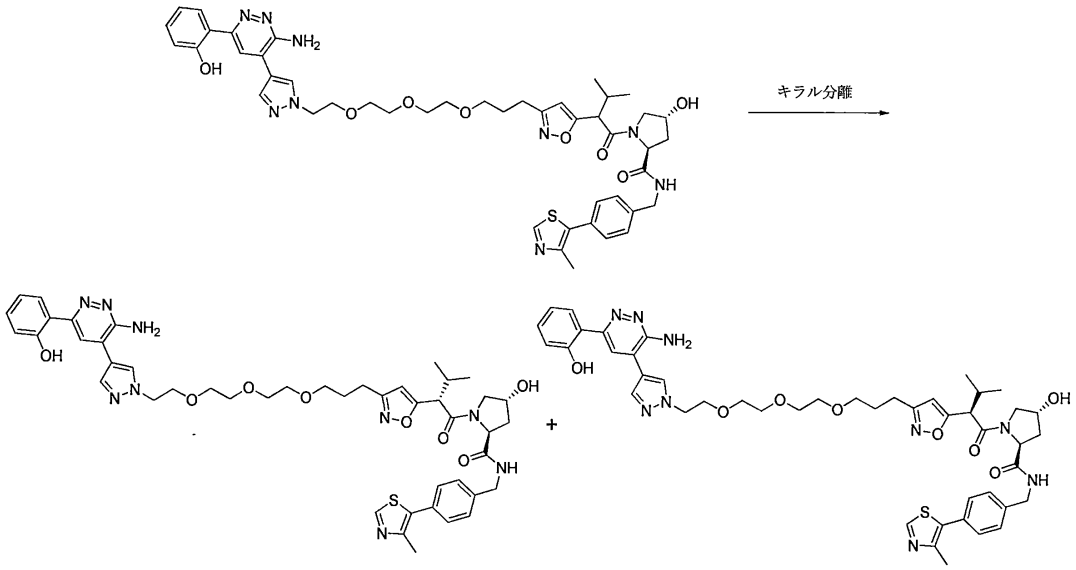
【０３７０】

１Ｈ－ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）δ８．８９～８．８３（ｍ、１Ｈ）、８．３１～８．２６（ｍ、１Ｈ）、８．０８～８．０３（ｍ、２Ｈ）、７．８５～７．８１（ｍ、１Ｈ）、７．４６～７．２１（ｍ、５Ｈ）、６．９６～６．８７（ｍ、２Ｈ）、６．１５（ｓ、１Ｈ）、４．５２～４．４４（ｍ、５Ｈ）、４．４１～４．３１（ｍ、３Ｈ）、３．９１～３．８０（ｍ、２Ｈ）、３．７２～３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．６１～３．３５（ｍ、６Ｈ）、２．６２～２．５１（ｍ、２Ｈ）、２．４５～２．３３（ｍ、３Ｈ）、２．２２～２．１５（ｍ、１Ｈ）、２．１０～２．０１（ｍ、１Ｈ）、１．８４～１．７２（ｍ、２Ｈ）、１．３０～１．２４（ｍ、１Ｈ）、１．０３～０．９７（ｍ、３Ｈ）、０．９１～０．７５（ｍ、３Ｈ）。

【０３７１】

例示的な化合物２３および例示的な化合物２４の例示的な合成

【化１７２】



【０３７２】

２５ｍＬの丸底フラスコに、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－（３－［２－［２－（２－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エトキシ］エトキシ］プロピル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（８７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１．００当量）［例示的な化合物２２について記載されるように調製］およびメタノール（１０ｍＬ）を入れた。得られた溶液を２５℃で１時間撹拌した。粗生成物を、以下の条件を用いて、キラル分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム、ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＤ－３；移動相、ＭｔＢＥ（０．１％ＤＥＡ）：ＥｔＯＨ＝８０：２０、サイズ：０．４６＊１０ｃｍ；３ｕｍ；検出器、ＵＶ－２５４ｎｍ。これにより、１７ｍｇ（２０％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－（３－［２－［２－（２－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エトキシ］エトキシ］プロピル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを灰色がかった白色の固体［１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ、ｐｐｍ）：δ８．８３（ｓ、１Ｈ）、８．３３（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．７０～７．６７（ｄ、Ｊ＝９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８～７．４５（ｄ、Ｊ＝９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７～７．３２（ｍ、４Ｈ）、７．００～６．９７（ｍ、２Ｈ）、６．１９（ｓ、１Ｈ）、４．６１～４．５８（ｍ、１Ｈ）、４．５

０～４．３８（ｍ、５Ｈ）、３．９１～３．８６（ｍ、３Ｈ）、３．６０～３．５１（ｍ、８Ｈ）、３．５０～３．４３（ｍ、２Ｈ）、３．４０～３．３４（ｍ、２Ｈ）、２．５７～２．５２（ｍ、２Ｈ）、２．４６～２．４３（ｍ、４Ｈ）、２．３０～２．２３（ｍ、１Ｈ）、２．１０～２．０４（ｍ、１Ｈ）、１．７３～１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．０７～１．０５（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、０．８８～０．８６（ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）］として、および２１ｍｇ（２４％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－（３－［２－［２－（２－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エトキシ］エトキシ］プロピル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体［１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ、ｐｐｍ）：δ８．８８（ｓ、１Ｈ）、８．３７（ｓ、１Ｈ）、８．３１（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｓ、１Ｈ）、７．６９～７．６７（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、ｐｐｍ）、７．４３～７．３９（ｍ、５Ｈ）、７．０３～６．９９（ｍ、２Ｈ）、６．２１～６．００（ｍ、１Ｈ）、４．５３～４．４８（ｍ、３Ｈ）、４．４４～４．４０（ｍ、３Ｈ）、３．９２～３．８９（ｍ、３Ｈ）、３．７９～３．７６（ｍ、１Ｈ）、３．６２～３．５４（ｍ、７Ｈ）、３．５０～３．４８（ｍ、２Ｈ）、３．４２～３．４０（ｍ、２Ｈ）、２．６４～２．６１（ｍ、２Ｈ）、２．４６～２．４４（ｍ、４Ｈ）、２．２６～２．１８（ｍ、１Ｈ）、２．１３～２．０４（ｍ、１Ｈ）、１．８２～１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．０５～１．０２（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、０．８５～０．８２（ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）として得た。

【０３７３】

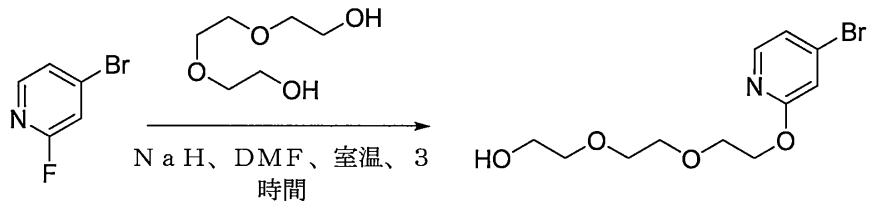
例示的な化合物２５および２６を、例示的な化合物２２、２３、および２４について上に記載されるものと類似の手順を使用して調製した。

【０３７４】

例示的な化合物２７の例示的な合成

工程１

【化１７３】

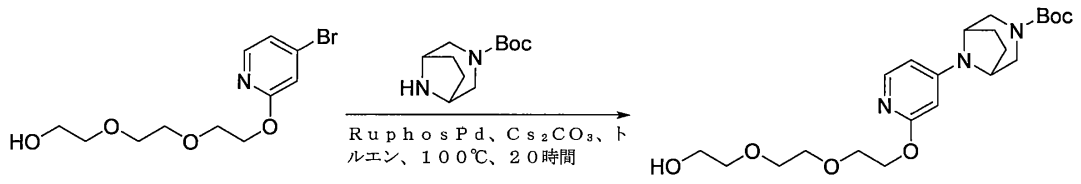


【０３７５】

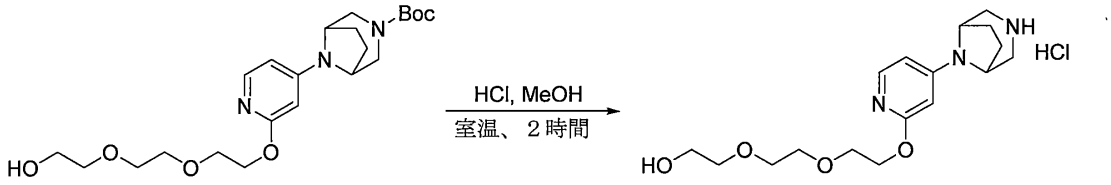
５０ｍＬの丸底フラスコに、２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エタン－１－オール（２５７ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、３．００当量）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）を入れた。これに続いて、水素化ナトリウム（３４ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１．５０当量）を０℃で１０分間添加した。これに、４－ブロモ－２－フルオロピリジン（１００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加した。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。その後、５ｍＬの水／氷を添加することによって反応を停止させた。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）とともにシリカゲルカラムに充填させた。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、９０ｍｇ（５２％）の２－（２－［２－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］エトキシ］エトキシ）エタン－１－オールを淡い黄色の液体として得た。

【０３７６】

工程２
【化１７４】

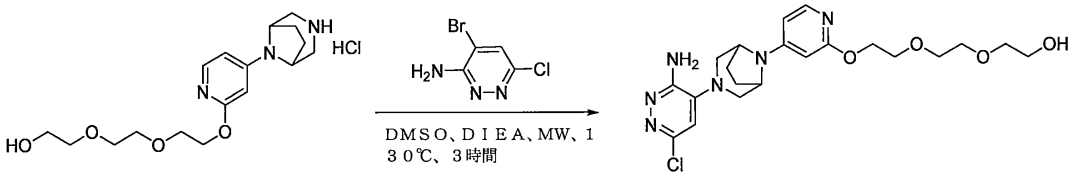


【０３７７】
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５０ｍＬの丸底フラスコに、２－（２－［２－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］エトキシ］エトキシ）エタン－１－オール（５００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、１．００当量）、ｔｅｒｔ－ブチル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（３４７ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｃｓ２ＣＯ３（１５９９ｍｇ、４．９１ｍｍｏｌ、３．００当量）、トルエン（８ｍＬ）、Ｒｕｐｈｏｓ（６９ｍｇ、０．０５当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、１００℃で５時間撹拌した。次いで、反応を、１０ｍＬの水の添加により停止させた。得られた溶液をジクロロメタン／ＭｅＯＨで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、４１９ｍｇ（５９％）のｔｅｒｔ－ブチル８－（２－［２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを黄色の油として得た。
【０３７８】
工程３
【化１７５】



【０３７９】
５０ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル８－（２－［２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（４１９ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ、１．００当量）およびメタノール中の１Ｍ　ＨＣｌ（８ｍＬ）を入れた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、３１９ｍｇ（９９％）の２－（２－［２－［（４－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エトキシ］エトキシ）エタン－１－オールを黄色の油として得た。
【０３８０】
工程４

【化１７６】



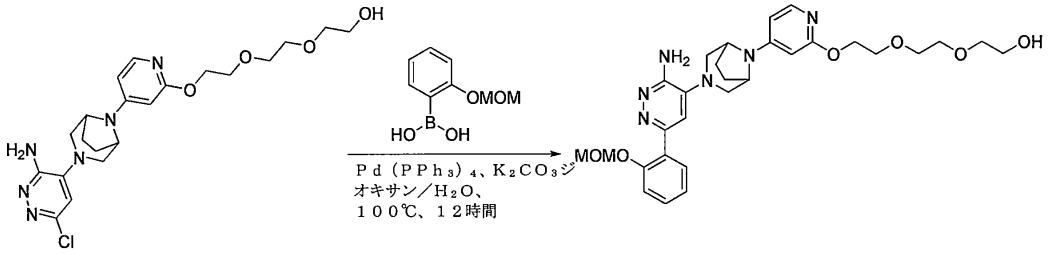
【０３８１】

１０ｍＬのマイクロ波チューブに、２－（２－［２－［（４－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エトキシ］エトキシ）エタン－１－オール（３１９ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（７８０ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ、４．００当量）、ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）、ＤＩＥＡ（２ｍＬ）を入れた。最終反応混合物を、マイクロ波放射で、１３０℃で３時間照射した。次いで、反応物を、１０ｍＬの水を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、２６０ｍｇ（５９％）の２－［２－［２－（［４－［３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル］オキシ）エトキシ］エトキシ］エタン－１－オールを黄色の固体として得た。

【０３８２】

工程５

【化１７７】



【０３８３】

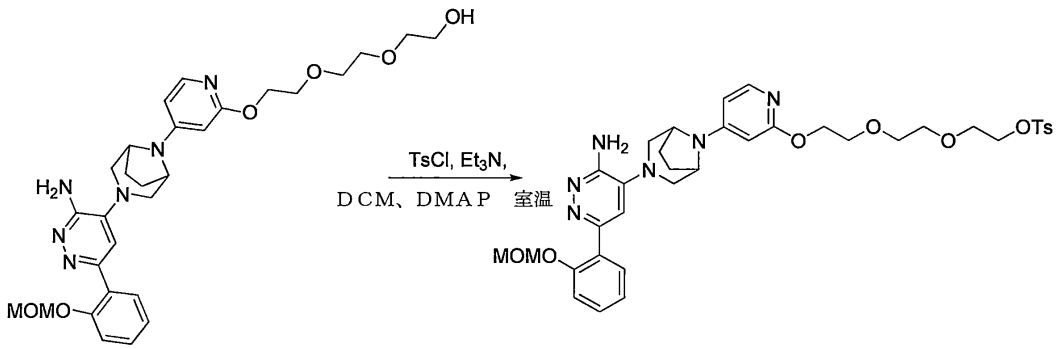
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した１０ｍＬのマイクロ波チューブに、２－［２－［２－（［４－［３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル］オキシ）エトキシ］エトキシ］エタン－１－オール（２９５ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、１．００当量）、［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ボロン酸（２２３ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、２．００当量）、炭酸カリウム（２５４ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、３．００当量）、ジオキサン（４ｍＬ）、水（１ｍＬ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（７０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１０当量）を入れた。得られた溶液を１００℃で一晩撹拌した。次いで、反応物を、水を添加することによってクエンチした。得られた溶液をジクロロメタン／ＭｅＯＨで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、２２１ｍｇ（６１％）の２－［２－（２－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ

［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］エトキシ）エトキシ］エタン－１－オールを黄色の固体として得た。

【０３８４】

工程６

【化１７８】



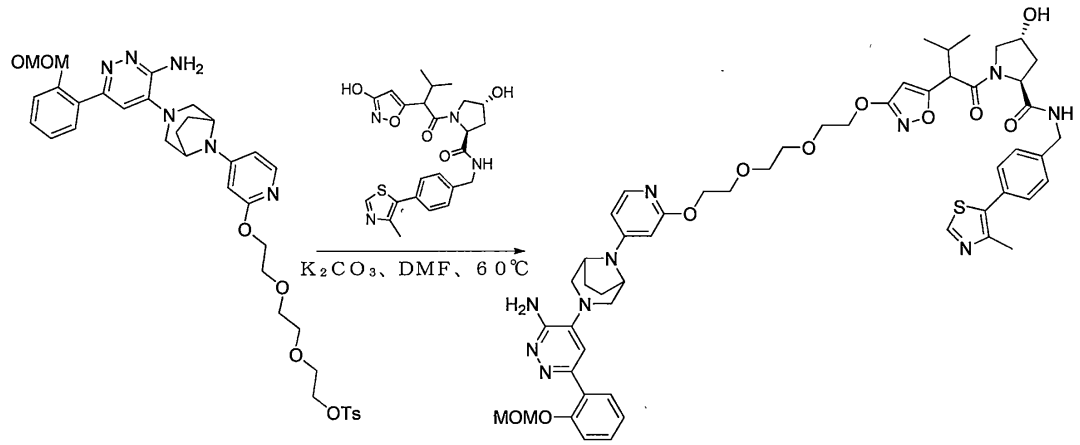
【０３８５】

５０ｍＬの丸底フラスコに、２－［２－（２－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］エトキシ）エトキシ］エタン－１－オール（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＴｓＣｌ（５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、１．５０当量）、ジクロロメタン（５ｍＬ）、トリエチルアミン（０．３ｍＬ）、４－ジメチルアミノピリジン（２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１０当量）を入れた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。次いで、反応を、水の添加により停止させた。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、９７ｍｇ（７６％）の２－［２－（２－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］エトキシ）エトキシ］エチル４－メチルベンゼン－１－スルホネートを黄色の固体として得た。

【０３８６】

工程７

【化１７９】



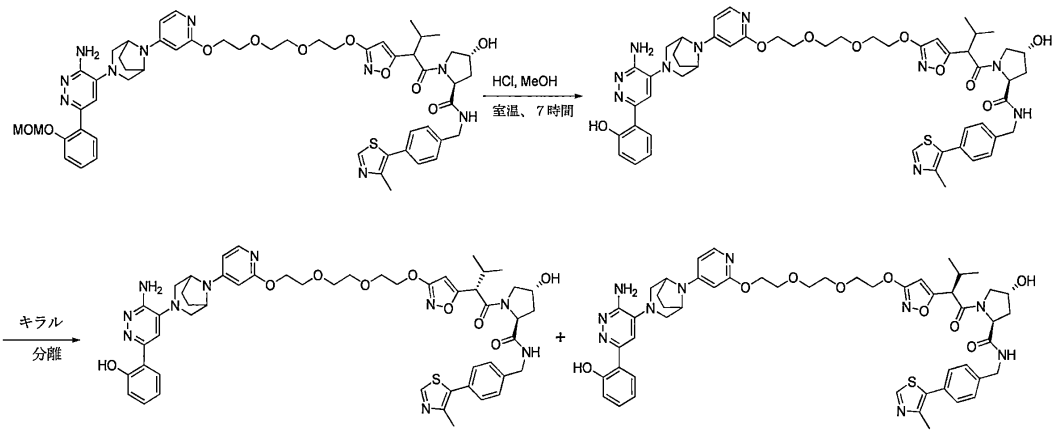
【０３８７】

５０ｍＬの丸底フラスコに、２－［２－（２－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］エトキシ）エトキシ］エチル４－メチルベンゼン－１－スルホネート（８７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１．００当量）、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチルピロリジン－２－カルボキサミド（７９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、２．００当量）、Ｃｓ２ＣＯ３（５ｇ、１５．３５ｍｍｏｌ、１２７．１５当量）を入れた。得られた溶液を室温で４時間撹拌した。得られた溶液をジクロロメタン／ＭｅＯＨで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（５：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、１２４ｍｇ（９９％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－（３－［２－［２－（２－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］エトキシ）エトキシ］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを黄色の固体として得た。

【０３８８】

工程８

【化１８０】



【０３８９】

５０ｍＬの丸底フラスコに、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－（３－［２－［２－（２－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］エトキシ）エトキシ］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（１３１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１．００当量）、メタノール（５ｍＬ）、およびＭｅＯＨ中の１Ｍ　ＨＣｌ（１．５ｍＬ）を入れた。得られた溶液を、室温で７時間撹拌した。得られた溶液を５ｍＬのＨ２Ｏで希釈した。溶液のｐＨ値を、Ｎａ２ＣＯ３水溶液（２Ｍ）で７に調整した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。以下の条件の分取ＨＰＬＣによって、粗生成物を精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、５ｕｍ、１９＊１５

０ｍｍ；移動相、水（０．０５％ＮＨ３Ｈ２Ｏ）およびアセトニトリル（３９．０％アセトニトリル、９分間で最大５０．０％）；検出器、ＵＶ２２０ｎｍ。これにより、６０ｍｇ（４８％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－［３－［２－（２－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エトキシ］エトキシ）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを黄色の固体として得、これを、以下の条件を用いて、キラル分取ＨＰＬＣによってさらに精製した。カラム、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＤ－２、２＊２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相、（０．１％ＤＥＡ）およびエタノール（３０分間で３０％エタノールを保持）；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍ。これにより、１３．９ｍｇ（２３％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エトキシ］エトキシ）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体［１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ８．８５（ｍ、１Ｈ）、７．７８～７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．４７～７．４５（ｍ、２Ｈ）、７．４０～７．３４（ｍ、３Ｈ）、７．２３～７．２２（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．８８（ｍ、２Ｈ）、６．５５～６．５３（ｍ、１Ｈ）、６．２３（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、１Ｈ）、４．６４～４．５９（ｍ、２Ｈ）、４．５０（ｓ、３Ｈ）、４．４０（ｓ、２Ｈ）、４．３３～４．２４（ｍ、４Ｈ）、３．８１～３．７９（ｍ、２Ｈ）、３．７５～３．６５（ｍ、８Ｈ）、３．２９（ｍ、１Ｈ）、３．１０～３．０７（ｍ、２Ｈ）、２．４８～２．４６（ｍ、３Ｈ）、２．２３～２．２０（ｍ，１Ｈ）、２．１３～２．０６（ｍ、６Ｈ）、１．０５（ｓ、１Ｈ）、０．９０～０．８９（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．７８～０．７６（ｄ、Ｊ＝８Ｈｚ、３Ｈ）］として、および１７．９ｍｇ（２９％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－［２－（２－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エトキシ］エトキシ）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体［１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ８．８８（ｍ、１Ｈ）、７．７９～７．７５（ｍ、２Ｈ）、７．４９～７．３９（ｍ、５Ｈ）、７．２４（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．９０（ｍ、２Ｈ）、６．５６～６．５４（ｍ、１Ｈ）、６．２５～６．２４（Ｍ、１Ｈ）、６．００（ｓ、１Ｈ）、４．５３～４．２９（ｍ、１０Ｈ）、３．８８～３．８１（ｍ、５Ｈ）、３．７０～３．６３（ｍ、６Ｈ）、３．３３（ｍ、２Ｈ）、３．１４～３．１２（ｍ、２Ｈ）、２．４８～２．４４（ｍ、３Ｈ）、２．４２～２．２９（ｍ、１Ｈ）、２．２５～２．１２（ｍ、６Ｈ）、１．０４～１．０２（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．８８～０．８６（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）］として得た。

【０３９０】

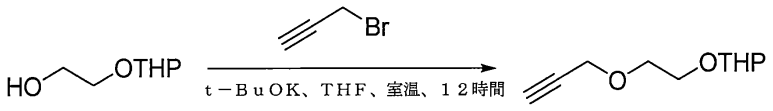
例示的な化合物２９および３０を、例示的な化合物２７および２８について記載されるものと類似の手順を使用して調製した。

【０３９１】

例示的な化合物３１の例示的な合成

工程１

【化１８１】



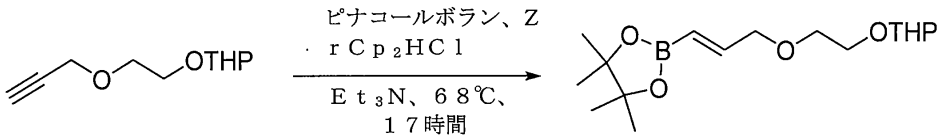
【０３９２】

５０ｍＬの丸底フラスコに、２－（オキサン－２－イルオキシ）エタン－１－オール（４．５ｇ、３０．７８ｍｍｏｌ、１．００当量）、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）中のｔ－ＢｕＯＫ（３．６ｇ、３２．０８ｍｍｏｌ、２．００当量）の溶液を入れた。続いて、３－ブロモプロプ－１－イン（２．６１ｍＬ、１．００当量）を０℃で撹拌しながら滴下で添加した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。次いで、反応物を、水／氷を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：５）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、２．８ｇ（４９％）の２－［２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）エトキシ］オキサンを黄色の油として得た。

【０３９３】

工程２

【化１８２】



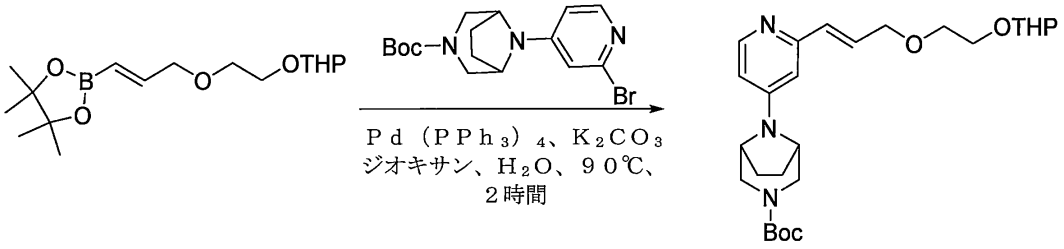
【０３９４】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した１０ｍＬのマイクロ波チューブに、２－［２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）エトキシ］オキサン（２．８ｇ、１５．２０ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＺｒＣｐ２ＨＣｌ（３９０ｍｇ、０．１０当量）、トリエチルアミン（１５３ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、０．１０当量）、ピナコールボラン（２．５ｍＬ）を入れた。結果として生じる溶液を油浴中、６８℃で一晩撹拌した。次いで、反応物を、ＮＨ４Ｃｌを添加することによってクエンチした。反応混合物を、水／氷浴で０℃に冷却した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：５）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、３．０１ｇ（６３％）の４，４，５，５－テトラメチル－２－［（１Ｅ）－３－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エトキシ］プロパ－１－エン－１－イル］－１，３，２－ジオキサボロランを黄色の液体として得た。

【０３９５】

工程３

【化１８３】



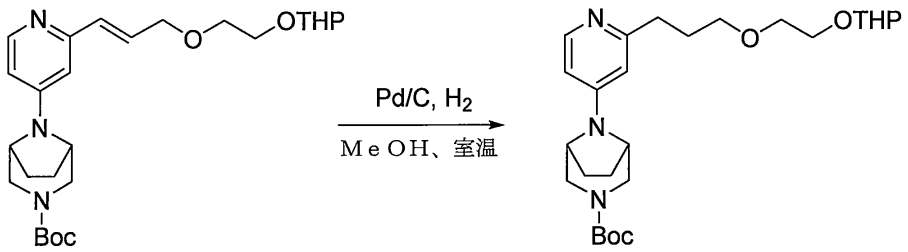
【０３９６】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した１０ｍＬのマイクロ波チューブに、４，４，５，５－テトラメチル－２－［（１Ｅ）－３－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エトキシ］プロパ－１－エン－１－イル］－１，３，２－ジオキサボロラン（１ｇ、３．２０ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（８００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ、１．００当量）、炭酸カリウム（８ｇ、５７．８８ｍｍｏｌ、１８．０７当量）、ジオキサン（２ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル８－（２－ブロモピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（９０２ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、３．００当量）、水（２５２ｍｇ、０．１０当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、１００℃で一晩撹拌した。次いで、反応を、水の添加により停止させた。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、６３９ｍｇ（４２％）のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［（１Ｅ）－３－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エトキシ］プロパ－１－エン－１－イル］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを黄色の油として得た。

【０３９７】

工程４

【化１８４】

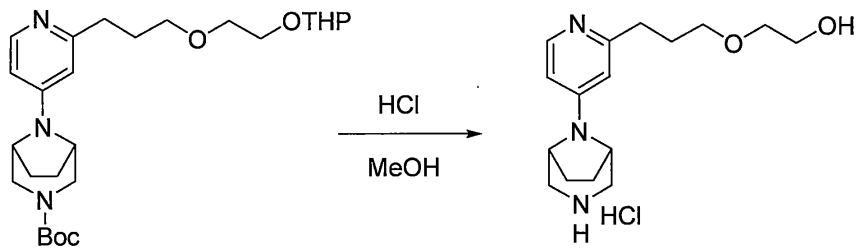


【０３９８】

５０ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［（１Ｅ）－３－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エトキシ］プロパ－１－エン－１－イル］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（６３９ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１．００当量）、炭素上のパラジウム（２００ｍｇ）、およびメタノール（１５ｍＬ）を入れ、混合物を、水素雰囲気下で、室温で一晩撹拌した。固形分を濾過し、濾液を濃縮した。これにより、６３９ｍｇ（１００％）のｔｅｒｔ－ブチル８－（２－［３－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エトキシ］プロピル］ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを黄色の油として得た。

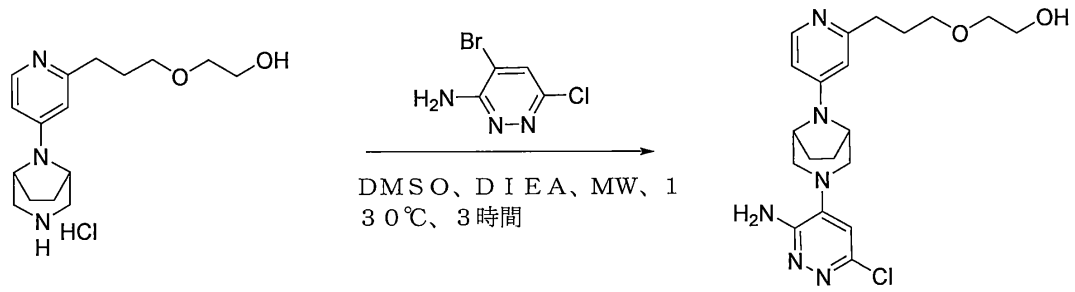
【０３９９】

工程５
【化１８５】



【０４００】
５０ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル８－（２－［３－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エトキシ］プロピル］ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（６３９ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、１．００当量）、メタノール（１５ｍＬ）を入れ、塩化水素ガスを、溶液によって気泡化した。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、３８７ｍｇ（１００％）の２－［３－（４－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロポキシ］エタン－１－オールを黄色の油として得た。

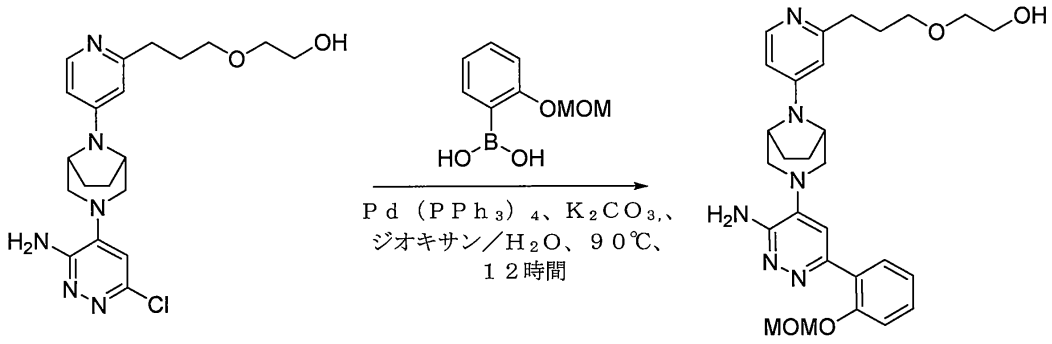
【０４０１】
工程６
【化１８６】



【０４０２】
１０ｍＬのマイクロ波チューブに、２－［３－（４－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロポキシ］エタン－１－オール（３８７ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（１．５４ｇ、７．３９ｍｍｏｌ、４．００当量）、ＤＭＳＯ（８ｍＬ）、ＤＩＥＡ（１．５３ｍＬ、５．００当量）を入れた。最終反応混合物を、マイクロ波放射で、１３０℃で３時間照射した。次いで、反応物を、水を添加することによってクエンチした。得られた溶液をジクロロメタン／ＭｅＯＨ＝１０：１で抽出し、水層を合わせて、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（７：３）でシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、５１９ｍｇ（６７％）の２－（３－［４－［３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル］プロポキシ）エタン－１－オールを黄色の油として得た。

【０４０３】
工程７

【化１８７】



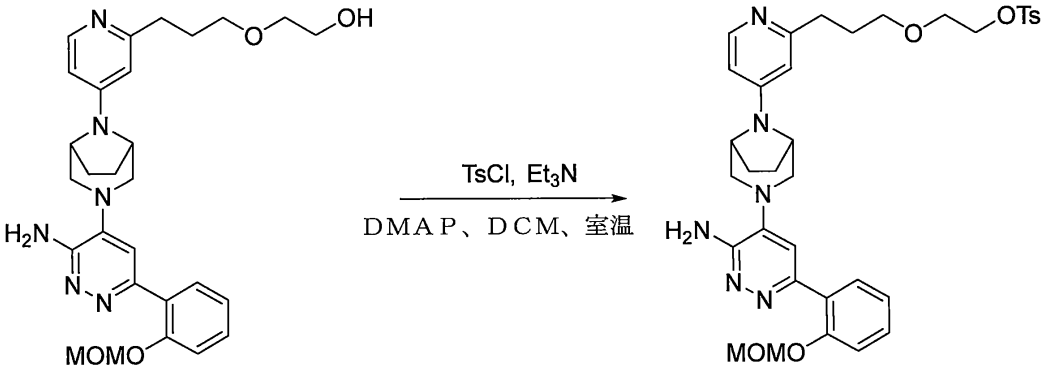
【０４０４】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５０ｍＬの丸底フラスコに、２－（３－［４－［３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル］プロポキシ）エタン－１－オール（６５０ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ、１．００当量）、［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ボロン酸（５６６ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ、２．００当量）、ジオキサン（８ｍＬ）、水（２ｍＬ）、炭酸カリウム（６４４ｍｇ、４．６６ｍｍｏｌ、３．００当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（１８０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．１０当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、メタノール／Ｈ２Ｏ（８５：１５）でシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、４００ｍｇ（５０％）の２－［３－［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］プロポキシ］エタン－１－オールを黄色の油として得た。

【０４０５】

工程８

【化１８８】



【０４０６】

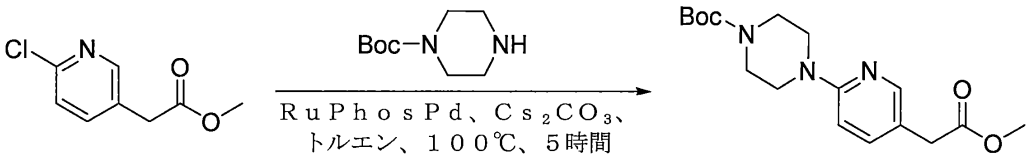
５０ｍＬの丸底フラスコに、２－［３－［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］プロポキシ］エタン－１－オール（４００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジクロロメタン（１５ｍＬ）、ＴｓＣｌ（２１９ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１．５０当量）、トリエチルアミン（１５５ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、２．００当量）、４－ジメチルアミノピリジン（９．４ｍｇ、０．０８ｍ

ｍｏｌ、０．１０当量）を入れた。得られた溶液を、室温で一晩撹拌した。次いで、反応を、水の添加により停止させた。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、３３０ｍｇ（６４％）の２－［３－［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］プロポキシ］エチル４－メチルベンゼン－１－スルホネートを黄色の固体として得た。

【０４０７】

工程９

【化１８９】



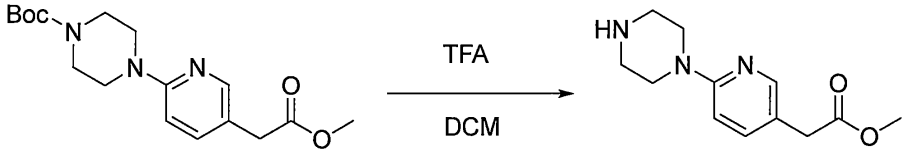
【０４０８】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５０ｍＬの丸底フラスコに、メチル２－（６－クロロピリジン－３－イル）酢酸塩（５００ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ、１．００当量）、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（５０２ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｃｓ２ＣＯ３（２．６３ｇ、８．０７ｍｍｏｌ、３．００当量）、トルエン（１０ｍＬ）、ＲｕＰｈｏｓＰｄ（１１５ｍｇ、０．０５当量）を入れた。得られた溶液を一晩、油浴中、１００℃で撹拌した。次いで、反応を、水の添加により停止させた。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、３１９ｍｇ（３５％）のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボキシレートを黄色の固体として得た。

【０４０９】

工程１０

【化１９０】

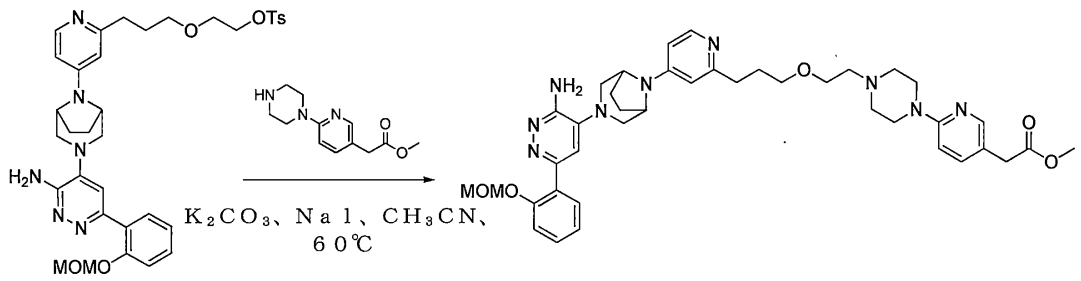


【０４１０】

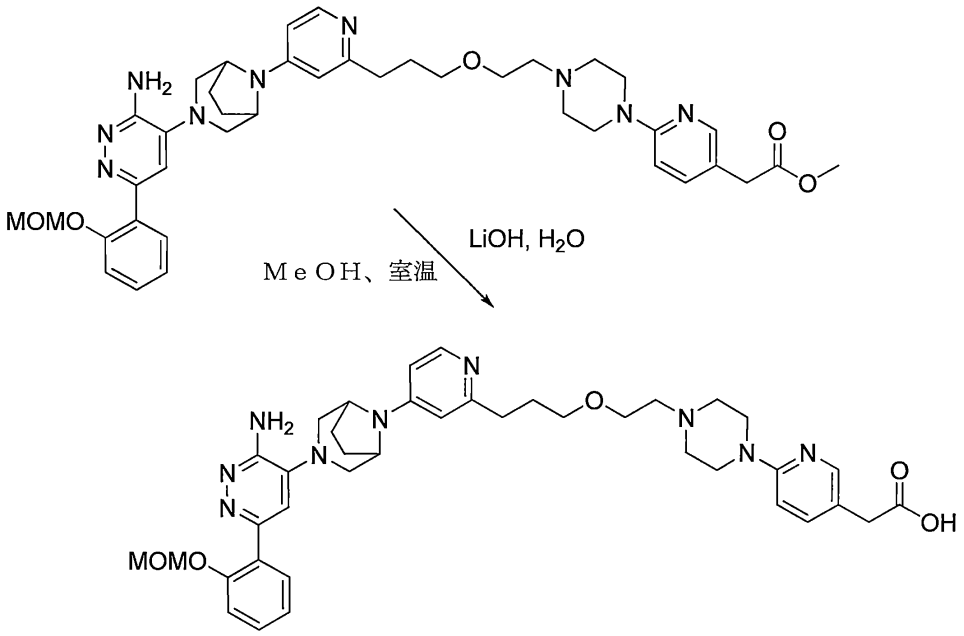
５０ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート（３１９ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジクロロメタン（８ｍＬ）、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を入れた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、２２３ｍｇ（１００％）のメチル２－［６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］酢酸塩を黄色の油として得た。

【０４１１】

工程１１
【化１９１】

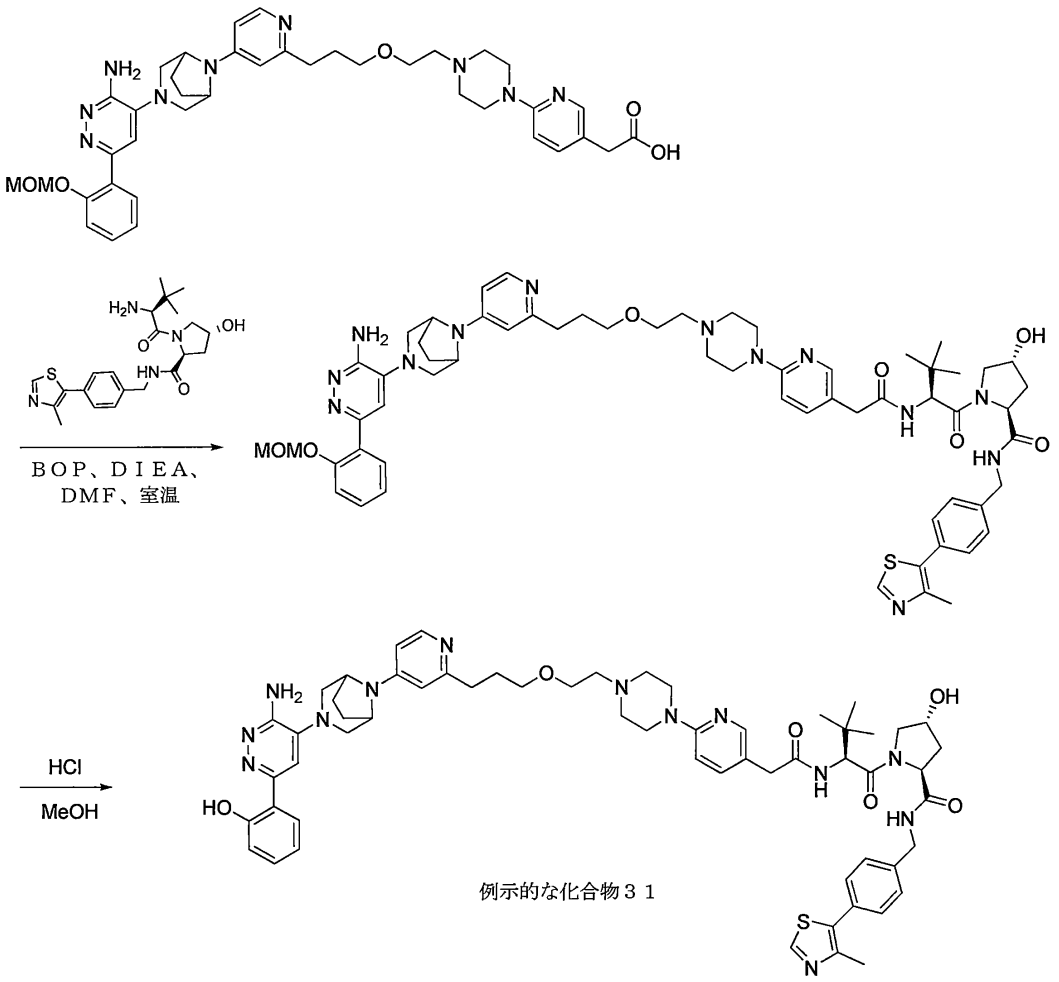


【０４１２】
５０ｍＬの丸底フラスコに、メチル２－［６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］酢酸塩（１０１ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１．００当量）、２－３－［４－（３－３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］プロポキシエチル４－メチルベンゼン－１－スルホネート（３２０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、１．１０当量）、アセトニトリル（４ｍＬ）、炭酸カリウム（２９８ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、５．００当量）、ＮａＩ（１９３ｍｇ、３．００当量）を入れた。得られた溶液を６０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタンと水とに分割し、有機層を分離させ、飽和塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（５：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、９４ｍｇ（３０％）のメチル２－［６－［４－（２－［３－［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］プロポキシ］エチル）ピペラジン－１－イル］ピリジン－３－イル］酢酸塩を黄色の固体として得た。
【０４１３】
工程１２
【化１９２】



【０４１４】
５０ｍＬの丸底フラスコに、メチル２－［６－［４－（２－［３－［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］プロポキシ］エチル）ピペラジン－１－イル］ピリジン－３－イル］酢酸塩（９４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１．００当量）、メタノール（５ｍＬ）、水（２ｍＬ）、およびＬｉＯＨ（１５ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ、５．００当量）を入れた。得られた溶液を、室温で２日間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた溶液を１０ｍＬのＨ２Ｏで希釈した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、水層を合わせて、真空下で濃縮した。残渣を、１０ｍＬのメタノール中に溶解した。固体を濾別した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、７２ｍｇ（７８％）の２－［６－［４－（２－［３－［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］プロポキシ］エチル）ピペラジン－１－イル］ピリジン－３－イル］酢酸を黄色の固体として得た。
【０４１５】
以下のスキームに従って、かつ前述の実施例について上に記載される手順を使用して、２－［６－［４－（２－［３－［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］プロポキシ］エチル）ピペラジン－１－イル］ピリジン－３－イル］酢酸を、最終化合物（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（６－（４－（２－（３－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）プロポキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミドに変換した。

【化１９３】



例示的な化合物３１

【０４１６】

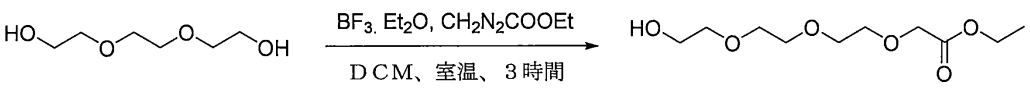
例示的な化合物５０を、例示的な化合物３１について記載される手順を使用して調製した。

【０４１７】

例示的な化合物３２の例示的な合成

工程１

【化１９４】



【０４１８】

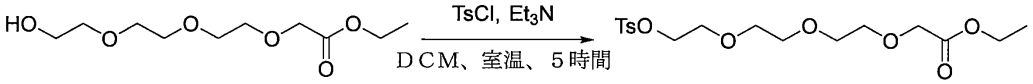
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５０ｍＬの丸底フラスコに、ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エタン－１－オール（１０．０ｇ、６６．５９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、（ジエチルオキソニオ）トリフルオロボレート（１．９ｇ、１３．３３ｍｍｏｌ、０．２０当量）、およびエチル２－ジアゾ酢酸塩（３．８ｇ、０．５０当量）を入れた。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。次いで、反応を、水の添加により停止させた。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブラインで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）とともにシリカゲ

ルカラムに充填させた。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、３．６ｇ（２３％）のエチル２－［２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］酢酸塩を黄色の油として得た。

【０４１９】

工程２

【化１９５】



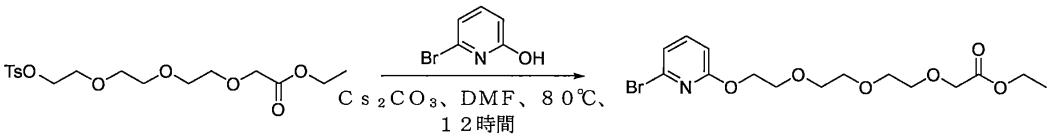
【０４２０】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５０ｍＬの丸底フラスコに、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のエチル２－［２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ］酢酸塩（１．０ｇ、４．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（９７０ｍｇ、５．０９ｍｍｏｌ、１．２０当量）、トリエチルアミン（８６０．０ｍｇ、８．５０ｍｍｏｌ、２．００当量）を入れた。得られた溶液を室温で５時間撹拌した。次いで、反応を、水の添加により停止させた。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブラインで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）とともにシリカゲルカラムに充填させた。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、１．１ｇ（６５％）のエチル２－［２－［２－（２－［［（４－メチルベンゼン）スルホニル］オキシ］エトキシ）エトキシ］エトキシ］酢酸塩を黄色の油として得た。

【０４２１】

工程３

【化１９６】



【０４２２】

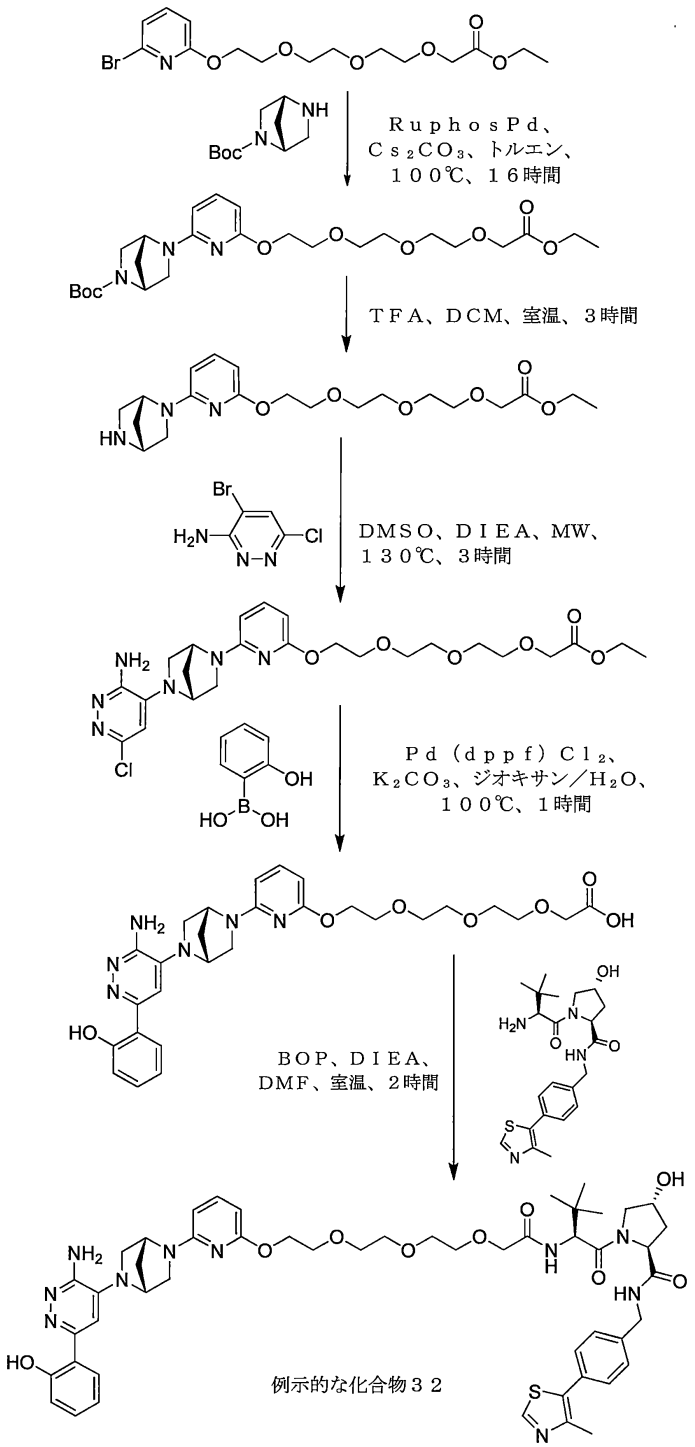
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５０ｍＬの丸底フラスコに、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中のエチル２－［２－［２－（２－［［（４－メチルベンゼン）スルホニル］オキシ］エトキシ）エトキシ］エトキシ］酢酸塩（１．０ｇ、２．５６ｍｍｏｌ、１．２０当量）の溶液、６－ブロモピリジン－２－オール（３７０ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｃｓ２ＣＯ３（２．１ｇ、６．４５ｍｍｏｌ、３．００当量）を入れた。得られた溶液を８０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応物を、水を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブラインで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）とともにシリカゲルカラムに充填させた。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、８００ｍｇ（９６％）のエチル１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１，４，７，１０－テトラオキサドデカン－１２－エートを黄色の固体として得た。

【０４２３】

以下のスキームに従って、かつ上記の他の実施例について記載されるものと類似の手順を使用して、エチル１－（６－ブロモピリジン－２－イル）－１，４，７，１０－テトラオキサドデカン－１２－オエートを、最終化合物（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（１－［６－［（１Ｒ，４Ｒ）－５－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピ

リダジン－４－イル］－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１ヘプタン－２－イル］ピリジン－２－イル］－１，４，７，１０－テトラオキサドデカン－１２－アミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドに変換した。

【化１９７】



例示的な化合物３２

【０４２４】

例示的な化合物３３の例示的な合成

工程１

【化１９８】



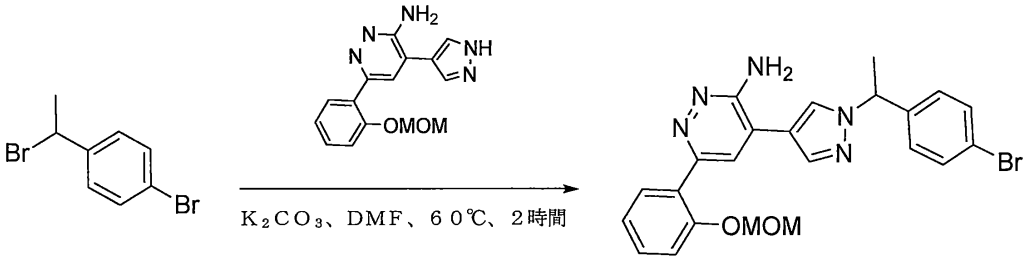
【０４２５】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、１－ブロモ－４－エチルベンゼン（５．５ｇ、２９．８ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＣＣｌ４（１００ｍＬ）、ＡＩＢＮ（４９０ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ、０．１当量）、Ｎ－ブロモスクシンイミド（５．３４ｇ、３０．０ｍｍｏｌ、１．０当量）を入れた。得られた溶液を９０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮した。これにより、５．４ｇ（６８％）の１－ブロモ－４－（１－ブロモエチル）ベンゼンを黄色の油として得た。

【０４２６】

工程２

【化１９９】



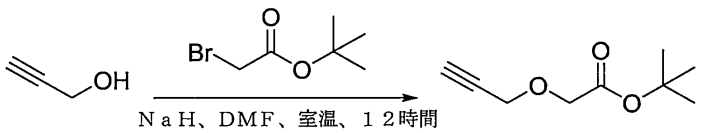
【０４２７】

１００ｍＬの丸底フラスコに、６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－アミン（３００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）、１－ブロモ－４－（１－ブロモエチル）ベンゼン（４００．０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸カリウム（４１４ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ、３．０当量）を入れた。得られた溶液を６０℃で３時間撹拌した。次いで、反応物を、１０ｍＬの水を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１：１０）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３００ｍｇ（６２％）の４－［１－［１－（４－ブロモフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミンを茶色の固体として得た。

【０４２８】

工程３

【化２００】



【０４２９】

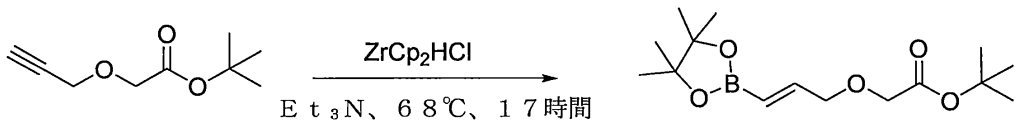
２５０ｍＬの丸底フラスコに、プロパ－２－イン－１－オール（１０ｇ、１７８．４ｍ

ｍｏｌ、１．０当量）、テトラヒドロフラン（１００．０ｍＬ）、水素化ナトリウム（６．４ｇ、２６６．７ｍｍｏｌ、０．９当量）、およびｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ酢酸塩（２８ｇ、１４３．６ｍｍｏｌ、０．８当量）を入れた。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。次いで、反応物を、２０ｍＬの塩化アンモニウム水溶液を添加することによってクエンチした。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。これにより、２４．０ｇ（９０％）のｔｅｒｔ－ブチル２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）酢酸塩を黄色の固体として得た。

【０４３０】

工程４

【化２０１】



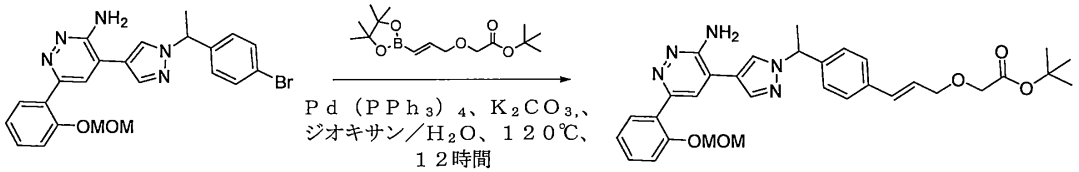
【０４３１】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）酢酸塩（６．６ｇ、３８．８ｍｍｏｌ、１．０当量）、トリエチルアミン（４００．０ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ、０．１当量）、ピナコールボラン（２０．０ｍＬ）、ＺｒＣｐ２ＨＣｌ（１ｇ、０．１当量）を入れた。得られた溶液を６０℃で１２分間撹拌した。次いで、反応物を、１０ｍＬの氷／水を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせた。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：５）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、５．０ｇ（４３％）のｔｅｒｔ－ブチル２－［［（２Ｅ）－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］酢酸塩を黄色の油として得た。

【０４３２】

工程５

【化２０２】



【０４３３】

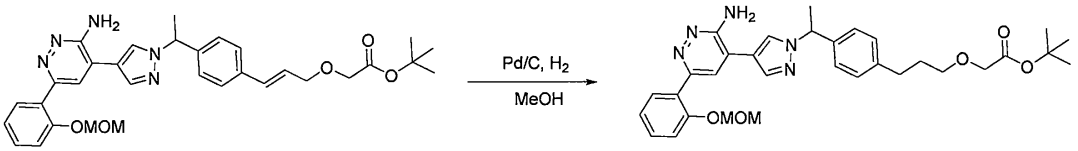
１０ｍＬの密封チューブに、４－［１－［１－（４－ブロモフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミン（３００ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル２－［［（２Ｅ）－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］酢酸塩（２７９ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（７２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）、炭酸カリウム（２５９ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、３．０当量）、ジオキサン（４．０ｍＬ）、およびＨ２Ｏ（１．０ｍＬ）を入れた。得られた溶液を９０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、２００ｍｇ（５６％）のｔｅｒｔ－ブチル２－［［（２Ｅ）－３－［４－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリ

ダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］フェニル］プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］酢酸塩を黄色の固体として得た。

【０４３４】

工程６

【化２０３】



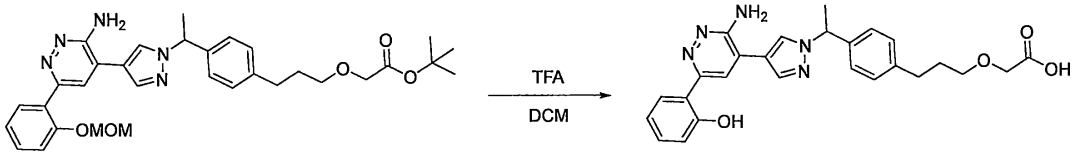
【０４３５】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル２－［［（２Ｅ）－３－［４－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］フェニル］プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］酢酸塩（９３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１．０当量）、メタノール（５．０ｍＬ）、炭素上のパラジウム（１００ｍｇ）を入れた。得られた溶液を、水素雰囲気下で、室温で１時間撹拌した。固形分を濾過した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、５６ｍｇ（６０％）のｔｅｒｔ－ブチル２－（３－［４－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］フェニル］プロポキシ）酢酸塩を黄色の固体として得た。

【０４３６】

工程７

【化２０４】



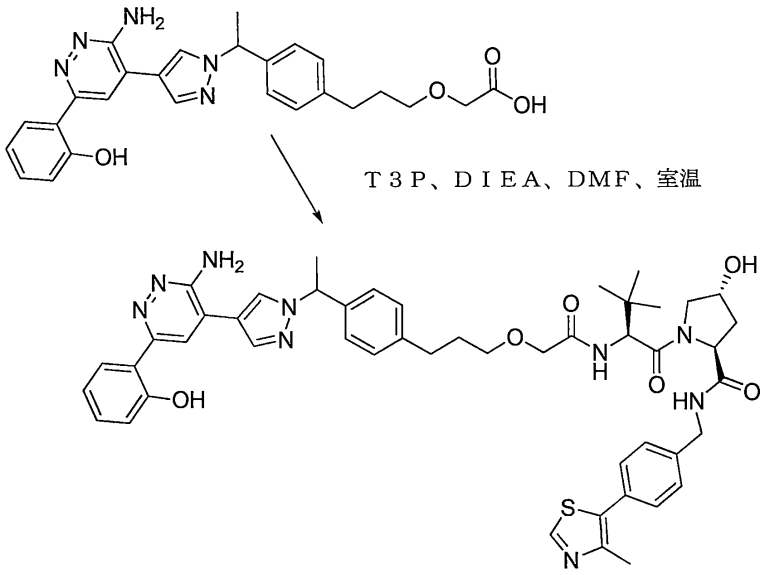
【０４３７】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－［４－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］フェニル］プロポキシ）酢酸塩（５６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１．０当量）、ジクロロメタン（１０．０ｍｇ）、トリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を入れた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、４５ｍｇ（９０％）の２－（３－［４－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］フェニル］プロポキシ）酢酸を茶色の固体として得た。

【０４３８】

工程８

【化２０５】



【０４３９】

２５ｍＬの丸底フラスコに、２－［３－［４－（１－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル）フェニル］プロポキシ］酢酸（２６ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチルピロリジン－２－カルボキサミド（３０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＥＡ（２１ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、３．０当量）、Ｔ３Ｐ（５３ｍｇ、１．２当量）を入れた。得られた溶液を室温で１時間撹拌した。次いで、反応物を、０．５ｍＬの水を添加することによってクエンチした。固体を濾別した。粗生成物（５ｍＬ）を、以下の条件を用いて、分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相、水（１０ＭＭＯＬ／Ｌの重炭酸アミン）およびＡＣＮ（４５．０％ＡＣＮ、７分間で最大５２．０％）；検出器、ＵＶ２５４／２２０ｎｍ。これにより、６ｍｇ（１２％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（２－［３－［４－（１－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル）フェニル］プロポキシ］アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを灰色の固体として得た。

【０４４０】

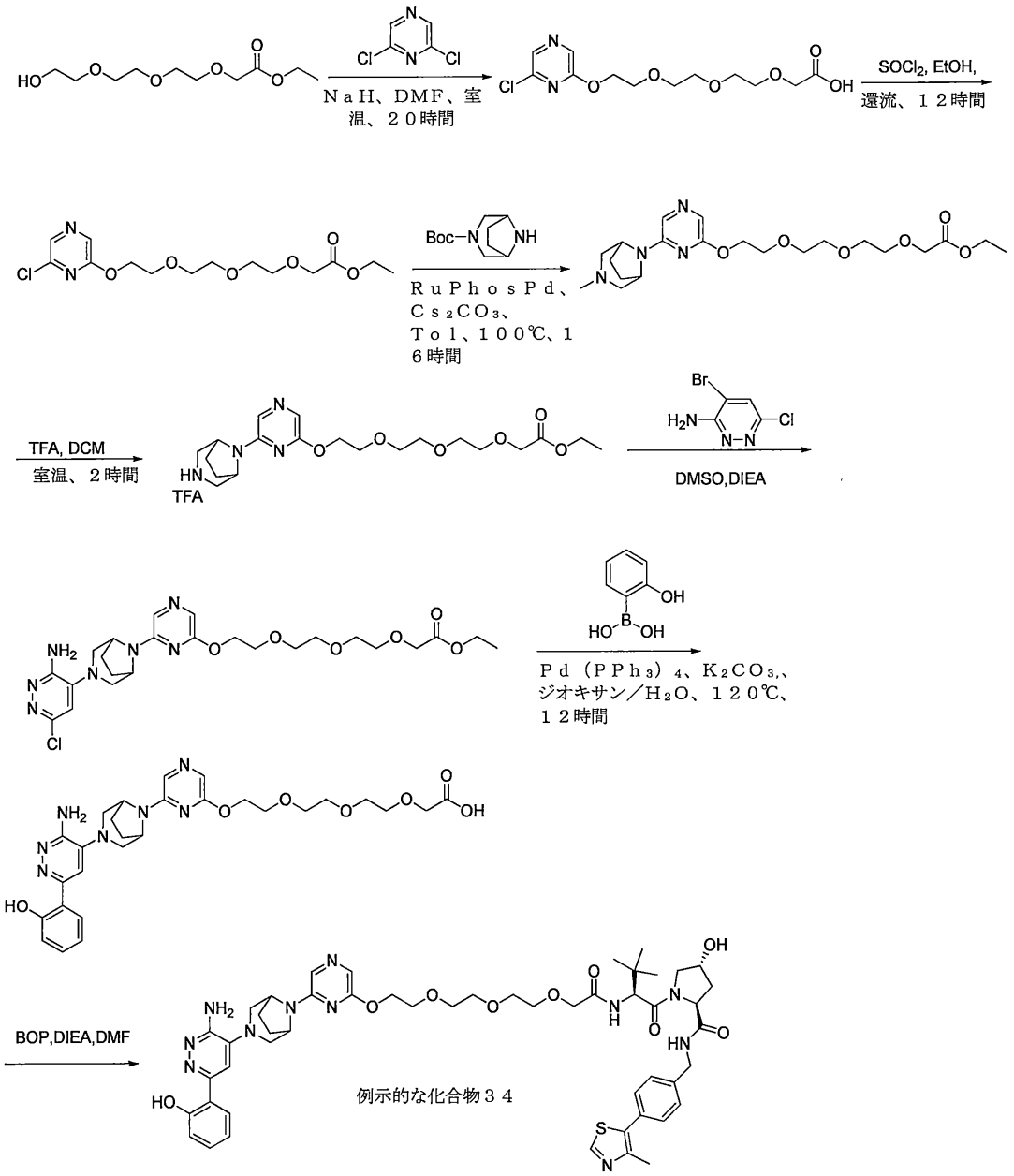
１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．７９（ｓ、１Ｈ）、８．３５～８．２３（ｍ、１Ｈ）、８．０９～７．９７（ｍ、２Ｈ）、７．８０（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３～７．３７（ｍ、２Ｈ）、７．３１（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、７．２４（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｓ、４Ｈ）、６．８９（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、５．６４～５．５２（ｍ、１Ｈ）、４．６６（ｓ、１Ｈ）、４．６０～４．４４（ｍ、３Ｈ）、４．２７（ｄ、Ｊ＝１５．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．９２（ｄ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８～３．７４（ｍ、２Ｈ）、３．５２（ｄ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．７１（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．３７（ｓ、３Ｈ）、２．１８（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．０７（ｄｄ、Ｊ＝９．４、４．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．８９（ｄｄ、Ｊ＝７．３、１．２Ｈｚ、６Ｈ）、１．２６（ｓ、１Ｈ）、１．１０～０．９５（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、９Ｈ）、０．９５～０．９０（ｍ、１Ｈ）。

【０４４１】

例示的な化合物３４の例示的な合成

例示的な化合物３４を、上記の他の実施例について記載される手順、ならびに当業者に既知であり、かつ理解される手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化２０６】

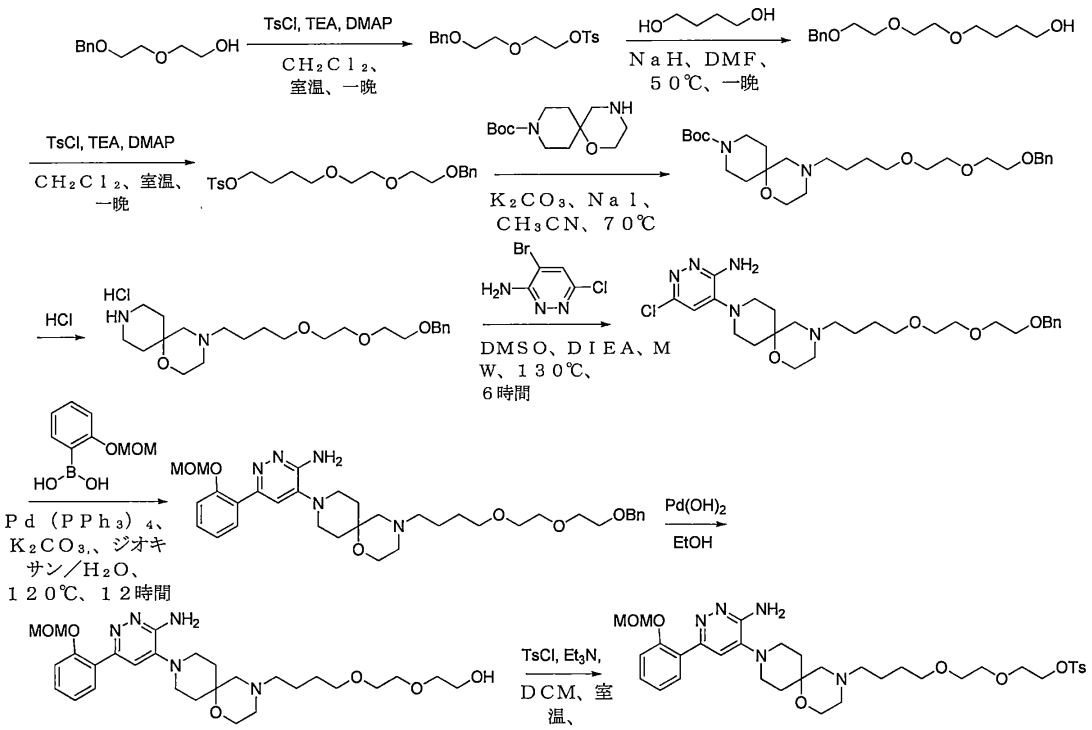


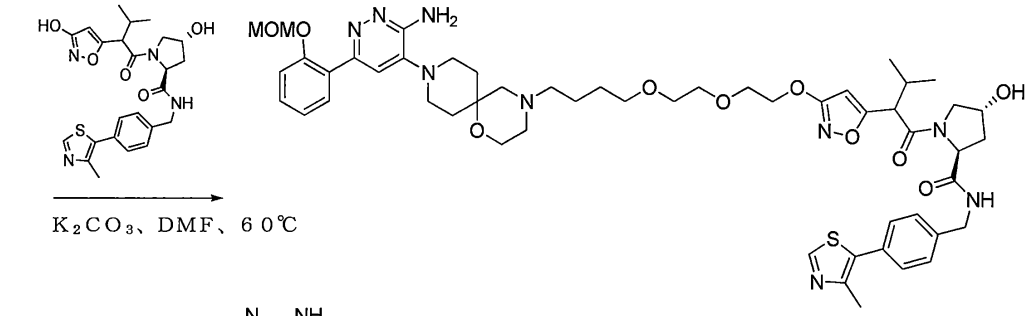
【０４４２】

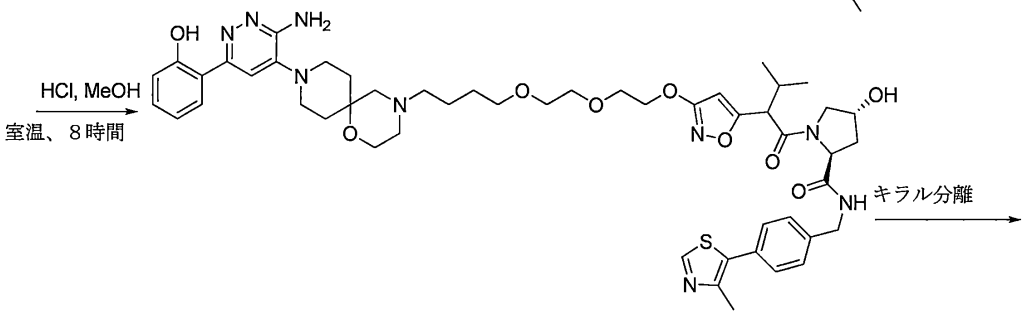
例示的な化合物３６および例示的な化合物３７の例示的な合成

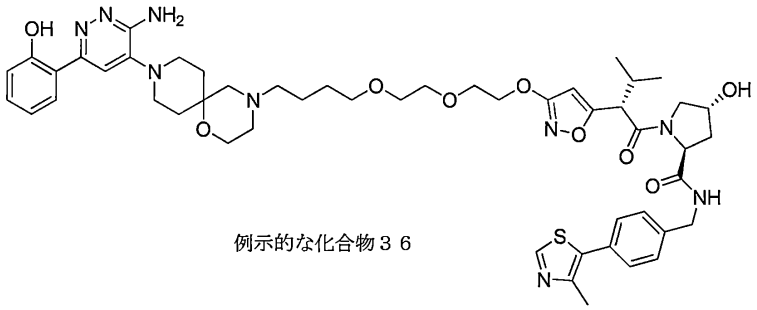
例示的な化合物３６および３７を、上記の他の実施例について記載される手順、ならびに当業者に既知であり、かつ理解される手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化２０７】


TsCl, TEA, DMAP
CH2Cl2、室温、一晩
NaH、DMF、50℃、一晩
K2CO3、NaI、CH3CN、70℃
HCl
DMSO、DIEA、MW、130℃、6時間
Pd（PPh3）4、K2CO3、ジオキサン／H2O、120℃、12時間
Pd(OH)2
EtOH
TsCl, Et3N,
DCM、室温、

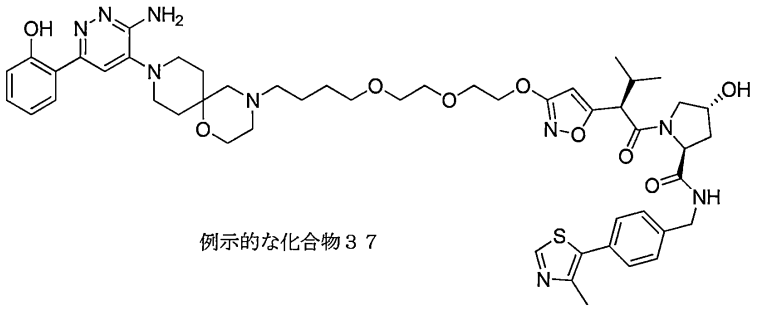






例示的な化合物３６

＋



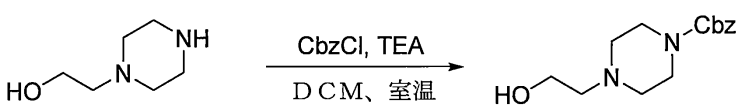
例示的な化合物３７

【０４４３】

例示的な化合物３８および例示的な化合物３９の例示的な合成

工程１

【化２０８】



【０４４４】

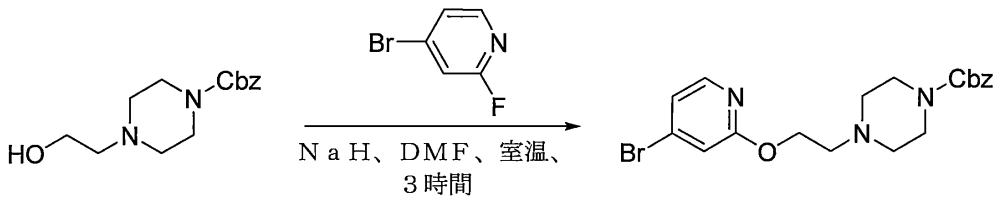
５００ｍＬの丸底フラスコに、２－（ピペラジン－１－イル）エタン－１－オール（２

６．０ｇ、１９９．７ｍｍｏｌ、１．０当量）、ジクロロメタン（２００．０ｍＬ）、トリエチルアミン（４０．４ｇ、３９９．３ｍｍｏｌ、２．０当量）、ベンジルカルボノクロリデート（４０．８ｇ、２３９．２ｍｍｏｌ、１．２当量）を入れた。得られた溶液を０℃で２時間撹拌した。次いで、反応物を、１０ｍＬの水を添加することによってクエンチした。得られた溶液をジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、２２ｇ（４２％）のベンジル４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレートを黄色の油として得た。

【０４４５】

工程２

【化２０９】



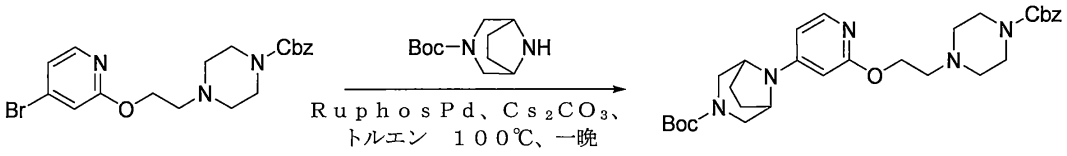
【０４４６】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ベンジル４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５．３ｇ、２０．１ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０．０ｍＬ）を入れた。これに続いて、水素化ナトリウム（１．６ｇ、６６．７ｍｍｏｌ、１．２当量）を５分間添加した。これに、４－ブロモ－２－フルオロピリジン（３．９ｇ、２２．２ｍｍｏｌ、１．１当量）を２０分間で添加した。得られた溶液を０℃で４時間撹拌した。次いで、反応物を、１０ｍＬの塩化アンモニウム水溶液を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、５．２ｇ（６２％）のベンジル４－［２－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレートを黄色の油として得た。

【０４４７】

工程３

【化２１０】



【０４４８】

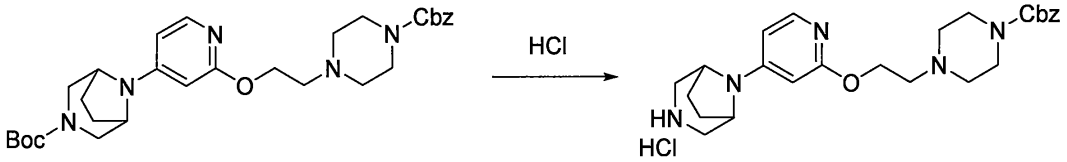
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５０ｍＬの丸底フラスコに、ＰｈＭｅ（１００ｍＬ）中のベンジル４－［２－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、５．０ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＲｕｐｈｏｓＰｄ　ＩＩ（７７５．０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、０．２当量）、およびＣｓ２ＣＯ３（４．８９ｇ、１５．０ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液を入れた。得られた混合物を、油浴中で、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、残渣を、１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、６７０ｍｇ

（３２％）のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－（２－［４－［（ベンジルオキシ）カルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ）ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを黄色の固体として得た。

【０４４９】

工程４

【化２１１】



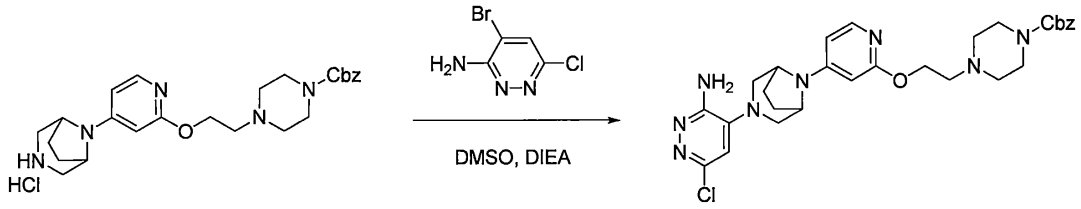
【０４５０】

１００ｍＬの丸底フラスコに、メタノール（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－（２－［４－［（ベンジルオキシ）カルボニル］ピペラジン－１－イル］エトキシ）ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（６７０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、１．０当量）を入れた。次いで、１，４－ジオキサン溶液（４Ｍ、１０ｍＬ）中の塩化水素を添加した。得られた溶液を室温で５時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、４１０ｍｇ（６９％）のベンジル４－［２－［（４－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレート塩酸塩を、黄色の固体として得た。

【０４５１】

工程５

【化２１２】



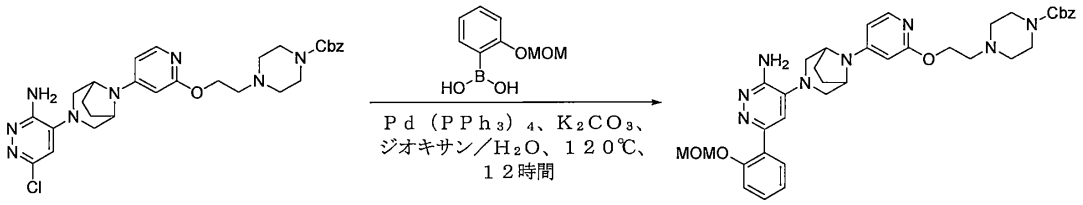
【０４５２】

１０ｍＬの密封チューブに、ベンジル４－［２－［（４－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレート塩酸塩（２００．０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、１．０当量）、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（１３７．０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ、１．５当量）、メチルスルホキシド（３．０ｍＬ）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１ｍＬ）を入れた。最終反応混合物を、マイクロ波放射で、１３０℃で６時間照射した。次いで、反応物を、１ｍＬの水を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１００ｍｇ（４２％）のベンジル４－［２－（［４－［３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル］オキシ）エチル］ピペラジン－１－カルボキシレートを茶色の固体として得た。

【０４５３】

工程６

【化２１３】



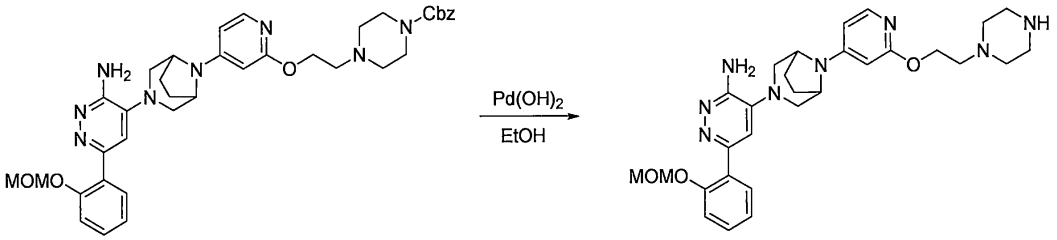
【０４５４】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ベンジル４－［２－（［４－［３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル］オキシ）エチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（３９０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ、１．０当量）、ジオキサン（８．０ｍＬ）、水（２．０ｍＬ）、炭酸カリウム（２７９ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ、３．０当量）、［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ボロン酸（１８４．０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．５０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（７８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、０．１当量）を入れた。得られた溶液を１００℃で２時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１２０ｍｇ（２６％）のベンジル４－（２－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］エチル）ピペラジン－１－カルボキシレートを茶色の固体として得た。

【０４５５】

工程７

【化２１４】



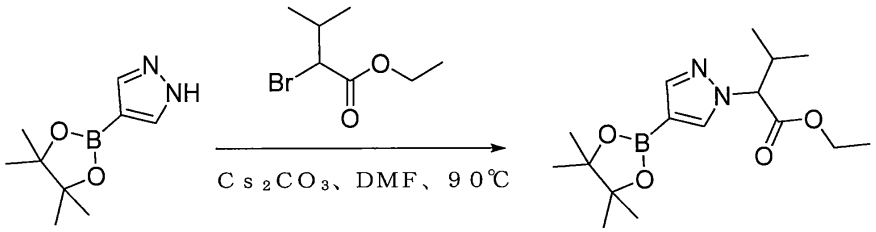
【０４５６】

１０ｍＬのイソプロパノール中のベンジル４－（２－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、水酸化パラジウム（１００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、２．４２当量）を、１００ｍＬの丸底フラスコ中で、窒素雰囲気下で添加した。次いで、フラスコを真空化し、水素でフラッシュした。得られた溶液を室温で１２時間撹拌した。固形分を濾過した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、７０ｍｇ（４４％）の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［２－（ピペラジン－１－イル）エトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミンを茶色の油として得た。

【０４５７】

工程８

【化２１５】



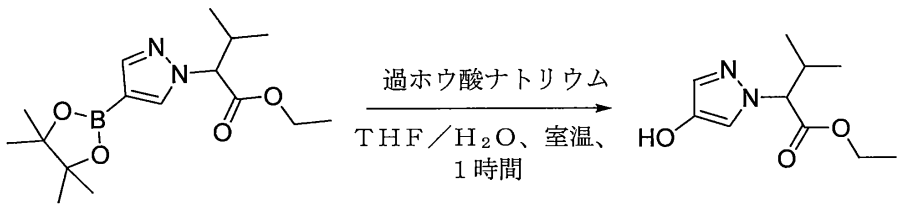
【０４５８】

１００ｍＬの丸底フラスコに、４－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１．９ｇ、１０．０ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）、エチル２－ブロモ－３－メチルブタノエート（２．１ｇ、１０．０ｍｍｏｌ、１．０当量）、および炭酸セシウム（１０．０ｇ、３０．７ｍｍｏｌ、３．０当量）を入れた。得られた溶液を９０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応物を、１０ｍＬの水を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：６）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３．３ｇ（９３％）のエチル３－メチル－２－［４－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ブタノエートを白色の固体として得た。

【０４５９】

工程９

【化２１６】



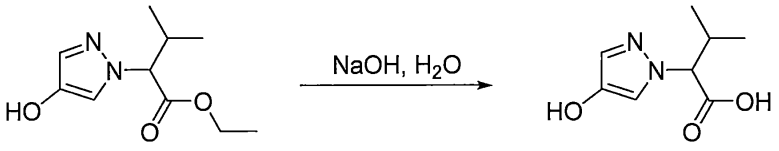
【０４６０】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、エチル３－メチル－２－［４－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］ブタノエート（３．０ｇ、９．３ｍｍｏｌ、１．０当量）、テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、過ホウ酸ナトリウム（３．５ｇ、２３．３ｍｍｏｌ、２．５当量）を入れた。得られた溶液を室温で１２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１７４０ｍｇ（８８％）のエチル２－（４－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタノエートを白色の固体として得た。

【０４６１】

工程１０

【化２１７】



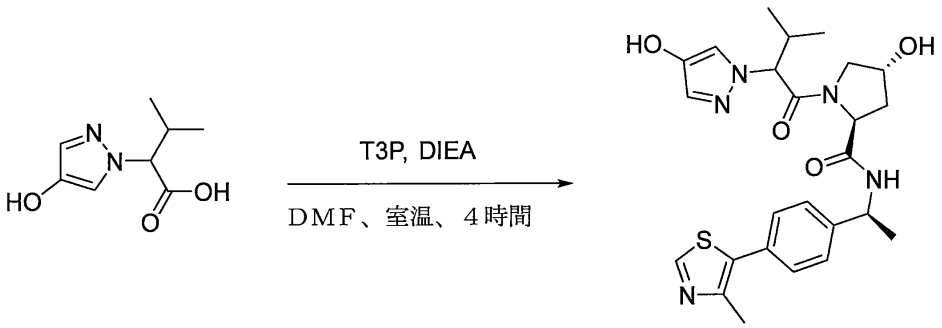
【０４６２】

５０ｍＬの丸底フラスコに、エチル２－（４－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタノエート（３．５ｇ、１６．５ｍｍｏｌ、１．０当量）、メタノール（１０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）、および水酸化ナトリウム（２．７ｇ、６７．５ｍｍｏｌ、４．０当量）を入れた。得られた溶液を室温で１２時間撹拌した。溶液のｐＨ値を、２Ｍ　ＨＣｌで２に調整した。以下の条件の分取ＨＰＬＣによって、粗生成物を精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、５ｕｍ、１９＊１５０ｍｍ；移動相、水（０．１％ＦＡ）およびアセトニトリル（０．０％アセトニトリル、２分間で最大４．０％、８分間で最大２０．０％）；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１．５ｇ（４９％）の２－（４－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタン酸を白色の油として得た。

【０４６３】

工程１１

【化２１８】



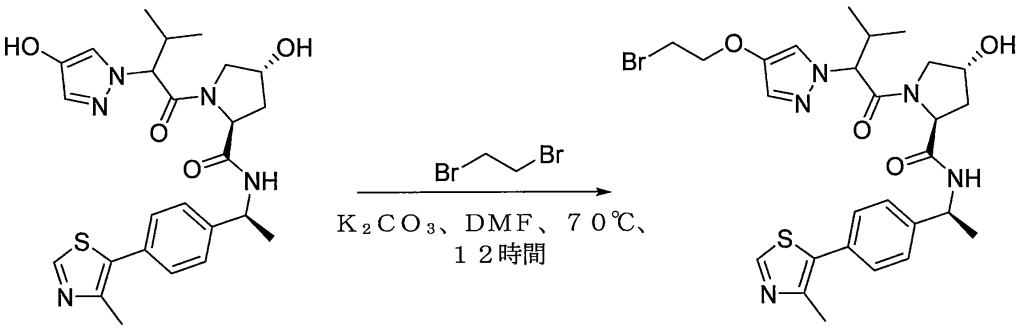
【０４６４】

１００ｍＬの丸底フラスコに、２－（４－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタン酸（５００ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（９００ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、０．９当量）、ＤＩＥＡ（１．１ｇ、８．５ｍｍｏｌ、３．０当量）、Ｔ３Ｐ（２．６ｇ、１．５当量）を入れた。得られた溶液を室温で１時間撹拌した。次いで、反応物を、５ｍＬの水を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、８００ｍｇ（５９％）の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（４－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを黄色の固体として得た。

【０４６５】

工程１２

【化２１９】



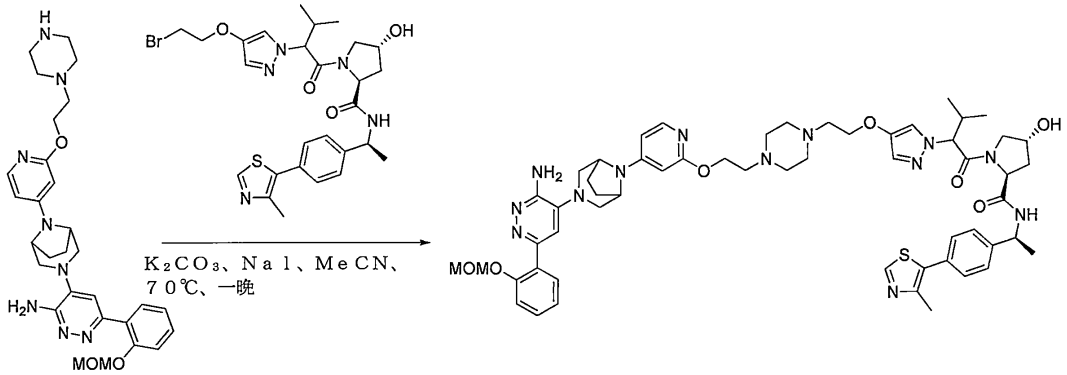
【０４６６】

５ｍＬの密封チューブに、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（４－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（３００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）、１，２－ジブロモエタン（２２２ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、２．０当量）、炭酸カリウム（２５０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、３．０当量）を入れた。得られた溶液を７０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応物を、１ｍＬの水を添加することによってクエンチした。以下の条件の分取ＨＰＬＣによって、粗生成物を精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、５ｕｍ、１９＊１５０ｍｍ；移動相、水（１０ｍｍｏｌ／Ｌの重炭酸アンモニウム）およびアセトニトリル（３５．０％アセトニトリル、８分間で最大４７．０％）；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、１２０ｍｇ（３３％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［４－（２－ブロモエトキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを黄色の固体として得た。

【０４６７】

工程１３

【化２２０】



【０４６８】

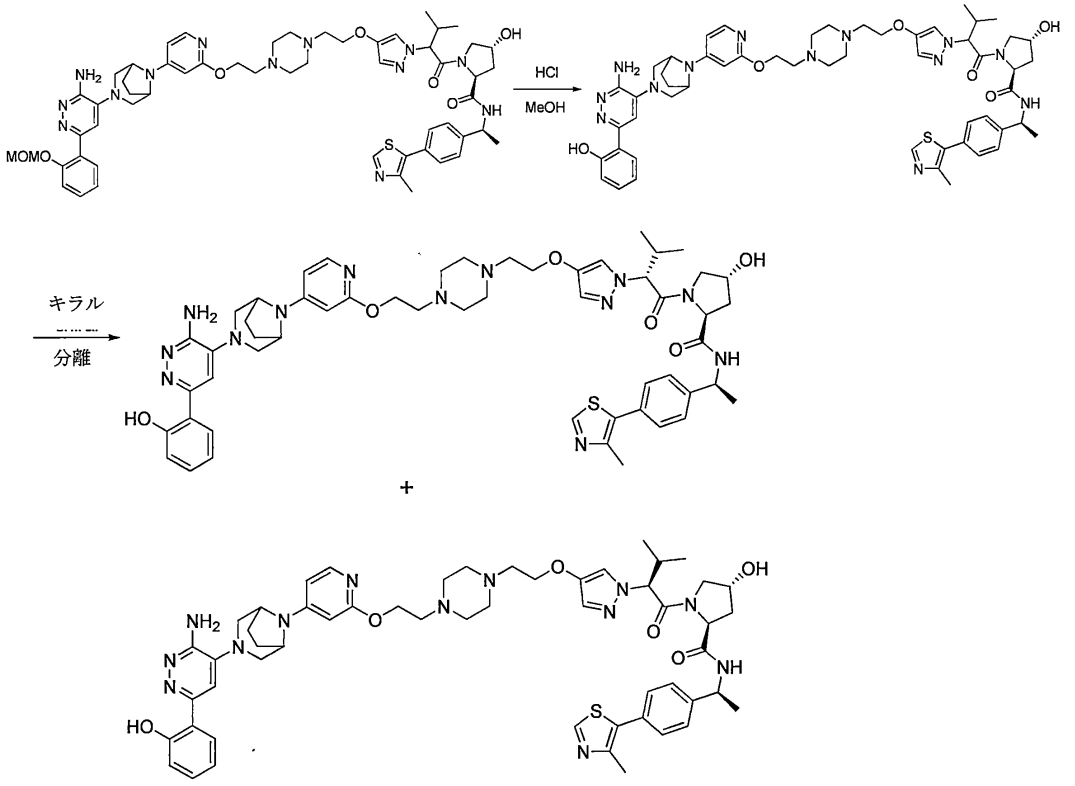
１００ｍＬの丸底フラスコに、６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［２－（ピペラジン－１－イル）エトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミン（５４．６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１．０当量）、アセトニトリル（１０．０ｍＬ）、炭酸カリウム（４１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、３．０当量）、ヨウ化ナトリウム（１８ｍｇ、０．１ｍｍ

ｏｌ、１．２当量）、（２Ｓ，４Ｒ）－１－２－［４－（２－ブロモエトキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－３－メチルブタノイル－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５ｙｌ）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（６０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１．０当量）を入れた。得られた溶液を７０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応物を、３ｍＬの水を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０／１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３０ｍｇ（２９％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－［４－［２－（４－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを淡い茶色の固体として得た。

【０４６９】

工程１４

【化２２１】



【０４７０】

２５ｍＬの丸底フラスコに、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－（４－［２－［４－（２－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］エチル）ピペラジン－１－イル］エトキシ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（４０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、１．０当量）、メタノール（８ｍＬ）、塩化水素（１５０ｍＬ）を入れた。得られた溶液を室温で６時間撹拌した。次いで、反応物を、１ｍＬの水を添加することによってクエンチした。粗生成物（５ｍＬ）を、以下の条件を用い

て、分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８ＯＢＤカラム、５ｕｍ、１９＊１５０ｍｍ；移動相、水（０．１％ギ酸）およびアセトニトリル（１３．０％アセトニトリル、８分間で最大２７．０％）；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、３０ｍｇ（７８％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－［４－［２－（４－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体として得た。

【０４７１】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－［４－［２－（４－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを、以下の条件：カラム、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ、２＊２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相、ＤＣＭおよびメタノール（１１分で５０．０％メタノールを保持）；検出器、ＵＶ２２０／２５４ｎｍを用いて、キラル分取ＨＰＬＣによって精製した。これにより、５．６ｍｇの（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［４－［２－（４－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体［１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．８９（ｓ、１Ｈ）、７．８５～７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．５６～７．３６（ｍ、６Ｈ）、７．３１～７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．９７～６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．５８（ｄｄ、Ｊ＝６．２、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．２４（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｑ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．６７（ｄ、Ｊ＝１０．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．６０～４．４７（ｍ、３Ｈ）、４．４６（ｓ、１Ｈ）、４．３９（ｔ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、２Ｈ）、４．０６（ｔ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．８７（ｄｄ、Ｊ＝１０．９、４．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．７６（ｓ、１Ｈ）、３．７３～３．５５（ｍ、２Ｈ）、３．１９～２．９９（ｍ、２Ｈ）、２．９２～２．６９（ｍ、１２Ｈ）、２．５０（ｓ、４Ｈ）、２．３０～２．１４（ｍ、５Ｈ）、１．９８（ｄｄｄ、Ｊ＝１３．２、８．７、４．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．５４（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．４１～１．２６（ｍ、４Ｈ）、１．２０（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．０８（ｄ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、３Ｈ）、０．９３（ｄ、Ｊ＝４．１Ｈｚ、１Ｈ）］として、および８．１ｍｇの（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［４－［２－（４－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体［１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．８８（ｄ、Ｊ＝１３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５～７．６９（ｍ、２Ｈ）、７．５９～７．３０（ｍ、６Ｈ）、７．３２～７．１８（ｍ、２Ｈ）、６．９７～６．８４（ｍ、２Ｈ）、６．５７（ｄｄ、Ｊ＝６．１、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．２３（ｔ、Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．９９（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．７８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．６０（ｔ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５３（ｓ、２Ｈ）、４．３７（ｄｄ、Ｊ＝６．８、４．１Ｈｚ、３Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝

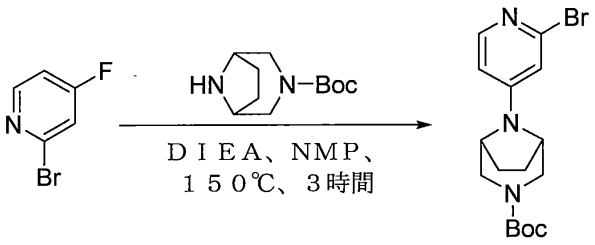
５．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．６４（ｐ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、３Ｈ）、３．４０～３．２４（ｍ、１Ｈ）、３．１１（ｄｄ、Ｊ＝１５．８、４．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８８～２．６４（ｍ、１２Ｈ）、２．４９（ｄ、Ｊ＝１３．８Ｈｚ、４Ｈ）、２．３４～２．１０（ｍ、６Ｈ）、２．０６（ｓ、１Ｈ）、１．９５（ｔｄ、Ｊ＝８．５、４．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．５０（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．３３（ｔｄ、Ｊ＝７．８、７．４、４．４Ｈｚ、５Ｈ）、１．２０（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．０８（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、３Ｈ）、０．９３（ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、０．７４（ｄｄ、Ｊ＝１９．３、６．７Ｈｚ、３Ｈ）］として得た。

【０４７２】

例示的な化合物４３および例示的な化合物４４の例示的な合成

工程１

【化２２２】



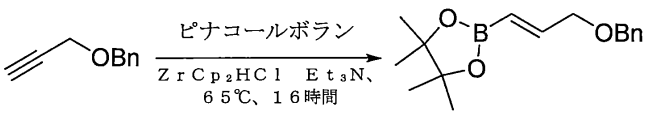
【０４７３】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ＮＭＰ（１２０ｍＬ）中の２－ブロモ－４－フルオロピリジン（７．８ｇ、４４．３２ｍｍｏｌ、１．０５当量）、ｔｅｒｔ－ブチル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（９ｇ、４２．４ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＤＩＥＡ（２５ｇ、１９３ｍｍｏｌ、４．００当量）の溶液を入れた。得られた溶液を、１５０℃で３時間撹拌した。反応混合物を冷却した。次いで、反応物を、水（２００ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、水（５０ｍＬ×１）およびブライン（５０ｍＬ×１）で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：２）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１１．７ｇ（７５％）のｔｅｒｔ－ブチル８－（２－ブロモピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを黄色の固体として得た。

【０４７４】

工程２

【化２２３】



【０４７５】

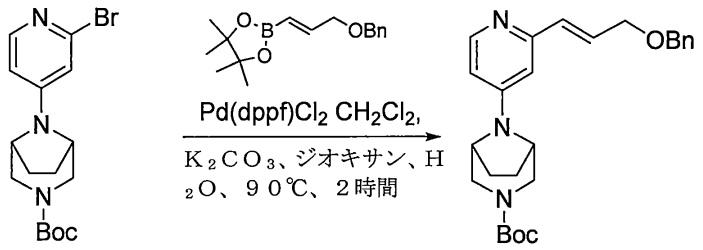
２５０ｍＬの丸底フラスコに、［（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）メチル］ベンゼン（１０ｇ、６８．４ｍｍｏｌ、１．００当量）、ピナコールボラン（１０ｍＬ）、ＺｒＣｐ２ＨＣｌ（２ｇ）、トリエチルアミン（８５０ｍｇ、８．４０ｍｍｏｌ、０．１２当量）の混合物を入れた。得られた溶液を、油浴中で、６５℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、次いで、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出して、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（５０ｍＬ×１）で洗浄した。得ら

れた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１２．５ｇ（６７％）の２－［（１Ｅ）－３－（ベンジルオキシ）プロパ－１－エン－１－イル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを黄色の固体として得た。

【０４７６】

工程３

【化２２４】



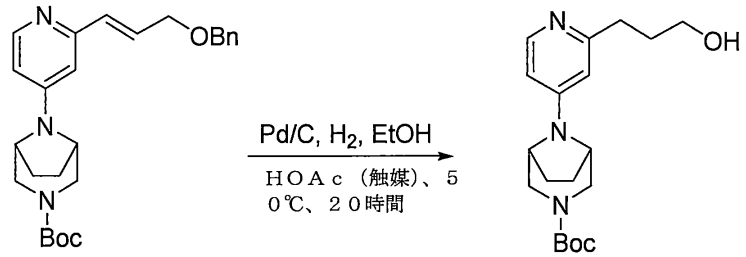
【０４７７】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５０ｍＬの丸底フラスコに、ジオキサン／Ｈ２Ｏ（８０／２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル８－（２－ブロモピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（４．０ｇ、１０．９ｍｍｏｌ、１．００当量）、２－［（１Ｅ）－３－（ベンジルオキシ）プロパ－１－エン－１－イル］－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（４．４８ｇ、１６．３ｍｍｏｌ、１．５０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）２Ｃｌ２ジクロロメタン（８９０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、０．１０当量）、および炭酸カリウム（４．５ｇ、３２．６ｍｍｏｌ、３．００当量）を入れた。得られた溶液を、９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、４．５５ｇ（９６％）のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［（１Ｅ）－３－（ベンジルオキシ）プロパ－１－エン－１－イル］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを黄色の固体として得た。

【０４７８】

工程４

【化２２５】



【０４７９】

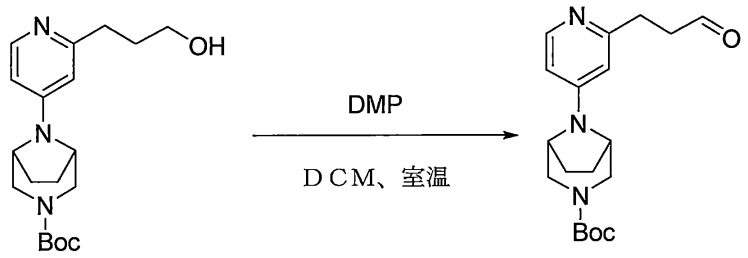
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５０ｍＬの丸底フラスコに、メタノール／ＨＯＡｃ（２００／０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［（１Ｅ）－３－（ベンジルオキシ）プロパ－１－エン－１－イル］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（１２．９ｇ、２９．６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を入れた。炭素上のパラジウム（６ｇ）を窒素雰囲気下で添加した。次いで、フラスコを真空化し、水素でフラッシュした。反応混合物を、水素バルーン

を使用して水素雰囲気下で、５０℃で２０時間水素化した。固形分をセライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、１０．２ｇ（９９％）のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－（３－ヒドロキシプロピル）ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを黄色の油として得た。

【０４８０】

工程５

【化２２６】



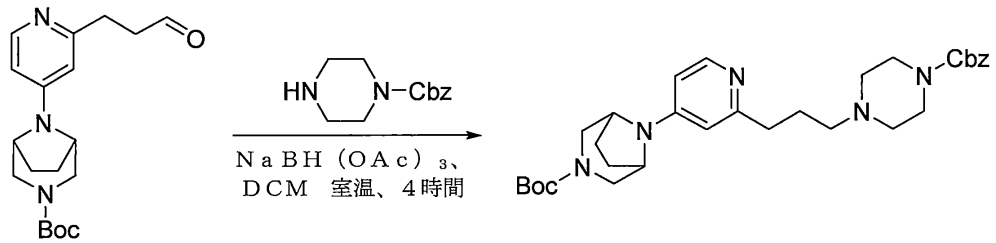
【０４８１】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ジクロロメタン（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－（３－ヒドロキシプロピル）ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（７００ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ、１．００当量）を入れ、デスマーチンペリオジナン試薬（１．７ｇ、２．００当量）を０～５℃で添加した。得られた溶液を室温で６時間撹拌した。得られた混合物を１５℃において真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（５：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、５００ｍｇ（７２％）のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－（３－オキソプロピル）ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを白色の固体として得た。

【０４８２】

工程６

【化２２７】



【０４８３】

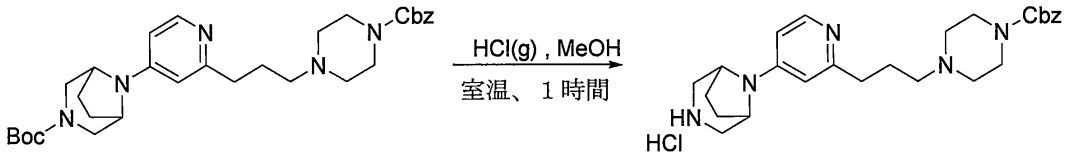
５０ｍＬの丸底フラスコに、ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－（３－オキソプロピル）ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（１．４ｇ、４．０５ｍｍｏｌ、１．００当量）、ベンジルピペラジン－１－カルボキシレート（１．０７ｇ、４．８６ｍｍｏｌ、１．２０当量）を入れた。これを２０分間撹拌し、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）３（２．５８ｇ、１２．２ｍｍｏｌ、３．００当量）を０℃で添加した。得られた溶液を室温で４時間撹拌した。次いで、反応物を、水／氷（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を、ジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０／１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、２．１９ｇ（９８％）のｔｅｒｔ－ブチル８－［２

－（３－［４－［（ベンジルオキシ）カルボニル］ピペラジン－１－イル］プロピル）ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを淡い黄色の油として得た。

【０４８４】

工程７

【化２２８】



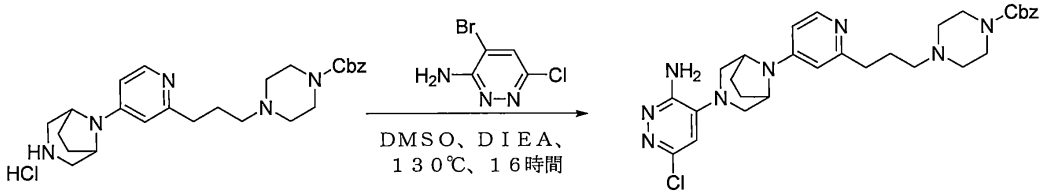
【０４８５】

１００ｍＬの丸底フラスコに、メタノール（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－（３－［４－［（ベンジルオキシ）カルボニル］ピペラジン－１－イル］プロピル）ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（２．１９ｇ、３．９８ｍｍｏｌ、１．００当量）を入れた。塩化水素ガスを、室温で１時間撹拌しながら、得られた溶液によって気泡化した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、１．７９ｇ（９２％）のベンジル４－［３－（４－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロピル］ピペラジン－１－カルボキシレート塩酸塩を淡い黄色の固体として得た。

【０４８６】

工程８

【化２２９】



【０４８７】

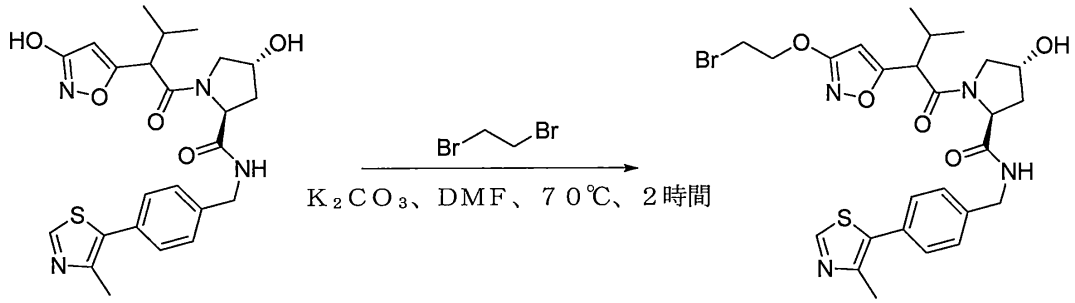
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２０ｍＬのマイクロ波チューブに、ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のベンジル４－［３－（４－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロピル］ピペラジン－１－カルボキシレート塩酸塩（１．７９ｇ、３．６８ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（２．４７ｇ、１１．９ｍｍｏｌ、３．００当量）、ＤＩＥＡ（５．０ｍＬ）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、１３０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応物を、水／氷（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を、ジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（５／１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１．２１ｇ（５７％）のベンジル４－（３－［４－［３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル］プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートを茶色の固体として得た。以下のスキームに従って、かつ他の実施例について上に記載される手順を使用して、ベンジル４－（３－［４－［３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル］プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートを、６－［２－（メト

キシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［３－（ピペラジン－１－イル）プロピル］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミン（工程１０で使用）に変換した。

【０４８８】

工程９

【化２３０】



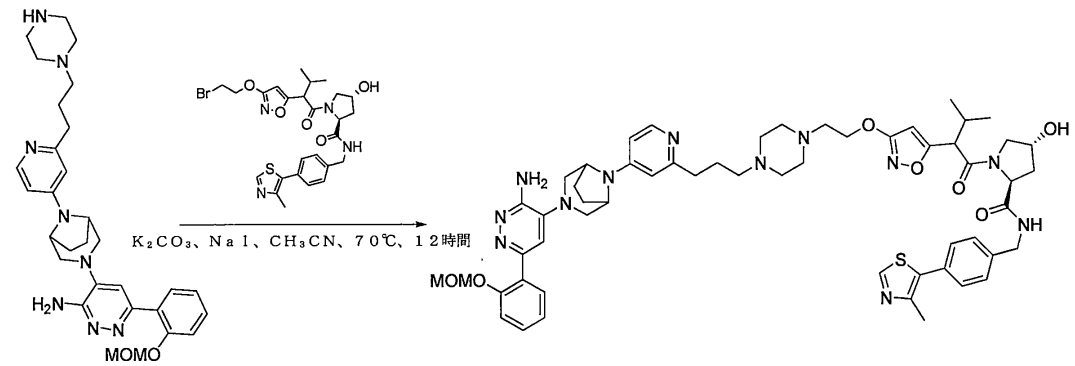
【０４８９】

５０ｍＬの丸底フラスコに、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（４８０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液、炭酸カリウム（３００ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ、２．２当量）、および１，２－ジブロモエタン（３００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、１．６当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、７０℃で２時間撹拌した。次いで、反応を、２０ｍＬの水の添加により停止させた。得られた溶液を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：０）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、２３５ｍｇ（４０％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－（２－ブロモエトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを淡い黄色の固体として得た。

【０４９０】

工程１０

【化２３１】



【０４９１】

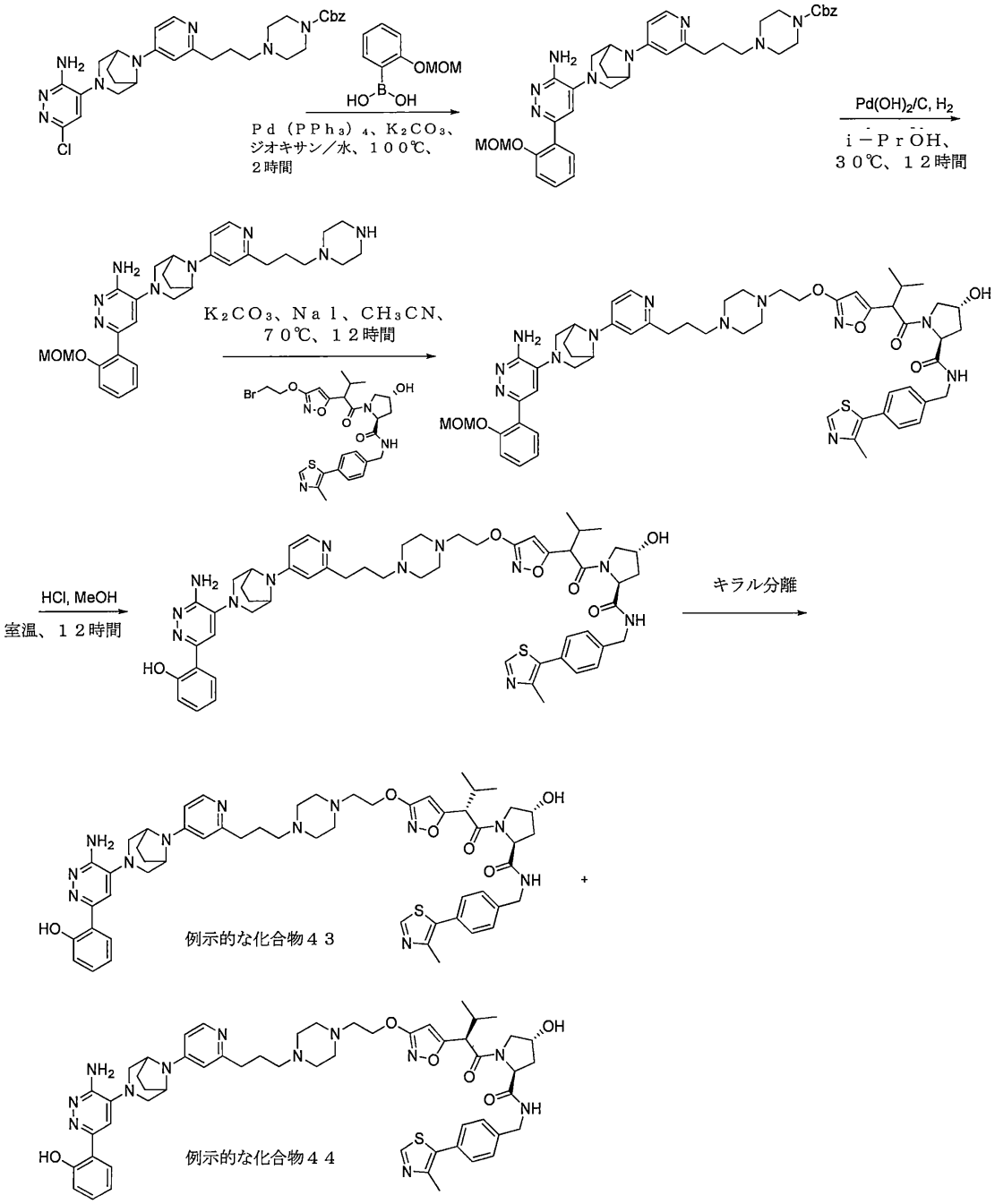
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２０ｍＬのマイクロ波チューブに、アセトニ

トリル（１０ｍＬ）中の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［３－（ピペラジン－１－イル）プロピル］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミン（９２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）［以下のスキームに従って、かつ他の実施例について上に記載される手順を使用して、工程８からのベンジル４－（３－［４－［３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル］プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートから調製］、（２Ｓ，４Ｒ）－１－２－［３－（２－ブロモエトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル－４－ヒドロキシ－Ｎ－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチルピロリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）、炭酸カリウム（７０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、３．００当量）、ＮａＩ（２５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１．００当量）を入れた。得られた混合物を１２時間、油浴中、７０℃で撹拌した。得られた溶液をジクロロメタン（１００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、１８０ｍｇ（粗製）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－［３－［２－（４－［３－［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］プロピル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを淡い黄色の固体として得た。

【０４９２】

以下のスキームに従って、かつ他の実施例について上に記載されるものと類似の手順を使用して、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－［３－［２－（４－［３－［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］プロピル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを、最終化合物（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－（２－［４－［３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロピル］ピペラジン－１－イル］エトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドおよび（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－（２－［４－［３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロピル］ピペラジン－１－イル］エトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドに変換した。

【化２３２】

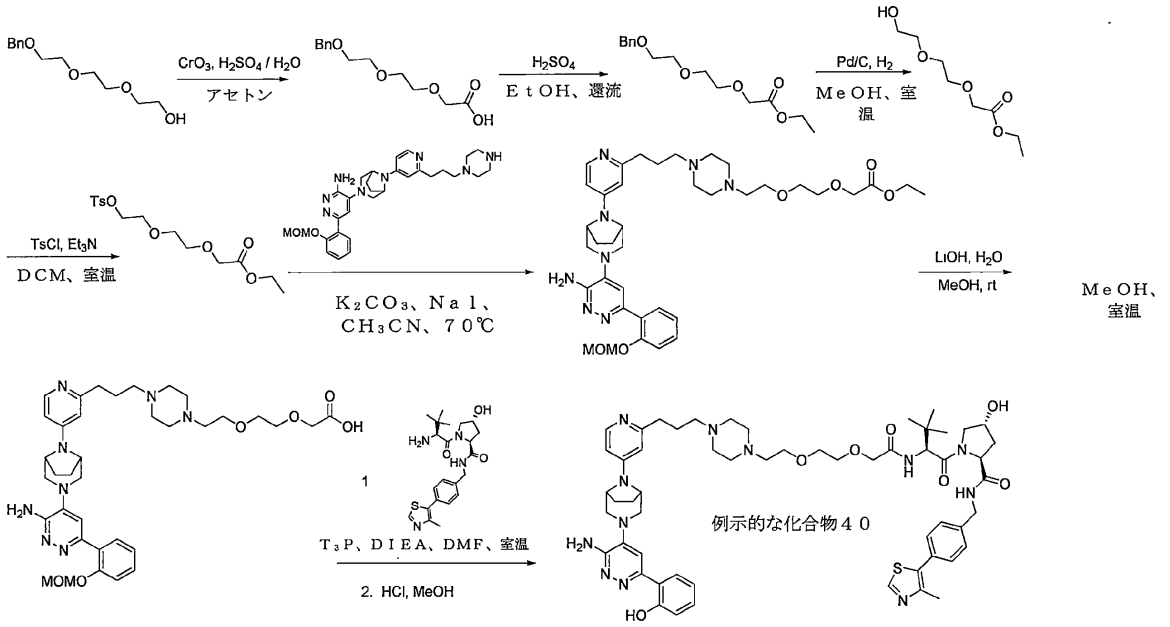


【０４９３】

例示的な化合物４０の例示的な合成

例示的な化合物４０を、上記の他の実施例について記載される手順、ならびに当業者によって理解される手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化２３３】

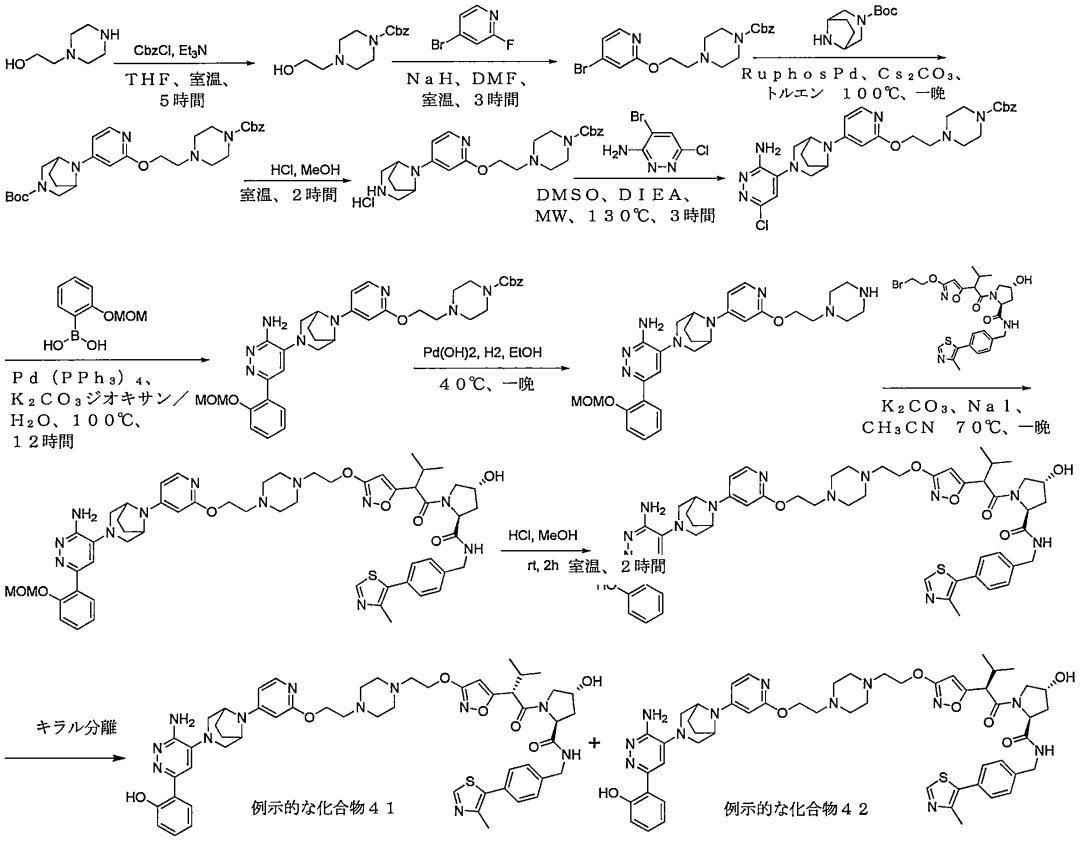


【０４９４】

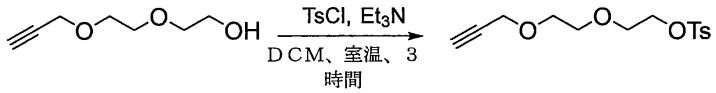
例示的な化合物４１および例示的な化合物４２の例示的な合成

例示的な化合物４１および４２を、他の例示的な化合物について上に記載される手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

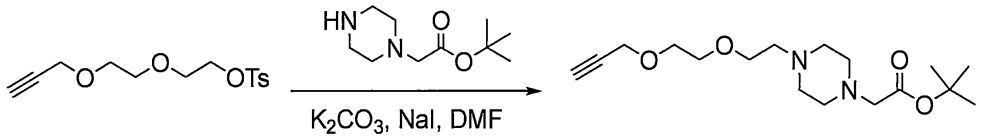
【化２３４】



【０４９５】
例示的な化合物４５の例示的な合成
工程１
【化２３５】

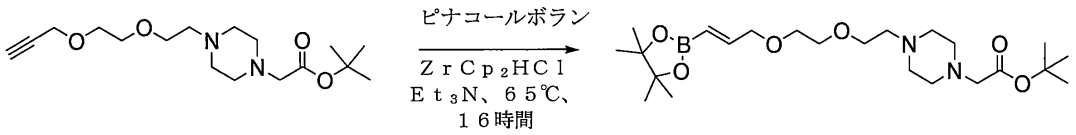


【０４９６】
２５０ｍＬの丸底フラスコに、ジクロロメタン（８０ｍＬ）中の２－［２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）エトキシ］エタン－１－オール（１ｇ、６．９４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、トリエチルアミン（２．８ｇ、２７．６７ｍｍｏｌ、３．００当量）、４－ジメチルアミノピリジン（２７０ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ、０．３０当量）、および４－トルエンスルホニルクロリド（１．９ｇ、９．９７ｍｍｏｌ、１．５０当量）を入れた。得られた溶液を室温で１２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：２）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、１．４ｇ（６８％）の２－［２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）エトキシ］エチル４－メチルベンゼン－１－スルホネートを黄色の油として得た。
【０４９７】
工程２
【化２３６】



【０４９８】
２５ｍＬの密封チューブに、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の２－［２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）エトキシ］エチル４－メチルベンゼン－１－スルホネート（１．４ｇ、４．６９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、炭酸カリウム（１．６ｇ、１１．５８ｍｍｏｌ、３．００当量）、ヨウ化ナトリウム（２８０ｍｇ、０．５０当量）、およびｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペラジン－１－イル）酢酸塩（８９８ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ、１．２０当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、７０℃で１２時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブラインで洗浄し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、９１０ｍｇ（５９％）のｔｅｒｔ－ブチル２－（４－［２－［２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）エトキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）酢酸塩を黄色の油として得た。
【０４９９】
工程３

【化２３７】



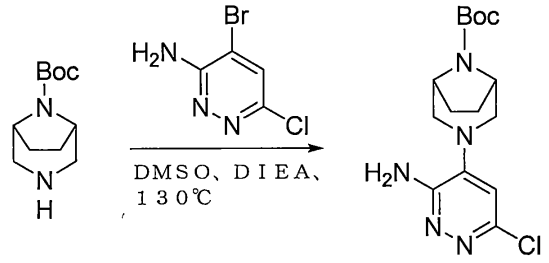
【０５００】

２５ｍＬの密封チューブに、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（４－［２－［２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）エトキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）酢酸塩（９１０ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、ピナコールボラン（６３０ｍｇ、２．００当量）、ＺｒＣｐ２ＨＣｌ（７０ｍｇ、０．１０当量）、およびトリエチルアミン（１ｍＬ、３．００当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、８０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、７２０ｍｇ（５７％）のｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［２－（２－［［（２Ｅ）－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］エトキシ）エチル］ピペラジン－１－イル］酢酸塩を黄色の油として得た。

【０５０１】

工程４

【化２３８】



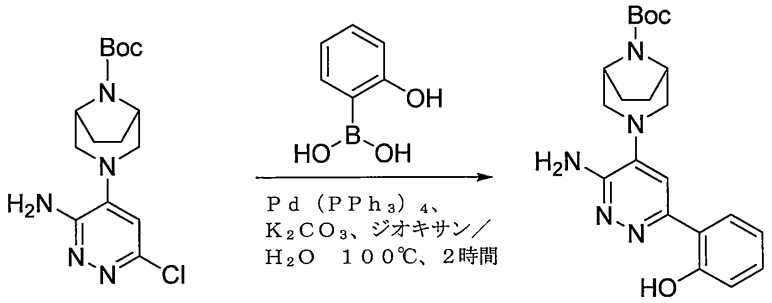
【０５０２】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ジメチルスルホキシド（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（２．０ｇ、９．４２ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７１４．０ｍｇ、５．５２ｍｍｏｌ、４．００当量）、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（３．０ｇ、１４．３９ｍｍｏｌ、１．５０当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、１３０℃で３時間撹拌した。次いで、反応物を、水（９０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（１００ｍＬ×１）で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０／１）とともにシリカゲルカラムに充填させた。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、１．７ｇ（５３％）のｔｅｒｔ－ブチル３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレートを黄色の固体として得た。

【０５０３】

工程５

【化２３９】



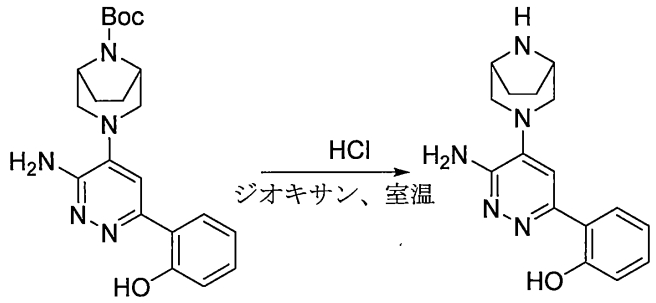
【０５０４】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５０ｍＬの三口丸底フラスコに、ジオキサン／水（５０／１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（１．７ｇ、５．００ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、炭酸カリウム（２．１ｇ、１５．１９ｍｍｏｌ、３．００当量）、（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（１．０４ｇ、７．５４ｍｍｏｌ、１．５０当量）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５７８ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ、０．１０当量）を入れた。得られた溶液を２時間、油浴中、１００℃で撹拌した。次いで、反応を水（６０ｍＬ）の添加によりクエンチさせた。得られた溶液を酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（６０ｍＬ×１）で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０／１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、１．６２ｇ（８１％）のｔｅｒｔ－ブチル３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレートを黄色の固体として得た。

【０５０５】

工程６

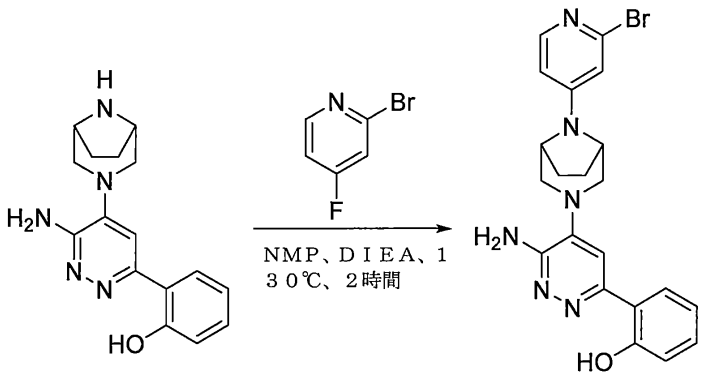
【化２４０】



【０５０６】

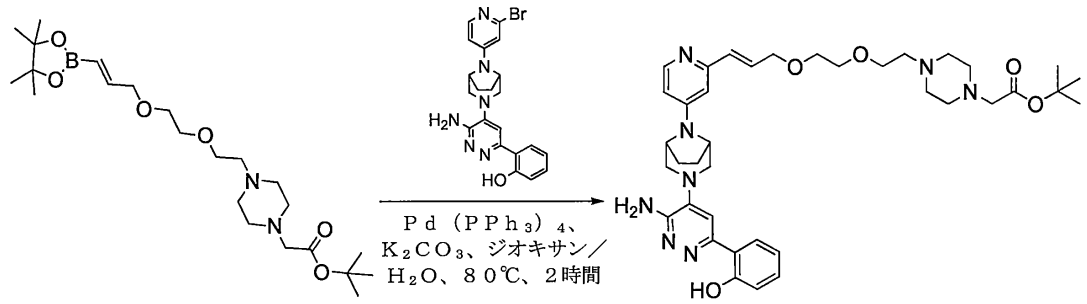
２５０ｍＬの丸底フラスコに、ジオキサン（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（１．６２ｇ、４．０８ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を入れた。上記に塩化水素（ガス）を導入した。得られた溶液を室温で５時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、１．２ｇ（８８％）の２－（６－アミノ－５－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ピリダジン－３－イル）フェノール塩酸塩を黄色の固体として得た。

【０５０７】
工程７
【化２４１】



【０５０８】
１００ｍＬの丸底フラスコに、１－メチル－２－ピロリジノン（３０ｍＬ）中の２－（６－アミノ－５－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ピリダジン－３－イル）フェノール（４００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６９３ｍｇ、５．３６ｍｍｏｌ、４．００当量）、２－ブロモ－４－フルオロピリジン（３５５．０ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ、１．５０当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、１３０℃で２時間撹拌した。次いで、反応物を、水（４０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（４０ｍＬ×１）で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（４／１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、４１０ｍｇ（６７％）の２－［６－アミノ－５－［８－（２－ブロモピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ピリダジン－３－イル］フェノールを黄色の固体として得た。

【０５０９】
工程８
【化２４２】



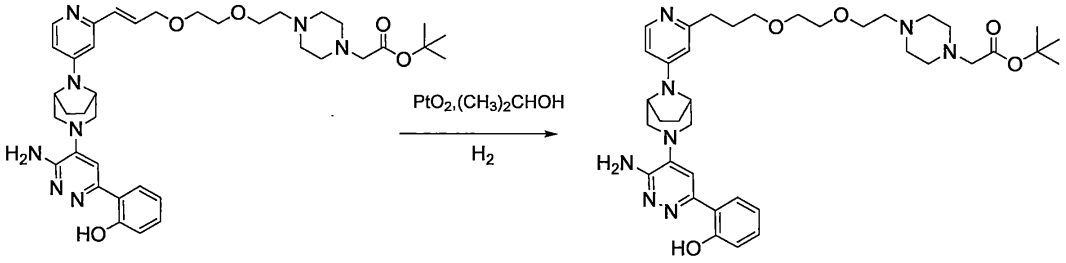
【０５１０】
２０ｍＬの密封チューブに、ジオキサン／水（５：１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［２－（２－［［（２Ｅ）－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］エトキシ）エチル］ピペラジン－１－イル］酢酸塩（６２８ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、テトラキス（

トリフェニルホスフィンホスフィン）パラジウム（１０８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、０．１０当量）、炭酸カリウム（２８６ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ、１．５０当量）、２－（６－アミノ－５－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－ブロモピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェノール（５００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、０．８０当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、５４０ｍｇ（５６％）のｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［２－（２－［［（２Ｅ）－３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］エトキシ）エチル］ピペラジン－１－イル］酢酸塩を黄色の固体として得た。

【０５１１】

工程９

【化２４３】



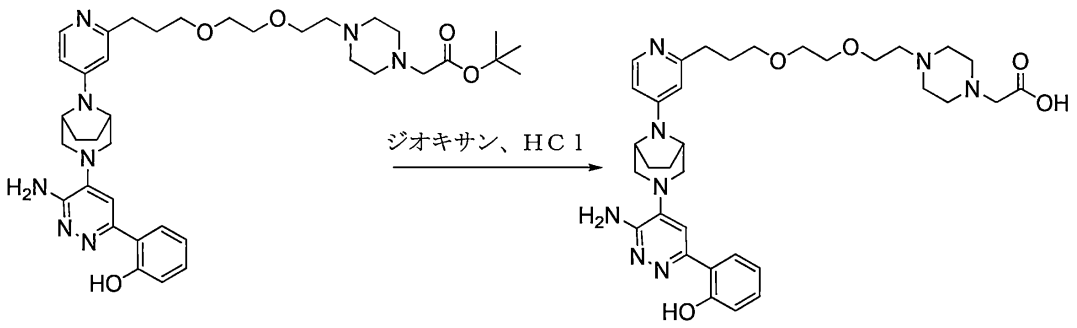
【０５１２】

１００ｍＬの丸底フラスコに、２－プロパノール（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［２－（２－［［（２Ｅ）－３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］エトキシ）エチル］ピペラジン－１－イル］酢酸塩（２００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液およびＰｔＯ２（１０ｍｇ、０．１０当量）を入れた。得られた溶液を、水素雰囲気下で、室温で１２時間撹拌した。得られた溶液を５０ｍＬの２－プロパノールで希釈し、次いで、真空下で濃縮した。これにより、１９０ｍｇ（９５％）のｔｅｒｔ－ブチル２－［４－（２－［２－［３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロポキシ］エトキシ］エチル）ピペラジン－１－イル］酢酸塩を黄色の固体として得た。

【０５１３】

工程１０

【化２４４】



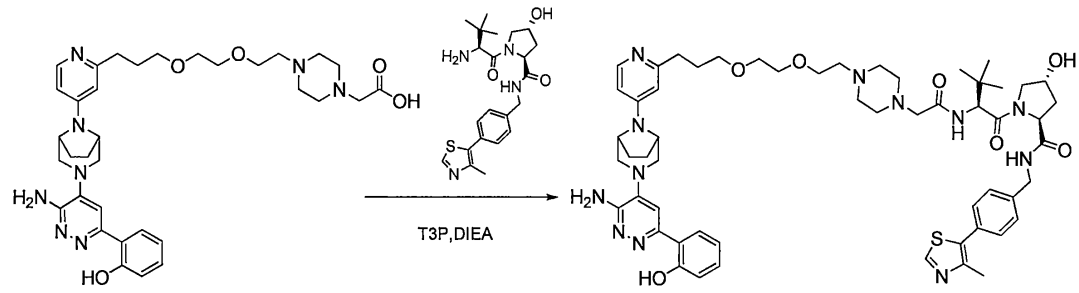
【０５１４】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ジオキサン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［４－（２－［２－［３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロポキシ］エトキシ］エチル）ピペラジン－１－イル］酢酸塩（１９０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を入れた。上記に塩化水素（ガス）を導入した。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、１６０ｍｇ（９２％）の２－［４－（２－［２－［３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロポキシ］エトキシ］エチル）ピペラジン－１－イル］酢酸を黄色の固体として得た。

【０５１５】

工程１１

【化２４５】



【０５１６】

１００ｍＬの丸底フラスコに、２－［４－（２－２－［３－（４－３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルピリジン－２－イル）プロポキシ］エトキシエチル）ピペラジン－１－イル］酢酸（１６０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．３ｍＬ、０．３０当量）、アセトニトリル（２０ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１３９ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、１．２０当量）の溶液、およびＴ３Ｐ（１８８ｍｇ、３．００当量）を入れた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物（１００ｍＬ）を、以下の条件を用いて、分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤカラム、５ｕｍ、１９＊１５０ｍｍ；移動相、水（１０ｍｍｏｌ／Ｌの重炭酸アンモニウム）およびアセトニトリル（２６．０％アセトニトリル、８分間で

最大４９．０％）；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、２８．５ｍｇ（１１％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［２－［４－（２－［２－［３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロポキシ］エトキシ］エチル）ピペラジン－１－イル］アセトアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体として得た。

【０５１７】

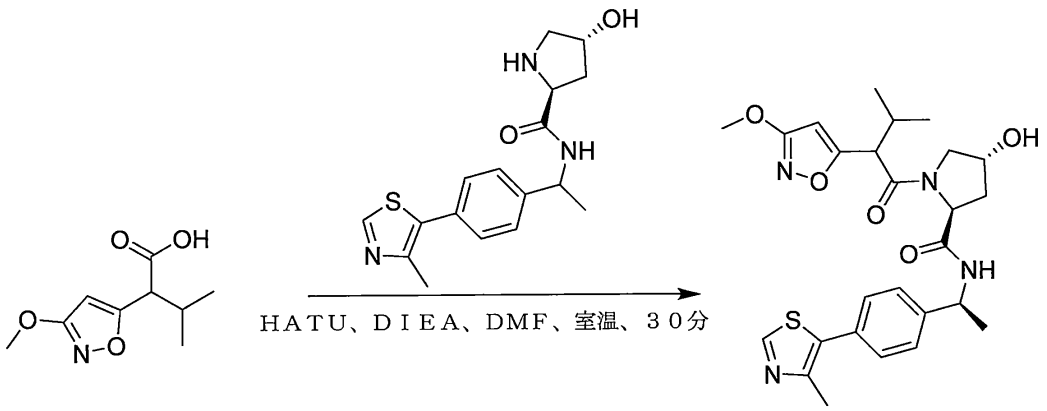
１Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ８．８８～８．６６（ｍ、１Ｈ）、８．０９～７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．７６～７．５７（ｍ、１Ｈ）、７．５２～７．０１（ｍ、６Ｈ）、６．９２～６．６２（ｍ、４Ｈ）、４．６６～４．２１（ｍ、６Ｈ）、３．９４～３．７２（ｍ、２Ｈ）、３．６９～３．３３（ｍ、１２Ｈ）、３．１４～２．８９（ｍ、４Ｈ）、２．８１～２．３４（ｍ、１４Ｈ）、２．３２～１．７８（ｍ、８Ｈ）、１．３２～０．７４（ｍ、１２Ｈ）。

【０５１８】

例示的な化合物４６および例示的な化合物４７の例示的な合成

工程１

【化２４６】



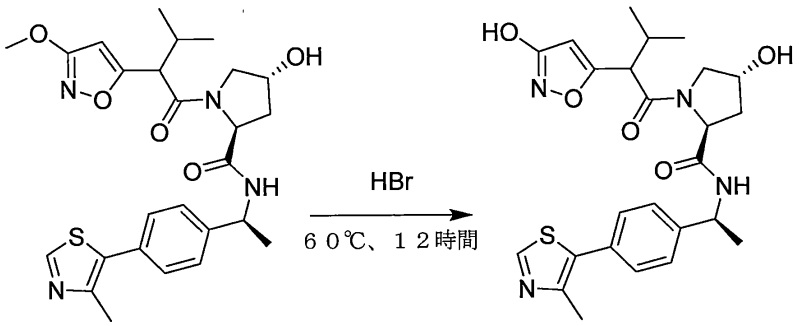
【０５１９】

５０ｍＬの丸底フラスコに、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中の２－（３－メトキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタン酸（２．０ｇ、１０．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート（４．１ｇ、１０．８ｍｍｏｌ、１．１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６．０ｇ、４６．４ｍｍｏｌ、４．６当量）、および（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（３．５ｇ、９．５ｍｍｏｌ、１．０当量）を入れた。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。次いで、反応を３０ｍＬの水の添加によりクエンチさせた。得られた溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、２．１ｇ（４１％）の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（３－メトキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを淡い黄色の固体として得た。

【０５２０】

工程２

【化２４７】



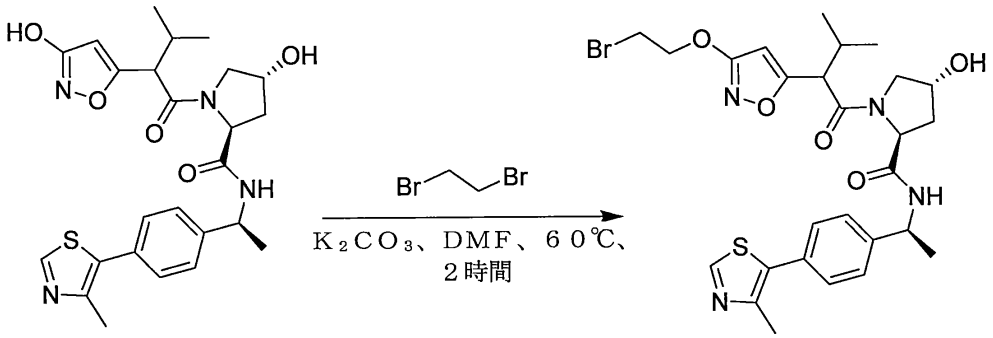
【０５２１】

５０ｍＬの丸底フラスコに、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（３－メトキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２．１ｇ、４．１ｍｍｏｌ、１．０当量）および４８％臭化水素水溶液（１５ｍＬ）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、６０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮して、１．９ｇの粗生成物を生成した。

【０５２２】

工程３

【化２４８】



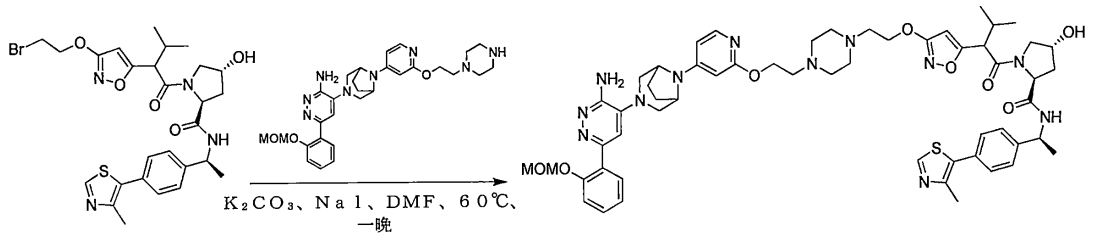
【０５２３】

５０ｍＬの丸底フラスコに、ＣＨ３ＣＮ（２０ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（１．９ｇ、３．８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液、炭酸カリウム（３．５ｇ、２５．３ｍｍｏｌ、６．６当量）、ヨウ化ナトリウム（８００．０ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ、１．４当量）、および１，２－ジブロモエタン（１ｇ、５．３ｍｍｏｌ、１．４当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、６０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１．１ｇ（４８％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－（２－ブロモエトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体として得た。

【０５２４】

工程４

【化２４９】



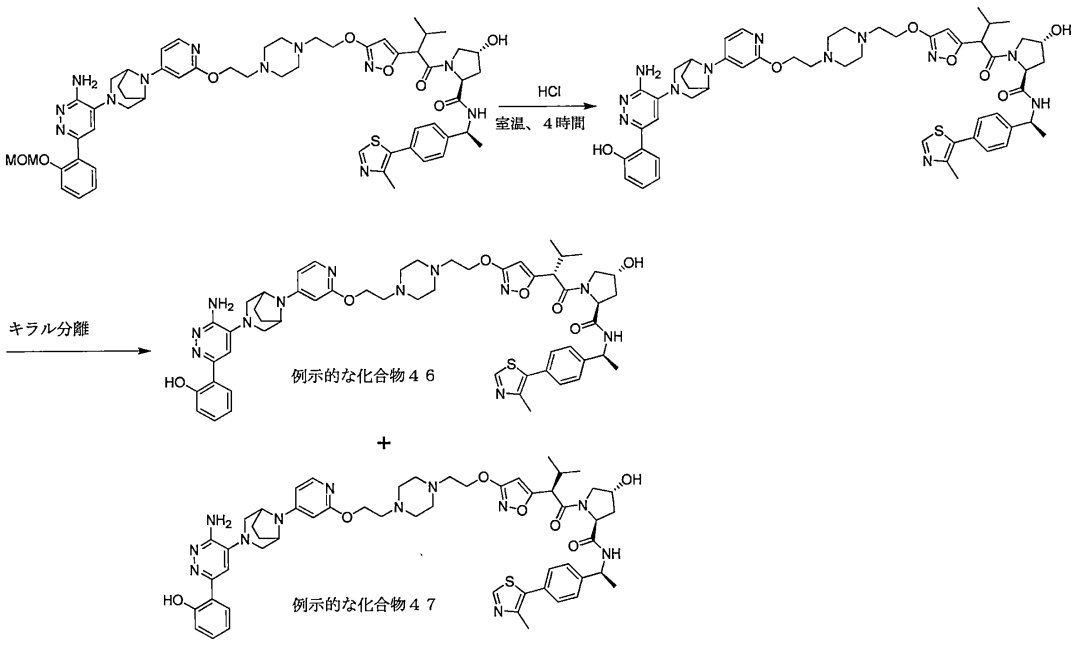
【０５２５】

５０ｍＬの丸底フラスコに、ＣＨ３ＣＮ（２０ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－（２－ブロモエトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液、炭酸カリウム（４００ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ、８．８当量）、ヨウ化ナトリウム（８０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、１．６当量）、および６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－２－［２－（ピペラジン－１－イル）エトキシ］ピリジン－４－イル－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミン（１９０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、１．１当量）［他の実施例について上に記載されるように調製］を入れた。得られた溶液を、油浴中で、６０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（５：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１８０ｍｇ（５１％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－（３－［２－［４－（２－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］エチル）ピペラジン－１－イル］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを淡い黄色の固体として得た。

【０５２６】

工程５

【化２５０】



【０５２７】

５０ｍＬの丸底フラスコに、メタノール（５ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－（３－［２－［４－（２－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］エチル）ピペラジン－１－イル］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（１８０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液、および塩化水素（０．０６８ｍＬのジオキサン中の４Ｍ溶液、０．２７ｍｍｏｌ、１．６当量）を入れた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件を用いて、キラル分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム；移動相、カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＤ－０３、２．０ｃｍ　Ｉ．Ｄ＊２５ｃｍＬ（５ｕｍ）；移動相Ａ：ＭＴＢＥ（０．２％ＩＰＡ）－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：メタノール－－ＨＰＬＣ、流速：１８ｍＬ／分、勾配：１８分間で５０Ｂ～５０Ｂ、２５４／２２０ｎｍ。これにより、４６．７ｍｇの（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－［２－（４－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体［１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．１０（ｓ、１Ｈ）、８．９９～８．８３（ｍ、１Ｈ）、８．２５（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２～７．８３（ｍ、２Ｈ）、７．７５～７．１２（ｍ、６Ｈ）、６．８１（ｔｄ、Ｊ＝８．４、２．２Ｈｚ、２Ｈ）、６．４９（ｄｄ、Ｊ＝６．１、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１５～５．９３（ｍ、４Ｈ）、５．０６（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．９８～４．７９（ｍ、１Ｈ）、４．３８（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、３Ｈ）、４．１９（ｄｔ、Ｊ＝２１．０、５．６Ｈｚ、５Ｈ）、３．９８（ｍ、１Ｈ）、３．７１（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．５７～３．３４（ｍ、２Ｈ）、３．３３～３．１５（ｍ、２Ｈ）、２．９７（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、４Ｈ）、２．５７～２．４０（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１１Ｈ）、２．３１～２．０７（ｍ、１Ｈ）、２．０６～１．９７（ｍ、２Ｈ）、１

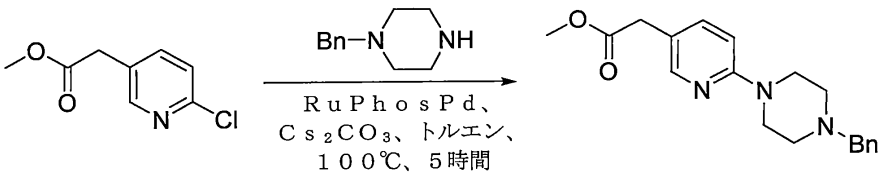
．９１～１．６６（ｍ、３Ｈ）、１．４２（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．３１（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）、０．９２～０．６７（ｍ、６Ｈ）］として、および５４．４ｍｇの（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－［２－（４－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体［１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．１１（ｓ、１Ｈ）、８．９５（ｓ、１Ｈ）、８．３７（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８～７．７５（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、２Ｈ）、７．４９～７．２８（ｍ、６Ｈ）、７．１８（ｄｄｄ、Ｊ＝８．３、７．０、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８～６．７５（ｍ、２Ｈ）、６．４９（ｄｄ、Ｊ＝６．２、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６～６．０２（ｍ、２Ｈ）、５．９３（ｓ、２Ｈ）、５．０５（ｄ、Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．００～４．８１（ｍ、１Ｈ）、４．４６（ｓ、２Ｈ）、４．３９～４．１３（ｍ、６Ｈ）、３．７２～３．５５（ｍ、２Ｈ）、３．４５～３．３５（ｍ、１Ｈ）、３．２１（ｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．９８（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．５９（ｑ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、４Ｈ）、２．４２（ｓ、６Ｈ）、２．１７（ｄｄ、Ｊ＝２０．０、８．３Ｈｚ、３Ｈ）、１．９４（ｓ、４Ｈ）、１．７５（ｔ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．３７（ｄｄ、Ｊ＝２０．９、７．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．１７（ｄ、Ｊ＝１４．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．０５～０．８７（ｍ、３Ｈ）、０．７７（ｄｄ、Ｊ＝１０．６、６．７Ｈｚ、３Ｈ）］として得た。

【０５２８】

例示的な化合物４８の例示的な合成

工程１

【化２５１】



【０５２９】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した１００ｍＬの丸底フラスコに、メチル２－（６－クロロピリジン－３－イル）酢酸塩（１．８６ｇ、１０．０ｍｍｏｌ、１．００当量）、トルエン（５０ｍＬ）、Ｃｓ２ＣＯ３（１０．０ｇ、３０．０ｍｍｏｌ、３．００当量）、１－ベンジルピペラジン（２．１１ｇ、１２．０ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびＲｕＰｈｏｓＰｄ（０．３９ｇ、０．０５当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、１００℃で１０時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した。次いで、反応を水（５０ｍＬ）の添加により停止させた。得られた溶液を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブラインで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（ｖ：ｖ＝１／３）でシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１．１ｇ（３２％）のメチル２－［６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］酢酸塩を黄色の固体として得た。

【０５３０】

工程２

【化２５２】



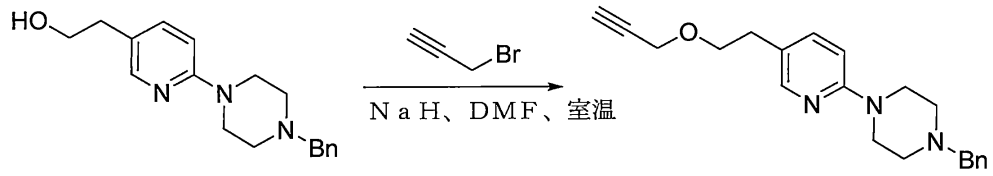
【０５３１】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した１００ｍＬの三口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）、水素化アルミニウムリチウム（０．３４ｇ、３．００当量）を入れた。これに続いて、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中のメチル２－［６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］酢酸塩（１．０ｇ、３．０１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、０℃で５分間撹拌しながら滴下で添加した。得られた溶液を、２５℃で１０時間撹拌した。次いで、反応物を、０℃で撹拌しながら、水（３ｍＬ）、水酸化ナトリウム水溶液（５％）、水（３ｍＬ）を添加することによってクエンチした。固体を濾過によって集めた。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（ｖ：ｖ＝１：１０）でシリカゲルカラム上に適用した。これにより、７５０ｍｇ（８１％）の２－［６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］エタン－１－オールを淡い黄色の固体として得た。

【０５３２】

工程３

【化２５３】



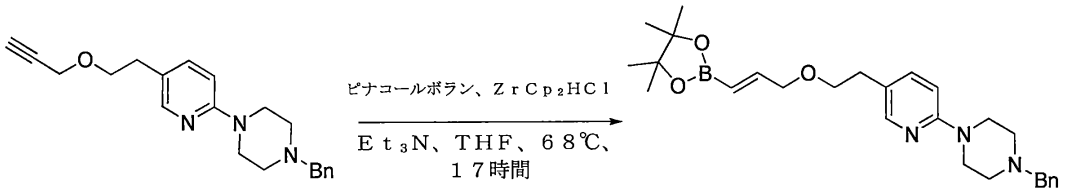
【０５３３】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５０ｍＬの丸底フラスコに、２－［６－（４－ベンジルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］エタン－１－オール（７５０ｇ、２．５ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）、水素化ナトリウム（６０％）（２００ｍｇ、８．４ｍｍｏｌ、２．００当量）を０℃で入れた。得られた溶液を、０℃で０．５時間撹拌した。これに続いて、０℃で撹拌しながら、３－ブロモプロプ－１－イン（３９０ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ、１．３０当量）を滴下で添加した。得られた溶液を、２５℃でさらに１２時間撹拌しながら反応させた。次いで、反応物を、０℃の水（２０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせた。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（ｖ：ｖ＝１：３）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、６０２ｍｇ（７１％）の１－ベンジル－４－［５－［２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）エチル］ピリジン－２－イル］ピペラジンを黄色の油として得た。

【０５３４】

工程４

【化２５４】



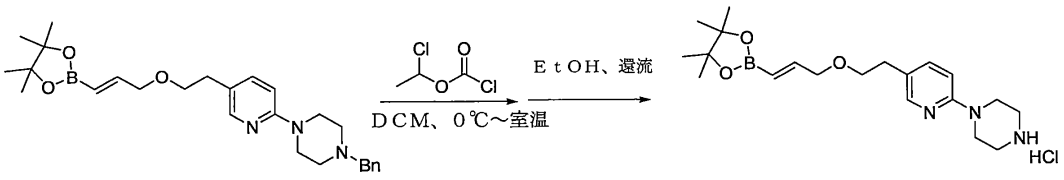
【０５３５】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５ｍＬの密封チューブに、１－ベンジル－４－［５－［２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）エチル］ピリジン－２－イル］ピペラジン（１．０ｇ、３．００ｍｍｏｌ、１．００当量）、テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）、ピナコールボラン（２ｍＬ）、ＺｒＣｐ２ＨＣｌ（０．０７７ｇ、０．１０当量）、トリエチルアミン（０．０３０ｇ、０．１０当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、７０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応物を、水（５ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（ｖ：ｖ＝１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１．０５ｇ（７５％）の１－ベンジル－４－［５－（２－［［（２Ｅ）－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］エチル）ピリジン－２－イル］ピペラジンをオレンジ色の油として得た。

【０５３６】

工程５

【化２５５】



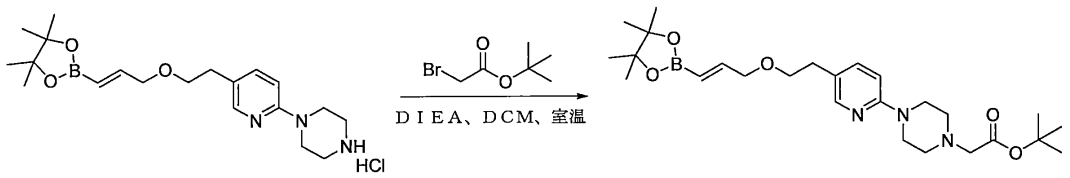
【０５３７】

１００ｍＬの丸底フラスコに、１－ベンジル－４－［５－（２－［［（２Ｅ）－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］エチル）ピリジン－２－イル］ピペラジン（９２８ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジクロロメタン（２５ｍＬ）を入れた。これに続いて、クロロギ酸１－クロロエチル（５６８．０ｍｇ、３．９７ｍｍｏｌ、２．００当量）を、０℃で撹拌しながら滴下で添加した。得られた溶液を、２５℃で１時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。エチルアルコール（５ｍＬ）を添加した。温度を油浴中で８０℃に維持しながら、得られた溶液をさらに２時間撹拌しながら反応させた。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、０．７１ｇ（９５％）の１－［５－（２－［［（２Ｅ）－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］エチル）ピリジン－２－イル］ピペラジンを黄色の油として得た。

【０５３８】

工程６

【化２５６】



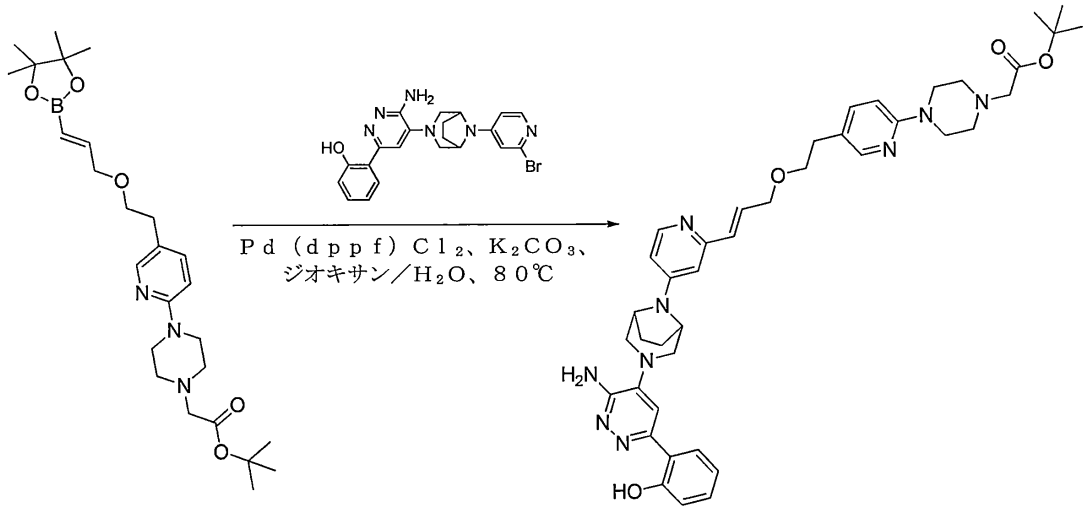
【０５３９】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した１００ｍＬの三口丸底フラスコに、ジクロロメタン中のＮ－（２－アミノエチル）－Ｎ－（２－クロロエチル）－５－（２－［［（２Ｅ）－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］エチル）ピリジン－２－アミン（４１０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１．００当量）を入れて、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６４５ｍｇ、４．９９ｍｍｏｌ、５．００当量）、およびｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ酢酸塩（５８５ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。得られた溶液を２５℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（ｖ：ｖ＝１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、０．３２ｇ（６６％）のｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［５－（２－［［（２Ｅ）－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］エチル）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－イル］酢酸塩を黄色の油として得た。

【０５４０】

工程７

【化２５７】



【０５４１】

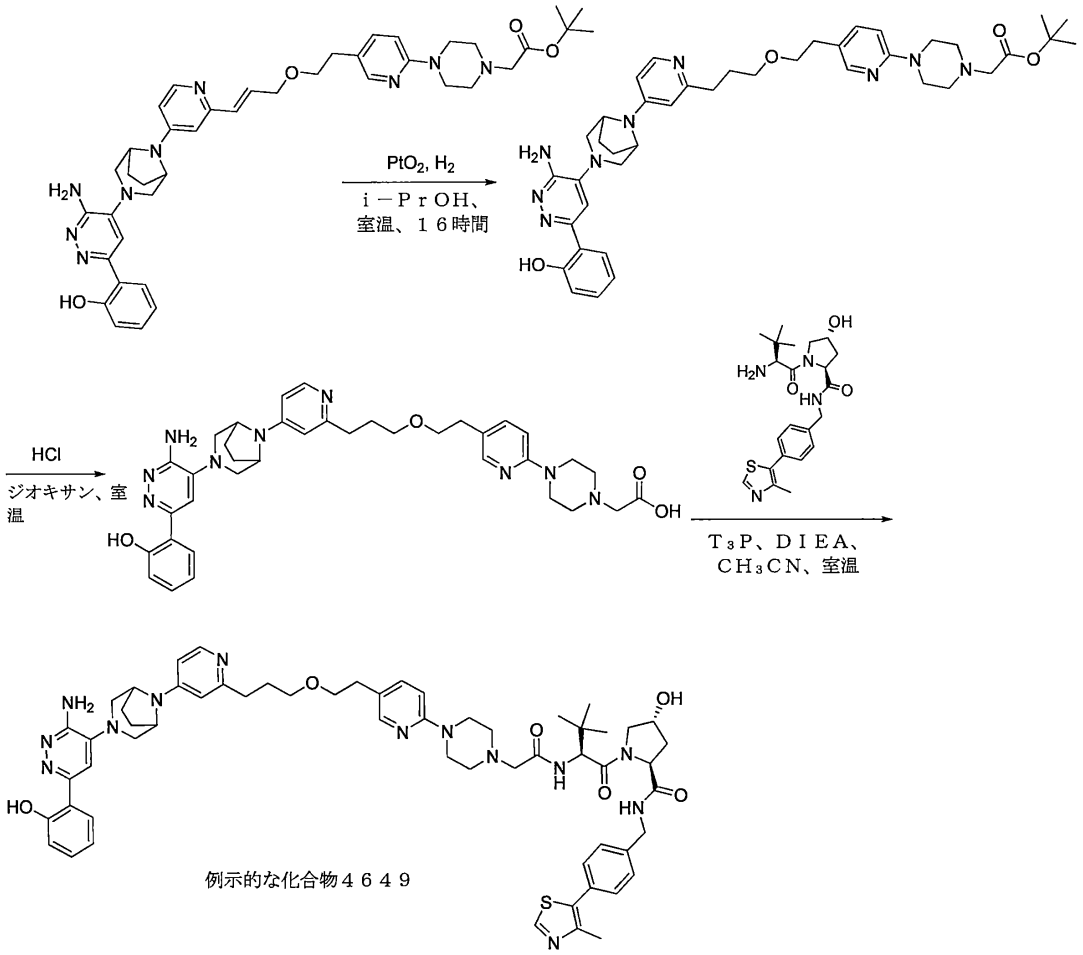
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５ｍＬの密封チューブに、ジオキサン／水（ｖ：ｖ＝４：１）中の２－６－アミノ－５－［８－（２－ブロモピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ピリダジン－３－イルフェノール（１５８ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、１．００当量）を入れて、ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［５－（２－［［（２Ｅ）－３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］エチル）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－イル］酢酸塩（２０５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、１．２０当量）、炭酸カリウム（１４５ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、３．００当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（１２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加した。得られた溶液を、油浴

中で、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、２５℃に冷却した。次いで、反応物を、水（５ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（ｖ：ｖ＝１０：１）でシリカゲルカラム上に適用した。これにより、０．１６ｇ（６３％）のｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［５－（２－［［（２Ｅ）－３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］エチル）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－イル］酢酸塩を淡い黄色の固体として得た。

【０５４２】

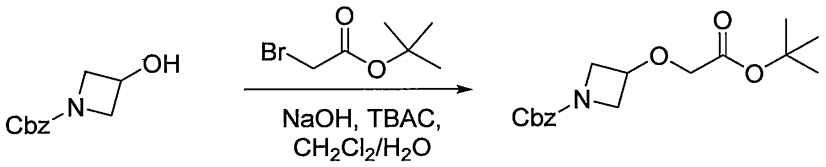
他の実施例について上に記載される手順、ならびに当業者によって理解される手順を使用して、以下のスキームに従って、ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［５－（２－［［（２Ｅ）－３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］エチル）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－イル］酢酸塩を、最終化合物（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（４－（５－（２－（３－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）プロポキシ）エチル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミドに変換した。

【化２５８】

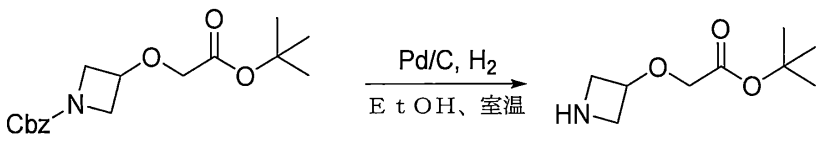


例示的な化合物４６４９

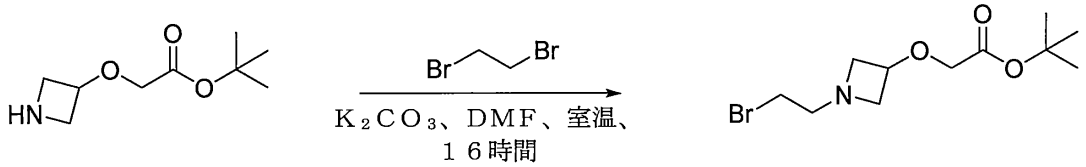
【０５４３】
例示的な化合物４９の例示的な合成
工程１
【化２５９】



【０５４４】
１００ｍＬの丸底フラスコに、ベンジル３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレート（３．１１ｇ、１５．０１ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジクロロメタン（３０ｍＬ）、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．３７ｇ、２２．４０ｍｍｏｌ、１．５０当量）、水酸化ナトリウム（３７％水溶液）（３０ｍＬ）、およびＴＢＡＣ（４．１７ｇ、１．００当量）を０℃で入れた。得られた溶液を、２５℃で３時間撹拌した。得られた溶液をジクロロメタン（２×３０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１／５）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３．６ｇ（７５％）のベンジル３－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエトキシ］アゼチジン－１－カルボキシレートを無色の油として得た。
【０５４５】
工程２
【化２６０】



【０５４６】
２５０ｍＬの丸底フラスコに、ベンジル３－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエトキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート（３．２２ｇ、１０．０２ｍｍｏｌ、１．００当量）、エタノール（１００ｍＬ）、炭素上のパラジウム（０．３２２ｇ）を入れた。得られた溶液を２５℃においてＨ２雰囲気下で１２時間撹拌した。固体を濾過によって集めた。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、１．７５ｇ（９３％）のｔｅｒｔ－ブチル２－（アゼチジン－３－イルオキシ）酢酸塩を無色の油として得た。
【０５４７】
工程３
【化２６１】



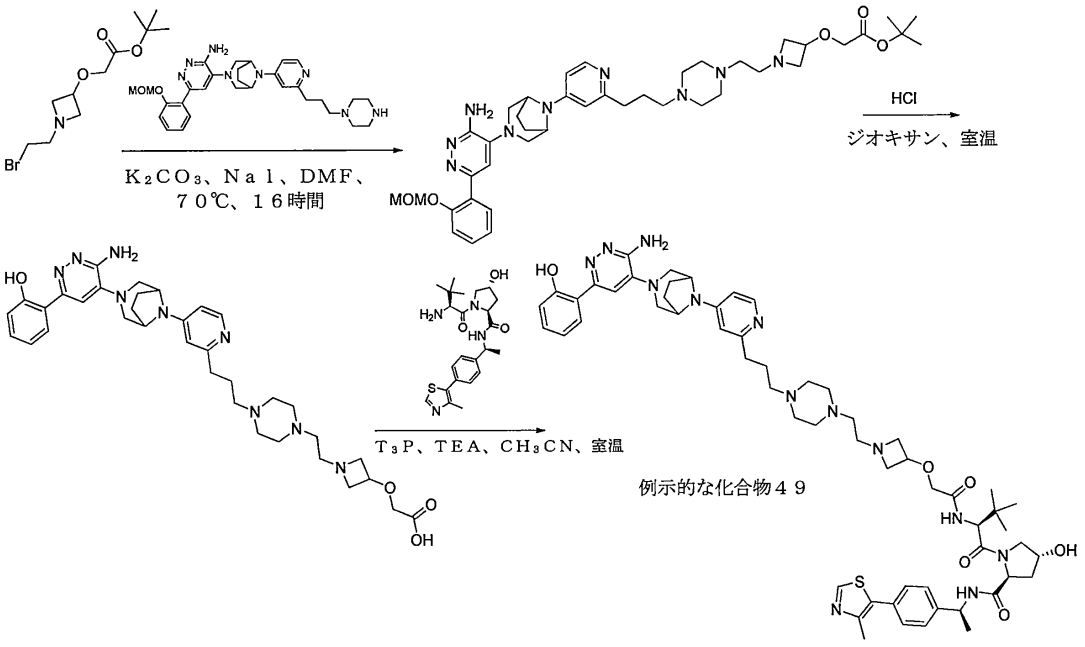
【０５４８】
５０ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル２－（アゼチジン－３－イルオキシ）酢

酸塩（３７４ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）、炭酸カリウム（８２８ｍｇ、５．９９ｍｍｏｌ、３．００当量）、および１，２－ジブロモエタン（１．８６ｇ、９．９０ｍｍｏｌ、５．００当量）を入れた。得られた溶液を２５℃で１２時間撹拌した。次いで、反応物を、水（１０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１／３）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、８０ｍｇ（１４％）のｔｅｒｔ－ブチル２－［［１－（２－ブロモエチル）アゼチジン－３－イル］オキシ］酢酸塩を無色の油として得た。

【０５４９】

他の実施例について上に記載される手順、ならびに当業者に明らかである手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［［１－（２－ブロモエチル）アゼチジン－３－イル］オキシ］酢酸塩を、最終化合物（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（（１－（２－（４－（３－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）エチル）アゼチジン－３－イル）オキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドに変換した。

【化２６２】



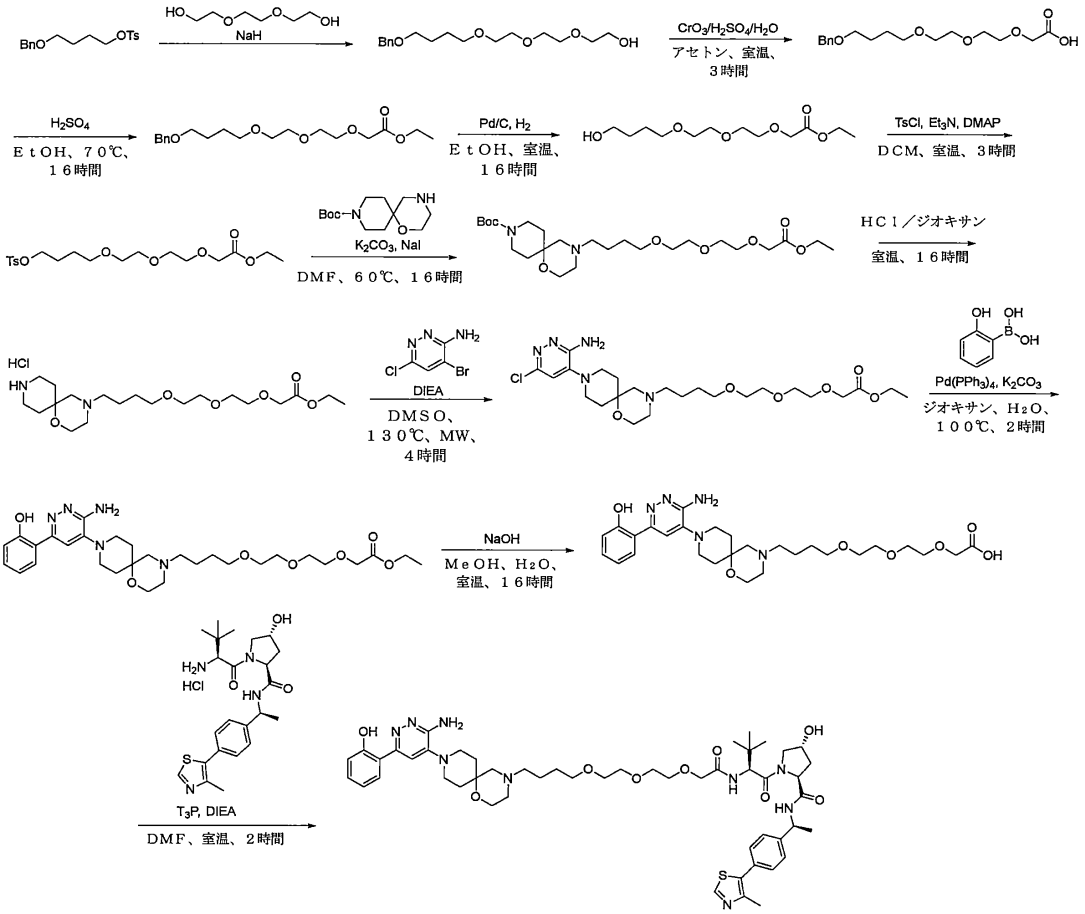
例示的な化合物４９

【０５５０】

例示的な化合物５１の例示的な合成

例示的な化合物５１を、上に記載される実施例（例えば、例示的な化合物３７）からの手順、および当業者によって理解される手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化２６３】

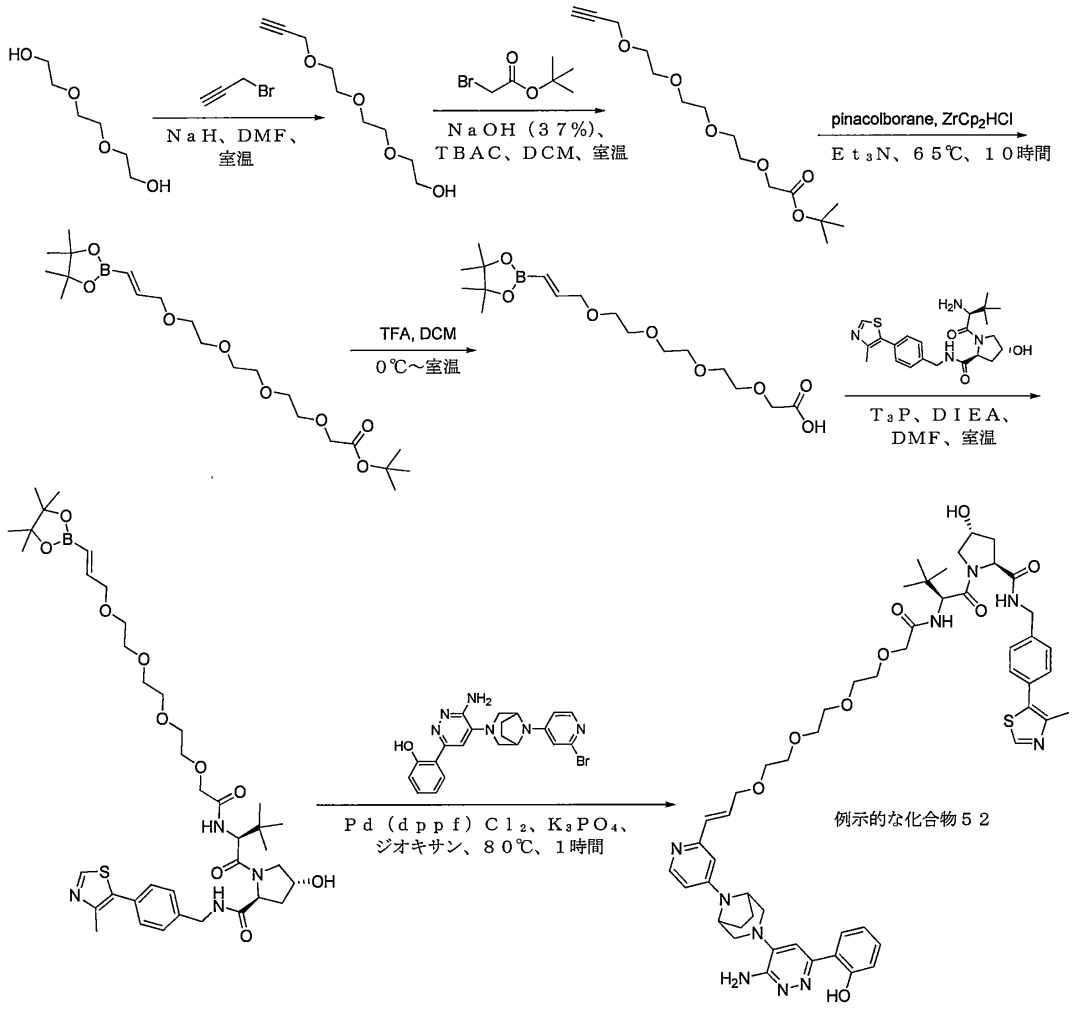


【０５５１】

例示的な化合物５２の例示的な合成

例示的な化合物５２を、以下のスキームに従って調製した。

【化２６４】

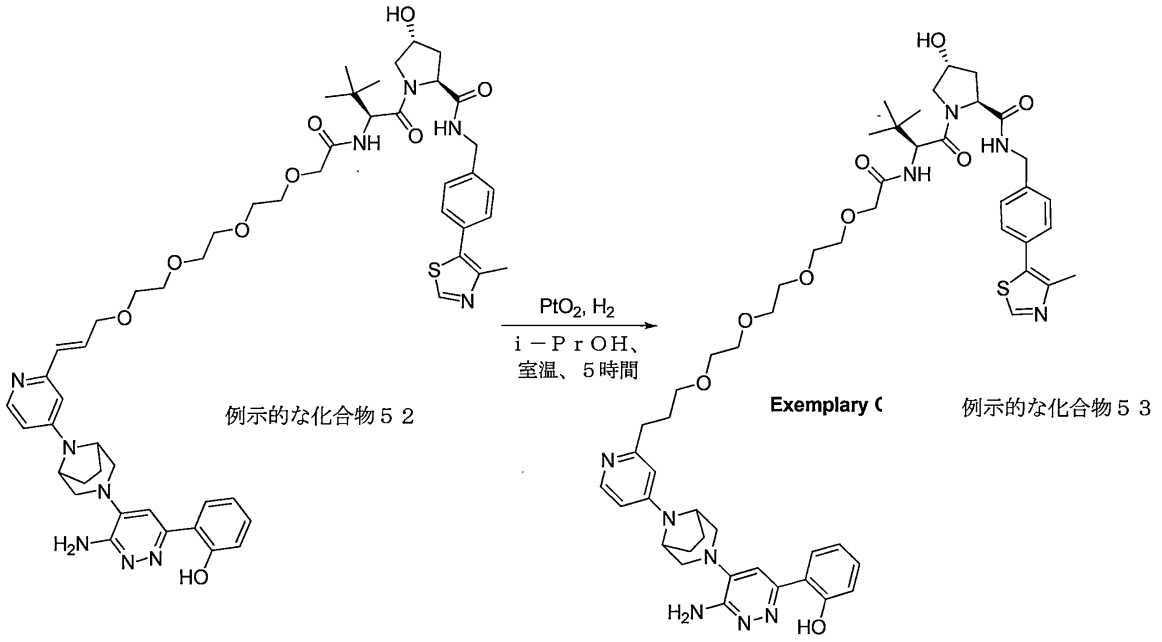


【０５５２】

例示的な化合物５３の例示的な合成

例示的な化合物５３を、以下のスキームに従って調製した。

【化２６５】



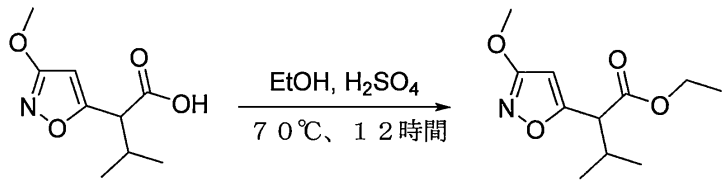
例示的な化合物５２　　例示的な化合物５３

【０５５３】

例示的な化合物５４および例示的な化合物５５の例示的な合成

工程１

【化２６６】



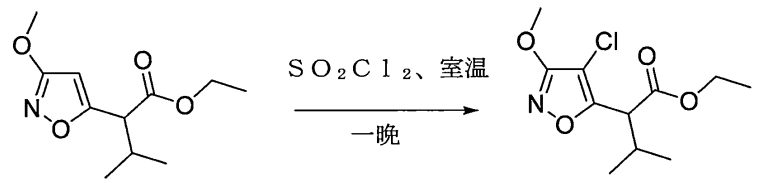
【０５５４】

１００ｍＬの丸底フラスコに、２－（３－メトキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタン酸（２．１ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、１．００当量）、エタノール（２０．０ｇ、４３４ｍｍｏｌ、４１．２当量）、硫酸（２．０ｇ、２０．４ｍｍｏｌ、１．９当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、７０℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、１．９ｇ（７９％）のエチル２－（３－メトキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエートを白色の固体として得た。

【０５５５】

工程２

【化２６７】



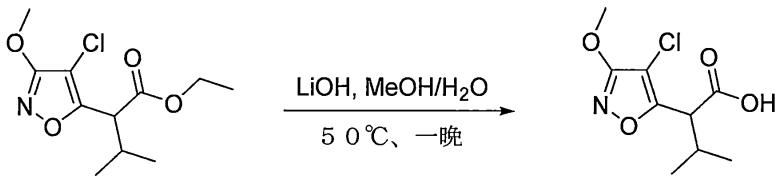
【０５５６】

５０ｍＬの丸底フラスコに、エチル２－（３－メトキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエート（１．９ｇ、８．４ｍｍｏｌ、１．０当量）および塩化スルフリル（２０ｍＬ）を入れた。得られた溶液を、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。次いで、反応を３０ｍＬの水の添加によりクエンチさせた。得られた溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせた。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１．５ｇ（６９％）のエチル２－（４－クロロ－３－メトキシ－１、２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエートを黄色の油として得た。

【０５５７】

工程３

【化２６８】



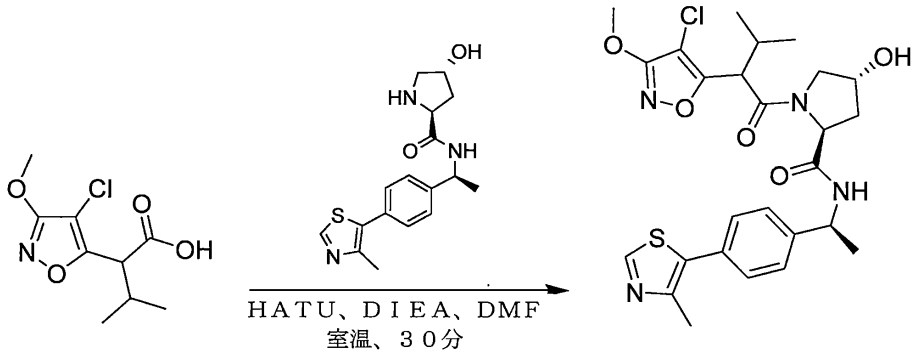
【０５５８】

５０ｍＬの丸底フラスコに、メタノール／Ｈ２Ｏ（５／５ｍＬ）中のエチル２－（４－クロロ－３－メトキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエート（１．５ｇ、５．７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液、および水酸化リチウム（３００ｍｇ、１２．５ｍｍｏｌ、２．２当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、５０℃で一晩撹拌した。溶液のｐＨ値を、１Ｍ　ＨＣｌで６に調整した。得られた溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、真空下で濃縮した。以下の条件の分取ＨＰＬＣによって、粗生成物を精製した：カラム；移動相、カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＰｒｅｐＣ１８　ＯＢＤ　Ｃｏｌｕｍｎ、５ｕｍ、１９＊１５０ｍｍ；移動相Ａ：水（０．１％ＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：２０ｍＬ／分、勾配：８分間で３４％Ｂ～４８％Ｂ、２２０ｎｍ。これにより、３００ｍｇ（２２．４％）の２－（４－クロロ－３－メトキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタン酸を白色の固体として得た。

【０５５９】

工程４

【化２６９】



【０５６０】

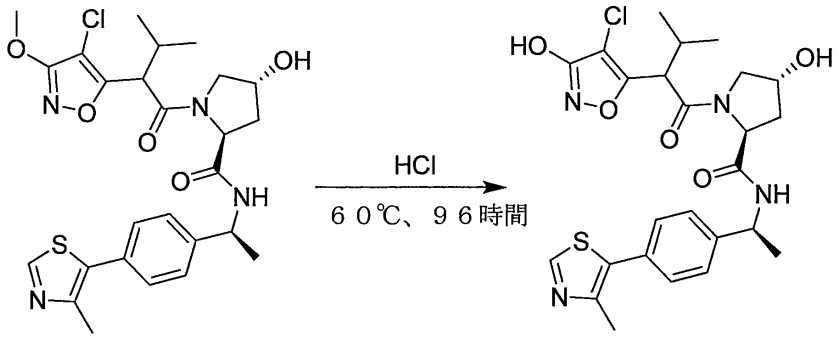
５０ｍＬの丸底フラスコに、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中の２－（４－クロロ－３－メトキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタン酸（２６０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート（

３６０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、０．９当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３５０ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ、２．４当量）、および（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（３５０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．０当量）を入れた。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。次いで、反応を３０ｍＬの水の添加によりクエンチさせた。得られた溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、２７５ｍｇ（４５％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－（４－クロロ－３－メトキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを白色の固体として得た。

【０５６１】

工程５

【化２７０】



【０５６２】

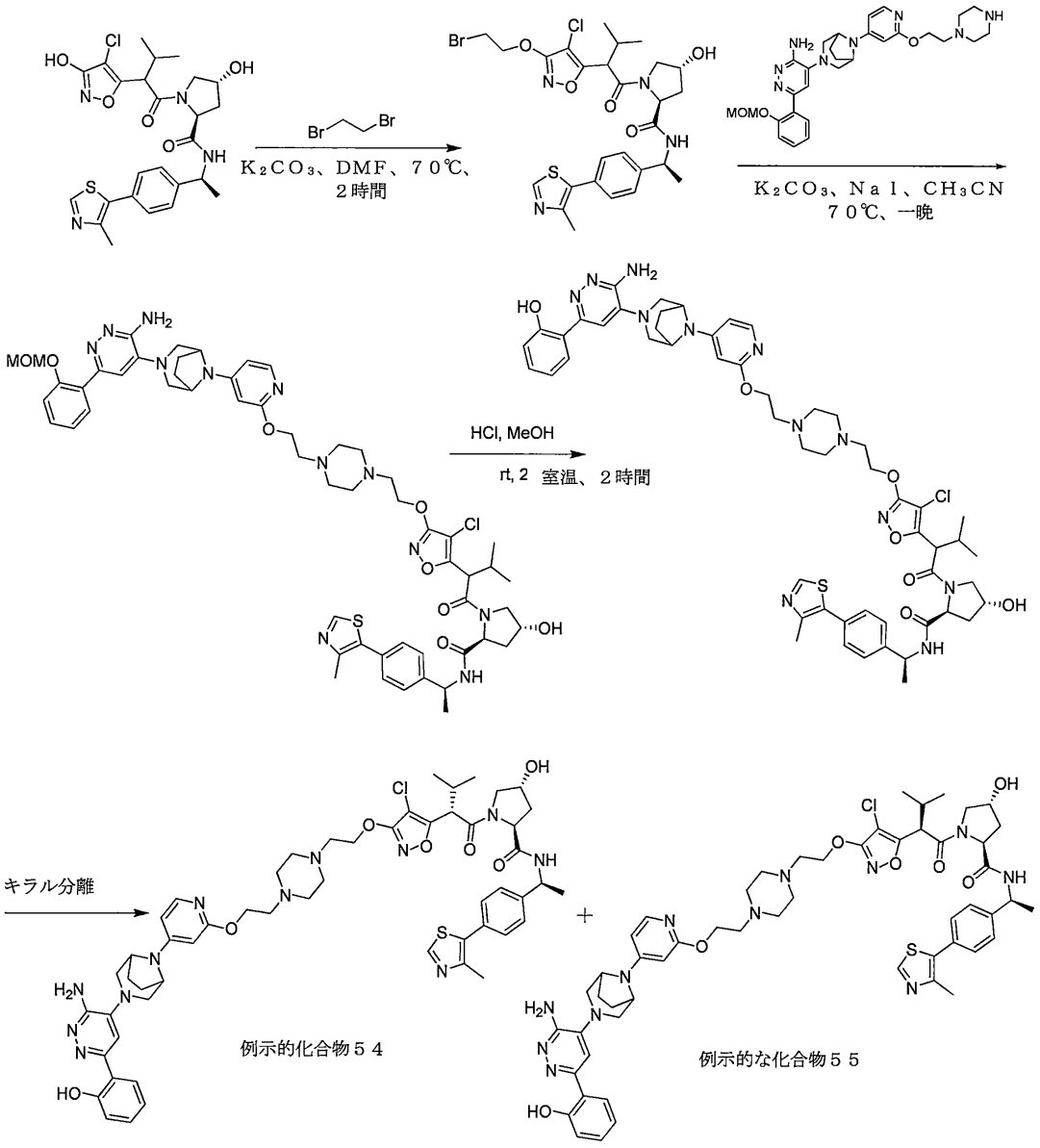
５０ｍＬの丸底フラスコに、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－（４－クロロ－３－メトキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２７５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、１．０当量）およびジオキサン（２５ｍＬ）中の４Ｍ塩化水素溶液を入れた。得られた溶液を、油浴中で、６０℃で９６時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、２５９ｍｇ（９７％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－（４－クロロ－３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを黄色の固体として得た。

【０５６３】

以下のスキームに従って、かつ上記の前述の実施例について記載される手順を使用して、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－（４－クロロ－３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを、最終化合物（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－４－クロロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドおよび（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３

－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－４－クロロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドに変換した。

【化２７１】

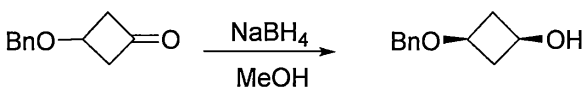


【０５６４】

例示的な化合物５６の例示的な合成

工程１

【化２７２】



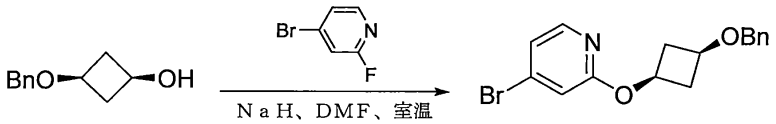
【０５６５】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、エタノール（１００ｍＬ）中の３－（ベンジルオキシ）シクロブタン－１－オン（６．０ｇ、３４．０５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を入れた。これに続いて、０℃で、水素化ホウ素ナトリウム（１．２５ｇ、３３．９４ｍｍｏｌ、１．００当量）を数回に分けて添加した。得られた溶液を、０℃で３時間撹拌した。次いで、反応物を、水（１００ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、６．０ｇ（９９％）の（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブタン－１－オールを淡い黄色の油として得た。

【０５６６】

工程２

【化２７３】



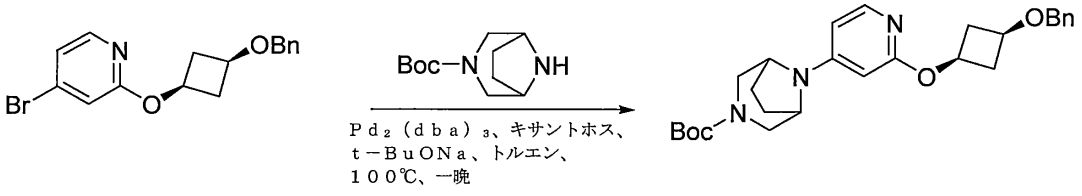
【０５６７】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５００ｍＬの丸底フラスコに、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）中の（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブタン－１－オール（８．０ｇ、４４．８９ｍｍｏｌ、１．１０当量）の溶液を入れた。続いて、水素化ナトリウム（６０％）（２．１５ｇ、８９．５８ｍｍｏｌ、１．２０当量）を０℃で数回に分けて添加した。これに、４－ブロモ－２－フルオロピリジン（７０．０ｇ、３９．７８ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加した。得られた溶液を、室温で一晩撹拌した。次いで、反応物を、水／氷を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（８０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（８０ｍＬ×２）で洗浄した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、７．０ｇ（５３％）の４－ブロモ－２－［（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ］ピリジンを淡い黄色の油として得た。

【０５６８】

工程３

【化２７４】



【０５６９】

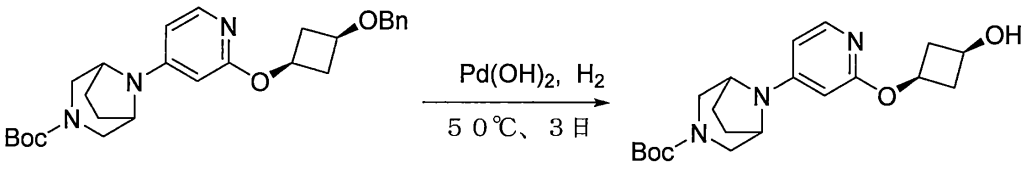
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５００ｍＬの丸底フラスコに、トルエン（２００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－［（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ］ピリジン（８．４ｇ、２５．１３ｍｍｏｌ、１．３０当量）の溶液、ｔｅｒｔ－ブチル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（４．１１ｇ、１９．３６ｍｍｏｌ、１．００当量）、ｔｅｒｔ－ブトキシドナトリウム（３．２ｇ、３３．２ｍｍｏｌ、１．５当量）、キサントホス（２．３２ｇ、４．０１ｍｍｏｌ、０．２０当量）、およびＰｄ２（ｄｂａ）３ＣＨ２Ｃｌ２（４３０．０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、０．０２当量）を入れた。得られた溶液を１００℃で一晩撹拌した。次いで、反応物を、水（１００ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチ

ルで抽出し（８０ｍＬ×２）、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、８．０ｇ（８９％）のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを淡い黄色の油として得た。

【０５７０】

工程４

【化２７５】



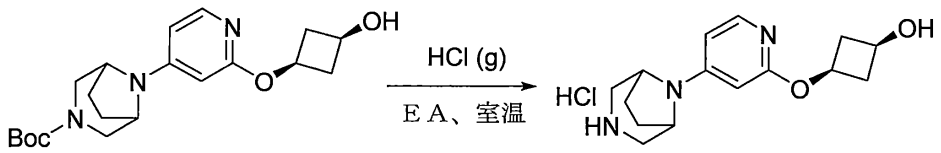
【０５７１】

１５０ｍＬのエタノール中のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（７．０ｇ、１５．０３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、水酸化パラジウム（７．０ｇ、４９．８５ｍｍｏｌ、３．３２当量）および酢酸（２ｍＬ）を、２５０ｍＬの丸底フラスコ中で窒素雰囲気下で添加した。次いで、フラスコを真空化し、水素でフラッシュした。反応混合物を、水素バルーンを使用して水素雰囲気下で、５０℃で３日間水素化し、次いで、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。これにより、５．４ｇ（９６％）のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを淡い黄色の脂として得た。

【０５７２】

工程５

【化２７６】



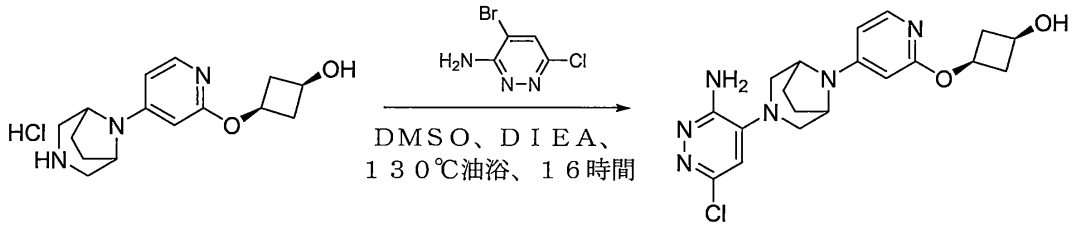
【０５７３】

１００ｍＬの丸底フラスコに、酢酸エチルおよびメタノール（１０：１）（５０ｍＬ）の混合溶媒中のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（５．０ｇ、１３．３２ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を入れた。塩化水素（ガス）を溶液に通した。得られた混合物を室温で３時間撹拌し、減圧下で濃縮した。これにより、４．０ｇ（９６％）の（１ｓ，３ｓ）－３－［（４－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］シクロブタン－１－オール塩酸塩を灰色がかった白色の固体として得た。

【０５７４】

工程６

【化２７７】



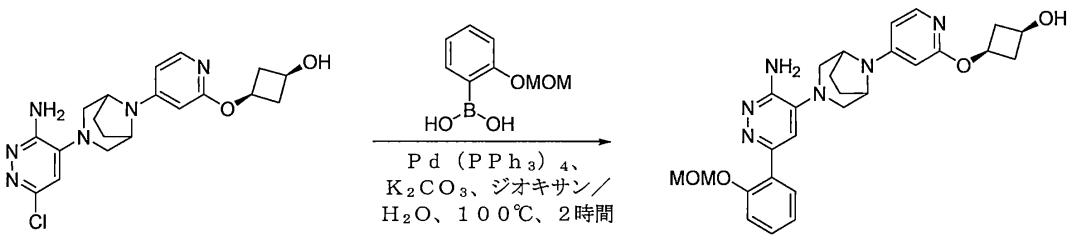
【０５７５】

窒素の不活性雰囲気でパージし、維持した２０ｍＬの圧力タンク反応器に、ジメチルスルホキシド（１０ｍＬ）中の（１ｓ，３ｓ）－３－［（４－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］シクロブタン－１－オール塩酸塩（１．０ｇ、３．２１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を入れた。次いで、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５ｍＬ）および４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（３．０１ｇ、１４．４４ｍｍｏｌ、４．００当量）を添加した。得られた溶液を１３０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応物を、水（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、４９０ｍｇ（３８％）の（１ｓ，３ｓ）－３－（［４－［３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル］オキシ）シクロブタン－１－オールを黄色の油として得た。

【０５７６】

工程７

【化２７８】



【０５７７】

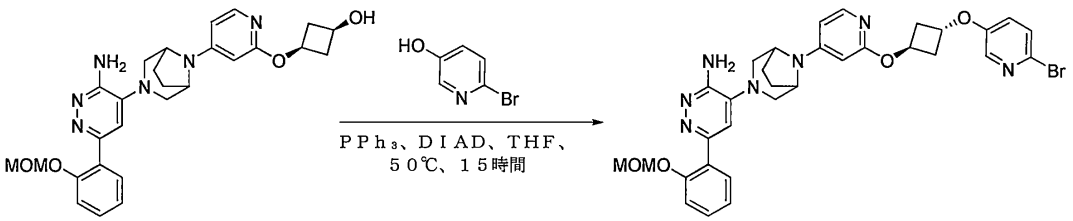
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２０ｍＬの圧力タンク反応器に、ジオキサンと水（４：１）の混合溶媒（１５ｍＬ）中の（１ｓ，３ｓ）－３－（［４－［３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル］オキシ）シクロブタン－１－オール（８００ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ボロン酸（５４４ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ、１．５０当量）、炭酸カリウム（８２４ｍｇ、６．０ｍｍｏｌ、３．００当量）、およびＰｄ（ＰＰｈ３）４（２３０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、０．１０当量）を入れた。得られた溶液を９０℃で２時間撹拌した。次いで、反応物を、水（３０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、

８２０ｍｇ（８２％）の（１ｓ，３ｓ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブタン－１－オールを黄色の固体として得た。

【０５７８】

工程８

【化２７９】



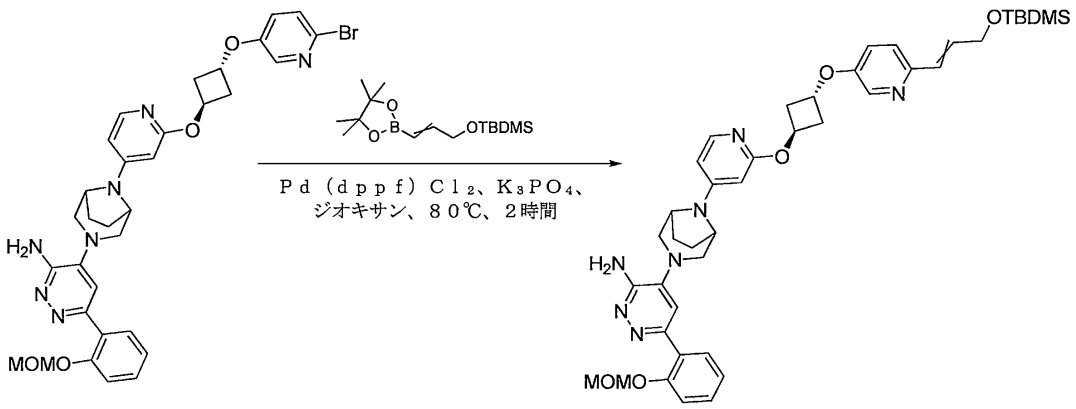
【０５７９】

不活性雰囲気下でパージし、維持した５０ｍＬの三口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（蒸留）（３０ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（３５１ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、２．００当量）の溶液を入れた。これに続いて、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（２７０ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、２．００当量）を、０℃で撹拌しながら滴下で添加し、白色の沈殿物が出現した。これに、（１ｓ，３ｓ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブタン－１－オール（３３８ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、１．００当量）および６－ブロモピリジン－３－オール（２３２ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１．５０当量）を０℃で添加した。得られた溶液を５０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３８９ｍｇ（８８％）の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミンを黄色の固体として得た。

【０５８０】

工程９

【化２８０】



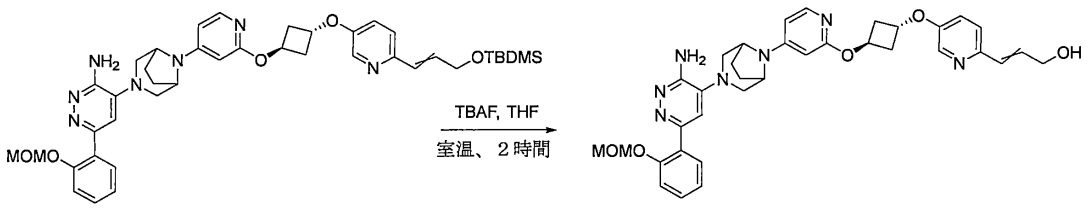
【０５８１】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２０ｍＬの圧力タンク反応器に、ジオキサンと水（３：１）の混合溶媒（８ｍＬ）中の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミン（１５５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、ｔｅｒｔ－ブチルジメチル｛［３－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ｝シラン（１４０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、２．００当量）、炭酸カリウム（９５ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ、０．１５当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４Ｃｌ２ＣＨ２Ｃｌ２（２８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、２．００当量）を入れた。得られた溶液を８０℃で１時間撹拌した。次いで、反応物を、水を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１３０ｍｇ（７４％）の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（６－［３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］プロパ－１－エン－１－イル］ピリジン－３－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミンを淡い黄色の油として得た。

【０５８２】

工程１０

【化２８１】



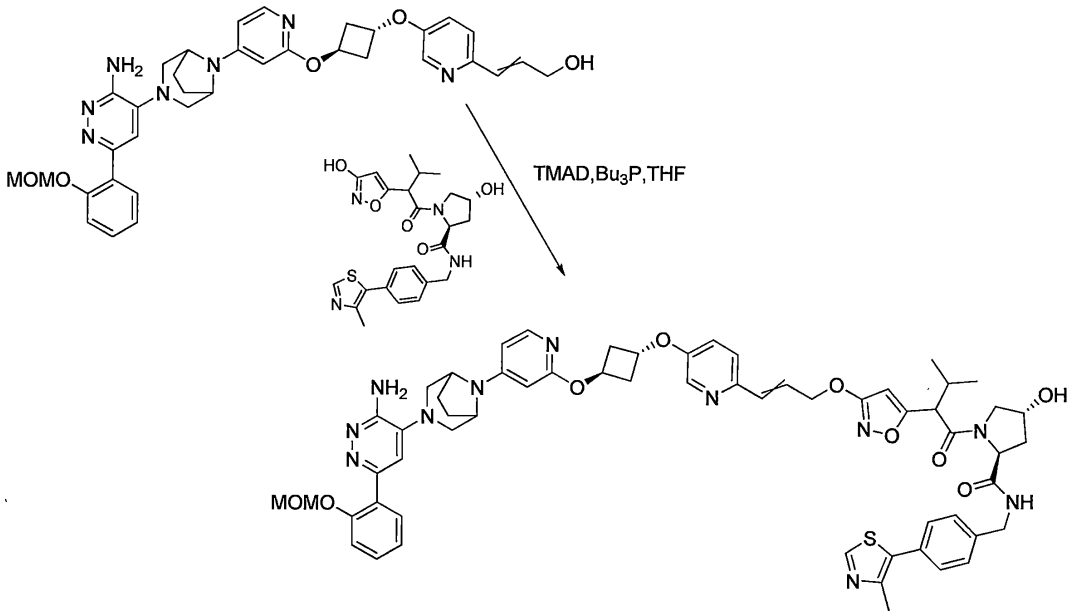
【０５８３】

２５ｍＬの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（６－［３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］プロパ－１－エン－１－イル］ピリジン－３－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミン（１２０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液、フッ化テトラブチルアンモニウム（テトラヒドロフラン中１Ｍ）（３．２ｍＬ、２．００当量）を入れた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。次いで、反応を、水の添加により停止させた。得られた溶液を、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。粗生成物を、以下の条件を用いて、フラッシュ分取ＨＰＬＣ（ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）－１）によってさらに精製した。カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＡＣＮ、３０分以内に０％ＡＣＮが４０％ＡＣＮに増加；検出器、ＵＶ２２０ｎｍ。これにより、７０ｍｇ（６９％）の３－［５－［（１ｒ，３ｒ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－２－イル］プロパ－２－エン－１－オールを淡い黄色の固体として得た。

【０５８４】

工程１１

【化２８２】



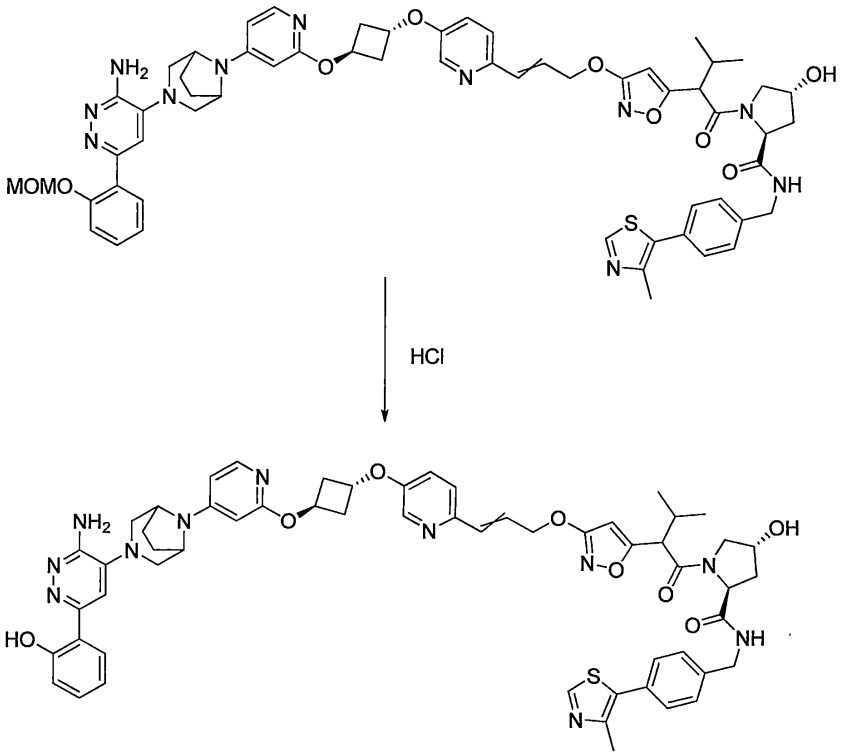
【０５８５】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５０ｍＬの三口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のトリブチルホスフィン（１４９ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ、１０．００当量）の溶液を入れた。これに続いて、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中のテトラメチルアゾジカルボキサミド（１２６ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ、１０．００当量）の溶液を、－５℃で、撹拌しながら滴下で添加した。この混合物に、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（４２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、１．２０当量）、および（２Ｅ）－３－［５－［（１ｒ，３ｒ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－２－イル］プロパ－２－エン－１－オール（４７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加した。得られた溶液を５０℃で一晩撹拌した。次いで、反応物を、水を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３２ｍｇ（３９％）の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］－１－［３－メチル－２－（３－［［（２Ｅ）－３－［５－［（１ｒ，３ｒ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－２－イル］プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミドを淡い黄色の固体として得た。

【０５８６】

工程１２

【化２８３】



【０５８７】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５ｍＬの丸底フラスコに、メタノール（３ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］－１－（３－メチル－２－［３－［（３－［５－［（１ｒ，３ｒ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－２－イル］プロパ－２－エン－１－イル）オキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド（２３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液および３７％塩酸（１．５ｍＬ）を入れた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物を、水／氷浴で０℃に冷却した。溶液のｐＨ値を、ＮＨ４ＨＣＯ３で７に調整した。得られた溶液をジクロロメタン（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。以下の条件の分取ＨＰＬＣによって、粗生成物を精製した：カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤカラム、５ｕｍ、１９＊１５０ｍｍ；移動相、水（１０ｍｍｏＬ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）およびＡＣＮ（４１．０％ＡＣＮ、８分間で最大６２．０％）；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、８．１ｍｇ（３７％）の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］－１－（３－メチル－２－［３－［（３－［５－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－２－イル］プロパ－２－エン－１－イル）オキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミドを淡い黄色の固体として得た。

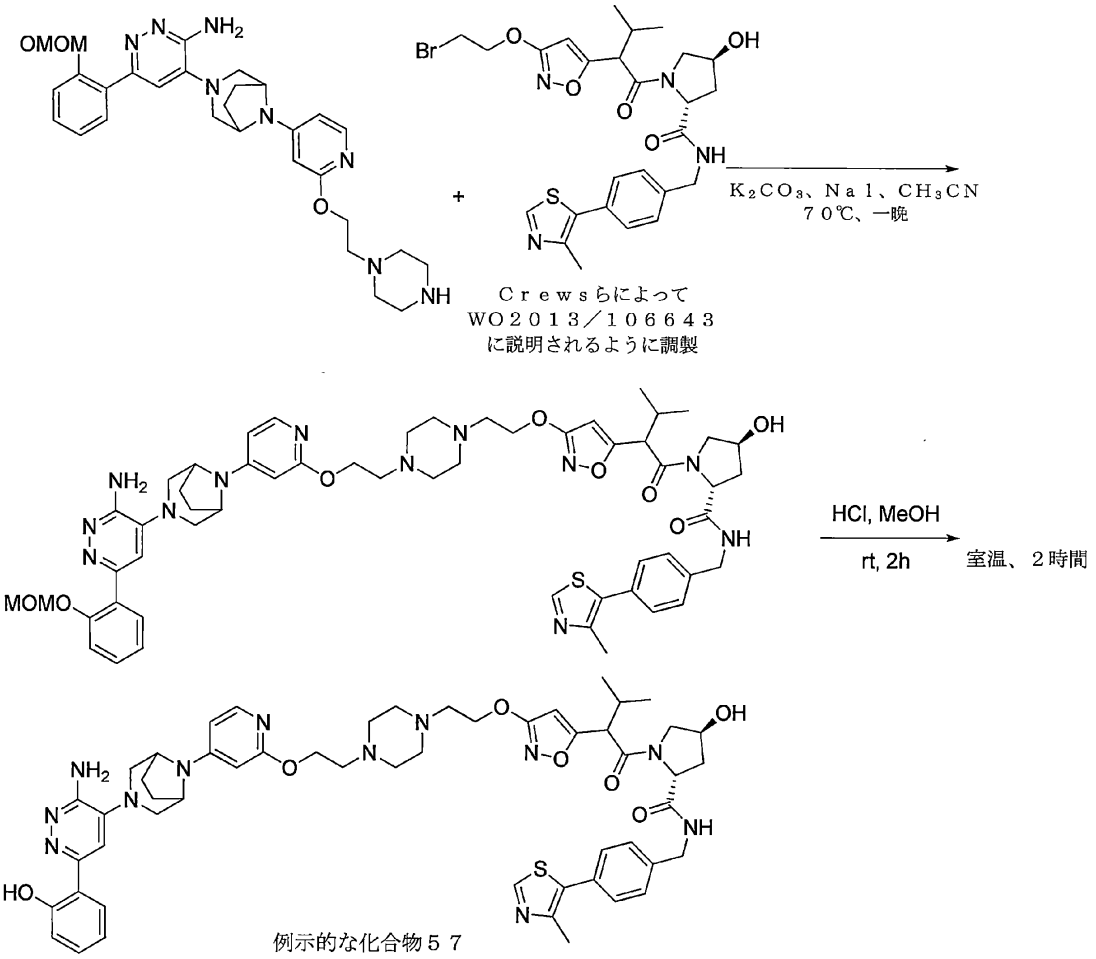
【０５８８】

例示的な化合物５７の例示的な合成

例示的な化合物５７を、他の例示的な化合物の生成について上に記載される手順を使用

して、以下のスキームに従って調製した。

【化２８４】



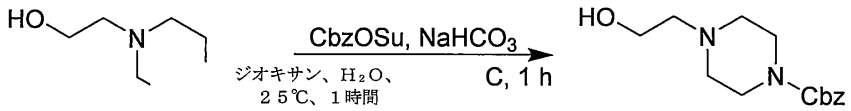
例示的な化合物５７

【０５８９】

例示的な化合物４７の例示的な合成

工程１

【化２８５】



【０５９０】

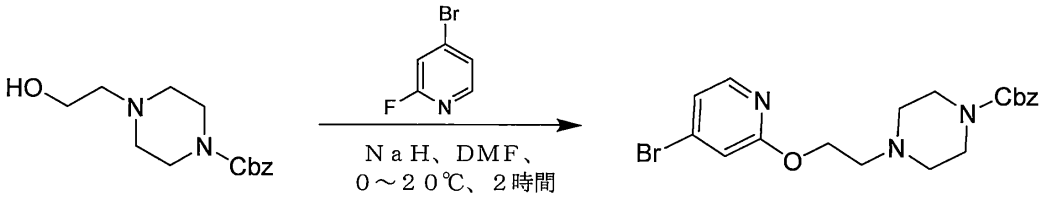
ジオキサン（３００ｍＬ）および水（３００ｍＬ）中の２－ピペラジン－１－イルエタノール（６０ｇ、４６０ｍｍｏｌ、１当量）、重炭酸ナトリウム（１１６ｇ、１．３８ｍｏｌ、３当量）の溶液に、炭酸ベンジル（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）（１３７ｇ、５５３ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。次いで、反応混合物を、２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、次いで、酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝５００：１～１００：１）によって精製した。化合物ベンジル４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート

（７４ｇ、２７９ｍｍｏｌ、収率６０％）を淡い黄色の油として得た。

【０５９１】

工程２

【化２８６】



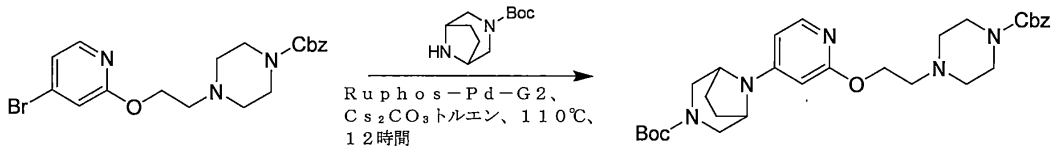
【０５９２】

ジメチルホルムアミド（２４０ｍＬ）中の水素化ナトリウム（６．２６ｇ、１５６ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液に、ベンジル４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３５ｇ、１３２ｍｍｏｌ、１．１当量）を０℃で０．５時間添加した。次いで、４－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン（２１．１８ｇ、１２０ｍｍｏｌ、１当量）を反応物中に添加し、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（５００ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１：０～２００：１）によって精製した。化合物ベンジル４－［２－［（４－ブロモ－２－ピリジル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（３９．２ｇ、９２ｍｍｏｌ、収率７６％）を淡い黄色の固体として得た。

【０５９３】

工程３

【化２８７】



【０５９４】

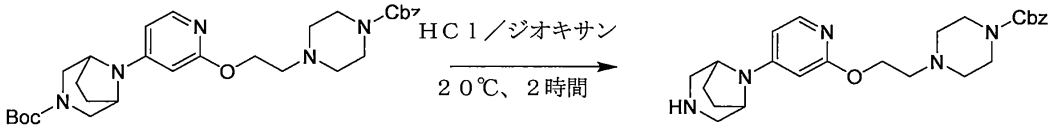
バイアルに、ベンジル４－［２－［（４－ブロモ－２－ピリジル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（１８．１５ｇ、４３ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（１１ｇ、５１ｍｍｏｌ、１．２当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－クロロ－パラジウムジシクロヘキシル－［２－（２，６－ジイソプロポキシフェニル）フェニル］ホスファン（１．６８ｇ、２．１６ｍｍｏｌ、０．０５当量）、炭酸セシウム（２８．１４ｇ、８６．３６ｍｍｏｌ、２当量）を充填し、トルエン（３５０ｍＬ）に添加した。混合物を、窒素で５分間パージし、次いで、１１０℃に１２時間加熱した。反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～０：１）によって精製した。Ｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［２－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）エトキシ］－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（１８．３７ｇ、３１．３

０ｍｍｏｌ、収率７２％）を淡い黄色の固体として得た。

【０５９５】

工程４

【化２８８】



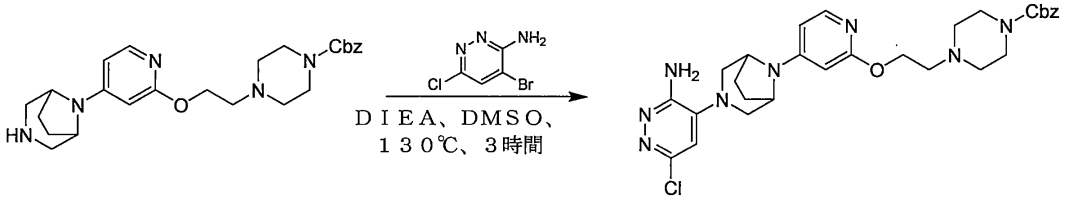
【０５９６】

メタノール（１５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［２－（４－ベンジルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）エトキシ］－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（１８．３ｇ、３３．１７ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、塩酸／メタノール（４Ｍ、３６０ｍＬ、４３．４１当量）を添加した。次いで、反応混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、精製することなく化合物を得た。化合物ベンジル４－［２－［［４－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－ピリジル］オキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（１９ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。

【０５９７】

工程５

【化２８９】



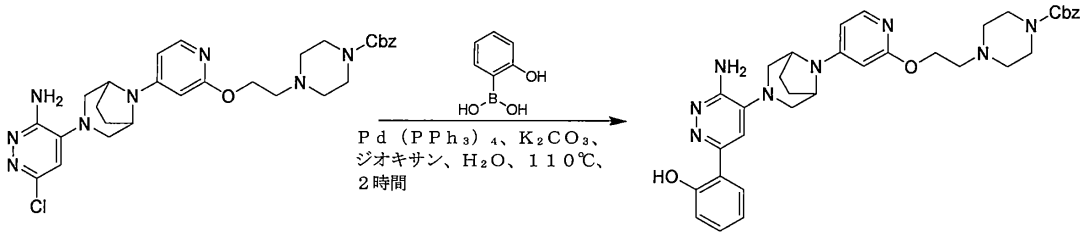
【０５９８】

ジメチルスルホキシド（１９０ｍＬ）中のベンジル４－［２－［［４－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－ピリジル］オキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（１９ｇ、４２．０８ｍｍｏｌ、１当量）、４－ブロモ－６－クロロ－ピリダジン－３－アミン（１０．５２ｇ、５０．４９ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン（５４．３８ｇ、４２０．７６ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。次いで、反応混合物を、１３０℃で５時間撹拌した。反応混合物を、水（６００ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで酢酸エチル（１５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ×５）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１～ジクロロメタン：メタノール＝５０：１）によって精製した。化合物ベンジル４－［２－［［４－［３－（３－アミノ－６－クロロ－ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（１２．６ｇ、２１ｍｍｏｌ、収率５０％）を淡い黄色の固体として得た。

【０５９９】

工程６

【化２９０】



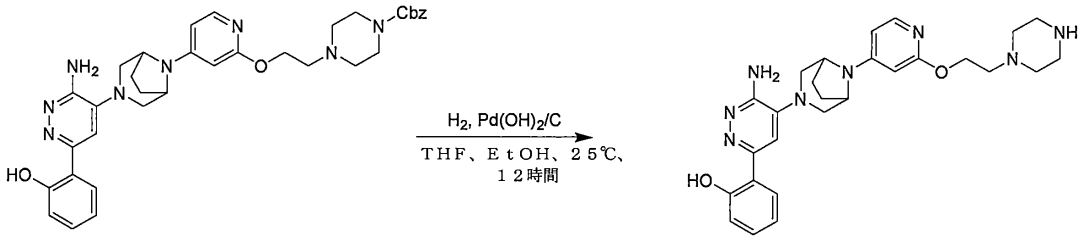
【０６００】

ジオキサン（１６０ｍＬ）および水（２５ｍＬ）中のベンジル４－［２－［［４－［３－（３－アミノ－６－クロロ－ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（１０．６ｇ、１８．３０ｍｍｏｌ、１当量）、（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（５．０５ｇ、３６．６１ｍｍｏｌ、２当量）の混合物に、テトラキス［トリフェニルホスフィン］パラジウム（０）（２．１２ｇ、１．８３ｍｍｏｌ、０．１当量）および炭酸カリウム（５．０６ｇ、３６．６１ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。次いで、反応混合物を、１１０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、水（２００ｍＬ）で希釈し、次いで、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（塩基条件：カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８ ２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－アセトニトリル］；Ｂ％：５０％～８０％、２０分 ６０％分）によって精製し、所望の化合物を得た。化合物ベンジル４－［２－［［４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（７ｇ、１０．２２ｍｍｏｌ、収率５５％）を黄色の固体として得た。

【０６０１】

工程７

【化２９１】



【０６０２】

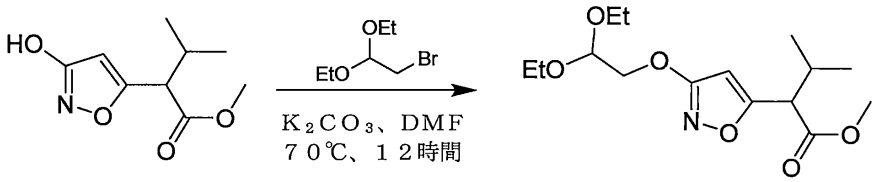
テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中のベンジル４－［２－［［４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（７ｇ、１０．９９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、活性化炭素触媒上の水酸化パラジウム（０．７ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、０．０４当量）を窒素下で添加した。次いで、反応混合物を水素（５０Ｐｓｉ）下で、６０℃において４８時間撹拌した。次いで、１５０ｍＬのエチルアルコールを反応混合物に添加した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、２－［６－アミノ－５－［８－［２－（２－ピペラジン－１－イルエトキシ）－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］

ピリダジン－３－イル］フェノール（５ｇ、９．６８ｍｍｏｌ、収率８８％）を得た。

【０６０３】

工程８

【化２９２】



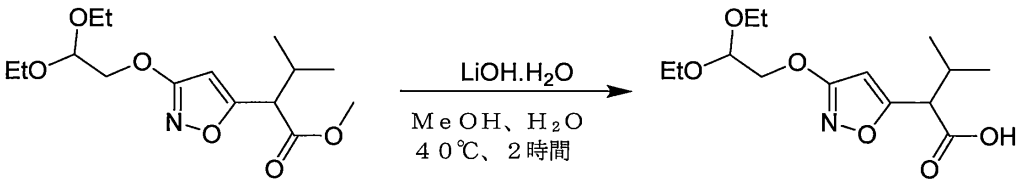
【０６０４】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）中のメチル２－（３－ヒドロキシイソキサゾール－５－イル）－３－メチル－ブタノエート（３．５ｇ、１７．５７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、２－ブロモ－１，１－ジエトキシ－エタン（５．１９ｇ、２６．３５ｍｍｏｌ、１．５当量）および炭酸カリウム（４．８６ｇ、３５．１４ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。反応混合物を７０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、水５０ｍＬを添加することによってクエンチし、次いで水１００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を生理食塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～５０：１）によって精製した。所望の化合物メチル２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノエート（４．３８ｇ、１２．５０ｍｍｏｌ、収率７１％）を無色の油として得た。

【０６０５】

工程９

【化２９３】



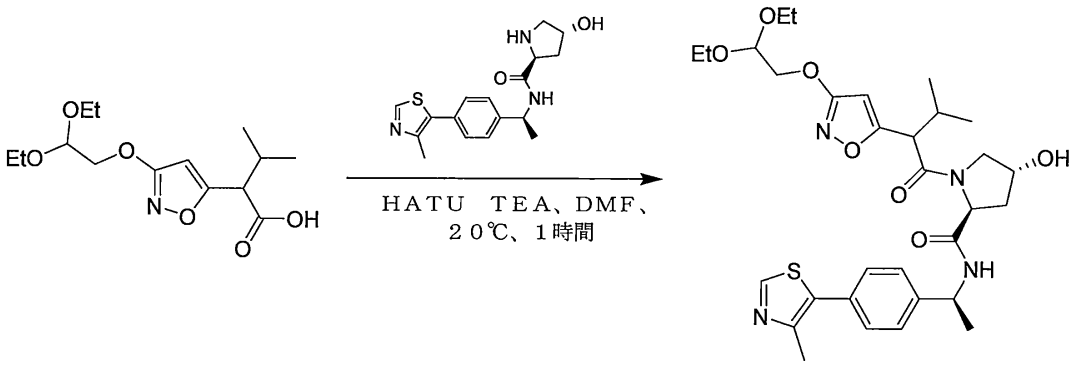
【０６０６】

メタノール（３０ｍＬ）および水（１５ｍＬ）中のメチル２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノエート（４．３８ｇ、１２．５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（２．１０ｇ、５０ｍｍｏｌ、４当量）を添加した。反応混合物を、４０℃で２時間撹拌した。ｐＨを、１Ｍ塩化水素で４～５に調整し、反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタン酸（４ｇ、粗製）を無色の油として得た。

【０６０７】

工程１０

【化２９４】



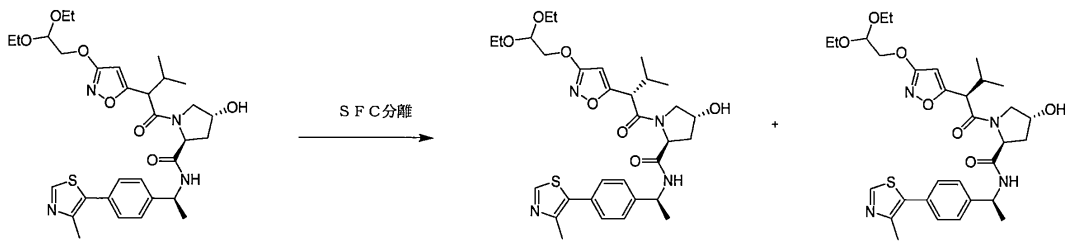
【０６０８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中の２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタン酸（３．８４ｇ、１１．９９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（５．４７ｇ、１４．３８ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。反応混合物を、２０℃で０．５時間撹拌した。次いで、混合物に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（４．４１ｇ、１１．９９ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（３．６４ｇ、３５．９６ｍｍｏｌ、５ｍＬ、３当量）の溶液を添加した。反応混合物を、２０℃で０．１５時間撹拌した。反応混合物を、水（３０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで水（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１００：１～５０：１）によって精製した。所望の化合物（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（７ｇ、１０．９６ｍｍｏｌ、収率９１％）を白色の固体として得た。

【０６０９】

工程１１

【化２９５】



【０６１０】

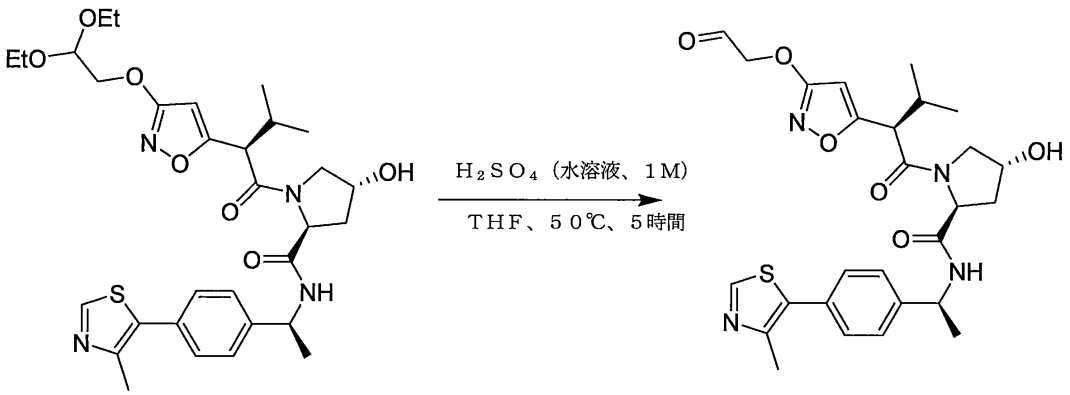
（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（７ｇ、１１．３９ｍｍｏｌ、１当量）をＳＦＣによって分離した。条件は、カラム：

ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ、１０ｕｍ）；移動相：［０．１％ＮＨ３Ｈ２Ｏ　ＩＰＡ］；Ｂ％：３５％～３５％、２．４分：５５０分。（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（３．２ｇ、５．０８ｍｍｏｌ、収率８９％）および（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２．６７ｇ、４．１７ｍｍｏｌ、収率７３％）を白色の固体として得た。

【０６１１】

工程１２

【化２９６】



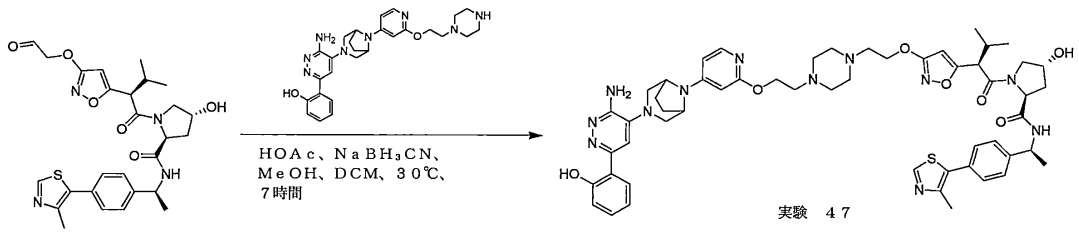
【０６１２】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２ｇ、３．２５ｍｍｏｌ、１当量）のテトラヒドロフラン（４０ｍＬ）溶液に、を硫酸（１Ｍ、４０ｍＬ、１２．３当量）を添加した。溶液を、５０℃に７時間加熱した。溶液を２０℃に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でｐＨ＝８までクエンチした。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物を、次の工程で直接使用した。（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［（２Ｒ）－３－メチル－２－［３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル］ブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（１．７ｇ、２．５２ｍｍｏｌ、収率７７％）を白色の固体として得た。

【０６１３】

工程１３

【化２９７】



実験　４７

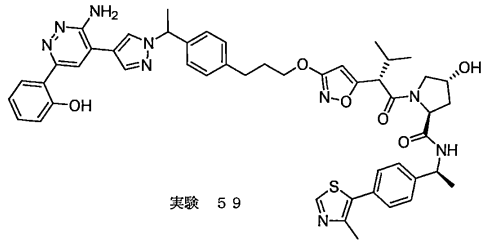
【０６１４】

メタノール（１５ｍＬ）およびジクロロメタン（５ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［（２Ｒ）－３－メチル－２－［３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル］ブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（９３０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１当量）および２－［６－アミノ－５－［８－［２－（２－ピペラジン－１－イルエトキシ）－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ピリダジン－３－イル］フェノール（６９１ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、酢酸（８２ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。溶液を、３０℃で０．５時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１２９ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ、１．５当量）を溶液に添加し、３０℃で７時間撹拌した。溶媒を、真空中で除去し、粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｍａｘ－ＲＰ　２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５ＡＣＮ％～７５ＡＣＮ％、２８分、７８％分）によって精製した。（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－［２－［４－［２－［［４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］エチル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（８４０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ、収率５８％、純度９８％）を白色の固体として得た。

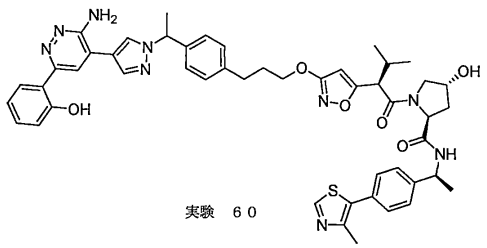
【０６１５】

例示的な化合物５９および６０の例示的な合成

【化２９８】



実験　５９

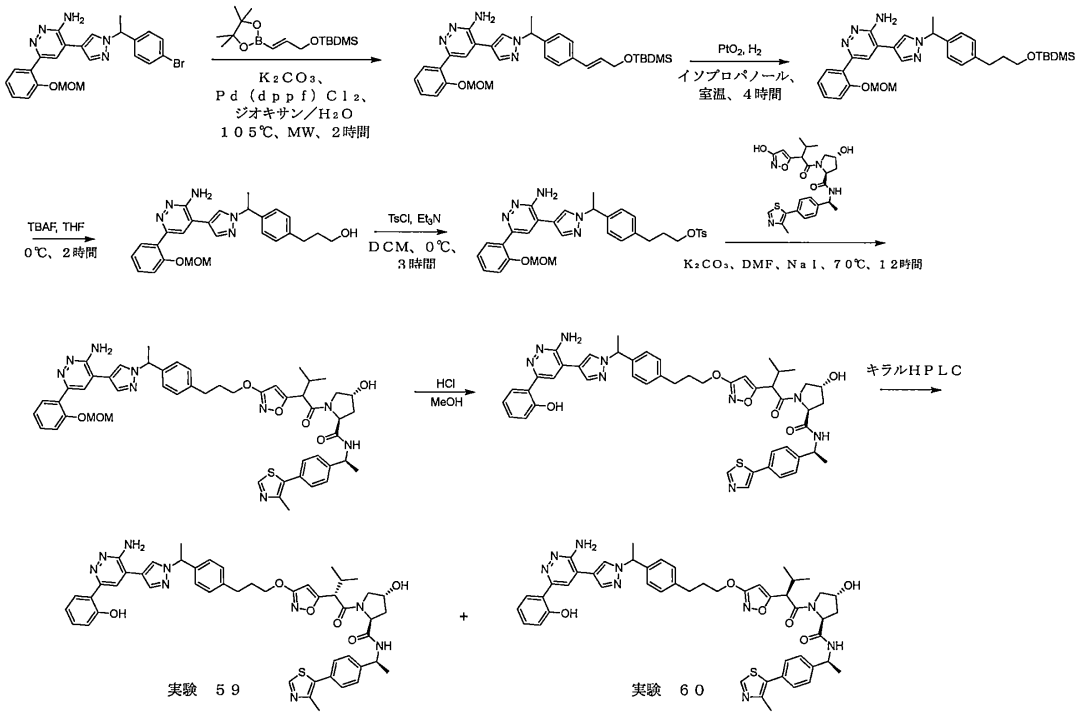


実験　６０

【０６１６】

他の実施例について上に記載される手順を使用して、以下のスキームに記載されるように調製した。

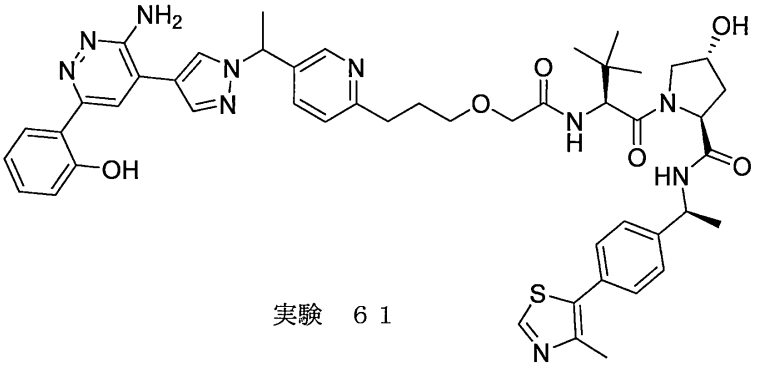
【化２９９】



【０６１７】

例示的な化合物６１の例示的な合成

【化３００】

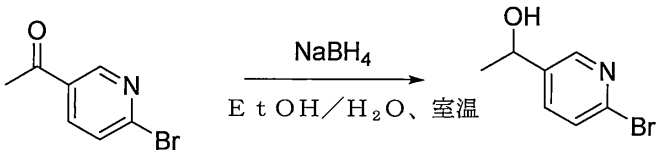


実験　６１

【０６１８】

工程１

【化３０１】



【０６１９】

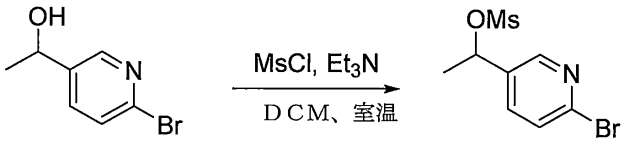
５００ｍＬの丸底フラスコに、ＥｔＯＨ（２００ｍＬ）中の１－（６－ブロモピリジン

－３－イル）エタン－１－オン（１０ｇ、４９．９９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水（８０ｍＬ）中の水素化ホウ素ナトリウム（４ｇ、１０５．７３ｍｍｏｌ、２．１１当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で３０分間撹拌した。混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出して、１－（６－ブロモピリジン－３－イル）エタン－１－オール（９．２ｇ、９１％）を黄色の油として得た。

【０６２０】

工程２

【化３０２】



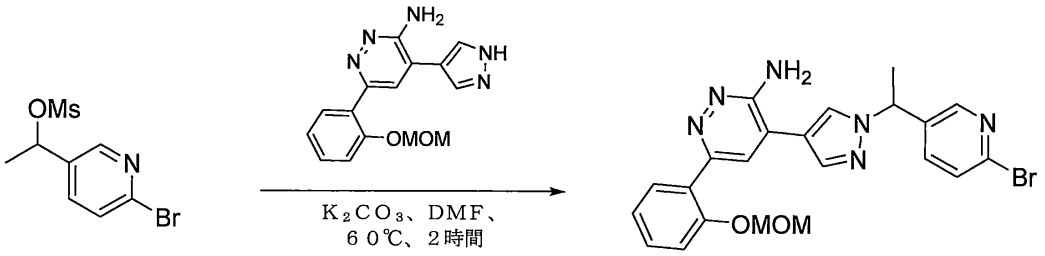
【０６２１】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ジクロロメタン（３０ｍＬ）中の１－（６－ブロモピリジン－３－イル）エタン－１－オール（２ｇ、９．９０ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（３ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（１．３ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ、１．１５当量）を０℃で添加した。得られた混合物を、室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を、ジクロロメタン（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、１－（６－ブロモピリジン－３－イル）エチルメタンスルホネート（１．６ｇ、２３％）を黄色の固体として得た。

【０６２２】

工程３

【化３０３】



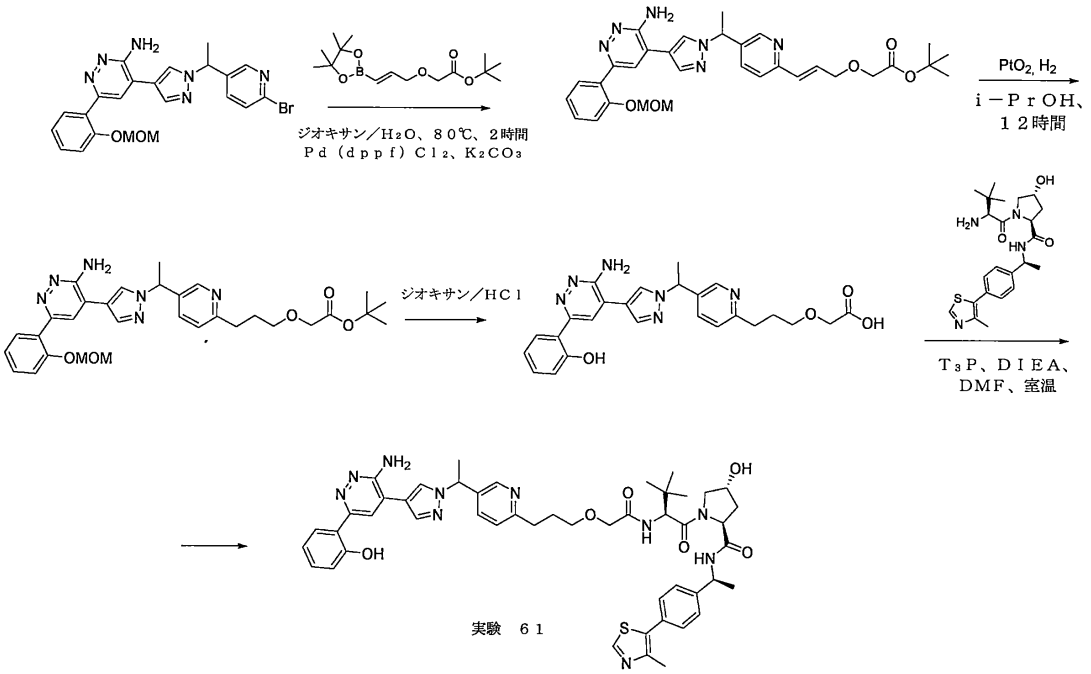
【０６２３】

２５ｍＬの密封チューブに、１－（６－ブロモピリジン－３－イル）エチルメタンスルホネート（１．４ｇ、１．２当量）、６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－アミン（３５０ｍｇ、１当量）、および炭酸カリウム（４９０ｍｇ、３．０当量）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）に室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、６０℃で２時間撹拌した。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。残渣を、ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタン／メチルアルコール（１０：１）で溶出して、４－［１－［１－（６－ブロモピリジン－３－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミン（９０ｍｇ、１６％）を黄色の固体として得た。

【０６２４】

上記の他の実施例について記載される手順を使用して、以下のスキームに従って、４－［１－［１－（６－ブロモピリジン－３－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミンを最終化合物に変換した。

【化３０４】

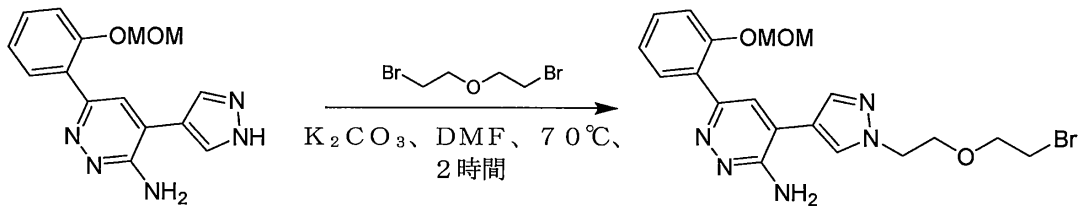


【０６２５】

例示的な化合物６２の例示的な合成

工程１

【化３０５】



【０６２６】

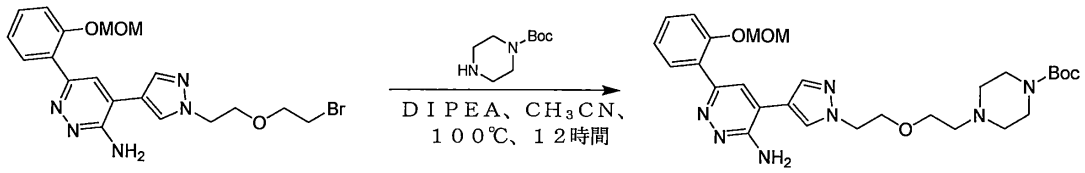
ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－アミン（３００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、１当量）、１－ブロモ－２－（２－ブロモエトキシ）エタン（７０２ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ、３当量）の混合物に、炭酸カリウム（４１８ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。次いで、反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。水（１０ｍＬ）を添加し、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって残渣を精製した。４－［１－［２－（２－ブロモエトキシ）エチル］ピラゾール－４－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミン（１００ｍｇ、０．２２

ｍｍｏｌ、収率２２％）を黄色の油として得た。

【０６２７】

工程２

【化３０６】



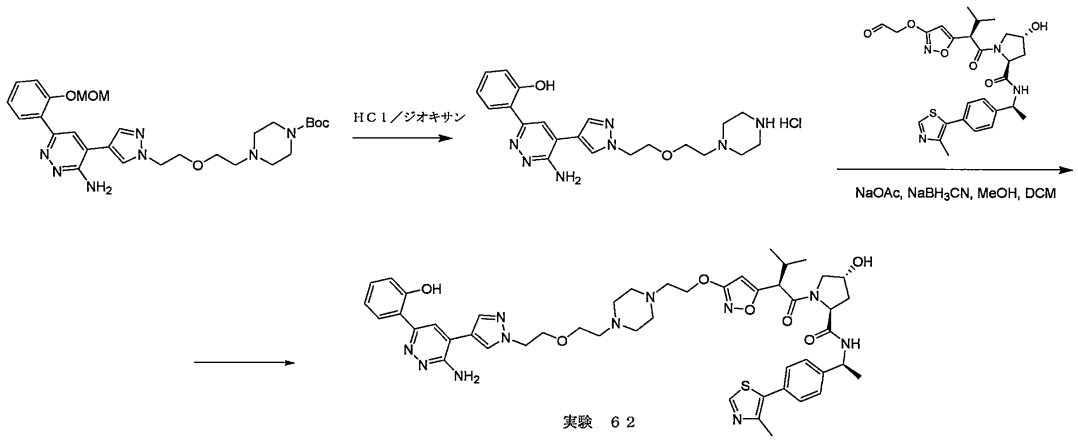
【０６２８】

アセトニトリル（２ｍＬ）中の４－［１－［２－（２－ブロモエトキシ）エチル］ピラゾール－４－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミン（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、１当量）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（８３ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８６．４９ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。次いで、反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。水（５ｍＬ）を添加し、反応混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって残渣を精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－［２－［４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］ピラゾール－１－イル］エトキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（９３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、収率７１％）を黄色の固体として得た。

【０６２９】

上記の他の実施例について記載される手順を使用して、以下のスキームに従って、ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－［２－［４－［３－アミノ－６－［２－（メトキメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］ピラゾール－１－イル］エトキシ］エチル］ピペラジン－１－カルボキシレートを最終化合物に変換した。

【化３０７】



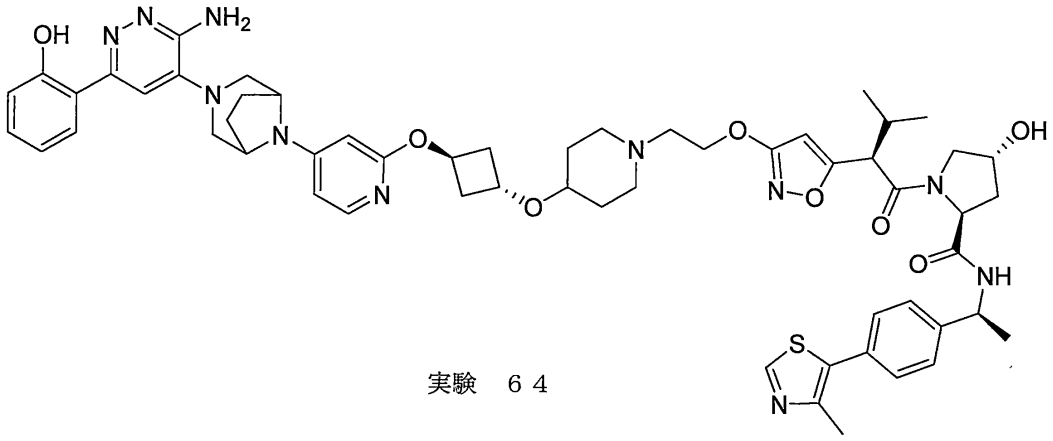
【０６３０】

例示的な化合物１６５および１２４を、類似の手順を使用して調製した。

【０６３１】

例示的な化合物６４の例示的な合成

【化３０８】

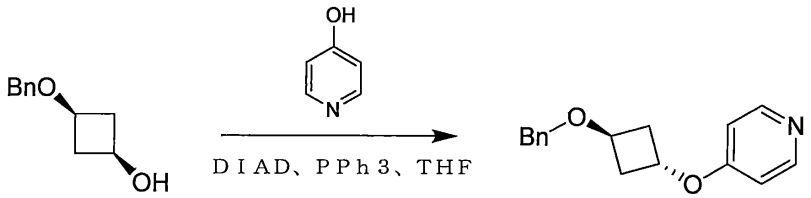


実験　６４

【０６３２】

工程１

【化３０９】



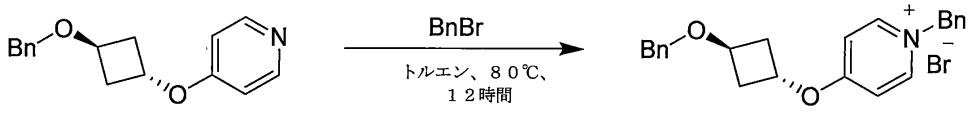
【０６３３】

テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）中のピリジン－４－オール（３．２０ｇ、３３．６６ｍｍｏｌ、１．５当量）および３－ベンジルオキシシクロブタノール（４ｇ、２２．４４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリフェニルホスフィン（７．０６ｇ、２６．９３ｍｍｏｌ、１．２当量）およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル（５．４５ｇ、２６．９３ｍｍｏｌ、１．２当量）を、窒素下、１０℃で一度に添加した。混合物を５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。水（５０ｍＬ）を混合物に注ぎ、１分間撹拌した。水層をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。残基をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：テトラヒドロフラン＝２０：１、５：１）によって精製した。残渣を、フラッシュＣ１８カラムクロマトグラフィー［アセトニトリル：水（０．５％水酸化アンモニウム）＝５％～５０％］によって精製した。化合物４－（３－ベンジルオキシシクロブトキシ）ピリジン（３．２ｇ、１２．５３ｍｍｏｌ、収率５５％）を白色の固体として得た。

【０６３４】

工程２

【化３１０】



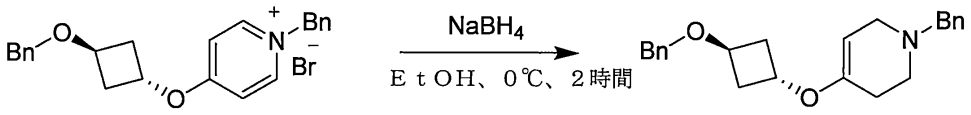
【０６３５】

トルエン（６５ｍＬ）中の４－（３－ベンジルオキシシクロブトキシ）ピリジン（４．２ｇ、１６．４５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、臭化ベンジル（２．８１ｇ、１６．４５ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、トルエンを除去した。粗生成物を石油エーテル（８０ｍＬ）で粉砕した。化合物１－ベンジル－４－（３－ベンジルオキシシクロブトキシ）ピリジン－１－臭化イウム（６．５ｇ、１５．２５ｍｍｏｌ、収率９２％）を白色の固体として得た。

【０６３６】

工程３

【化３１１】



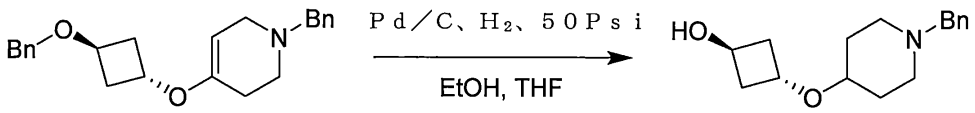
【０６３７】

エタノール（１２０ｍＬ）中の１－ベンジル－４－（３－ベンジルオキシシクロブトキシ）ピリジン－１－イウムブロミド（６．５ｇ、１５．２５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（３．４６ｇ、９１．４７ｍｍｏｌ、６当量）を０℃で添加した。混合物を１５℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、エタノールを除去した。残渣を水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（４０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。化合物１－ベンジル－４－（３－ベンジルオキシシクロブトキシ）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン（４．５ｇ、１２．８８ｍｍｏｌ、収率８４％）を無色の油として得た。

【０６３８】

工程４

【化３１２】



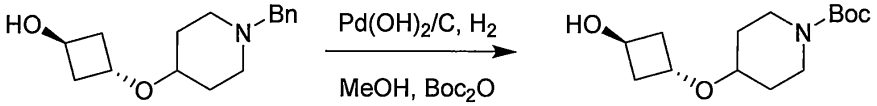
【０６３９】

テトラヒドロフラン（９５ｍＬ）およびエタノール（７０ｍＬ）中の１－ベンジル－４－（３－ベンジルオキシシクロブトキシ）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン（４．５ｇ、１２．８８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、パラジウム活性炭素触媒（０．５ｇ、純度１０％）を窒素雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、水素で３回パージした。混合物を、水素（５０Ｐｓｉ）下で、２５℃で２４時間撹拌し、次いで、３５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール：水酸化アンモニウム＝２０：１：０、１０：１：０．１）によって精製した。化合物３－［（１－ベンジル－４－ピペリジル）オキシ］シクロブタノール（２．８ｇ、１０．７１ｍｍｏｌ、収率８３％）を、無色の油として得た。

【０６４０】

工程５

【化３１３】



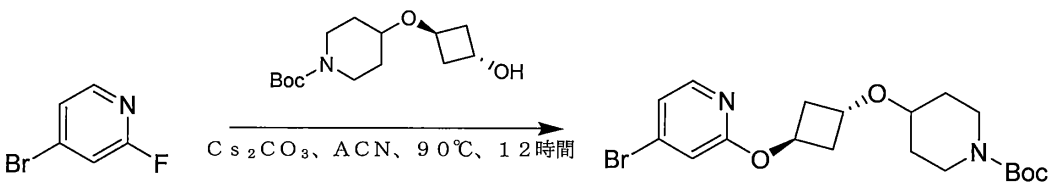
【０６４１】

メタノール（１０ｍＬ）中の３－［（１－ベンジル－４－ピペリジル）オキシ］シクロブタノール（１．１ｇ、４．２１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水酸化パラジウム（５９１ｍｇ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートエステル（１．８４ｇ、８．４２ｍｍｏｌ、２当量）を窒素雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、水素で３回パージした。混合物を、水素（５０ｐｓｉ）下で、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、フィルターを濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１～２：１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（８２０ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ、収率７１％）を無色の油として得た。

【０６４２】

工程６

【化３１４】



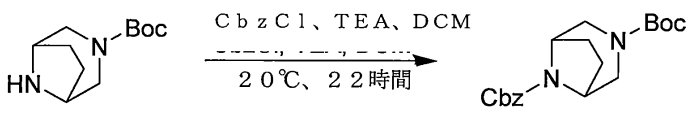
【０６４３】

アセトニトリル（１０ｍＬ）中ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、３．６９ｍｍｏｌ、１当量）、４－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン（７７８ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸セシウム（２．４０ｇ、７．３７ｍｍｏｌ、２当量）の混合物を脱気し、窒素で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下、９０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１０：１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［（４－ブロモ－２－ピリジル）オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．３６ｇ、３．１８ｍｍｏｌ、収率８６％）を無色の油として得た。

【０６４４】

工程７

【化３１５】



【０６４５】

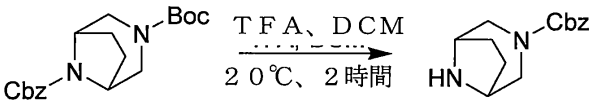
ジクロロメタン（１４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（１０ｇ、４７．１１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液

に、ＣｂｚＣｌ（９．６４ｇ、５６．５３ｍｍｏｌ、８．０４ｍＬ、１．２当量）およびトリエチルアミン（８．５８ｇ、８４．７９ｍｍｏｌ、１１．８０ｍＬ、１．８当量）を添加した。混合物を２０℃で２０時間撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）は、反応物１が完全に消費されていないことを示したため、ＣｂｚＣｌ（１．６１ｇ、９．４２ｍｍｏｌ、１．３４ｍＬ、０．２当量）を再び添加した。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（８０ｍＬ）で２回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～４：１）によって精製した。化合物８－ベンジル３－（ｔｅｒｔ－ブチル）３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３，８－ジカルボキシレート（１１．４８ｇ、３３．１４ｍｍｏｌ、収率７０％）を無色の油として得た。

【０６４６】

工程８

【化３１６】



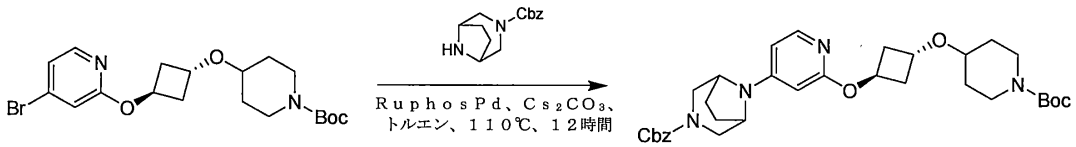
【０６４７】

ジクロロメタン（８０ｍＬ）中の８－ベンジル３－（ｔｅｒｔ－ブチル）３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３，８－ジカルボキシレート（６．２０ｇ、１７．９０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１２．３２ｇ、１０８．０５ｍｍｏｌ、８．００ｍＬ、６．０４当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ＝８まで調整し、クロロホルムおよびイソプロパノール（８０ｍＬ×３、５：１）で抽出した。合わせた層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、ベンジル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（４．７ｇ、１７．６８ｍｍｏｌ、収率９８％、純度９２％）を黄色の油として得た。

【０６４８】

工程９

【化３１７】



【０６４９】

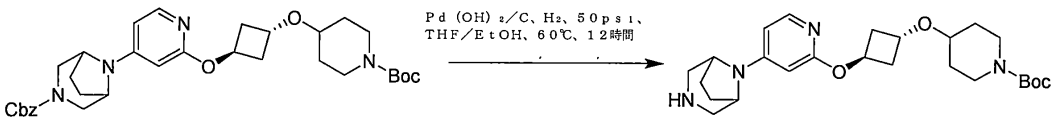
トルエン（２７ｍＬ）中のベンジル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（７８４ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［（４－ブロモ－２－ピリジル）オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．３６ｇ、３．１８ｍｍｏｌ、１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－クロロパラジウム；ジシクロヘキシル－［２－（２，６－ジイソプロポキシフェニル）フェニル］ホスファン（１４８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、０．０６当量）、および炭酸セシウム（２．０７ｇ、６．３７ｍｍｏｌ、２当量）の混合物を脱気し、窒素で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で、１１０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた

有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１：１）によって精製した。化合物８－［２－［３－［（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）オキシ］シクロブトキシ］－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（１．３５ｇ、２．２８ｍｍｏｌ、収率７１％）を無色の油として得た。

【０６５０】

工程１０

【化３１８】



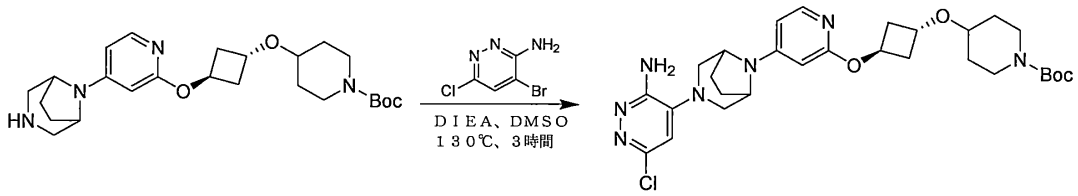
【０６５１】

テトラヒドロフラン（２７ｍＬ）およびエタノール（２７ｍＬ）の混合物中のベンジル８－［２－［３－［（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）オキシ］シクロブトキシ］－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（１．３５ｇ、２．２８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水酸化パラジウム活性炭素触媒（３２０ｍｇ、純度１０％）を窒素下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、水素で数回パージした。混合物を、水素（５０ｐｓｉ）下で、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［［４－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－ピリジル］オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（９３２ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、収率８９％）を茶色の固体として得た。

【０６５２】

工程１１

【化３１９】



【０６５３】

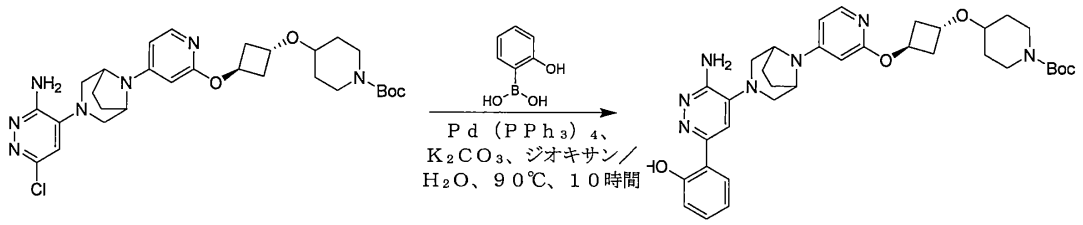
ジメチルスルホキシド（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［［４－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－ピリジル］オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（９３２ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、１当量）、４－ブロモ－６－クロロ－ピリダジン－３－アミン（５０８ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．６３ｇ、２０．３２ｍｍｏｌ、３．５４ｍＬ、１０当量）の混合物を脱気し、窒素で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で、１３０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を半分取逆相ＨＰＬＣ（カラム：［Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８ ２５０＊５０ １０ｕｍ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７０％、２４分；５３％分）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチ

ル４－［３－［［４－［３－（３－アミノ－６－クロロ－ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（７７２ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、収率６４％）を黄色の油として得た。

【０６５４】

工程１２

【化３２０】



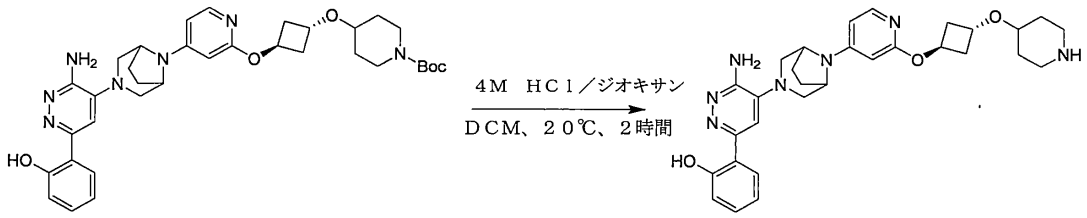
【０６５５】

ジオキサン（１２ｍＬ）および水（２ｍＬ）の混合物中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［［４－［３－（３－アミノ－６－クロロ－ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（７７２ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、１当量）、（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（２１８ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、１．２当量）、テトラキス［トリフェニルホスフィン］パラジウム（０）（１５２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．１当量）、炭酸カリウム（３６４ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ、２当量）の混合物を脱気し、窒素で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で、９０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。残渣を半分取逆相ＨＰＬＣ（カラム：［Ｋｒｏｍａｓｉｌ　２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．１％トリフルオロ酢酸）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０ＡＣＮ％～５０ＡＣＮ％、２０分）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル－４－［３－［［４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、収率５４％、純度９１％）を黄色の固体として得た。

【０６５６】

工程１３

【化３２１】



【０６５７】

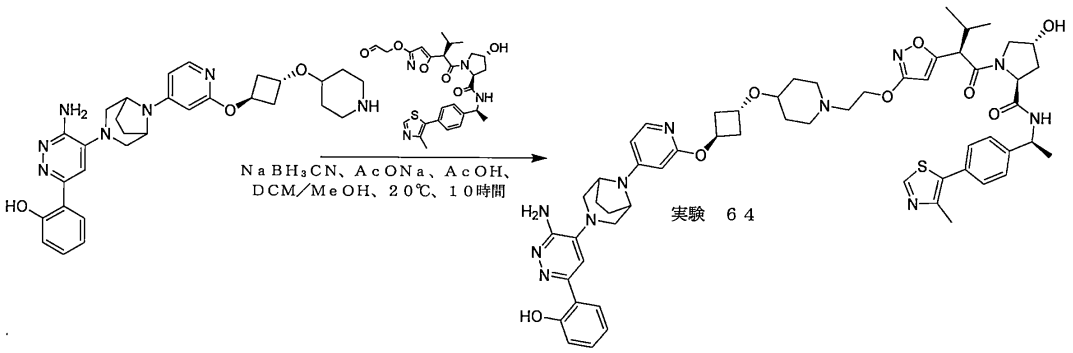
ジクロロメタン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［［４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、塩酸／ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ、２５．７５当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。化合物２－［６－アミノ－５－［８－［２

－［３－（４－ピペリジルオキシ）シクロブトキシ］－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ピリダジン－３－イル］フェノール（５００ｍｇ、粗製、三塩酸塩）を黄色の固体として得た。

【０６５８】

工程１４

【化３２２】



【０６５９】

ジクロロメタン（１６ｍＬ）およびメタノール（１６ｍＬ）の混合物中の２－［６－アミノ－５－［８－［２－［３－（４－ピペリジルオキシ）シクロブトキシ］－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ピリダジン－３－イル］フェノール三塩酸塩（４００ｍｇ、６１２ｕｍｏｌ、１当量）および（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［（２Ｒ）－３－メチル－２－［３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル］ブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（３３１ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、酢酸ナトリウム（２０１ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、４当量）を添加し、次いで、ｐＨ＝６まで酢酸を添加し、次いで、シアノ水素化ホウ素（１９２ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、これを半分取逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０＊２５＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］Ｂ％：１８％～４８％、９分）によって精製した。（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－［２－［４－［３－［［４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］シクロブトキシ］－１－ピペリジル］エトキシ］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドビストリフルオロ酢酸塩（３２１ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、収率４５％）を灰色がかった白色の固体として得た。

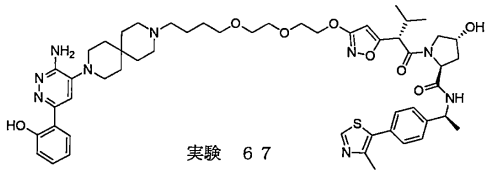
【０６６０】

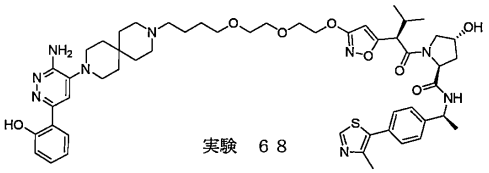
例示的な化合物６３および１４６を、類似の手順を使用して調製した。

【０６６１】

例示的な化合物６７および６８の例示的な合成

【化３２３】

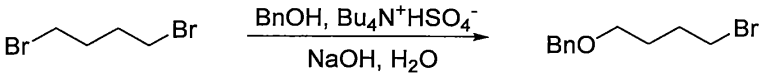

実験　６７


実験　６８

【０６６２】

工程１

【化３２４】



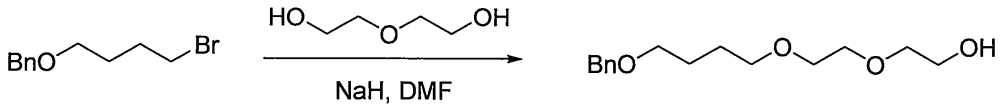
【０６６３】

水（５００ｍＬ）中のＮａＯＨ（１０ｇ、０．２５０ｍｏｌ、２．７当量）の撹拌溶液に、ベンジルアルコール（１０ｇ、９２．４７ｍｍｏｌ、１当量）、１，４－ジブロモブタン（３９．９３ｇ、１８４．９ｍｍｏｌ、２．００当量）、およびＢｕ４ＮＨＳＯ４（０．７８ｇ、２．２９７ｍｍｏｌ、０．０２当量）を室温で添加した。得られた混合物を７０℃で２時間撹拌し、次いで、ヘキサン（１００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を３×５０ｍＬの水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。これにより、［（４－ブロモブトキシ）メチル］ベンゼン（１０ｇ、４４％）を無色の油として得た。

【０６６４】

工程２

【化３２５】



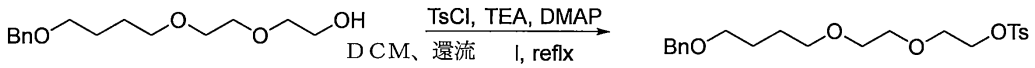
【０６６５】

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の２－（２－ヒドロキシエトキシ）エタン－１－オール（１４．１８ｇ、１３３．７ｍｍｏｌ、５当量）の溶液に、水素化ナトリウム（油中６０％、２．１５ｇ、２．５当量）を窒素雰囲気下で、０℃で添加した。１５分後、反応混合物に［（４－ブロモブトキシ）メチル］ベンゼン（６．５ｇ、２６．７ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。得られた混合物を２５℃で３時間撹拌し、次いで、水（２５０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた混合物をＥＡ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（６０％）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。これにより、２－［２－［４－（ベンジルオキシ）ブトキシ］エトキシ］エタン－１－オール（４ｇ、７２％）を無色の油として得た。

【０６６６】

工程３

【化３２６】



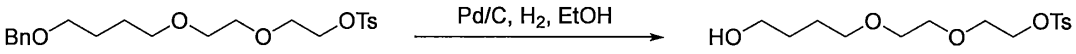
【０６６７】

ＤＣＭ溶液（５０ｍＬ）中の２－［２－［４－（ベンジルオキシ）ブトキシ］エトキシ］エタン－１－オール（２．４ｇ、８．９４ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＭＡＰ（２１８ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、０．２当量）の撹拌溶液に、ＴｓＣｌ（５．１ｇ、２６．８３ｍｍｏｌ、３当量）およびＴＥＡ（２．７ｇ、２６．８３ｍｍｏｌ、３当量）を室温で添加した。得られた混合物を４０℃で一晩撹拌した。反応混合物を、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、２×５０ｍＬのブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。これにより、２－［２－［４－（ベンジルオキシ）ブトキシ］エトキシ］エチル４－メチルベンゼン－１－スルホネート（２．４ｇ、６４％）を淡い黄色の固体として得た。

【０６６８】

工程４

【化３２７】



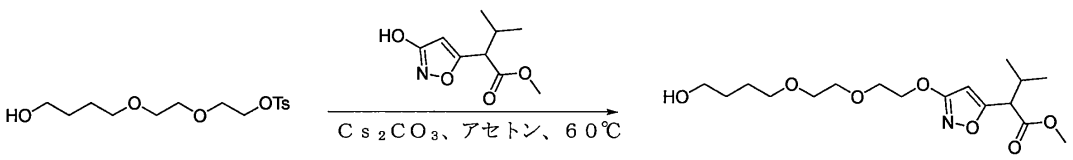
【０６６９】

１００ｍＬのＥｔＯＨ中の２－［２－［４－（ベンジルオキシ）ブトキシ］エトキシ］エチル４－メチルベンゼン－１－スルホネート（３．５ｇ、８．２８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（３．５ｇ）およびＣＨ３ＣＯＯＨ（０．９５ｍＬ、１５．８８ｍｍｏｌ、２．０１当量）を窒素雰囲気下で添加した。フラスコを真空化し、水素で流した。得られた混合物を、水素バルーンを使用して水素雰囲気下で、４０℃で一晩水素化し、次いで、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件下で逆相カラムクロマトグラフィーによって精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中のＡＣＮ、３０分間で１０％～５０％の勾配。これにより、４－（２－［２－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］エトキシ］エトキシ）ブタン－１－オール（２．２ｇ、８０％）を無色の油として得た。

【０６７０】

工程５

【化３２８】



【０６７１】

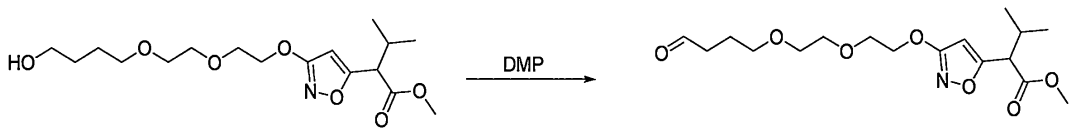
アセトン（５０ｍＬ）中のメチル２－（３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエート（１．５ｇ、７．５３ｍｍｏｌ、１当量）および４－（２－［２－［（４－メチルベンゼンスルホニル）オキシ］エトキシ］エトキシ）ブタン－

１－オール（３．０ｇ、９．０４ｍｍｏｌ、１．２当量）の撹拌溶液に、Ｃｓ２ＣＯ３（４．９ｇ、１５．０４ｍｍｏｌ、２．００当量）を、窒素雰囲気下で、室温で添加した。得られた混合物を６０℃で４時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、ＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。これにより、メチル２－（３－［２－［２－（４－ヒドロキシブトキシ）エトキシ］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエート（８００ｍｇ、３０％）を得た。

【０６７２】

工程６

【化３２９】



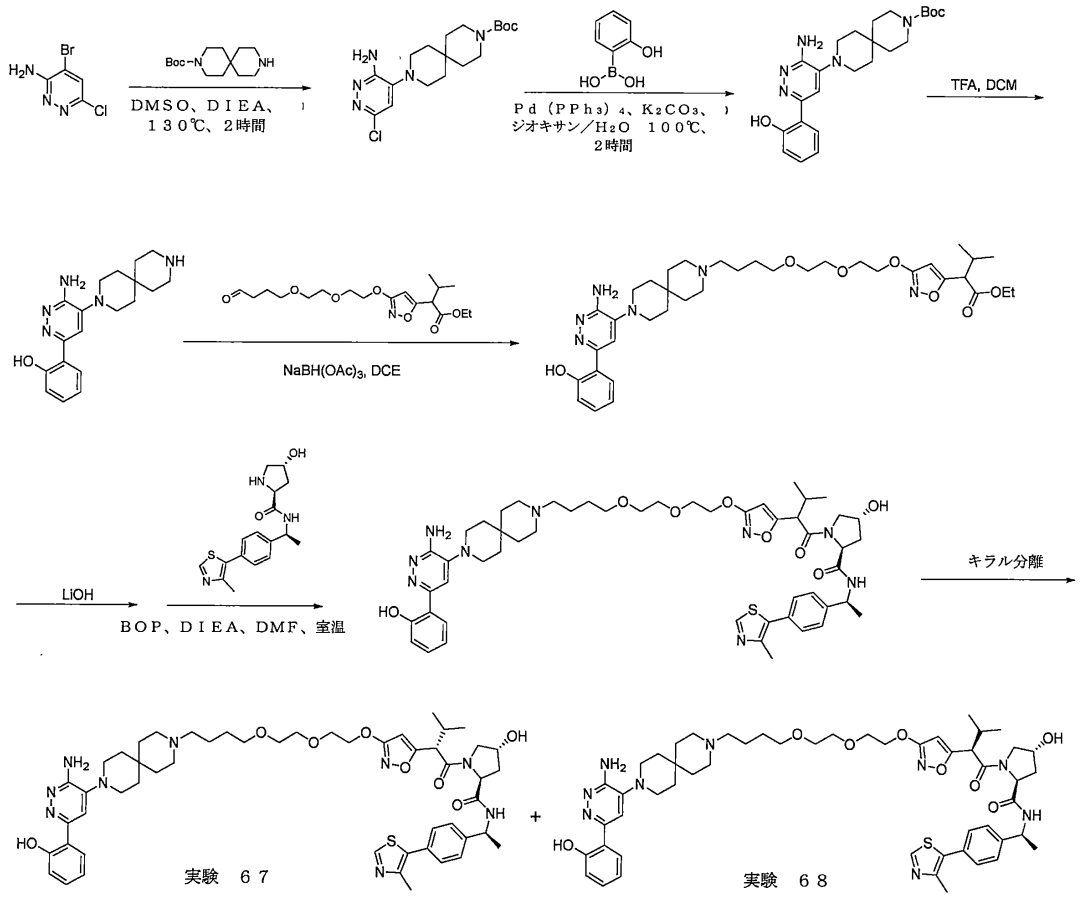
【０６７３】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のメチル２－（３－［２－［２－（４－ヒドロキシブトキシ）エトキシ］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエート（５５０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、デスマーチンペルヨージナン（１２９８ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ、２当量）を０℃で添加した。得られた混合物３０℃で２時間撹拌し、次いで、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を添加することによってクエンチした。得られた混合物をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ　１０：１）によって精製して、メチル３－メチル－２－（３－［２－［２－（４－オキソブトキシ）エトキシ］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）ブタノエート（４４０ｍｇ、８０％）を淡い黄色の固体として得た。

【０６７４】

一連の他の実施例（例えば、例示的な化合物９１）について記載されるものと同様の、ならびに当業者に明らかである手順を使用して、以下のスキームに従って、メチル３－メチル－２－（３－［２－［２－（４－オキソブトキシ）エトキシ］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）ブタノエートを最終化合物に変換した。

【化３３０】



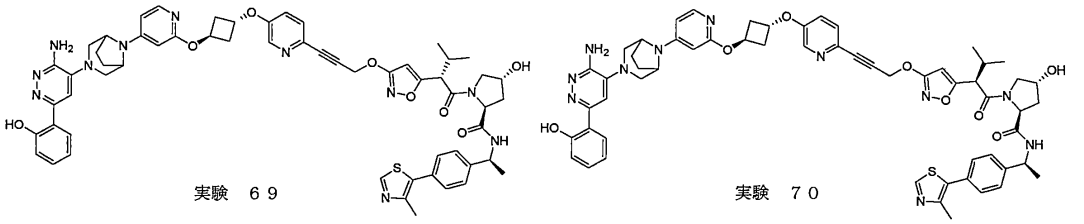
【０６７５】

例示的な化合物６５、６６、７１、７３、および７４を、類似の手順を使用して調製した。

【０６７６】

例示的な化合物６９および７０の例示的な合成

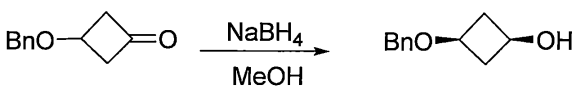
【化３３１】



【０６７７】

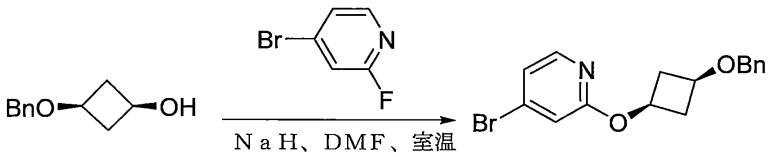
工程１

【化３３２】



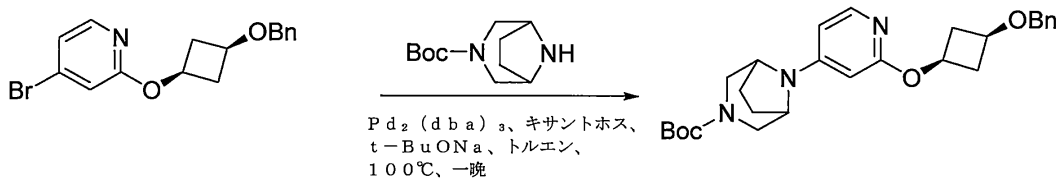
【０６７８】
２５０ｍＬの丸底フラスコに、エタノール（１００ｍＬ）中の３－（ベンジルオキシ）シクロブタン－１－オン（６．０ｇ、３４．０５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を入れた。これに続いて、０℃で、水素化ホウ素ナトリウム（１．２５ｇ、３３．９４ｍｍｏｌ、１．００当量）を数回に分けて添加した。得られた溶液を、０℃で３時間撹拌した。次いで、反応物を、水（１００ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、６．０ｇ（９９％）の（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブタン－１－オールを淡い黄色の油として得た。

【０６７９】
工程２
【化３３３】



【０６８０】
窒素の不活性雰囲気でパージし、維持した５００ｍＬの丸底フラスコに、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）中の（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブタン－１－オール（８．０ｇ、４４．８９ｍｍｏｌ、１．１０当量）の溶液を入れた。続いて、水素化ナトリウム（６０％）（２．１５ｇ、８９．５８ｍｍｏｌ、１．２０当量）を０℃で数回に分けて添加した。これに、４－ブロモ－２－フルオロピリジン（７０．０ｇ、３９．７８ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加した。得られた溶液を、室温で一晩撹拌した。次いで、反応物を、水／氷を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（８０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（８０ｍＬ×２）で洗浄した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）とともにシリカゲルカラムに充填させた。これにより、７．０ｇ（５３％）の４－ブロモ－２－［（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ］ピリジンを淡い黄色の油として得た。

【０６８１】
工程３
【化３３４】



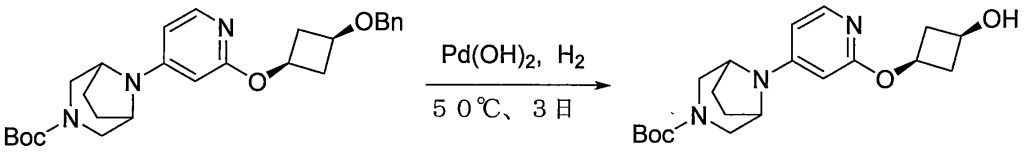
【０６８２】
窒素の不活性雰囲気でパージし、維持した５００ｍＬの丸底フラスコに、トルエン（２００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－［（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ］ピリジン（８．４ｇ、２５．１３ｍｍｏｌ、１．３０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（４．１１ｇ、１９．３６ｍｍｏｌ、１．００当量）、ｔｅｒｔ－ブトキシドナトリウム（３．２ｇ、３３．２ｍｍｏｌ、１．５当量）、キサントホス（２．３２ｇ、４．０１ｍｍｏｌ、０．２０当量）、Ｐｄ２（ｄｂａ）３ＣＨ２Ｃｌ２（４３０．０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、０．０

２当量）の溶液を入れた。得られた溶液を１００℃で一晩撹拌した。次いで、反応物を、水（１００ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し（８０ｍＬ×２）、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、８．０ｇ（８９％）のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを淡い黄色の油として得た。

【０６８３】

工程４

【化３３５】



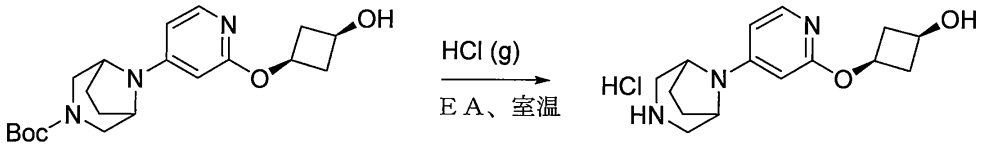
【０６８４】

１５０ｍＬのエタノール中のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（７．０ｇ、１５．０３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、窒素雰囲気下で、２５０ｍＬの丸底フラスコ中で水酸化パラジウム触媒（７．０ｇ、４９．８５ｍｍｏｌ、３．３２当量）および酢酸（２ｍＬ）を添加した。次いで、フラスコを真空化し、水素でフラッシュした。反応混合物を、水素バルーンを使用して水素雰囲気下で、５０℃で３日間水素化し、次いで、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。これにより、５．４ｇ（９６％）のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを淡い黄色の脂として得た。

【０６８５】

工程５

【化３３６】



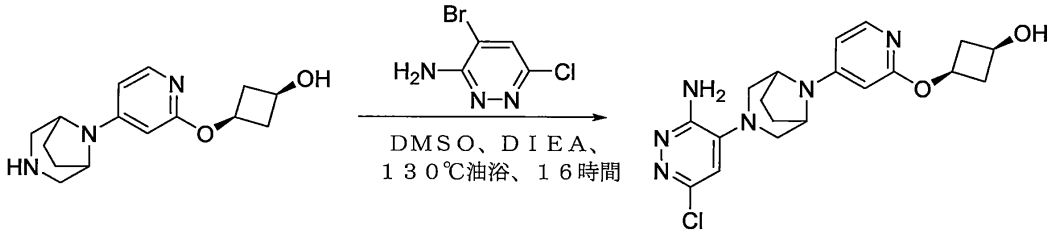
【０６８６】

１００ｍＬの丸底フラスコに、酢酸エチルおよびメタノール（１０：１）（５０ｍＬ）の混合溶媒中のｔｅｒｔ－ブチル８－［２－［（１ｓ，３ｓ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（５．０ｇ、１３．３２ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を入れた。塩化水素（ｇ）を通過させた。得られた混合物を室温で３時間撹拌し、減圧下で濃縮した。これにより、４．０ｇ（９６％）の（１ｓ，３ｓ）－３－［（４－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］シクロブタン－１－オール塩酸塩を灰色がかった白色の固体として得た。

【０６８７】

工程６

【化３３７】



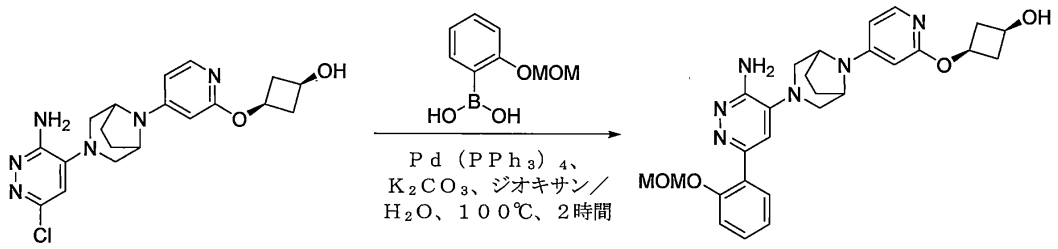
【０６８８】

窒素の不活性雰囲気でパージし、維持した２０ｍＬの圧力タンク反応器に、ジメチルスルホキシド（１０ｍＬ）中の（１ｓ，３ｓ）－３－［（４－［３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］シクロブタン－１－オール塩酸塩（１．０ｇ、３．２１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を入れた。次いで、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５ｍＬ）および４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（３．０１ｇ、１４．４４ｍｍｏｌ、４．００当量）を添加した。得られた溶液を１３０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応物を、水（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、４９０ｍｇ（３８％）の（１ｓ，３ｓ）－３－（［４－［３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル］オキシ）シクロブタン－１－オールを黄色の油として得た。

【０６８９】

工程７

【化３３８】



【０６９０】

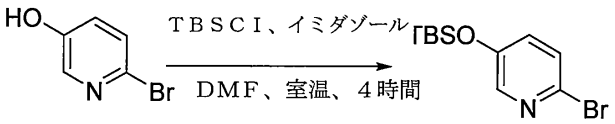
窒素の不活性雰囲気でパージし、維持した２０－ｍＬの圧力タンク反応器に、ジオキサンおよび水（４：１）（１５ｍＬ）、［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ボロン酸（５４３．５ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ、１．５０当量）、炭酸カリウム（８２３．９ｍｇ、６．０ｍｍｏｌ、３．００当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（２３０．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、０．１０当量）の混合溶媒中の（１ｓ，３ｓ）－３－（［４－［３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル］オキシ）シクロブタン－１－オール（８００．０ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を入れた。得られた溶液を９０℃で２時間撹拌した。次いで、反応物を、水（３０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用し

た。これにより、８２０．０ｍｇ（８２％）の（１ｓ，３ｓ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブタン－１－オールを黄色の固体として得た。

【０６９１】

工程８

【化３３９】



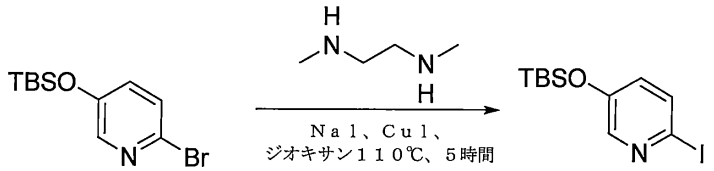
【０６９２】

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の６－ブロモピリジン－３－オール（１２．７０ｇ、７２．９ｍｍｏｌ、１．００当量）およびイミダゾール（７．４５ｇ、１０９．５ｍｍｏｌ、１．５０当量）の撹拌溶液に、ＴＢＳＣｌ（１６．５０ｇ、１０９．４７ｍｍｏｌ、１．５０当量）を窒素雰囲気下で、０℃で少しずつ添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で３時間撹拌した。反応物を、室温で、水（１００ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、２－ブロモ－５－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］ピリジン（１９ｇ、９０％）を無色の油として得た。

【０６９３】

工程９

【化３４０】



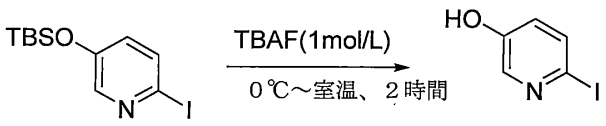
【０６９４】

１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－ブロモ－５－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］ピリジン（４．００ｇ、１３．８８ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＮａＩ（１０．４０ｇ、６９．３８ｍｍｏｌ、５．００当量）の撹拌混合物に、ＣｕＩ（０．２６ｇ、１．３６５ｍｍｏｌ、０．１０当量）およびメチル［２－（メチルアミノ）エチル］アミン（０．１２ｇ、１．３６１ｍｍｏｌ、０．１０当量）を窒素雰囲気下で、室温で、滴下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で、１１０℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを１，４－ジオキサンですすいだ。濾液を減圧下で濃縮させた。残渣を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－ヨードピリジン（４．２ｇ、９０％）を灰色がかった白色の固体として得た。

【０６９５】

工程１０

【化３４１】



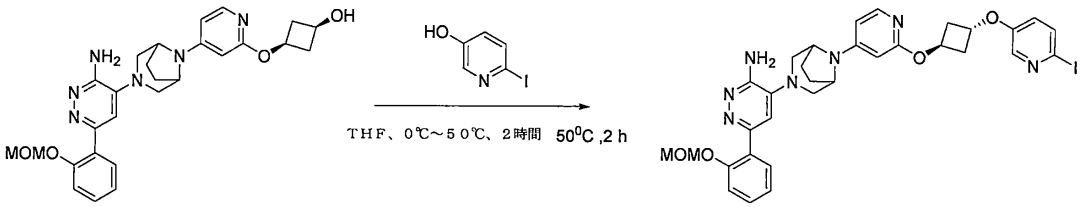
【０６９６】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の５－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－２－ヨードピリジン（４．２０ｇ、１２．５３ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、ＴＢＡＦ（１ｍｏｌ／Ｌ、２７ｍＬ、２７ｍｍｏｌ、２．００当量）を水素雰囲気下で、０℃で、滴下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で、室温で２時間撹拌した。反応物を室温で、水（５０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（２：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、６－ヨードピリジン－３－オール（２．３ｇ、８３％）を淡い黄色の固体として得た。

【０６９７】

工程１１

【化３４２】



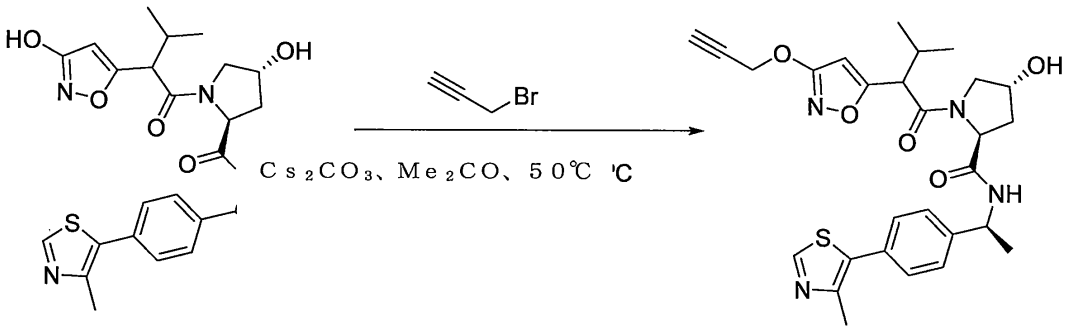
【０６９８】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＰＰｈ３（５２３ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、２．００当量）の溶液に、ＤＩＡＤ（４０３ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、２．００当量）、（１ｓ，３ｓ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブタン－１－オール（５０４ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１当量）、および６－ヨードピリジン－３－オール（２６５ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１．２０当量）を窒素雰囲気下で、０℃で添加した。得られた混合物を０℃で５分間撹拌し、５０℃まで加熱し、窒素雰囲気下で、５０℃で２時間撹拌した。反応物を、室温で水（２０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（６－ヨードピリジン－３－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミン（３８２ｍｇ、５４％）を淡い黄色の固体として得た。

【０６９９】

工程１２

【化３４３】



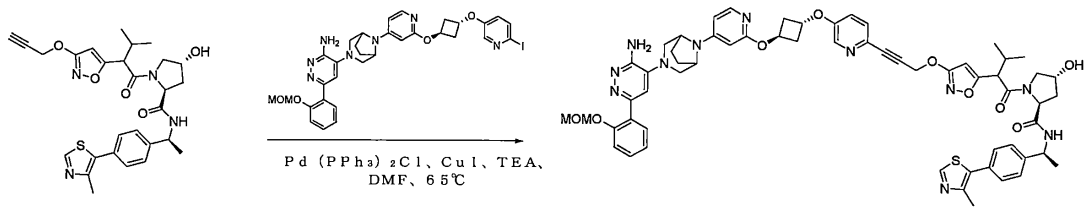
【０７００】

アセトン（４０ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（７８０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、Ｃｓ２ＣＯ３（１０１９ｍｇ、３．１３ｍｍｏｌ、２．００当量）、および３－ブロモプロパ－１－イン（５５８ｍｇ、４．６９ｍｍｏｌ、３．００当量）を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で、５０℃で３時間撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキをＴＨＦ（５０ｍＬ×２）ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］－１－［３－メチル－２－［３－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミド（５２０ｍｇ、６２％）を灰色がかった白色の固体として得た。

【０７０１】

工程１３

【化３４４】



【０７０２】

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（６－ヨードピリジン－３－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミン（２２４ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＣｕＩ（６．０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ、０．１０当量）の撹拌混合物に、ＴＥＡ（９６ｍｇ、０．９５０ｍｍｏｌ、３．００当量）、およびＰｄ（ＰＰｈ３）２Ｃｌ２（２２．２ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ、０．１０当量）を窒素雰囲気下で、室温で添加した。得られた混合物を室温で５分間撹拌し、次いで、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］－１－［３－メチル－２－［３－（プロパ－２－イン－１イルオキシ）

－１，２－オキサゾール－５－イル］ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミド（１７０ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で、６５℃で２時間撹拌した。反応物を、水（３０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（９：１）で溶出する分取ＴＬＣによって精製して、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］－１－（３－メチル－２－［３－［（３－［５－［（１ｒ，３ｒ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－２－イル］プロパ－２－イン－１－イル）オキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド（１７５ｍｇ、４９％）を淡い黄色の固体として得た。

【０７０３】

（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］－１－（３－メチル－２－［３－［（３－［５－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－２－イル］プロパ－２－イン－１－イル）オキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド（６２０ｍｇ）の２つのジアステレオマーを、以下の条件でキラルＨＰＬＣによって分離した。カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ、２．０ｃｍ　Ｉ．Ｄ＊２５ｃｍ（５ｕｍ）；移動相Ａ：ＭｅＯＨ（８ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ３．ＭｅＯＨ）、移動相Ｂ：ＤＣＭ、流速：２０ｍＬ／分、勾配：１７分間で３０％Ｂ～３０％Ｂ；２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ１：８．４９５分；ＲＴ２：１２．８５４分。これにより、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］－１－［（２Ｓ）－３－メチル－２－［３－［（３－［５－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－２－イル］プロパ－２－イン－１－イル）オキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミド（淡い黄色の固体）として暫定的に特定された１３７ｍｇ（２２％）の異性体１、および（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］－１－［（２Ｒ）－３－メチル－２－［３－［（３－［５－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－２－イル］プロパ－２－イン－１－イル）オキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミド（灰色がかった白色の固体）として暫定的に特定された１９９ｍｇ（３２％）の異性体２を得た。

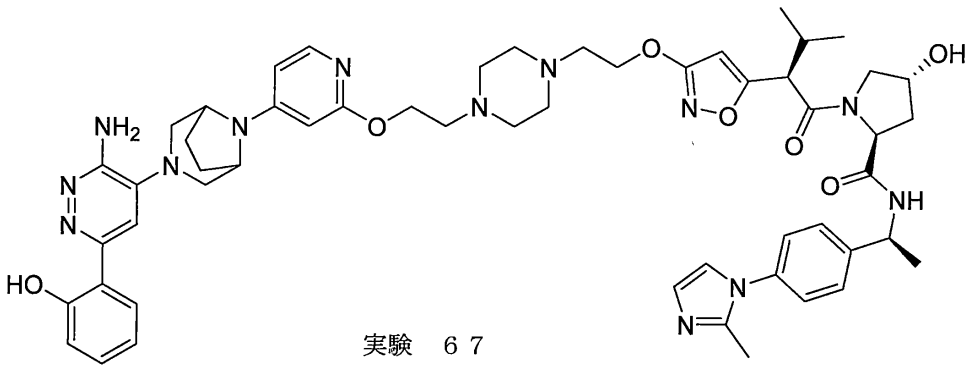
【０７０４】

類似の手順を使用した例示的な化合物２２６、２２７、２３１、２３２、２３６、および２３７。

【０７０５】

例示的な化合物７６の例示的な合成

【化３４５】

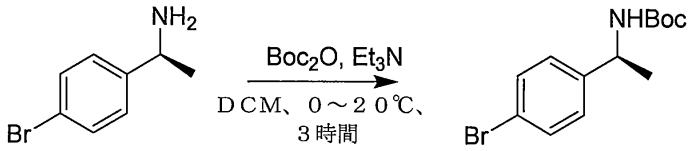


実験　６７

【０７０６】

工程１

【化３４６】



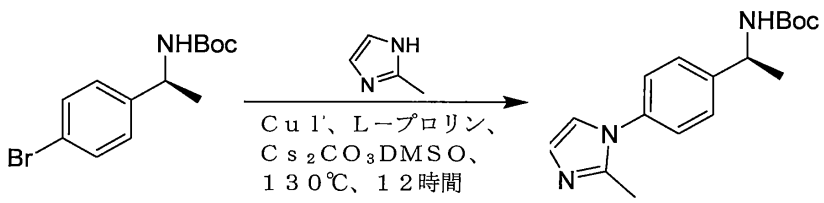
【０７０７】

ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エタンアミン（５ｇ、２４．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、トリエチルアミン（２．５３ｇ、２４．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃で添加した。次いで、混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートエステル（５．４５ｇ、２４．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、混合物を、０℃で３０分間、続いて２０℃で２時間撹拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、水（５０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１００ｍＬ×２）で抽出し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、石油エーテル：酢酸エチル（５０ｍＬ、ｖ／ｖ＝５／１）で撹拌し、次いで、濾過した。Ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］カルバメート（６．４ｇ、２０．６８ｍｍｏｌ、収率８２％）を白色の固体として得た。

【０７０８】

工程２

【化３４７】



【０７０９】

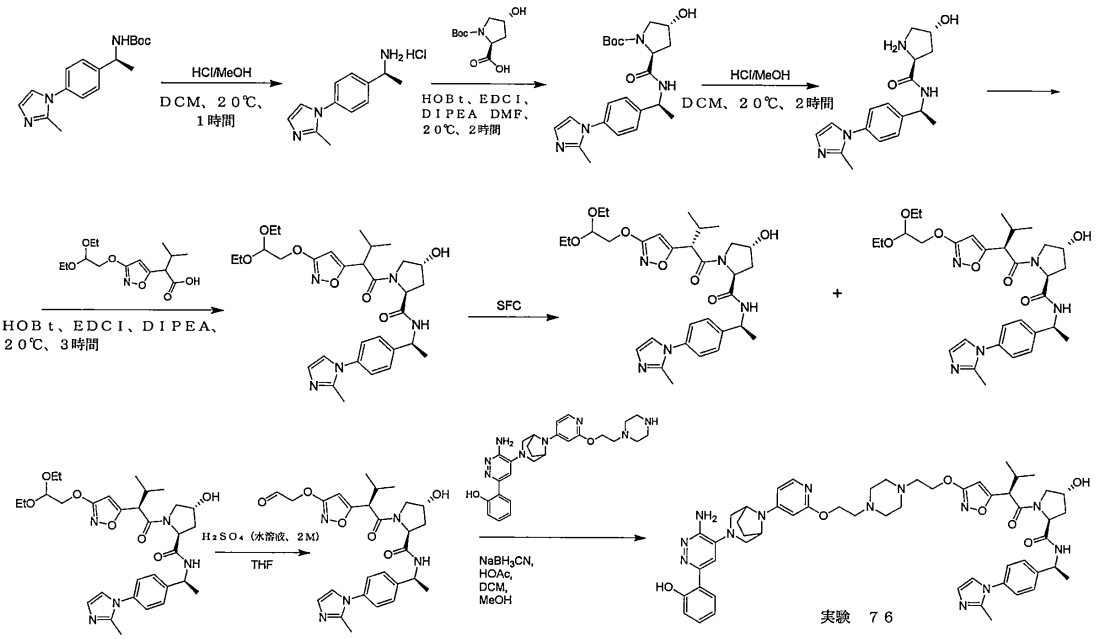
ジメチルスルホキシド（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］カルバメート（３ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）および

２－メチル－１Ｈ－イミダゾール（９０２ｍｇ、１０．９９ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、Ｌ－プロリン（１．３８ｇ、１１．９９ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸セシウム（９．７７ｇ、２９．９８ｍｍｏｌ、３．０当量）、およびヨウ化銅（２．２８ｇ、１１．９９ｍｍｏｌ、１．２当量）を窒素下で添加した。次いで、混合物を１３０℃で１２時間撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、濾過し、次いで、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出し、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（ギ酸）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－（２－メチルイミダゾール－１－イル）フェニル］エチル］カルバメート（２５０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ、収率８％）を黄色の油として得た。

【０７１０】

例示的な化合物４７および６４について上に記載される手順を使用して、以下のスキームに詳述されるように、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－（２－メチルイミダゾール－１－イル）フェニル］エチル］カルバメートを最終化合物に変換した。

【化３４８】



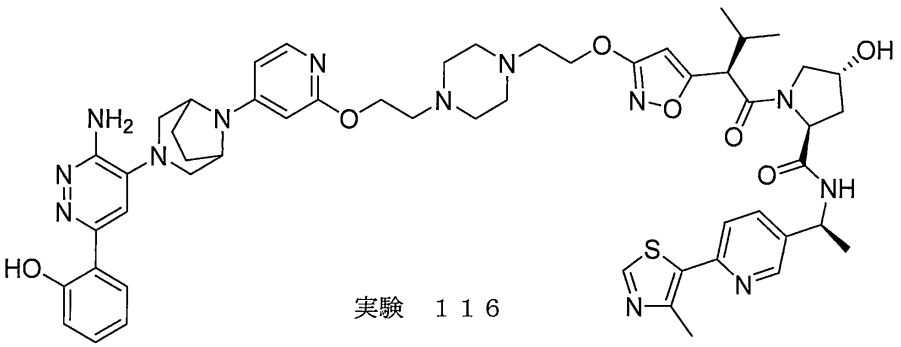
【０７１１】

例示的な化合物７５を、類似の手順を使用して調製した。

【０７１２】

例示的な化合物１１６の例示的な合成

【化３４９】

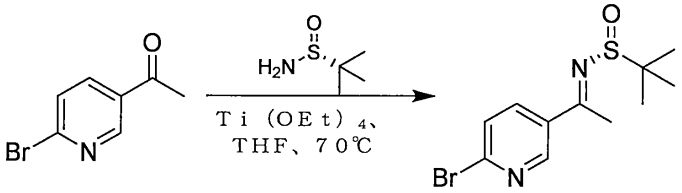


実験　１１６

【０７１３】

工程１

【化３５０】



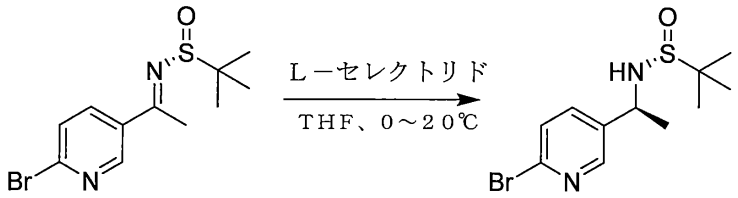
【０７１４】

テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中の１－（６－ブロモ－３－ピリジル）エタノン（１１．８８ｇ、５９．４１ｍｍｏｌ、１．２当量）およびテトラエトキシチタン（２２．５８ｇ、９９．０１ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に、（Ｒ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（６ｇ、４９．５０ｍｍｏｌ、１当量）を窒素下で添加した。反応混合物を７０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、水（３０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、水（１００ｍＬ）でさらに希釈し、濾過し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の化合物（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－ブロモピリジン－３－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１６ｇ、４３．２７ｍｍｏｌ、収率８７％）を淡い黄色の固体として生成した。

【０７１５】

工程２

【化３５１】



【０７１６】

テトラヒドロフラン（１６０ｍＬ）中の（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－ブロモピリジン－３－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１６ｇ、５２

．７７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｌ－セレクトリド（１Ｍ、１５８ｍＬ、３当量）を０℃で添加した。反応混合物を温め、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、水（１００ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、水（１００ｍＬ）でさらに希釈し、濾過し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを石油エーテル：酢酸エチル＝１：１（１０ｍＬ）からの再結晶化によって精製した。次いで、残渣を、半分取逆相ＨＰＬＣ（ＦＡ条件：カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｍａｘ－ＲＰ　２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５５％、３０分）によって精製した。Ｎ－［（１Ｓ）－１－（６－ブロモ－３－ピリジル）エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（４．７ｇ、１２．８９ｍｍｏｌ、収率２４％）を白色の固体として得た。

【０７１７】

工程３

【化３５２】



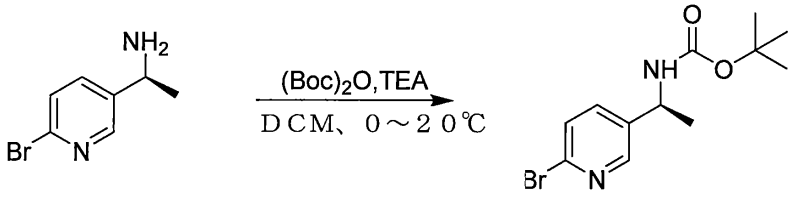
【０７１８】

ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のＮ－［（１Ｓ）－１－（６－ブロモ－３－ピリジル）エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（２．６ｇ、８．５２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、塩酸／メタノール（４Ｍ、２１．３ｍＬ、１０当量）を添加した。反応混合物を２０℃で０．１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（１Ｓ）－１－（６－ブロモ－３－ピリジル）エタンアミン（１．９ｇ、粗製、塩酸塩）を白色の固体として得た。

【０７１９】

工程４

【化３５３】



【０７２０】

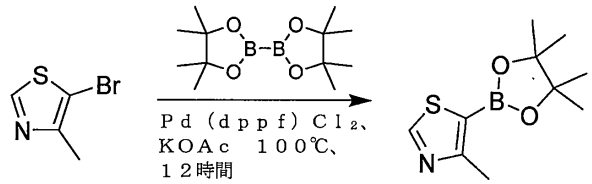
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－（６－ブロモ－３－ピリジル）エタンアミン塩酸塩（１．９ｇ、８．００ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリエチルアミン（２．４３ｇ、２４．００ｍｍｏｌ、３．３４ｍＬ、３当量）を０℃で０．５時間、続いてジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２．６２ｇ、１２．００ｍｍｏｌ、２．７６ｍＬ、１．５当量）を０℃で０．５時間添加した。反応混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、水（２０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、水６０ｍＬでさらに希釈し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１

００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝５０：１～３：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（６－ブロモ－３－ピリジル）エチル］カルバメート（２．２ｇ、７．０６ｍｍｏｌ、８８％収率）を、白色の固体として得た。

【０７２１】

工程５

【化３５４】



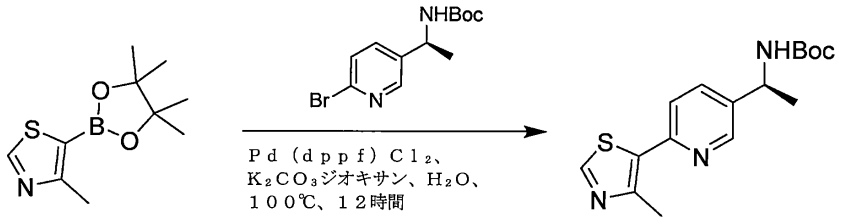
【０７２２】

ジオキサン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－メチル－チアゾール（８００ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ、１当量）および４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．３７ｇ、５．３９ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）二塩化物（１６４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．０５当量）および酢酸カリウム（８８２ｍｇ、８．９９ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）チアゾール（１ｇ、粗製）を茶色の油として得、これを精製することなく使用した。

【０７２３】

工程６

【化３５５】



【０７２４】

ジオキサン（１２ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）チアゾール（６１７ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ、１．５当量）およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（６－ブロモ－３－ピリジル）エチル］カルバメート（５５０ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）二塩化物（１３４ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、０．１当量）および炭酸カリウム（５０５ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、水（１０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、水（３０ｍＬ）で希釈し、濾過し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン

（６０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、これを分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製した。所望の化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［６－（４－メチルチアゾール－５－イル）－３－ピリジル］エチル］カルバメート（２００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、収率３４％）を淡い黄色の固体として得た。

【０７２５】

例示的な化合物７６について上に記載されるように、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［６－（４－メチルチアゾール－５－イル）－３－ピリジル］エチル］カルバメートを最終化合物に変換した。

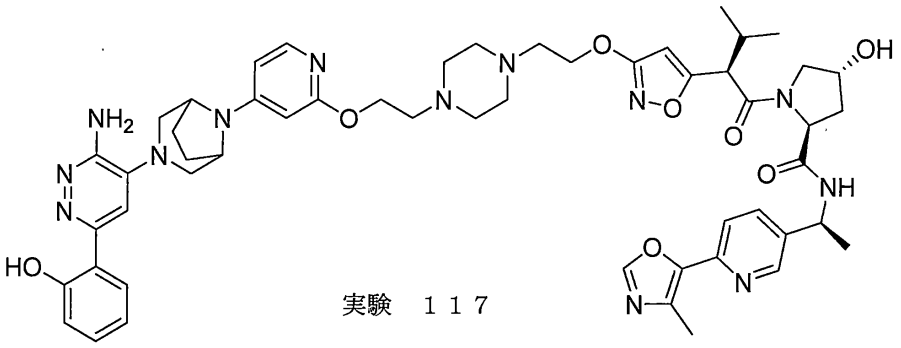
【０７２６】

例示的な化合物１６０を、類似の手順を使用して調製した。

【０７２７】

例示的な化合物１１７の例示的な合成

【化３５６】

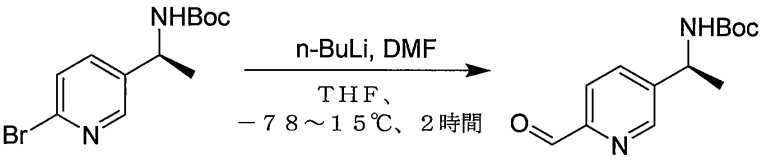


実験　１１７

【０７２８】

工程１

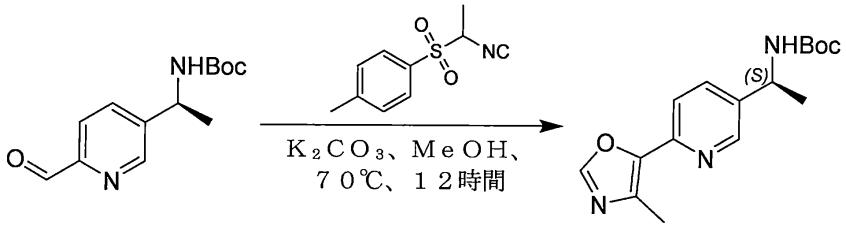
【化３５７】



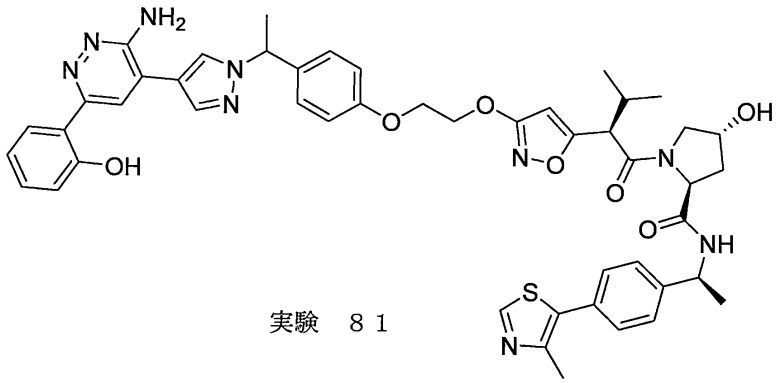
【０７２９】

テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（６－ブロモ－３－ピリジル）エチル］カルバメート（１ｇ、３．３２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍ、２．９ｍＬ、２．２当量）を－７８℃で添加した。混合物を－７８℃で０．５時間撹拌し、次いで混合物に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７２８ｍｇ、９．９６ｍｍｏｌ、０．８ｍＬ、３当量）を－７８℃で添加し、混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。混合物を１５℃まで１時間温めた。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム（１０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、水（２０ｍＬ）で希釈し、濾過し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：１）によって精製した。所望の化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（６－ホルミル－３－ピリジル）エチル］カルバメート（５５０ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ、収率６６％）を淡い黄色の固体として得た。

【０７３０】
工程２
【化３５８】



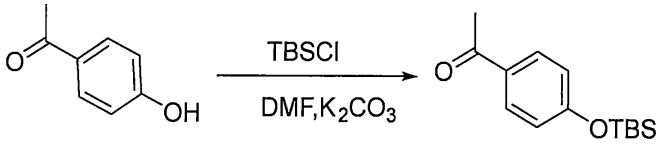
【０７３１】
メタノール（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（６－ホルミル－３－ピリジル）エチル］カルバメート（５５０ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ、１当量）および１－（１－イソシアノエチルスルホニル）－４－メチル－ベンゼン（５０６ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、炭酸カリウム（６０７ｍｇ、４．３９ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。反応混合物を７０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、水（２０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、水（１０ｍＬ）で希釈し、濾過し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝５０：１～１：１）によって精製した。所望の化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［６－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－３－ピリジル］エチル］カルバメート（５７０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、収率７５％、純度８７％）を白色の固体として得た。
【０７３２】
例示的な化合物７６について記載されるように、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［６－（４－メチルオキサゾール－５－イル）－３－ピリジル］エチル］カルバメートを最終化合物に変換した。
【０７３３】
例示的な化合物１６１、２２９、および２３０を、類似の手順を使用して調製した。
【０７３４】
例示的な化合物８１の例示的な合成
【化３５９】



実験　８１

【０７３５】
工程１

【化３６０】



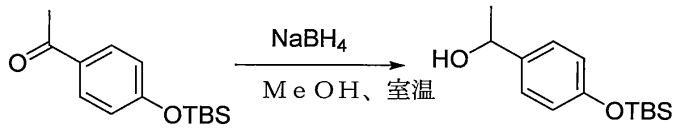
【０７３６】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の１－（４－ヒドロキシフェニル）エタン－１－オン（６．０ｇ、４４．０８ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（クロロ）ジメチルシラン（１０ｇ、６６．１ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびＫ２ＣＯ３（１２ｇ、８８．１４ｍｍｏｌ、２当量）を入れた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、反応物を、水（１００ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた混合物をジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１０）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、５．２ｇ（４７％）の１－［４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］フェニル］エタン－１－オンを灰色がかった白色の固体として得た。

【０７３７】

工程２

【化３６１】



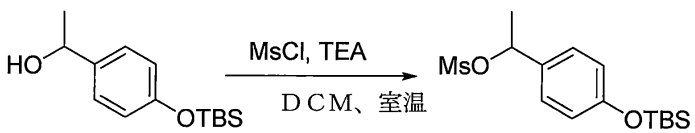
【０７３８】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の１－［４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］フェニル］エタン－１－オン（５ｇ、２０．０ｍｍｏｌ、１当量）を入れ、それに水素化ホウ素ナトリウム（１．５ｇ、３９．９４ｍｍｏｌ、２当量）を室温で少しずつ添加した。得られた溶液を室温で５時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１／１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３．８ｇ（７６％）の１－［４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］フェニル］エタン－１－オールを黄色の油として得た。

【０７３９】

工程３

【化３６２】



【０７４０】

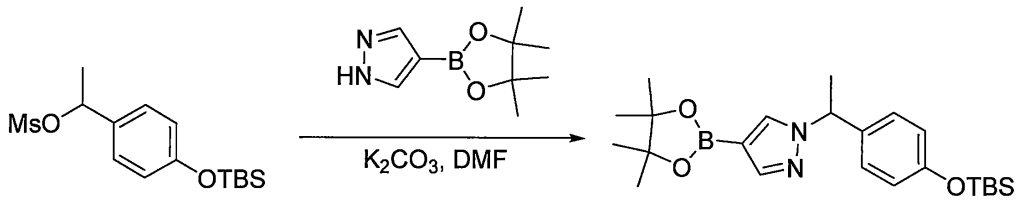
２５０ｍＬの丸底フラスコに、ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の１－［４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］フェニル］エタン－１－オール（３．８ｇ、１５．０５ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＥＡ（６．１ｇ、６０．２１ｍｍｏｌ、４当量）を入れ、それにメタンスルホニルクロリド（２．１ｇ、１８．０７ｍｍｏｌ、１．２０当量）を室温でゆっくり添加した。得られた混合物を、室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下

で濃縮した。これにより、３．６ｇの粗１－［４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］フェニル］エチルメタンスルホネートを黄色の固体として得た。

【０７４１】

工程４

【化３６３】



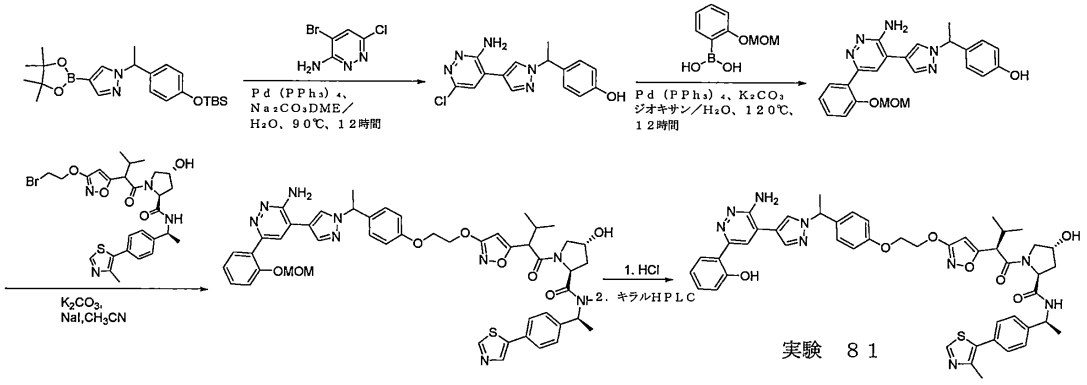
【０７４２】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中の１－［４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］フェニル］エチルメタンスルホネート（５．０ｇ、１５．１３ｍｍｏｌ、１当量）、２－（シクロペンター１，４－ジエン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３．５ｇ、１８．１７ｍｍｏｌ、１．２０当量）、およびＫ２ＣＯ３（６．３ｇ、４５．３８ｍｍｏｌ、３当量）を窒素雰囲気下で入れた。得られた混合物を９０℃で一晩撹拌した。次いで、反応物を、水（１５０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた混合物をジクロロメタン（１５０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：５）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、６００ｍｇ（９％）の１－（１－［４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］フェニル］エチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを黄色の固体として得た。

【０７４３】

他の実施例について記載されるものと類似の手順を使用して、以下のスキームに従って、１－（１－［４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］フェニル］エチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを最終化合物に変換した。

【化３６４】



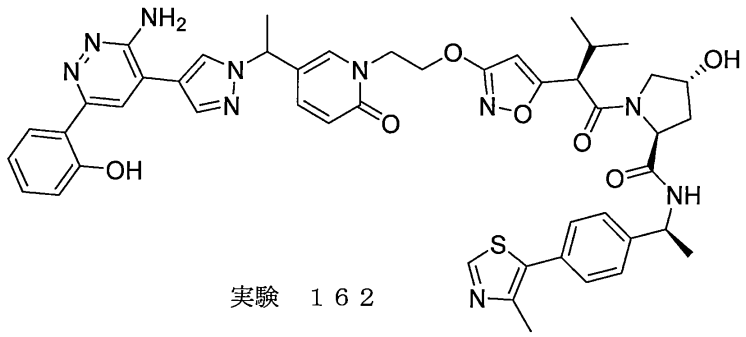
【０７４４】

例示的な化合物１５６を、類似の手順を使用して調製した。

【０７４５】

例示的な化合物１６２の例示的な合成

【化３６５】

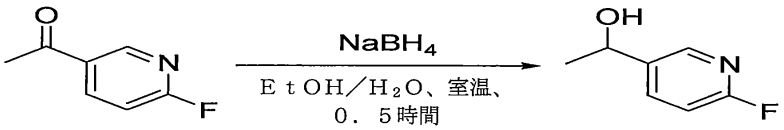


実験　１６２

【０７４６】

工程１

【化３６６】



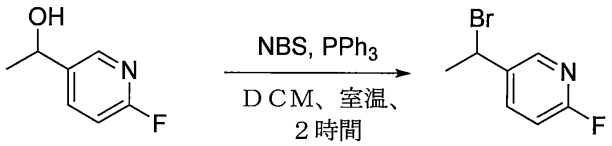
【０７４７】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ＥｔＯＨ（６０ｍＬ）中の１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エタン－１－オン（４．１７ｇ、２９．９７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を入れた。溶液を水／氷浴中で０℃に冷却し、Ｈ２Ｏ（１０ｍＬ）中の水素化ホウ素ナトリウム（２．２７ｇ、６１．６５ｍｍｏｌ、２．０６当量）の溶液を滴下で添加した。得られた溶液を室温で０．５時間撹拌した。反応混合物を水（４００ｍＬ）で慎重にクエンチし、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３．８７ｇ（９１％）の１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エタン－１－オールを淡い黄色の油として得た。

【０７４８】

工程２

【化３６７】



【０７４９】

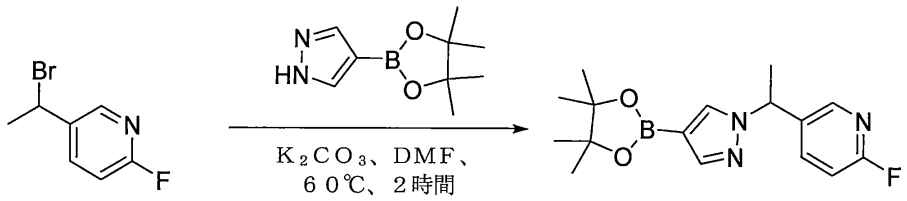
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５００ｍＬの三口丸底フラスコに、ジクロロメタン（２００ｍＬ）中の１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エタン－１－オール（４．０６ｇ、２８．７６ｍｍｏｌ、１当量）を入れた。溶液を水／氷浴中で０℃に冷却し、ＰＰｈ３（１１．２８ｇ、４３．０１ｍｍｏｌ、１．５０当量）およびＮＢＳ（７．６６ｇ、４３．０４ｍｍｏｌ、１．５０当量）を０℃で逐次的に添加した。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：９）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、５．８３ｇ（

９９％）の５－（１－ブロモエチル）－２－フルオロピリジンを淡い黄色の液体として得た。

【０７５０】

工程３

【化３６８】



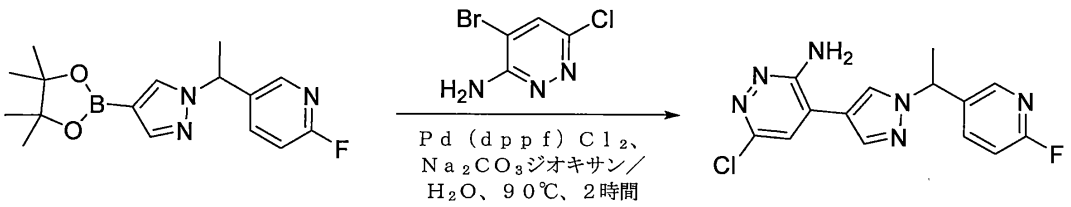
【０７５１】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の５－（１－ブロモエチル）－２－フルオロピリジン（３．０６ｇ、１５．００ｍｍｏｌ、１当量）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３．２０ｇ、１６．４９ｍｍｏｌ、１．１０当量）、およびＫ２ＣＯ３（４．１５ｇ、３０．０３ｍｍｏｌ、２．００当量）の溶液を入れた。得られた混合物を、油浴中で、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（４００ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×４）で抽出し、合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、３．４３ｇ（７２％）の２－フルオロ－５－［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）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル］ピリジンを淡い黄色の固体として得た。

【０７５２】

工程４

【化３６９】



【０７５３】

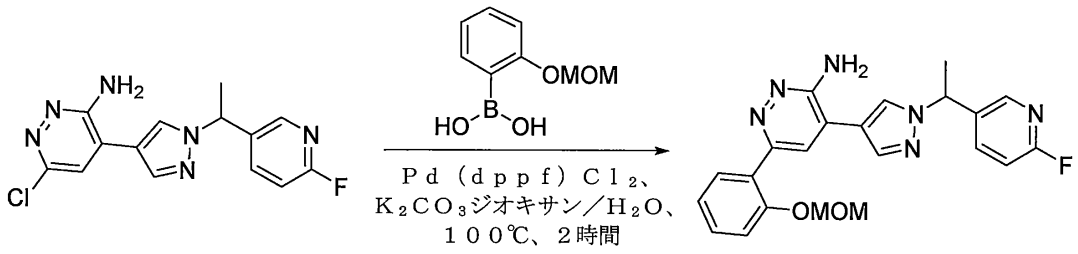
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した１００ｍＬの丸底フラスコに、ジオキサン（５０ｍＬ）およびＨ２Ｏ（８ｍＬ）中の２－フルオロ－５－［１－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル］ピリジン（２．５４ｇ、８．０１ｍｍｏｌ、１当量、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（２．００ｇ、９．６０ｍｍｏｌ、１．２０当量）、Ｎａ２ＣＯ３（２．１２ｇ、２０．００ｍｍｏｌ、２．５０当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＣＨ２Ｃｌ２（３２７ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、０．０５当量）を入れた。得られた混合物を、油浴中で９０℃において２時間撹拌した。反応混合物を、室温に冷却し、水（２００ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１．８８ｇ（７４％）の６－クロロ－４－［１－［１－（６－フルオロピリジン－３－イル

）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリダジン－３－アミンを茶色の固体として得た。

【０７５４】

工程５

【化３７０】



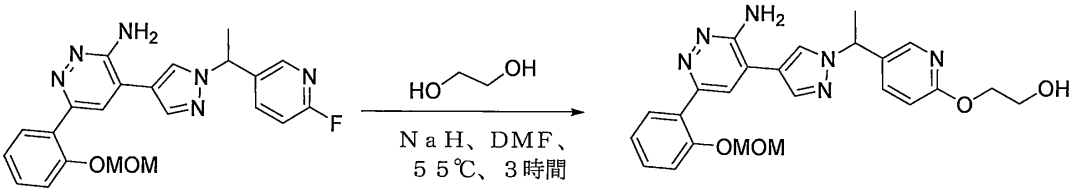
【０７５５】

窒素不活性雰囲気でパージし、維持した３０ｍＬの密封チューブに、ジオキサン（１８ｍＬ）およびＨ２Ｏ（３ｍＬ）中の６－クロロ－４－［１－［１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリダジン－３－アミン（７６５ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ、１当量）、［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ボロン酸（５２４ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ、１．２０当量）、Ｋ２ＣＯ３（８２９ｍｇ、６．００ｍｍｏｌ、２．５０当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＣＨ２Ｃｌ２（１９６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．１０当量）を入れた。得られた混合物を、油浴中で、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、８６０ｍｇ（８５％）の４－［１－［１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミンを茶色の固体として得た。

【０７５６】

工程６

【化３７１】



【０７５７】

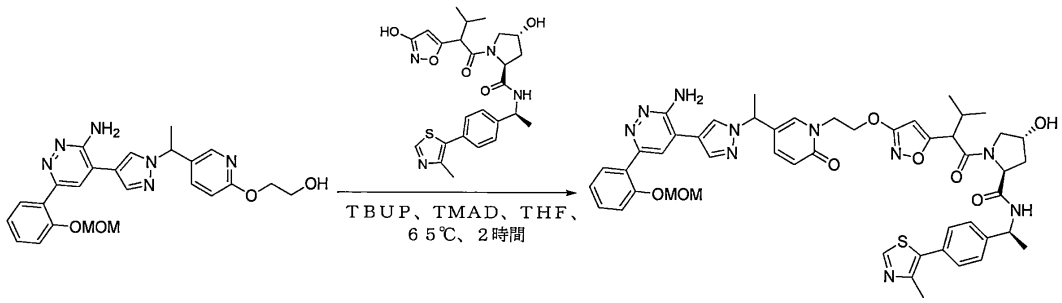
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５０ｍＬの丸底フラスコに、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中のエタン－１，２－ジオール（１．４８ｇ、２３．８４ｍｍｏｌ、１０．０３当量）を入れた。溶液を水／氷浴中で０℃に冷却し、これにＮａＨ（０．７６ｇ、１９．００ｍｍｏｌ、７．９９当量、６０％）を０℃で少しずつ添加した。得られた混合物を室温で１．５時間撹拌し、その後、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－［１－［１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミン（１．００ｇ、２．３８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を０℃で、滴下で添加した。温度を油浴中で、５５℃で維持しながら、反応混合物をさらに３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水（２００ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ×２）で抽出し

た。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１５：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３６１ｍｇ（３３％）の２－（［５－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］ピリジン－２－イル］オキシ）エタン－１－オールを淡い黄色の固体として得た。

【０７５８】

工程７

【化３７２】



【０７５９】

窒素不活性雰囲気でパージし、維持した５０ｍＬの丸底フラスコに、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のテトラメチルアゾジカルボキサミド（８６１ｍｇ、５．００ｍｍｏｌ、１０．００当量）およびトリブチルホスフィン（１．０１ｇ、４．９９ｍｍｏｌ、９．９８当量）の溶液を０℃で入れた。混合物に、２－（［５－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］ピリジン－２－イル］オキシ）エタン－１－オール（２３１．３ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ、１当量）および（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２４９ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物を添加した。得られた溶液を、０℃で１０分間撹拌し、次いで、油浴中で、５０℃でさらに２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（１５０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（１５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０／１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。得られた生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによってさらに精製した。カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　Ｃｏｌｕｍｎ、１９×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相、水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ４ＨＣＯ３を含む）およびアセトニトリル、３５％　ＡＣＮ、８分間で最大５３％。これにより、６８ｍｇ（１４％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（５－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドを灰色がかった白色の固体として得た。

【０７６０】

上記の他の実施例に記載されるものと類似の手順を使用して、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（５－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イ

ル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドを最終化合物に変換した。

【０７６１】

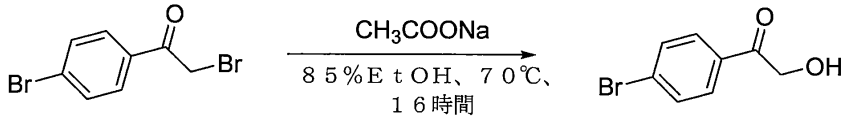
例示的な化合物１５７を、類似の手順を使用して調製した。

【０７６２】

例示的な化合物１００の例示的な合成

工程１

【化３７３】



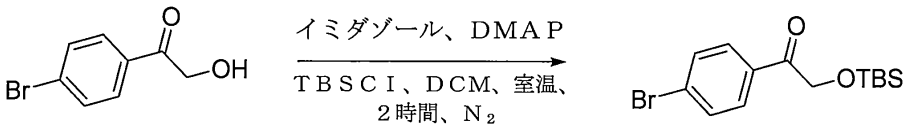
【０７６３】

室温のエタノール（３５０ｍＬ、７．６０ｍｍｏｌ、０．０４当量）および水（６０ｍＬ、３．３３ｍｍｏｌ、０．０２当量）の撹拌混合物に、無水酢酸ナトリウム（１８ｇ、２６４．７１ｍｍｏｌ、１．４７当量）を窒素雰囲気下で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で、７０℃で１６時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物を水（５００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（３００ｍＬ×２）で抽出した。残渣をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：５）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（４－ブロモフェニル）－２－ヒドロキシエタン－１－オン（３２ｇ、８３％）を白色の固体として得た。

【０７６４】

工程２

【化３７４】



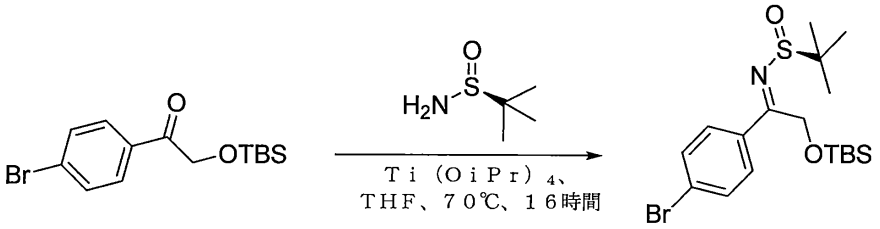
【０７６５】

１Ｌの丸底フラスコに、１－（４－ブロモフェニル）－２－ヒドロキシエタン－１－オン（３２ｇ、１４８．８ｍｍｏｌ、１当量）、塩化メチレン（５００ｍＬ）、イミダゾール（３０ｇ、４４０．７ｍｍｏｌ、２．９６当量）、４－ジメチルアミノピリジン（１．８ｇ、１４．７３ｍｍｏｌ、０．１０当量）、およびｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（２６．８ｇ、１７７．８ｍｍｏｌ、１．１９当量）を窒素雰囲気下で、室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で、室温で２時間撹拌した。反応物を室温で、水でクエンチした。得られた混合物を塩化メチレン（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：２０）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、１－（４－ブロモフェニル）－２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エタン－１－オン（２９ｇ、５９％）を淡い黄色の固体として得た。

【０７６６】

工程３

【化３７５】



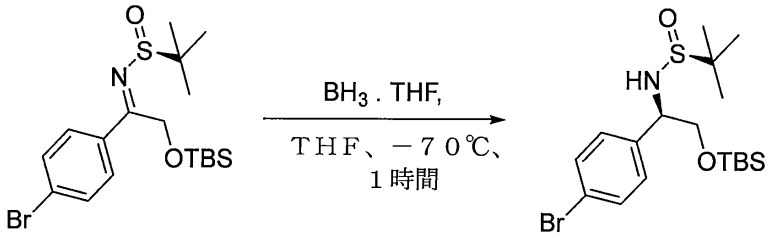
【０７６７】

１Ｌの三口丸底フラスコに、１－（４－ブロモフェニル）－２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エタン－１－オン（２７ｇ、８１．９９ｍｍｏｌ、１当量）、テトラヒドロフラン（５００ｍＬ）、および（Ｓ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１９．５ｇ、１６０．９ｍｍｏｌ、１．９６当量）を室温で添加した。撹拌溶液に、Ｔｉ（ｉ－ＰｒＯ）４（７０ｇ、２４６．５ｍｍｏｌ、３．０１当量）を窒素雰囲気下で、室温で、滴下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で、７０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させた。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で洗浄した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１５）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（Ｓ）－Ｎ－［（１Ｚ）－１－（４－ブロモフェニル）－２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エチリデン］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１６ｇ、４５％）を黄色の油として得た。

【０７６８】

工程４

【化３７６】



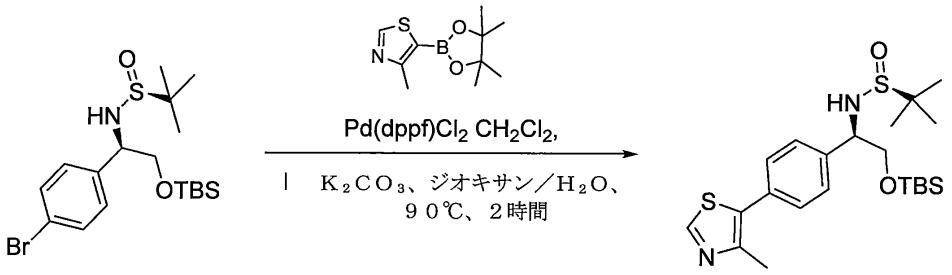
【０７６９】

５００ｍＬの三口丸底フラスコに、（Ｓ）－Ｎ－［（１Ｚ）－１－（４－ブロモフェニル）－２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エチリデン］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１５ｇ、３４．６８ｍｍｏｌ、１当量）およびテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）を室温で添加した。撹拌溶液に、ＢＨ３．ＴＨＦ（５２ｍＬ、５２ｍｍｏｌ、１．５当量）を窒素雰囲気下で、－７０℃で、滴下で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、－７０℃で１時間撹拌した。反応物を室温で、メタノールでクエンチした。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で洗浄した。濾液をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（Ｓ）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）－２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（５．６ｇ、３７％）を黄色の固体として得た。

【０７７０】

工程５

【化３７７】



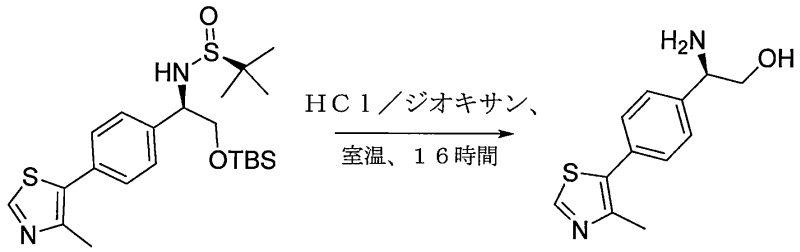
【０７７１】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した１００ｍＬの丸底フラスコに、（Ｓ）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）－２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．６ｇ、５．９８ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジオキサン（３０ｍＬ）、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－チアゾール（２ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、１．４８当量）、炭酸カリウム（２．５ｇ、１８．０９ｍｍｏｌ、３．０２当量）、水（５ｍＬ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＣＨ２Ｃｌ２（４４０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、０．０９当量）を入れた。得られた溶液を９０℃で２時間撹拌した。固体を濾別した。濾液を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：５）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、２．５ｇ（９２％）の（Ｓ）－Ｎ－［（１Ｒ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドをオレンジ色の油として得た。

【０７７２】

工程６

【化３７８】



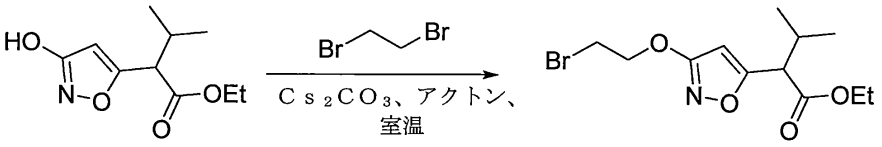
【０７７３】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ジオキサン（１００ｍＬ、４Ｍ）中の（Ｓ）－Ｎ－［（１Ｒ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．６ｇ、５．７４ｍｍｏｌ、１．００当量）および塩化水素を入れた。得られた溶液を、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、１．５ｇ（９６％）の（２Ｒ）－２－アミノ－２－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エタン－１－オール塩酸塩を黄色の油として得た。

【０７７４】

工程７

【化３７９】



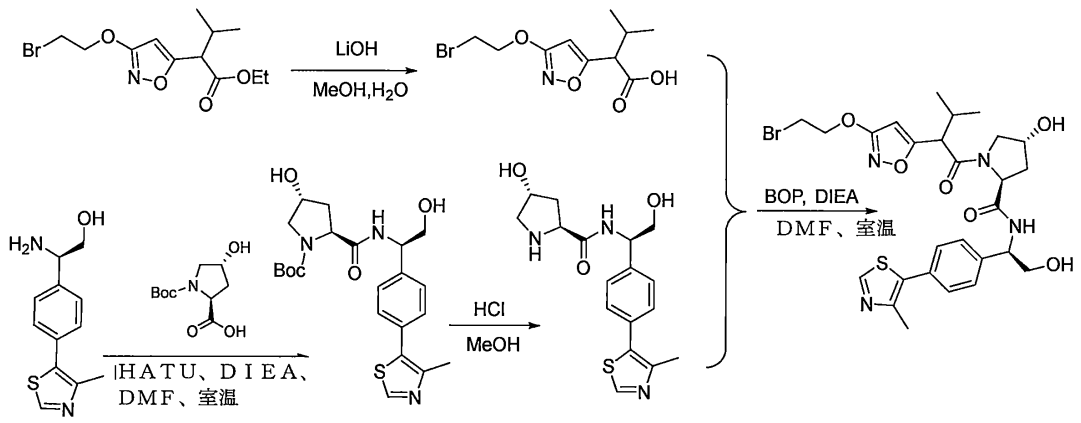
【０７７５】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、アセトン（１００ｍＬ）中のエチル２－（３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエート（１ｇ、４．６９ｍｍｏｌ、１当量）、Ｃｓ２ＣＯ３（４．５ｇ、１３．８１ｍｍｏｌ、３．０当量）、および１，２－ジブロモエタン（２．６０ｇ、１３．８４ｍｍｏｌ）を入れた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、反応物を水（１００ｍＬ）によってクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（３：１０）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、６００ｍｇ（４０％）のエチル２－［３－（２－ブロモエトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノエートを淡い黄色の油として得た。

【０７７６】

他の実施例について記載され、当業者に明らかである手順を使用して、以下のスキームに従って、（２Ｒ）－２－アミノ－２－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エタン－１－オールおよびエチル２－［３－（２－ブロモエトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノエートを、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－ブロモエトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドに変換した。

【化３８０】



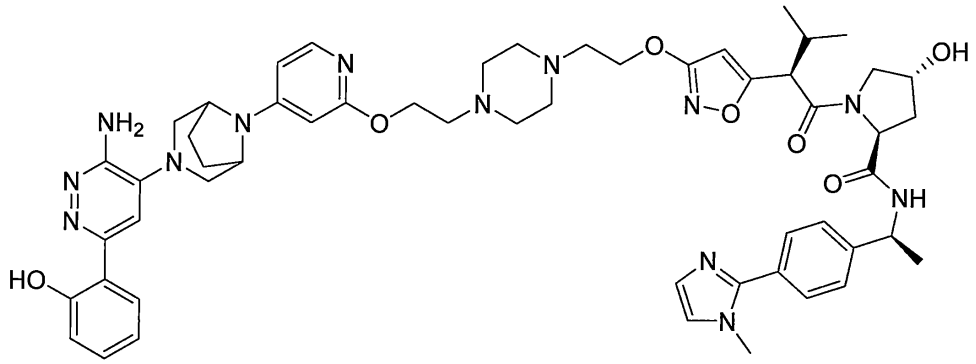
【０７７７】

例えば、例示的な化合物４７に記載されるものと類似の手順を使用して、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－ブロモエトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドを最終化合物に変換した。

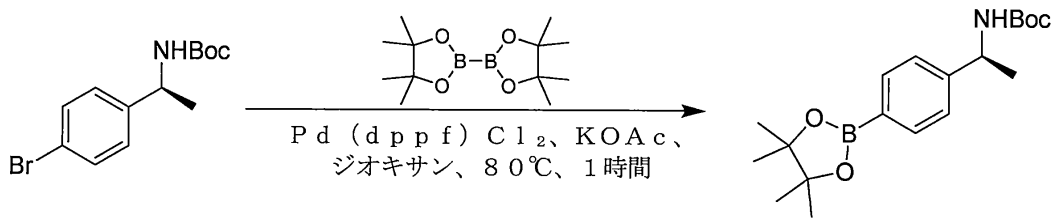
【０７７８】

例示的な化合物１５８を、類似の手順を使用して調製した。

【０７７９】
例示的な化合物１１５の例示的な合成
【化３８１】

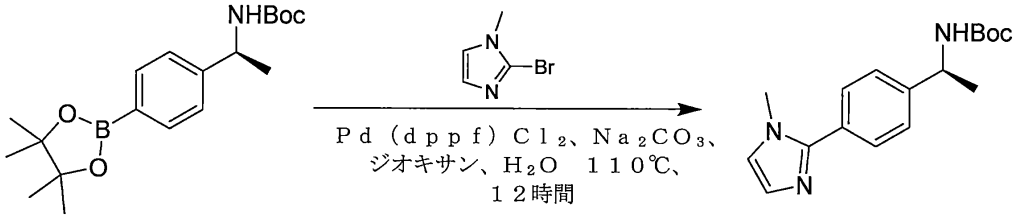


【０７８０】
工程１
【化３８２】



【０７８１】
フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］カルバメート（１．４ｇ、４．６６ｍｍｏｌ、１当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．４２ｇ、５．６０ｍｍｏｌ、１．２当量）、（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物（１７０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、０．０５当量）、酢酸カリウム（９１５ｍｇ、９．３３ｍｍｏｌ、２当量）、およびジオキサン（３０ｍＬ）を充填した。混合物を窒素で１０分間パージし、次いで、８０℃に１時間加熱した。反応混合物を２０℃まで冷却し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を真空中で濃縮した。粗生成物をカラム（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）によって精製した。Ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－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）フェニル］エチル］カルバメート（１．９ｇ、粗製）を、無色の油として得た。
【０７８２】
工程２

【化３８３】



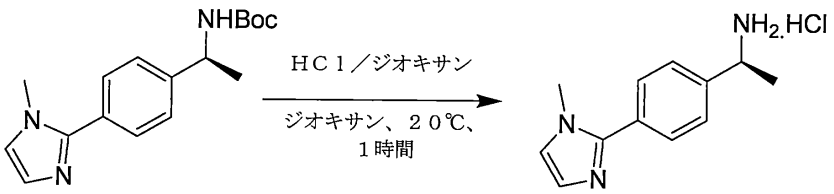
【０７８３】

フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－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）フェニル］エチル］カルバメート（１．９０ｇ、５．４７ｍｍｏｌ、１．１当量）、２－ブロモ－１－メチル－イミダゾール（８００ｍｇ、４．９７ｍｍｏｌ、１当量）、（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物（１８１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．０５当量）、炭酸ナトリウム（１．０５ｇ、９．９４ｍｍｏｌ、２当量）、ジオキサン（１８ｍＬ）、および水（３ｍＬ）を充填した。混合物を窒素で５分間パージし、１１０℃に１２時間加熱した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～３：１）によって精製した。Ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－（１－メチルイミダゾール－２－イル）フェニル］エチル］カルバメート（８５０ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ、収率５６％）を灰色の固体として得た。

【０７８４】

工程３

【化３８４】



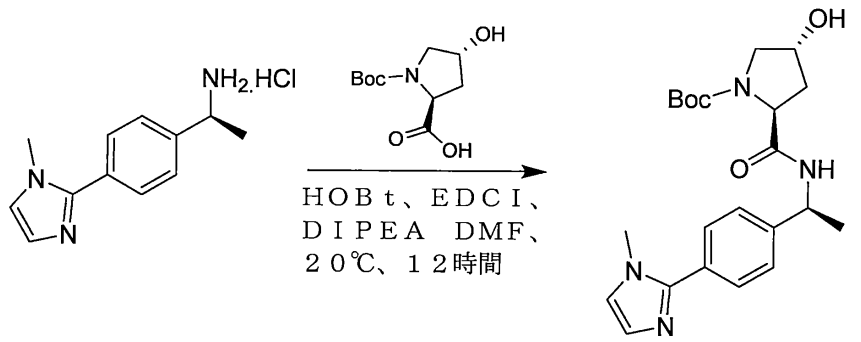
【０７８５】

ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－（１－メチルイミダゾール－２－イル）フェニル］エチル］カルバメート（８５０ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、塩化水素溶液（ジオキサン中４Ｍ、１０ｍＬ、１４．１８当量）を添加した。溶液を２０℃で１時間撹拌した。溶媒を真空中で除去した。（１Ｓ）－１－［４－（１－メチルイミダゾール－２－イル）フェニル］エタンアミン（６７０ｍｇ、粗製、塩酸塩）を灰色の固体として得た。

【０７８６】

工程４

【化３８５】



【０７８７】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（６５１ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（４５６ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ、１．２当量）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（６４８ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。溶液を２０℃で０．５時間撹拌し、次いで、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中の（１Ｓ）－１－［４－（１－メチルイミダゾール－２－イル）フェニル］エタンアミン（６７０ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ、１当量、塩酸塩）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．０９ｇ、８．４６ｍｍｏｌ、１．４７ｍＬ、３当量）の溶液を、溶液に添加し、１１．５時間撹拌した。溶媒を真空中で除去した。粗残渣を半分取逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８ ２５０＊５０ １０ｕｍ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、２０分；６０％分）によって精製した。Ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［（１Ｓ）－１－［４－（１－メチルイミダゾール－２－イル）フェニル］エチル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、収率６８％）を無色の油として得た。

【０７８８】

工程５

【化３８６】



【０７８９】

ジクロロメタン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［（１Ｓ）－１－［４－（１－メチルイミダゾール－２－イル）フェニル］エチル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、塩酸／ジオキサン（ジオキサン中４Ｍ、３ｍＬ、１４．２１当量）を添

加した。次いで、反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（１－メチルイミダゾール－２－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（４００ｍｇ、粗製、塩酸塩）を淡い黄色の固体として得た。

【０７９０】

例えば、例示的な化合物４７に記載される手順を使用して、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（１－メチルイミダゾール－２－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを最終化合物に変換した。

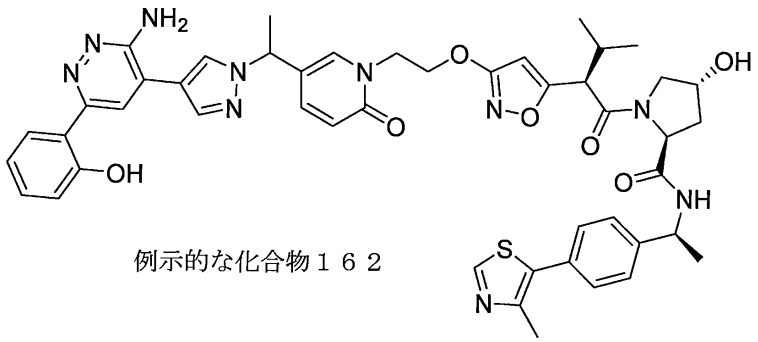
【０７９１】

化合物１５９を、類似の手順を使用して調製した。

【０７９２】

例示的な化合物１６２の例示的な合成

【化３８７】

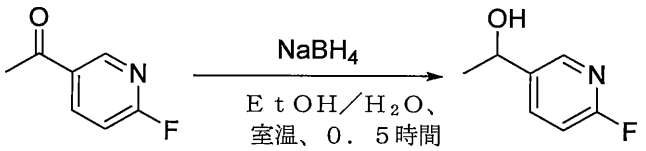


例示的な化合物１６２

【０７９３】

工程１

【化３８８】



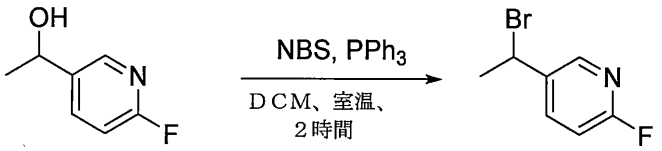
【０７９４】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ＥｔＯＨ（６０ｍＬ）中の１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エタン－１－オン（４．１７ｇ、２９．９７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を入れた。溶液を水／氷浴中で０℃に冷却し、Ｈ２Ｏ（１０ｍＬ）中の水素化ホウ素ナトリウム（２．２７ｇ、６１．６５ｍｍｏｌ、２．０６当量）の溶液を滴下で添加した。得られた溶液を室温で０．５時間撹拌した。反応混合物を水（４００ｍＬ）で慎重にクエンチし、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３．８７ｇ（９１％）の１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エタン－１－オールを淡い黄色の油として得た。

【０７９５】

工程２

【化３８９】



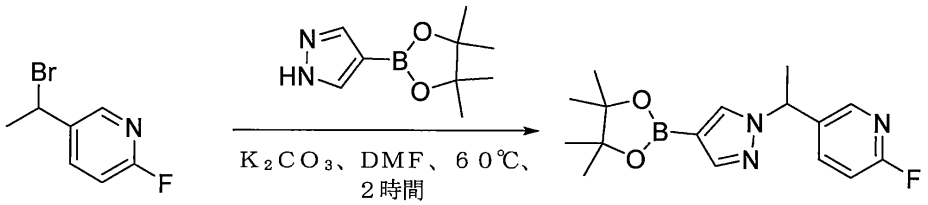
【０７９６】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５００ｍＬの三口丸底フラスコに、ジクロロメタン（２００ｍＬ）中の１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エタン－１－オール（４．０６ｇ、２８．７６ｍｍｏｌ、１当量）を入れた。溶液を水／氷浴中で０℃に冷却し、ＰＰｈ３（１１．２８ｇ、４３．０１ｍｍｏｌ、１．５０当量）およびＮＢＳ（７．６６ｇ、４３．０４ｍｍｏｌ、１．５０当量）を０℃で逐次的に添加した。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。反応混合液を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：９）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、５．８３ｇ（９９％）の５－（１－ブロモエチル）－２－フルオロピリジンを淡い黄色の液体として得た。

【０７９７】

工程３

【化３９０】



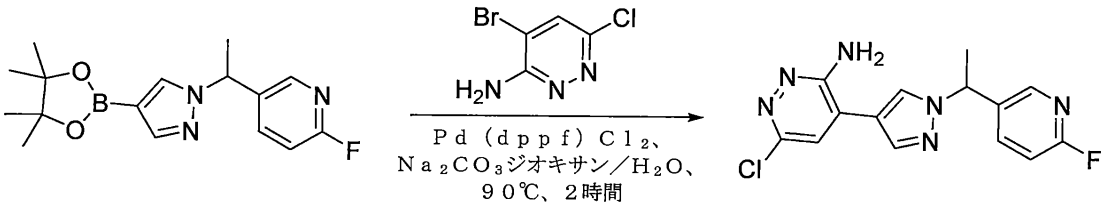
【０７９８】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の５－（１－ブロモエチル）－２－フルオロピリジン（３．０６ｇ、１５．００ｍｍｏｌ、１当量）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３．２０ｇ、１６．４９ｍｍｏｌ、１．１０当量）、およびＫ２ＣＯ３（４．１５ｇ、３０．０３ｍｍｏｌ、２．００当量）の溶液を入れた。得られた混合物を、油浴中で、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（４００ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×４）で抽出し、合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、３．４３ｇ（７２％）の２－フルオロ－５－［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）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル］ピリジンを淡い黄色の固体として得た。

【０７９９】

工程４

【化３９１】



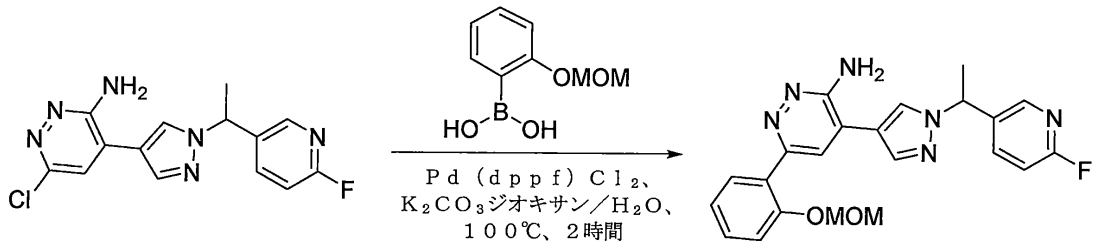
【０８００】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した１００ｍＬの丸底フラスコに、ジオキサン（５０ｍＬ）およびＨ２Ｏ（８ｍＬ）中の２－フルオロ－５－［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）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル］ピリジン（２．５４ｇ、８．０１ｍｍｏｌ、１当量、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（２．００ｇ、９．６０ｍｍｏｌ、１．２０当量）、Ｎａ２ＣＯ３（２．１２ｇ、２０．００ｍｍｏｌ、２．５０当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＣＨ２Ｃｌ２（３２７ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、０．０５当量）を入れた。得られた混合物を、油浴中で９０℃において２時間撹拌した。反応混合物を、室温に冷却し、水（２００ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１．８８ｇ（７４％）の６－クロロ－４－［１－［１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリダジン－３－アミンを茶色の固体として得た。

【０８０１】

工程５

【化３９２】



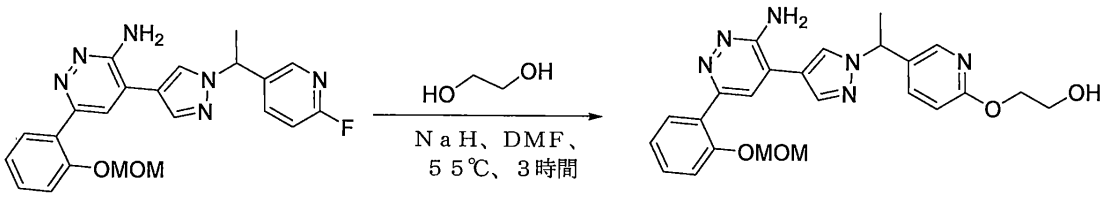
【０８０２】

窒素の不活性雰囲気でパージし、維持した３０ｍＬの密封チューブに、ジオキサン（１８ｍＬ）およびＨ２Ｏ（３ｍＬ）中の６－クロロ－４－［１－［１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリダジン－３－アミン（７６５ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ、１当量）、［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ボロン酸（５２４ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ、１．２０当量）、Ｋ２ＣＯ３（８２９ｍｇ、６．００ｍｍｏｌ、２．５０当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＣＨ２Ｃｌ２（１９６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．１０当量）を入れた。得られた混合物を、油浴中で、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（２０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、８６０ｍｇ（８５％）の４－［１－［１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミンを茶色の固体として得た。

【０８０３】

工程６

【化３９３】



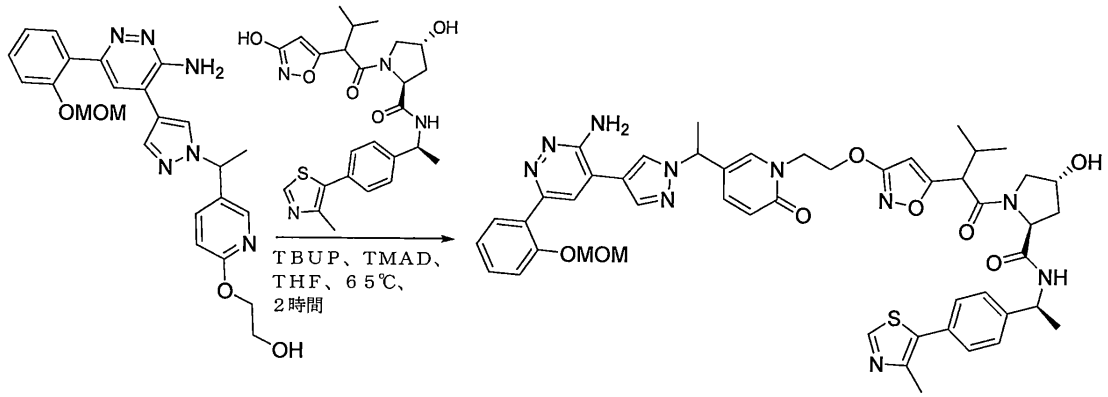
【０８０４】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５０ｍＬの丸底フラスコに、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中のエタン－１，２－ジオール（１．４８ｇ、２３．８４ｍｍｏｌ、１０．０３当量）を入れた。溶液を水／氷浴中で０℃に冷却し、これにＮａＨ（０．７６ｇ、１９．００ｍｍｏｌ、７．９９当量、６０％）を０℃で少しずつ添加した。得られた混合物を室温で１．５時間撹拌し、その後、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－［１－［１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミン（１．００ｇ、２．３８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃で、滴下で添加した。温度を油浴中で、５５℃で維持しながら、反応混合物をさらに３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水（２００ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１５：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３６１ｍｇ（３３％）の２－（［５－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］ピリジン－２－イル］オキシ）エタン－１－オールを淡い黄色の固体として得た。

【０８０５】

工程７

【化３９４】



【０８０６】

窒素不活性雰囲気でパージし、維持した５０ｍＬの丸底フラスコに、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のテトラメチルアゾジカルボキサミド（８６１ｍｇ、５．００ｍｍｏｌ、１０．００当量）およびトリブチルホスフィン（１．０１ｇ、４．９９ｍｍｏｌ、９．９８当量）の溶液を０℃で入れた。混合物に、２－（［５－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）

エチル］ピリジン－２－イル］オキシ）エタン－１－オール（２３１．３ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ、１当量）および（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２４９ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物を添加した。得られた溶液を、０℃で１０分間撹拌し、次いで、油浴中で、５０℃でさらに２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（１５０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）で抽出し、有機層をブライン（１５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０／１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。得られた生成物を、以下の条件で分取ＨＰＬＣによってさらに精製した。カラム、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　Ｃｏｌｕｍｎ、１９×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相、水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ４ＨＣＯ３を含む）およびアセトニトリル、３５％　ＡＣＮ、８分間で最大５３％。これにより、６８ｍｇ（１４％）の（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（５－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドを灰色がかった白色の固体として得た。

【０８０７】

上記の他の実施例に記載されるものと類似の手順を使用して、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（５－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドを最終化合物に変換した。

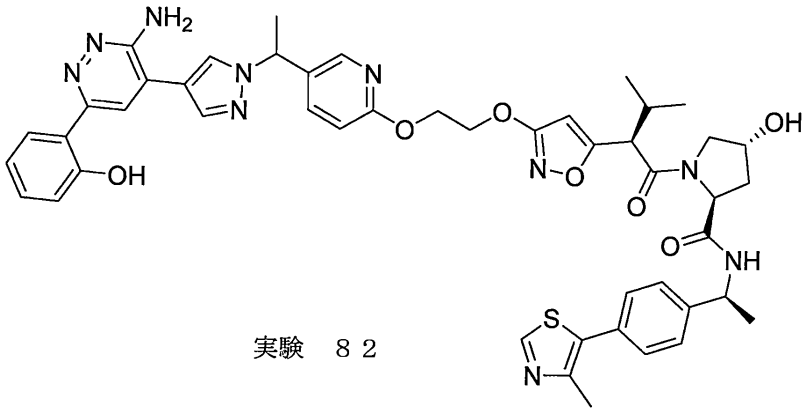
【０８０８】

例示的な化合物１５７を、類似の手順を使用して調製した。

【０８０９】

例示的な化合物８２の例示的な合成

【化３９５】

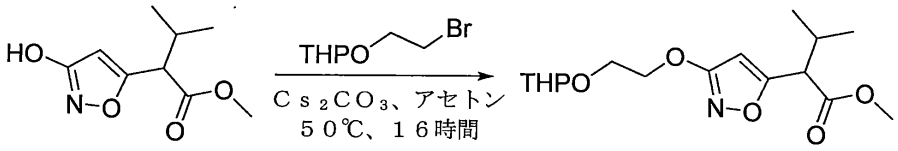


実験　８２

【０８１０】

工程１

【化３９６】



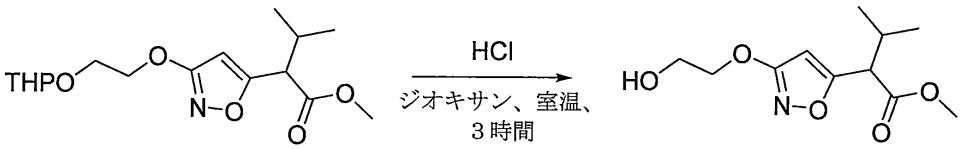
【０８１１】

１００ｍＬの丸底フラスコに、アセトン（２０ｍＬ）中のメチル２－（３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエート（４９８ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ、１当量）、２－（２－ブロモエトキシ）オキサン（６２７．３ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ、１．２０当量）、Ｃｓ２ＣＯ３（１．６３ｇ、５．００ｍｍｏｌ、２．００当量）、およびＮａＩ（３７．５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、０．１０当量）を入れた。得られた混合物を、油浴中で、５０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（１５０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：９）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、５７０ｍｇ（７０％）のメチル３－メチル－２－［３－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］ブタノエートを淡い黄色の油として得た。

【０８１２】

工程２

【化３９７】



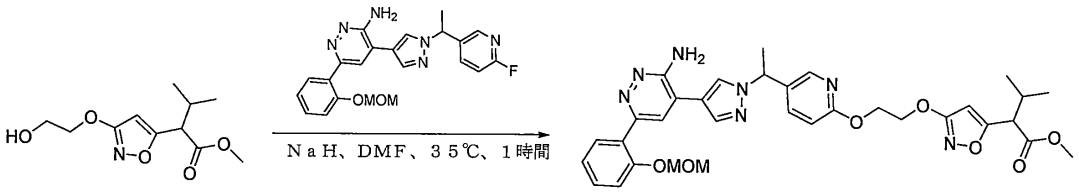
【０８１３】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ジオキサン（６ｍＬ）中のメチル３－メチル－２－［３－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］ブタノエート（５２０ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ、１当量）を入れ、それにＨＣｌ溶液（ジオキサン中４Ｍ、６ｍＬ）を室温で添加した。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。溶液のｐＨ値を飽和ＮａＨＣＯ３で８に調整した。得られた混合物をジクロロメタン（１００ｍＬ×４）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１／１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３３２ｍｇ（８６％）のメチル２－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノエートを淡い黄色の油として得た。

【０８１４】

工程３

【化３９８】



【０８１５】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５０ｍＬの丸底フラスコに、ＤＭＦ（６ｍＬ）中のメチル２－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノエート（３７５ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１．２０当量）を入れた。溶液を水／氷浴中で０℃に冷却し、ＮａＨ（１２８．４ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ、２．５０当量、６０％）を添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－［１－［１－（６－フルオロピリジン－３－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミン（５４０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を０℃で、滴下で添加した。温度を油浴中で、３５℃で維持しながら、得られた混合物をさらに１時間撹拌した。次いで、反応混合物を、飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液（３０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、得られた混合物のｐＨ値を、飽和ＮａＨＣＯ３溶液で約８に調整した。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（３０／１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、５４０ｍｇ（６５％）のメチル２－［３－［２－（［５－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］ピリジン－２－イル］オキシ）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノエートを淡い茶色の固体として得た。

【０８１６】

上記の他の実施例に記載されるものと類似の手順を使用して、メチル２－［３－［２－（［５－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］ピリジン－２－イル］オキシ）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノエートを最終化合物に変換した。

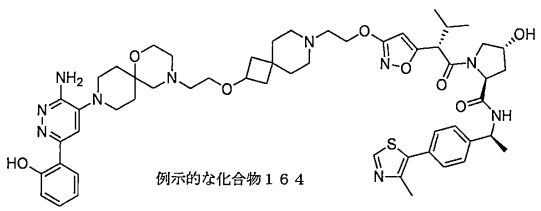
【０８１７】

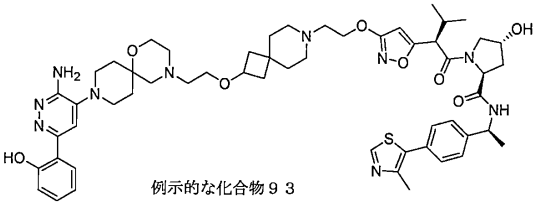
例示的な化合物１６３を、類似の手順を使用して調製した。

【０８１８】

例示的な化合物９３および例示的な化合物１６４の例示的な合成

【化３９９】

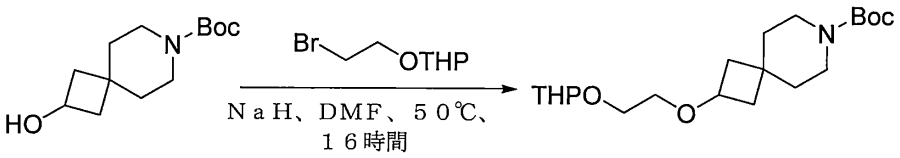

例示的な化合物１６４


例示的な化合物９３

【０８１９】

工程１

【化４００】



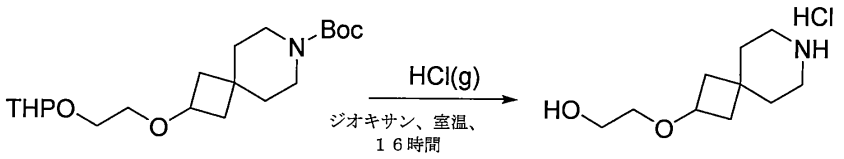
【０８２０】

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の２－ヒドロキシ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（１．８ｇ、７．４６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水素化ナトリウム（油中６０％、３５８ｍｇ、１４．９ｍｍｏｌ、２当量）を０℃で添加した。混合物を１５分間撹拌した。次いで、２－（２－ブロモエトキシ）オキサン（２．３ｇ、１１．００ｍｍｏｌ、１．４７当量）を添加し、混合物を５０℃に温め、１６時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）によってクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（５０ｍＬ×３）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：７）で溶出するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、１．０ｇ（３６％）ｔｅｒｔ－ブチル２－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エトキシ］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレートを無色の油として得た。

【０８２１】

工程２

【化４０１】



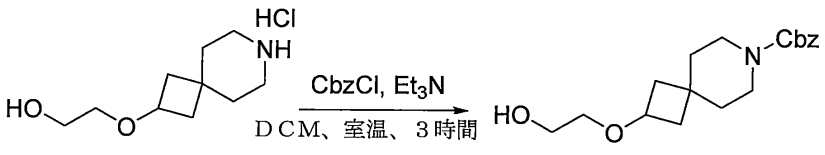
【０８２２】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ジオキサン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［２－（オキサン－２－イルオキシ）エトキシ］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（１．０ｇ、２．７１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を入れ、それに１，４－ジオキサン溶液（４．０Ｍ、１５ｍＬ）中の塩化水素を添加した。得られた溶液を室温で１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。これにより、８００ｍｇ（５３％）の２－［７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イルオキシ］エタン－１－オールを黄色の油として得た。

【０８２３】

工程３

【化４０２】



【０８２４】

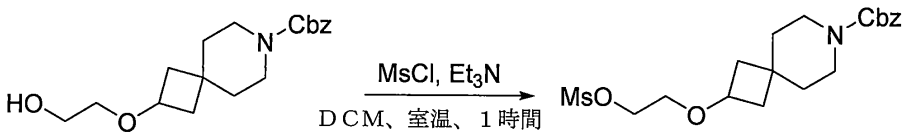
１００ｍＬの丸底フラスコに、ＤＣＭ（３０．０ｍＬ）中の２－［７－アザスピロ［３

．５］ノナン－２－イルオキシ］エタン－１－オール（６００ｍｇ、３．２４ｍｍｏｌ、１当量）、Ｅｔ３Ｎ（９８３ｍｇ、９．７２ｍｍｏｌ、３当量）を入れ、それにＣｂｚＣｌ（６６３ｍｇ、３．８９ｍｍｏｌ、１．２当量）を室温で添加した。得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を５０ｍＬの水で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（ｖ：ｖ＝１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、２１０ｍｇ（２０％）のベンジル２－（２－ヒドロキシエトキシ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレートを黄色の油として得た。

【０８２５】

工程４

【化４０３】



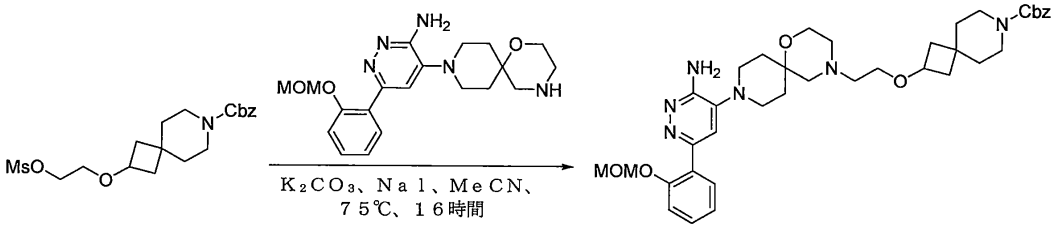
【０８２６】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した５０ｍＬの丸底フラスコに、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のベンジル２－（２－ヒドロキシエトキシ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、１当量）、Ｅｔ３Ｎ（３８０ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ、３当量）を入れ、それにＭｓＣｌ（２８７ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ、２．００当量）を０℃で添加した。得られた混合物を水／氷浴中で、０℃において１時間撹拌した。反応混合物を、水（３０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、ジクロロメタン（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。これにより、４２０ｍｇ（８５％）のベンジル２－［２－（メタンスルホニルオキシ）エトキシ］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレートを黄色の油として得た。

【０８２７】

工程５

【化４０４】



【０８２８】

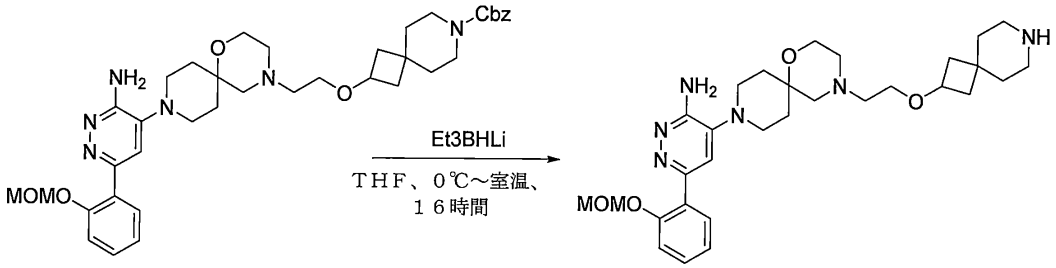
１００ｍＬの丸底フラスコに、ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中のベンジル２－［２－（メタンスルホニルオキシ）エトキシ］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１当量）、６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－［１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル］ピリダジン－３－アミン（２９１ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１当量）、Ｋ２ＣＯ３（３１３ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ、３当量）、ＮａＩ（１１３ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を入れた。得られた混合物を、油浴中で、７５℃で１６時間撹拌した。固形分を濾過

し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（ｖ：ｖ＝１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１３０ｍｇ（２５％）のベンジル２－［２－（９－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）エトキシ］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレートを黄色の油として得た。

【０８２９】

工程６

【化４０５】



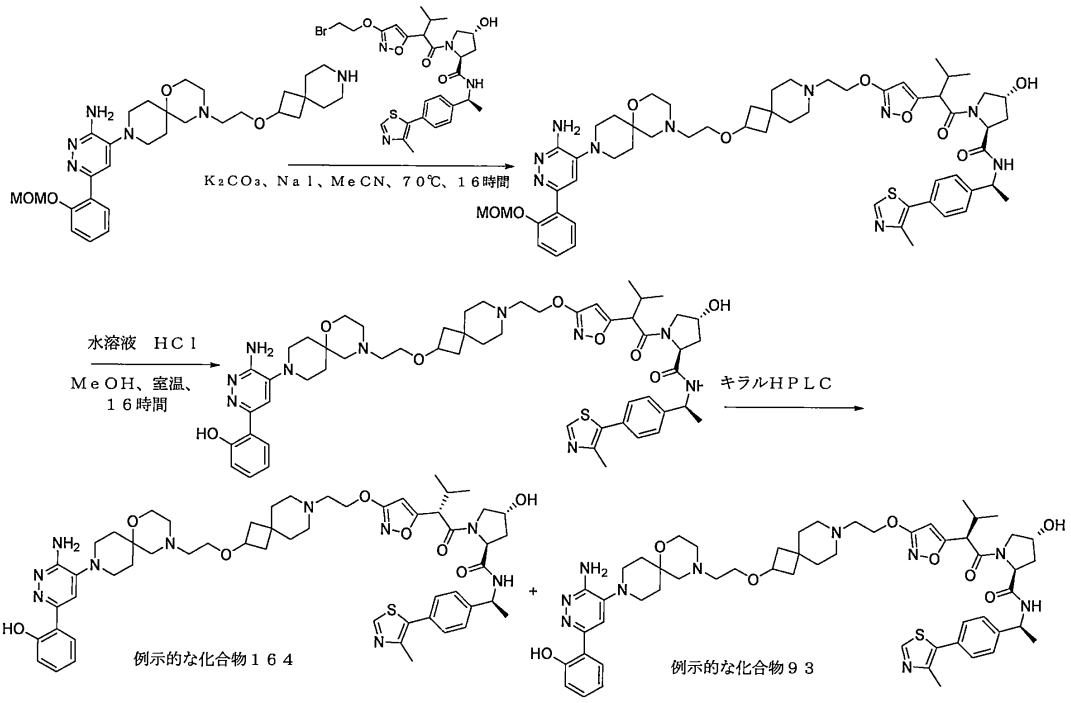
【０８３０】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のベンジル２－［２－（９－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）エトキシ］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（２３０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を入れ、それに水素化トリエチルホウ素リチウム（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１．６５ｍｍｏｌ、５．０当量）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで、水（５０ｍＬ）によってクエンチし、ジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、１４０ｍｇ（７６％）の４－［４－（２－［７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イルオキシ］エチル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミンを黄色の油として得た。

【０８３１】

上記の他の実施例について記載される手順を使用して、以下のスキームに従って、４－［４－（２－［７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イルオキシ］エチル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミンを最終化合物に変換した。

【化４０６】



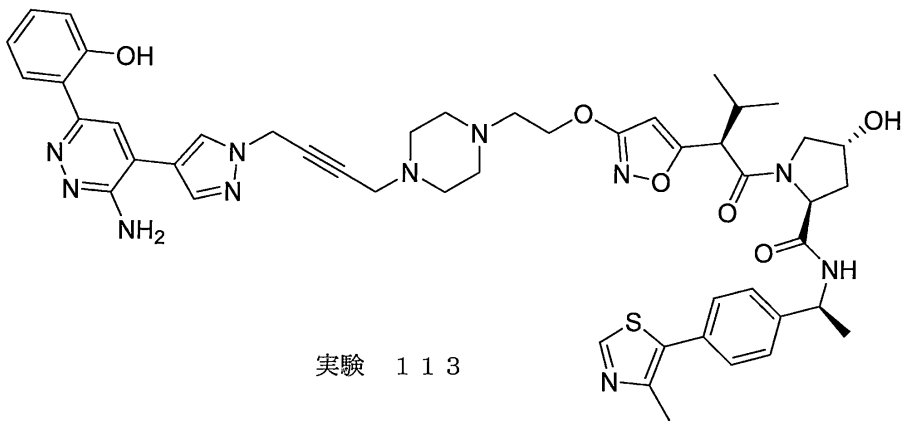
【０８３２】

例示的な化合物１６４を、類似の手順を使用して調製した。

【０８３３】

例示的な化合物１１３の例示的な合成

【化４０７】

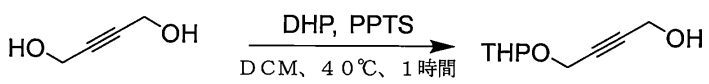


実験　１１３

【０８３４】

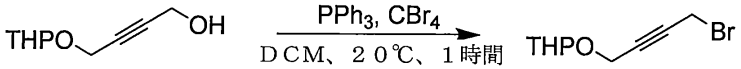
工程１

【化４０８】



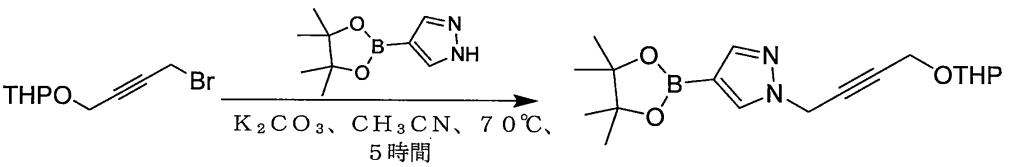
【０８３５】
ジクロロメタン（２００ｍＬ）中のブター２－イン－１，４－ジオール（１０ｇ、１１６．１６ｍｍｏｌ、１当量）、２，３－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（９．７７ｇ、１１６．１６ｍｍｏｌ、１０．６ｍＬ、１当量）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（２．９２ｇ、１１．６２ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。反応混合物を４０℃で１時間撹拌した。水（２００ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物をジクロロメタン（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～１：１）によって精製した。４－テトラヒドロピラン－２－イルオキシブター２－イン－１－オール（１０．２ｇ、５９．９３ｍｍｏｌ、収率５１％）を淡い黄色の油として得た。

【０８３６】
工程２
【化４０９】



【０８３７】
ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の４－テトラヒドロピラン－２－イルオキシブター２－イン－１－オール（５ｇ、２９．３８ｍｍｏｌ、１当量）、トリフェニルホスフィン（７．７０ｇ、２９．３８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、四臭化炭素（１０．７２ｇ、３２．３１ｍｍｏｌ、１．１当量）を０℃で添加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１００：１）によって精製した。２－（４－ブロモブター２－イノキシ）テトラヒドロピラン（４ｇ、１７．１６ｍｍｏｌ、収率５８％）を淡い黄色の油として得た。

【０８３８】
工程３
【化４１０】



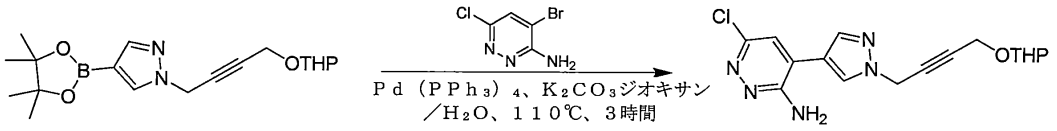
【０８３９】
アセトニトリル（３０ｍＬ）中の４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３ｇ、１５．４６ｍｍｏｌ、１当量）、２－（４－ブロモブター２－イノキシ）テトラヒドロピラン（３．９６ｇ、１７．０１ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、炭酸カリウム（２．５６ｇ、１８．５５ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。反応混合物を７０℃で１２時間撹拌した。水（１００ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２００：１～３：１）によって精製した。１－（４－テトラヒドロピラン－２－イルオキシブター２－イニル）－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）ピラゾール（４．５ｇ、１３．００ｍｍｏｌ、収率８４％）を淡い黄色の油として得た。

【０８４０】

工程４

【化４１１】



【０８４１】

ジオキサン（６０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）中の１－（４－テトラヒドロピラン－２－イルオキシブタ－２－イニル）－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）ピラゾール（２ｇ、５．７８ｍｍｏｌ、１当量）、４－ブロモ－６－クロロ－ピリダジン－３－アミン（１．２０ｇ、５．７８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、炭酸ナトリウム（１．５３ｇ、１４．４４ｍｍｏｌ、２．５当量）および（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物（４２２ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素下で添加した。反応混合物を１１０℃で３時間撹拌した。水（２００ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１：０～５０：１）によって精製した。６－クロロ－４－［１－（４－テトラヒドロピラン－２－イルオキシブタ－２－イニル）ピラゾール－４－イル］ピリダジン－３－アミン（１．３ｇ、３．４０ｍｍｏｌ、収率５８％）を黄色の固体として得た。

【０８４２】

工程５

【化４１２】



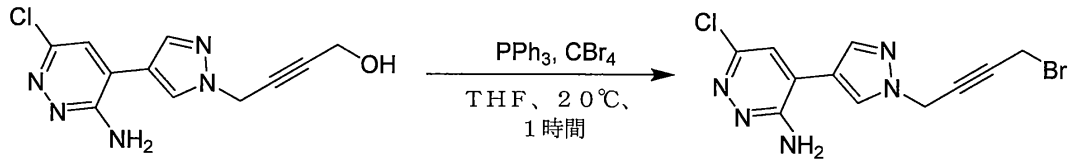
【０８４３】

メタノール（１５ｍＬ）中の６－クロロ－４－［１－（４－テトラヒドロピラン－２－イルオキシブタ－２－イニル）ピラゾール－４－イル］ピリダジン－３－アミン（１．６ｇ、４．６０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、塩酸溶液（メタノール中４Ｍ、１５ｍＬ、１３．０４当量）を添加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム（５０ｍＬ）を混合物に添加してｐＨを約６に調整し、その後、得られた混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。４－［４－（３－アミノ－６－クロロ－ピリダジン－４－イル）ピラゾール－１－イル］ブタ－２－イン－１－オール（１．０ｇ、３．７９ｍｍｏｌ、収率８２％）を淡い黄色の固体として得た。

【０８４４】

工程６

【化４１３】



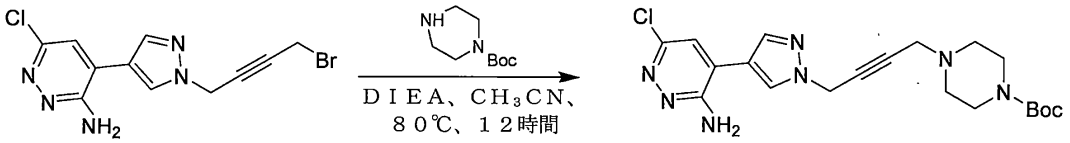
【０８４５】

テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の４－［４－（３－アミノ－６－クロロ－ピリダジン－４－イル）ピラゾール－１－イル］ブタ－２－イン－１－オール（１．０ｇ、３．７９ｍｍｏｌ、１当量）、トリフェニルホスフィン（１．１９ｇ、４．５５ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、四臭化炭素（１．５１ｇ、４．５５ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１：０～５０：１）によって精製した。４－［１－（４－ブロモブタ－２－イニル）ピラゾール－４－イル］－６－クロロ－ピリダジン－３－アミン（１．０ｇ、１．８７ｍｍｏｌ、収率４９％）を淡い黄色の固体として得た。

【０８４６】

工程７

【化４１４】



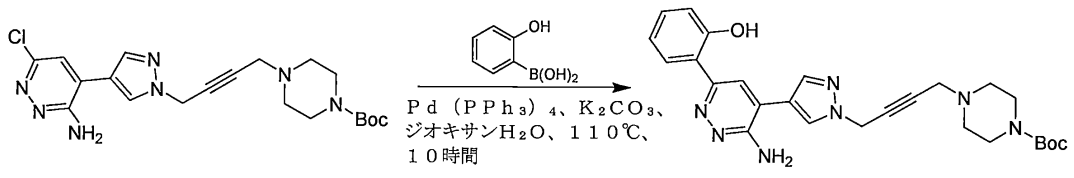
【０８４７】

アセトニトリル（１０ｍＬ）中の４－［１－（４－ブロモブタ－２－イニル）ピラゾール－４－イル］－６－クロロ－ピリダジン－３－アミン（１ｇ、１．８７ｍｍｏｌ、１当量）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（６９６ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７２４ｍｇ、５．６０ｍｍｏｌ、１．０ｍＬ、３当量）を添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。水（３０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１：０～２０：１）によって精製した。Ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［４－（３－アミノ－６－クロロ－ピリダジン－４－イル）ピラゾール－１－イル］ブタ－２－イニル］ピペラジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、収率７１％）を茶色の固体として得た。

【０８４８】

工程８

【化４１５】



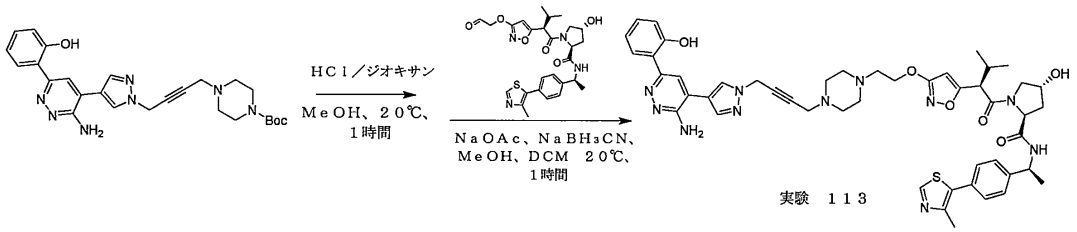
【０８４９】

ジオキサン（１０ｍＬ）および水（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［４－（３－アミノ－６－クロロ－ピリダジン－４－イル）ピラゾール－１－イル］ブタ－２－イニル］ピペラジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、１当量）、（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（１９２ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、炭酸カリウム（４００ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ、２．５当量）およびテトラキス［トリフェニルホスフィン］パラジウム（０）（１３４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素下で添加した。反応混合物を１１０℃で１０時間撹拌した。水（１００ｍＬ）を混合物に加え、得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製した。Ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］ピラゾール－１－イル］ブタ－２－イニル］ピペラジン－１－カルボキシレート（３４０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、収率５６％）を淡い黄色の固体として得た。

【０８５０】

上記の他の実施例について記載される手順を使用して、以下のスキームに従って、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］ピラゾール－１－イル］ブタ－２－イニル］ピペラジン－１－カルボキシレートを最終化合物に変換した。

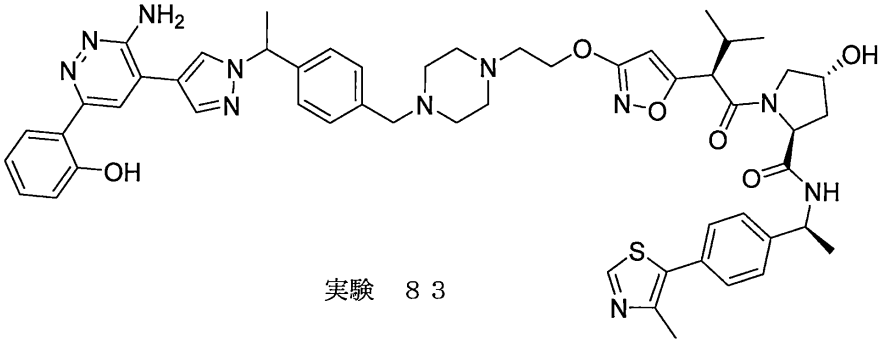
【化４１６】



【０８５１】

例示的な化合物８３の例示的な合成

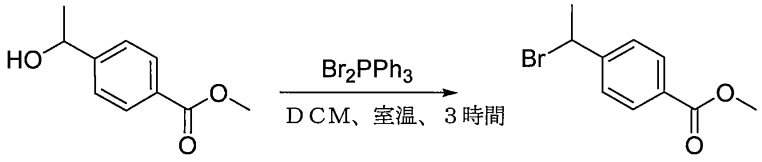
【化４１７】



【０８５２】

工程１

【化４１８】



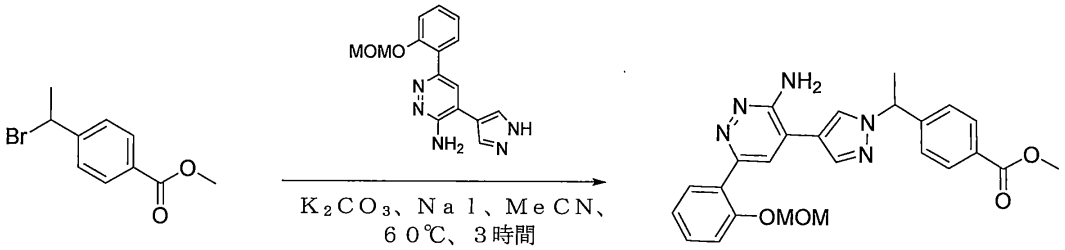
【０８５３】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のメチル４－（１－ヒドロキシエチル）ベンゾエート（２．５ｇ、１３．８７ｍｍｏｌ、１当量）、トリフェニルホスフィンジブロミド（５．９ｇ、１３．８７ｍｍｏｌ、１当量）を入れた。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（ｖ：ｖ＝１：１２）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、２．３ｇ（６８％）のメチル４－（１－ブロモエチル）ベンゾエートを無色の油として得た。

【０８５４】

工程２

【化４１９】



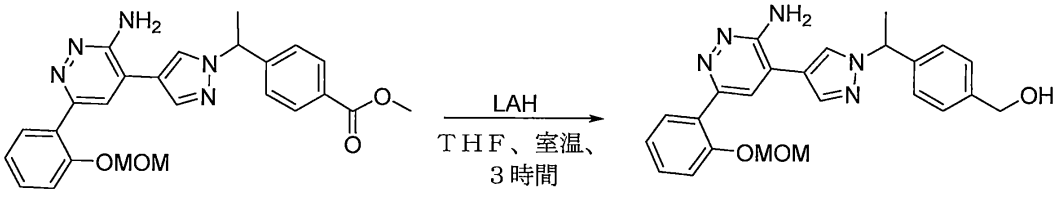
【０８５５】

３０ｍＬのバイアルに、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中のメチル４－（１－ブロモエチル）ベンゾエート（１．２ｇ、４．９４ｍｍｏｌ、１当量）、６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－アミン（１．２ｇ、３．９５ｍｍｏｌ、０．８０当量）、Ｋ２ＣＯ３（２．０ｇ、１４．８１ｍｍｏｌ、３．００当量）、ＮａＩ（７３９．９ｍｇ、４．９４ｍｍｏｌ、１．００当量）を入れた。得られた混合物を、油浴中で、６０℃で３時間撹拌した。次いで、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ×２）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（ｖ：ｖ＝１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、６００ｍｇ（２６％）のメチル４－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］ベンゾエートを黄色の油として得た。

【０８５６】

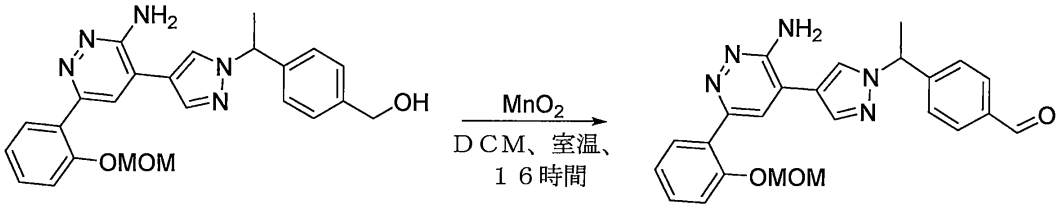
工程３

【化４２０】



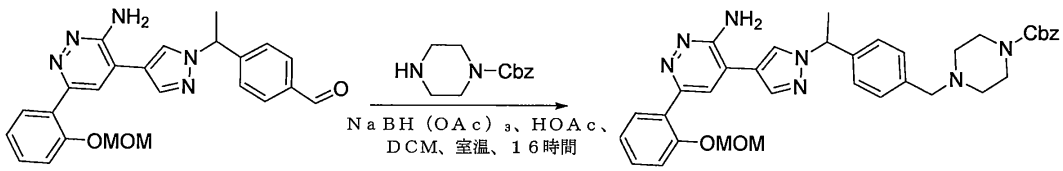
【０８５７】
１００ｍＬの丸底フラスコに、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のメチル４－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］ベンゾエート（６００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を入れ、それにＬｉＡｌＨ４（４９５．６ｍｇ、１３．０６ｍｍｏｌ、１０．００当量）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。次いで、反応物を、Ｎａ２ＳＯ４．１０Ｈ２Ｏ（４．８ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）を添加することによってクエンチした。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物中の固形分を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（ｖ：ｖ＝１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３１０ｍｇ（５５％）の［４－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］フェニル］メタノールを黄色の油として得た。

【０８５８】
工程４
【化４２１】



【０８５９】
１００ｍＬの丸底フラスコに、ＤＣＭ（１０．０ｍＬ、１１７ｍｍｏｌ、２１８当量）中の［４－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］フェニル］メタノール（３１０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を入れ、それに二酸化マンガン（１．２ｇ、１４．３７ｍｍｏｌ、２０当量）を室温で添加した。得られた混合物を、室温で１６時間撹拌した。固形分を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。これにより、２８６ｍｇ（９３％）の４－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］ベンズアルデヒドを黄色の固体として得た。

【０８６０】
工程５
【化４２２】



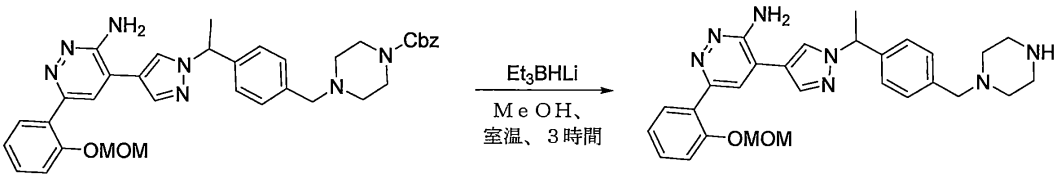
【０８６１】
１００ｍＬの丸底フラスコに、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の４－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］ベンズアルデヒド（３００．０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ、１当量）、ベンジルピペラジン－１－カルボキシレート（１８５ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、１．

２当量）、ＨＯＡｃ（０．１ｍＬ、１．７５ｍｍｏｌ、２．５０当量）を入れた。得られた混合物を０．５時間撹拌し、次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）３（４４４．１ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を室温でさらに１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を水（２０ｍＬ）によってクエンチし、ジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ×２）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（ｖ：ｖ＝１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、２６０ｍｇ（５９％）のベンジル４－（［４－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］フェニル］メチル）ピペラジン－１－カルボキシレートを黄色の油として得た。

【０８６２】

工程６

【化４２３】



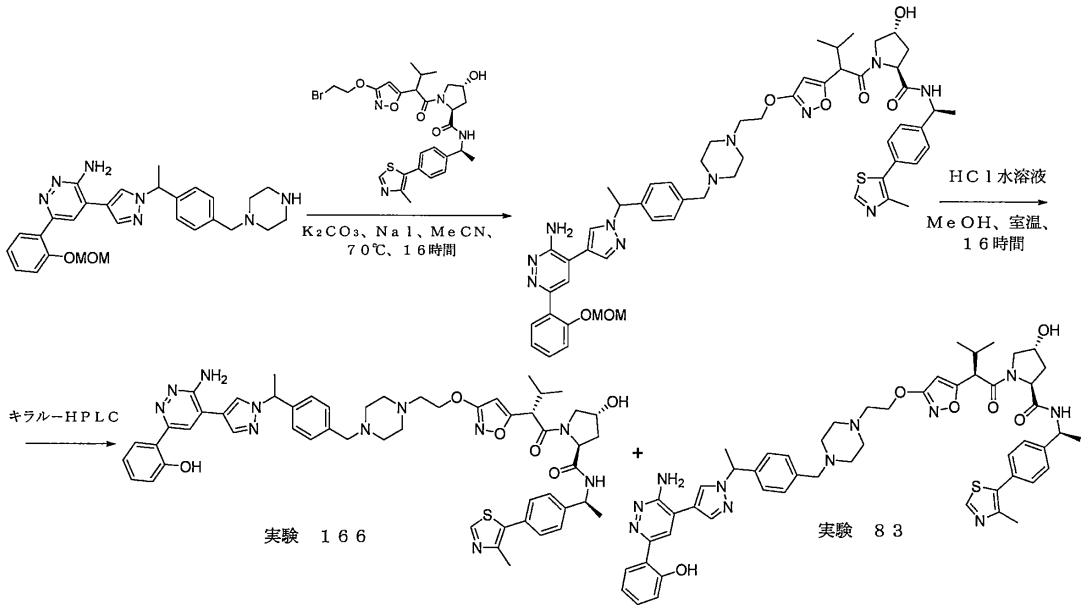
【０８６３】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した１００ｍＬの丸底フラスコに、ＴＨＦ（８ｍＬ）中のベンジル４－（［４－［１－（４－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］フェニル］メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２６０．０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を入れ、それに水素化トリエチルホウ素リチウム（２．１ｍＬ、２．０５ｍｍｏｌ、５．００当量）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を水（３０ｍＬ）によってクエンチし、ジクロロメタン（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。これにより、２００ｍｇ（９８％）の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－［１－（１－［４－［（ピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリダジン－３－アミンを黄色の油として得た。

【０８６４】

他の実施例について上に記載される手順を使用して、以下のスキームに従って、６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－［１－（１－［４－［（ピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ピリダジン－３－アミンを表題化合物に変換した。

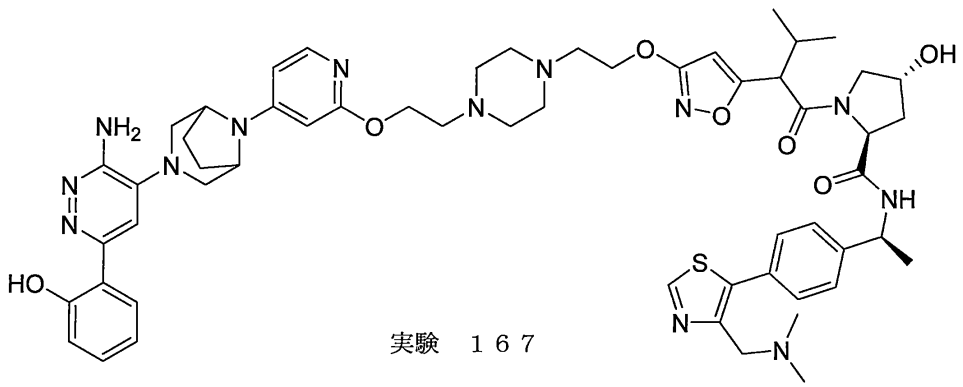
【化４２４】



【０８６５】

例示的な化合物１６７の例示的な合成

【化４２５】

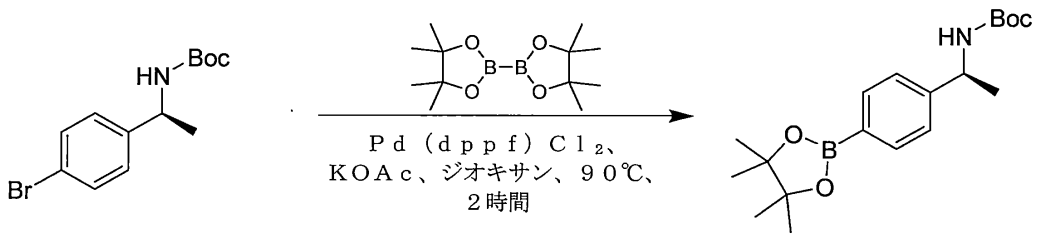


実験　１６７

【０８６６】

工程１

【化４２６】



【０８６７】

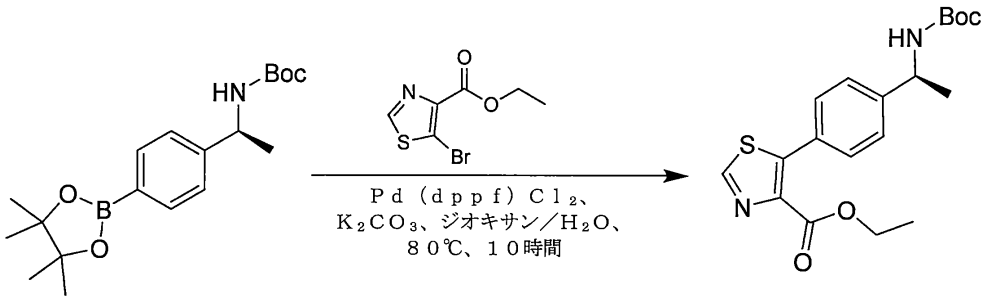
ジオキサン（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］カルバメート（５ｇ、１６．７ｍｍｏｌ、１当量）および４，４，５，

５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５．０８ｇ、２０．０ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９７５ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、０．０８当量）および酢酸カリウム（３．２７ｇ、３３．３１ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１０：１）により精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－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）フェニル］エチル］カルバメート（８．２ｇ、１６．４４ｍｍｏｌ、収率９９％）を黄色の油として得た。

【０８６８】

工程２

【化４２７】



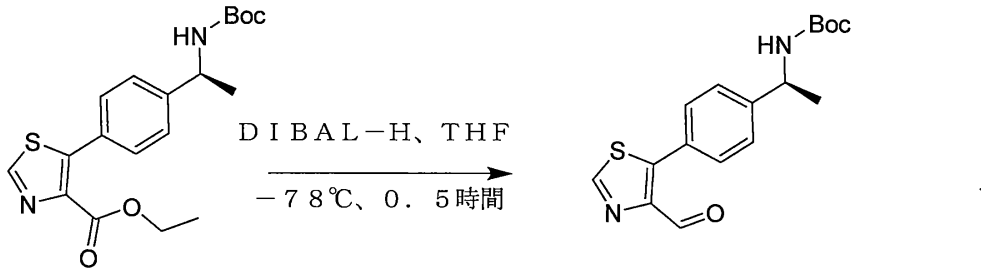
【０８６９】

ジオキサン（１３０ｍＬ）および水（２２ｍＬ）の混合物中のエチル５－ブロモチアゾール－４－カルボキシレート（３．４９ｇ、１４．７７ｍｍｏｌ、０．９当量）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－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）フェニル］エチル］カルバメート（５．７０ｇ、１６．４１ｍｍｏｌ、１当量）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１２０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．０１当量）、炭酸カリウム（４．５４ｇ、３２．８３ｍｍｏｌ、２当量）の混合物を、脱気し、窒素で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で、８０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水（５０ｍＬ）を添加し、次いで、酢酸エチル（６０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層を、塩化ナトリウムの飽和水溶液（５０ｍＬ）で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１：１）により精製した。化合物エチル５－［４－［（１Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エチル］フェニル］チアゾール－４－カルボキシレート（５．０７ｇ、１３．４８ｍｍｏｌ、収率８２％）を黄色の固体として得た。

【０８７０】

工程３

【化４２８】



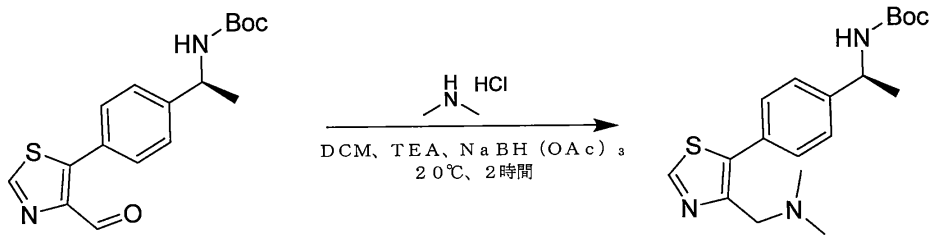
【０８７１】

テトラヒドロフラン（６０ｍＬ）中のエチル５－［４－［（１Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エチル］フェニル］チアゾール－４－カルボキシレート（４ｇ、１０．６３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、窒素雰囲気下で－７８℃に冷却した。次いで、水素化ジイソブチルアルミニウムＴＨＦ溶液（１Ｍ、１１．６９ｍＬ、１．１当量）を－７８℃で、滴下で添加した。反応混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。メタノール（２ｍＬ）を添加して反応物にクエンチし、続いて水（５０ｍＬ）を添加した。混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０～５０％酢酸エチル）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－ホルミルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバメート（３．２ｇ、９．６３ｍｍｏｌ、収率９１％）を白色の固体として得た。

【０８７２】

工程４

【化４２９】



【０８７３】

ジクロロメタン（３０ｍＬ）中のジメチルアミン塩酸塩（３６８ｍｇ、４．５１ｍｍｏｌ、０．４１ｍＬ、３当量）の溶液に、トリエチルアミン（６０９ｍｇ、６．０２ｍｍｏｌ、０．８４ｍＬ、４当量）、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－ホルミルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバメート（５００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液、およびトリアセトキシホウ素水素化ナトリウム（１．２８ｇ、６．０２ｍｍｏｌ、４当量）を添加し、混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、水（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、ジクロロメタン（４０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～０：１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－［（ジメチルアミノ）メチル］チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメート（３６４ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、収率６７％）を黄色の油として得た。

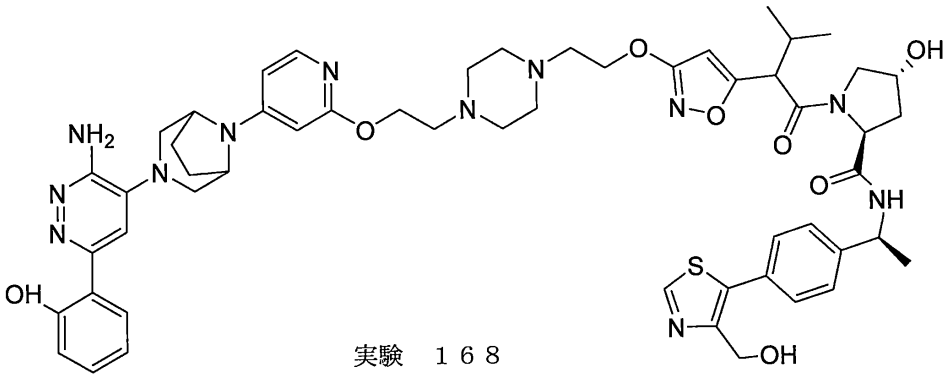
【０８７４】

例示的な化合物７６について記載される手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－［（ジメチルアミノ）メチル］チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメートを最終生成物に変換した。

【０８７５】

例示的な化合物１６８の例示的な合成

【化４３０】

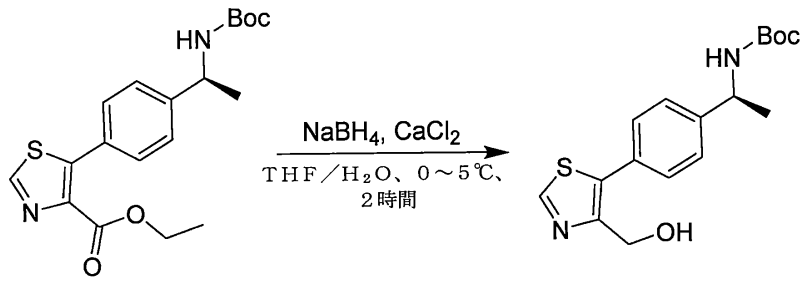


実験　１６８

【０８７６】

工程１

【化４３１】



【０８７７】

水（４０ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のエチル５－［４－［（１Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エチル］フェニル］チアゾール－４－カルボキシレート（９００ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ、１当量）および塩化カルシウム（７９６ｍｇ、７．１７ｍｍｏｌ、３当量）の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム（１８１ｍｇ、４．７８ｍｍｏｌ、２当量）を窒素下で、０℃で添加した。混合物を５℃に温め、２時間撹拌した。塩酸（５Ｍ、４．５０ｍＬ）およびアセトン（４．９５ｍＬ）を０℃で添加し、反応混合物を５℃でさらに０．５時間撹拌した。５Ｍ水酸化ナトリウムを用いてｐＨを５に調整した。水層を、酢酸エチル（２０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。残渣を半分取逆相ＨＰＬＣ（基本条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊５０　１０ｕｍ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１１．５分）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－（ヒドロキシメチル）チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメート（４００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、収率５０％）を白色の固体として得た。

【０８７８】

例示的な化合物７６について記載される手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１

Ｓ）－１－［４－［４－（ヒドロキシメチル）チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメートを最終生成物に変換した。

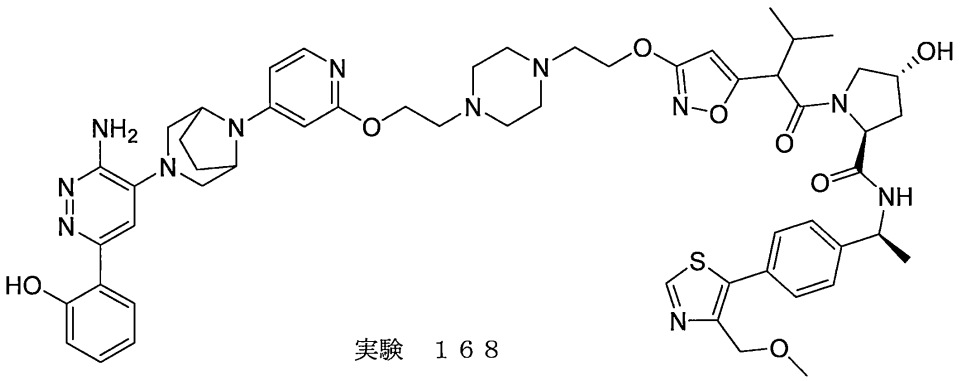
【０８７９】

例示的な化合物２１１および２１９も、上に記載されるものと類似の手順を使用して調製する。

【０８８０】

例示的な化合物１６９の例示的な合成

【化４３２】



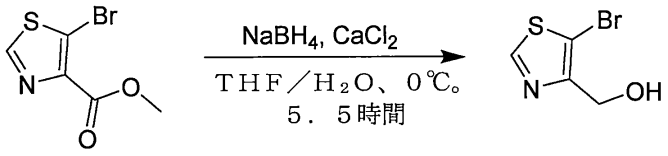
実験　１６８

１６８

【０８８１】

工程１

【化４３３】



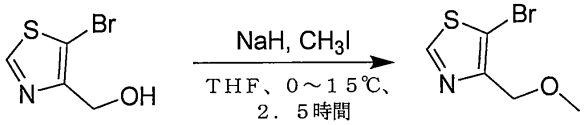
【０８８２】

例示的な化合物１６８について記載される手順を使用して調製した。

【０８８３】

工程２

【化４３４】



【０８８４】

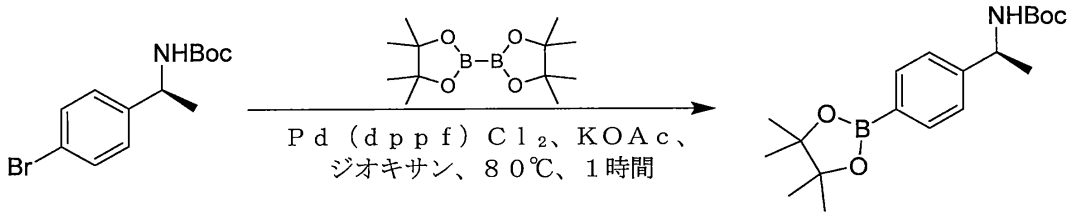
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の（５－ブロモチアゾール－４－イル）メタノール（９８０ｍｇ、５．０５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水素化ナトリウム（４０４ｍｇ、１０．１０ｍｍｏｌ、２当量）を窒素下で、０℃で添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで、ヨードメタン（３．５８ｇ、２５．２５ｍｍｏｌ、１．５７ｍＬ、５当量）を０℃で添加した。混合物を窒素下で、１５℃において２時間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、塩

化アンモニウムの飽和水溶液によってゆっくりクエンチし、次いで、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１０／１）によって精製し、５－ブロモ－４－（メトキシメチル）チアゾール（９１０ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、収率８６％）を黄色の固体として得た。

【０８８５】

工程３

【化４３５】



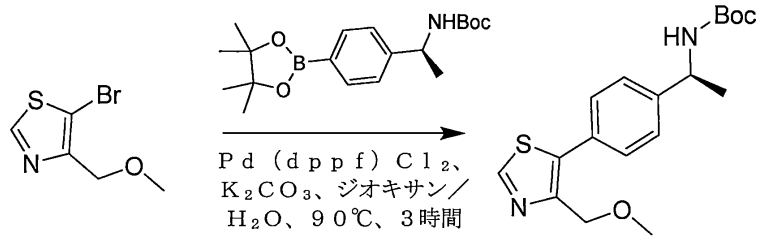
【０８８６】

フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］カルバメート（１．４ｇ、４．６６ｍｍｏｌ、１当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．４２ｇ、５．６０ｍｍｏｌ、１．２当量）、（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物（１７０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、０．０５当量）、酢酸カリウム（９１５ｍｇ、９．３３ｍｍｏｌ、２当量）、およびジオキサン（３０ｍＬ）を充填した。混合物を窒素で１０分間パージし、次いで、８０℃に１時間加熱した。反応混合物を２０℃まで冷却し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）によって精製した。Ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－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）フェニル］エチル］カルバメート（１．９ｇ、粗製）を無色の油として得た。

【０８８７】

工程４

【化４３６】



【０８８８】

ジオキサン（３０ｍＬ）および水（５ｍＬ）中の５－ブロモ－４－（メトキシメチル）チアゾール（９００ｍｇ、４．３３ｍｍｏｌ、１当量）およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－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）フェニル］エチル］カルバメート（２．２５ｇ、６．４９ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物に、炭酸カリウム（１．２０ｇ、８．６５ｍｍｏｌ、２当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３１６ｍ

ｇ、０．４３ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素下で、１５℃で一度に添加した。混合物を９０℃で３時間撹拌した。混合物を１５℃に冷却し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－（メトキシメチル）チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメート（１．８７ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。

【０８８９】

例示的な化合物７６について記載される手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－（メトキシメチル）チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメートｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－（ヒドロキシメチル）チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメートを最終生成物に変換した。

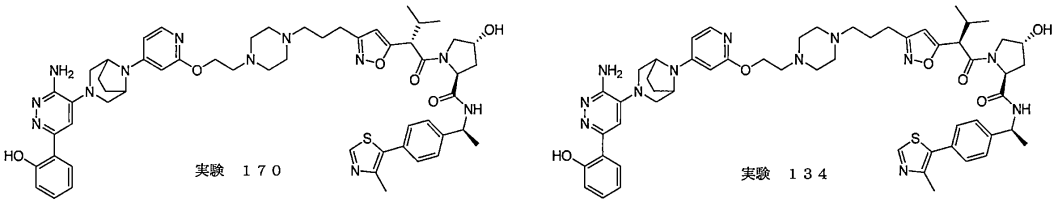
【０８９０】

例示的な化合物１８４および１８５も、上に記載されるものと類似の手順を使用して調製した。

【０８９１】

例示的な化合物１７０および１３４の例示的な合成

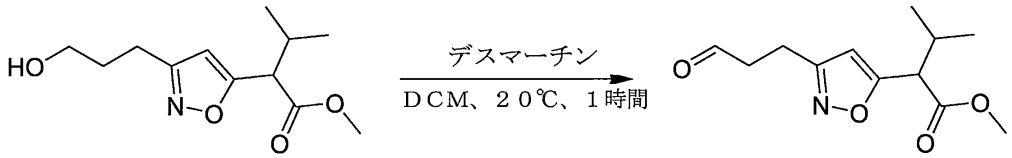
【化４３７】



【０８９２】

工程１

【化４３８】



【０８９３】

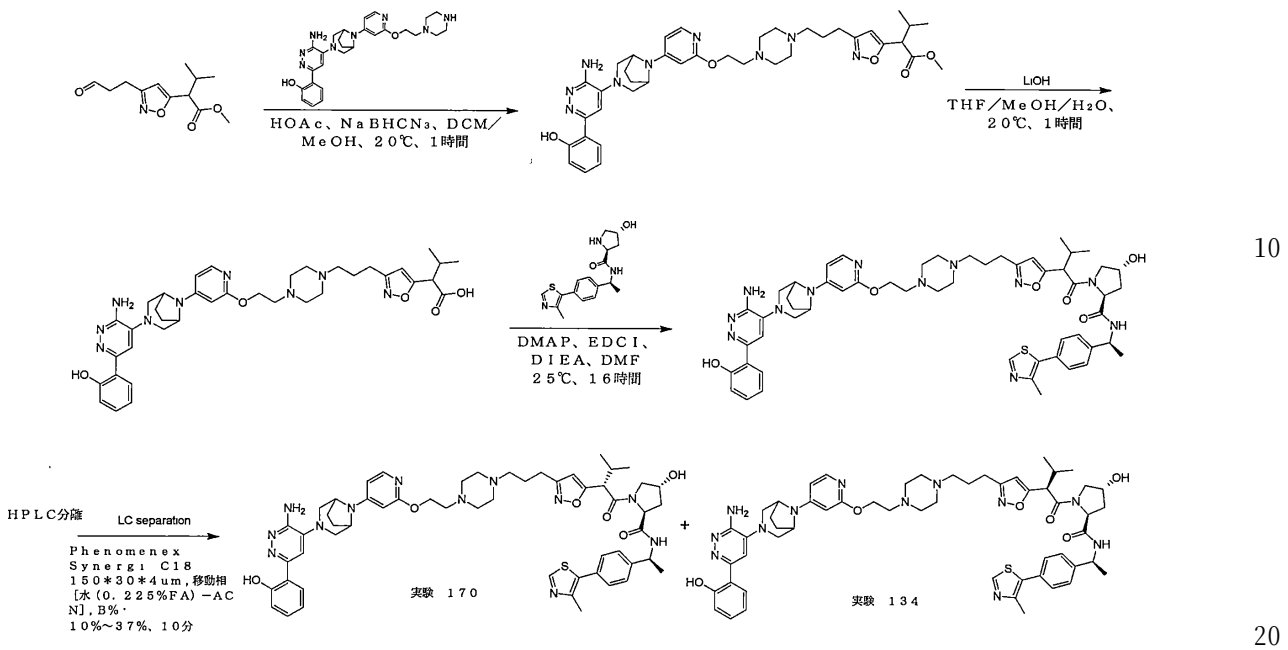
ジクロロメタン（５ｍＬ）中のメチル２－［３－（３－ヒドロキシプロピル）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノエート（４６０ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、デスマーチンペルヨージナン（９７０ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。酢酸エチル（５０ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。有機相を水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～５０：１）によって精製した。メチル３－メチル－２－［３－（３－オキソプロピル）イソキサゾール－５－イル］ブタノエート（３００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、収率６５％）を無色の油として得た。

【０８９４】

他の実施例について上に記載される手順を使用して、以下のスキームに従って、メチル３－メチル－２－［３－（３－オキソプロピル）イソキサゾール－５－イル］ブタノエー

トを最終化合物に変換した。

【化４３９】



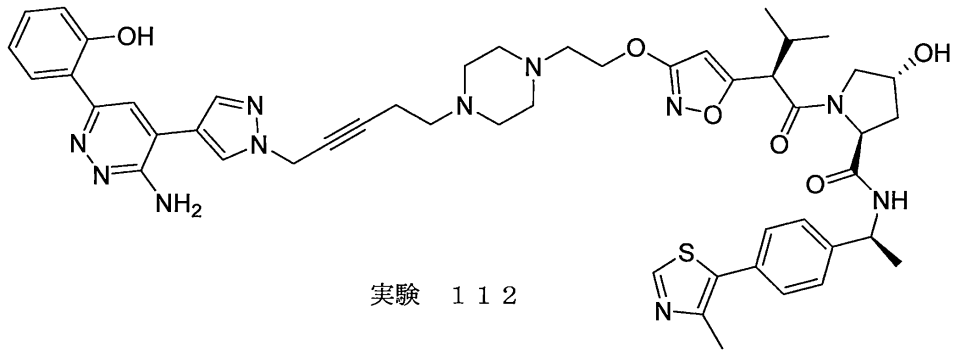
【０８９５】

例示的な化合物１９０および１９１を、上に記載されるものと類似の手順を使用して調製した。

【０８９６】

例示的な化合物１１２の例示的な合成

【化４４０】

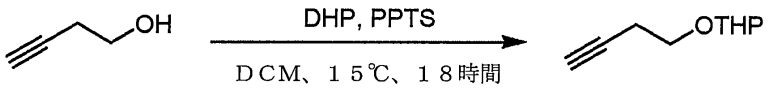


実験　１１２

【０８９７】

工程１

【化４４１】



【０８９８】

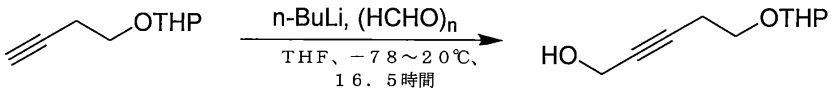
ジクロロメタン（１５０ｍＬ）中のブター３－イン－１－オール（５ｇ、７１．３４ｍ

ｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（１．９ｇ、７．５６ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（９．４８ｇ、１１２．７０ｍｍｏｌ、１０．３ｍＬ、１．５８当量）を１５℃で添加し、混合物を１５℃で１８時間撹拌した。混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１０：１）によって精製した。２－ブタ－３－イノキシテトラヒドロピラン（１０．６ｇ、６８．７４ｍｍｏｌ、収率９６％）を無色の油として得た。

【０８９９】

工程２

【化４４２】



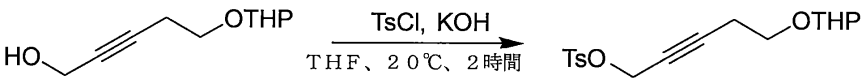
【０９００】

テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の２－ブタ－３－イノキシテトラヒドロピラン（２ｇ、１２．９７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍ、５．７ｍＬ、１．１当量）を－７８℃で添加し、混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで、パラホルムアルデヒド（２．１０ｇ、２３．３５ｍｍｏｌ、１．８当量）を混合物に添加し、－７８℃で３０分間および２０℃で１５時間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（８０ｍＬ）を用いてクエンチし、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１～０：１）によって精製した。５－テトラヒドロピラン－２－イルオキシペント－２－イン－１－オール（１．４ｇ、７．６０ｍｍｏｌ、収率５８％）を無色の油として得た。

【０９０１】

工程３

【化４４３】



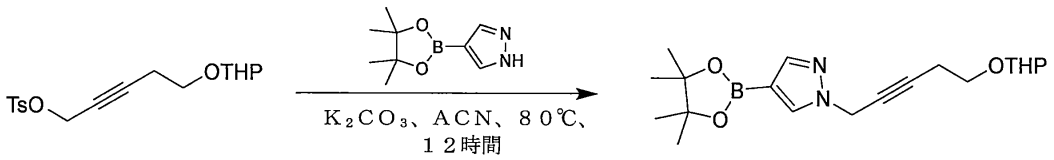
【０９０２】

テトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中の５－テトラヒドロピラン－２－イルオキシペント－２－イン－１－オール（１．４ｇ、７．６０ｍｍｏｌ、１当量）およびｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．９０ｇ、１５．２０ｍｍｏｌ、２当量）の混合物に、水酸化カリウム（２．１３ｇ、３８．００ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。次いで、反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝５０：１～１０：１）によって精製した。化合物５－テトラヒドロピラン－２－イルオキペント－２－イニル４－メチルベンゼンスルホネート（２．５ｇ、７．３９ｍｍｏｌ、収率９７％）を無色の油として得た。

【０９０３】

工程４

【化４４４】



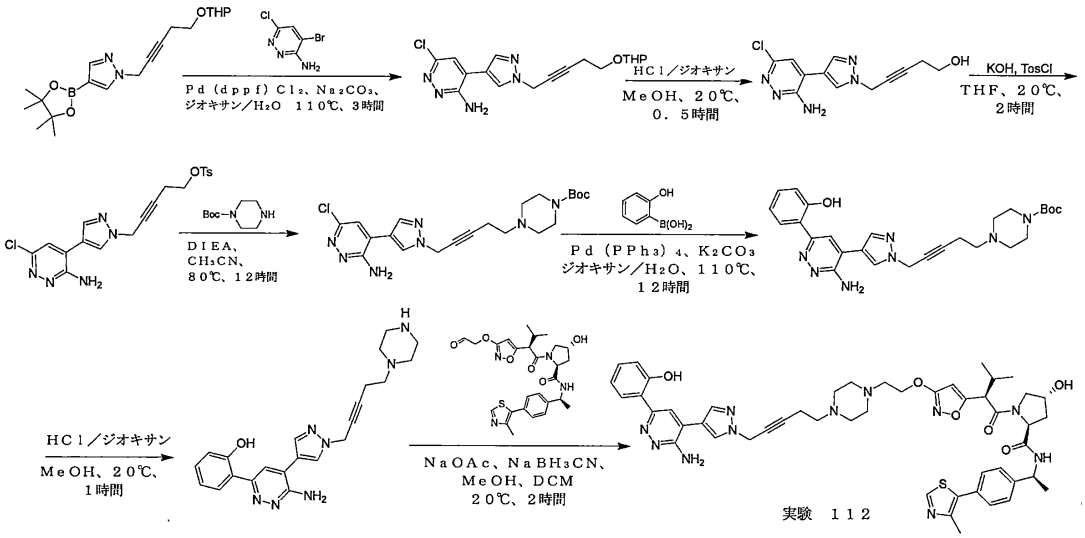
【０９０４】

アセトニトリル（２０ｍＬ）中の５－テトラヒドロピラン－２－イルオキシペント－２－イニル４－メチルベンゼンスルホネート（２．５ｇ、７．３９ｍｍｏｌ、１当量）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１．７２ｇ、８．８６ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、炭酸カリウム（２．０４ｇ、１４．７７ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。次いで、反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝５０：１～１０：１）によって精製した。化合物１－（５－テトラヒドロピラン－２－イルオキシペント－２－イニル）－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）ピラゾール（２ｇ、５．５５ｍｍｏｌ、収率７５％）を淡い黄色の油として得た。

【０９０５】

他の実施例について上に記載される手順を使用して、以下のスキームに従って、１－（５－テトラヒドロピラン－２－イルオキシペント－２－イニル）－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）ピラゾールを最終化合物に変換した。

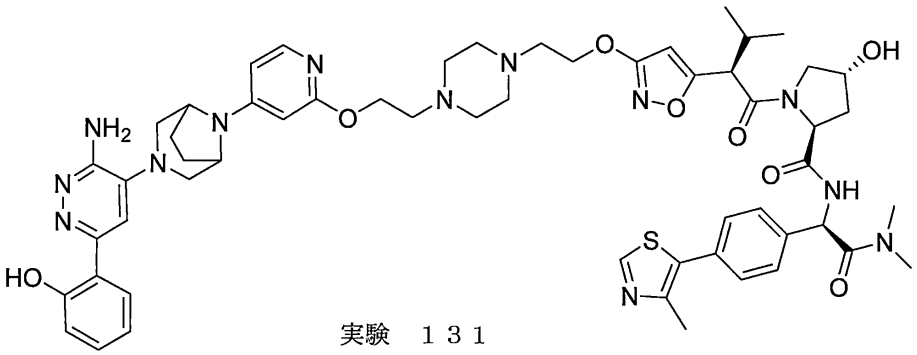
【化４４５】



【０９０６】

例示的な化合物１３１の例示的な合成

【化４４６】

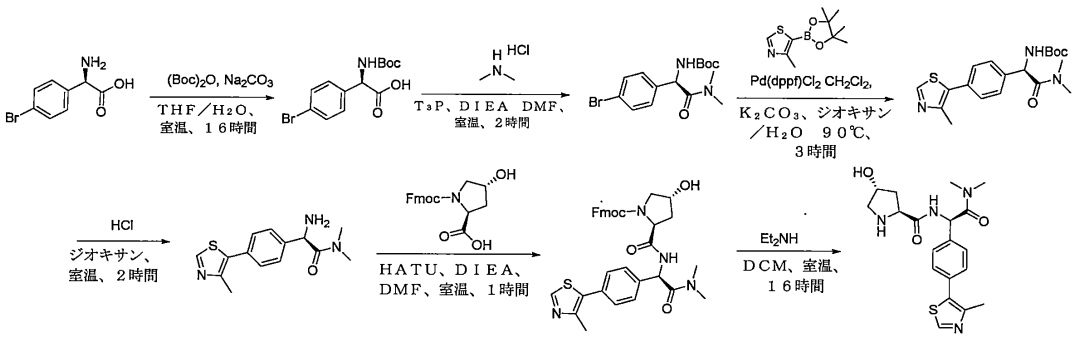


実験　１３１

【０９０７】

上記の他の実施例について記載され、当業者に明らかである手順を使用して、以下のスキームに従って、（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミドを調製した。

【化４４７】



【０９０８】

上記の他の実施例について記載される手順を使用して、（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミドを最終化合物に変換した。

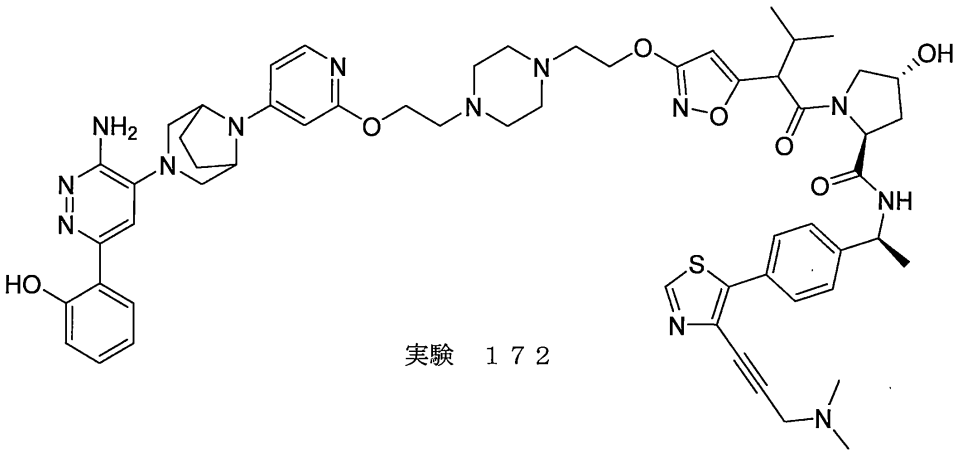
【０９０９】

例示的な化合物１７１を、類似の手順を使用して調製した。

【０９１０】

例示的な化合物１７２の例示的な合成

【化４４８】

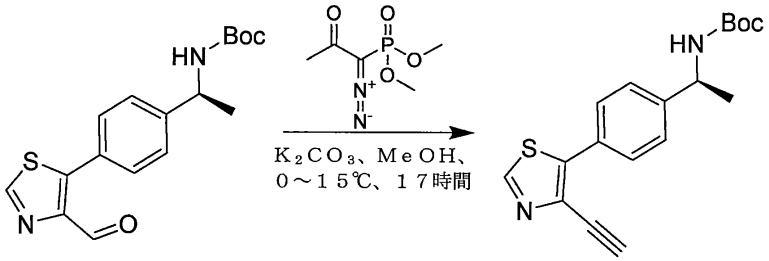


実験　１７２

【０９１１】

工程１

【化４４９】



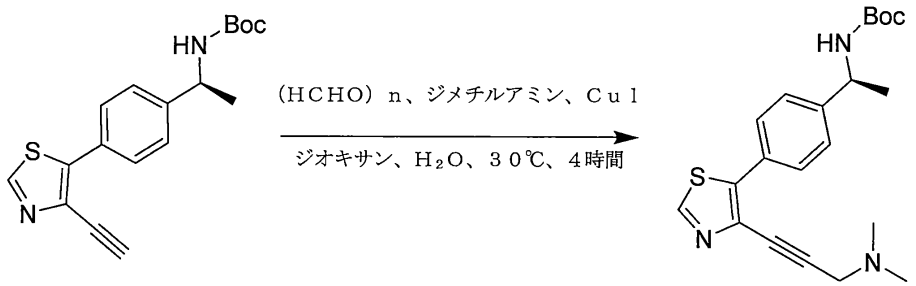
【０９１２】

メタノール（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－ホルミルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバメート（２ｇ、６．０２ｍｍｏｌ、１当量）および１－ジアゾ－１－ジメトキシホスホリル－プロパン－２－オン（１．１６ｇ、６．０２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、炭酸カリウム（１．６６ｇ、１２．０３ｍｍｏｌ、２当量）を０℃で添加した。反応混合物を１５℃で１６時間撹拌した。次いで、１－ジアゾ－１－ジメトキシホスホリル－プロパン－２－オン（１１６ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加し、反応混合物を１５℃でさらに１時間撹拌した。酢酸エチル（５０ｍＬ）および水（４０ｍＬ）を添加し、混合物を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０～３０％酢酸エチル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－エチニルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバメート（１．８ｇ、５．４８ｍｍｏｌ、収率９１％）を白色の固体として得た。

【０９１３】

工程２

【化４５０】



【０９１４】

ジオキサン（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－エチニルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバメート（４００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１当量）、ジメチルアミン（１．３７ｇ、１２．１８ｍｍｏｌ、１．５４ｍＬ、１０当量）、およびトリホルモール（３６２ｍｇ、４．０２ｍｍｏｌ、３．３当量）の溶液に、ヨウ化銅（２３２ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で添加した。反応混合物を脱気し、窒素を３回充填し、次いで、３０℃で４時撹拌した。反応溶液を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～８％メタノール）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメート（２７４ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、収率５８％）を淡い黄色のガムとして得た。

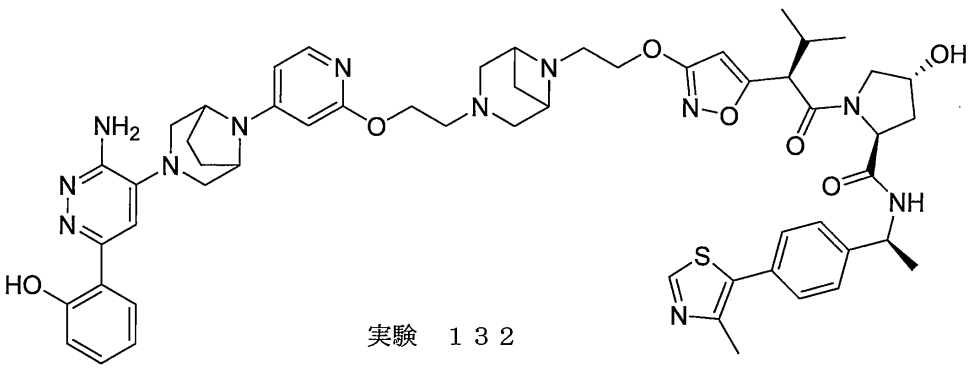
【０９１５】

例示的な化合物７６について記載される手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－［３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イニル］チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメートを最終化合物に変換した。

【０９１６】

例示的な化合物１３２の例示的な合成

【化４５１】

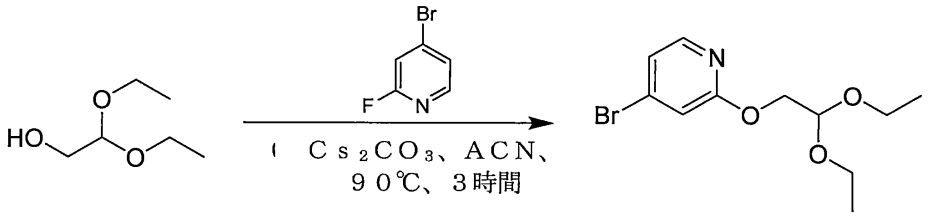


実験　１３２

【０９１７】

工程１

【化４５２】



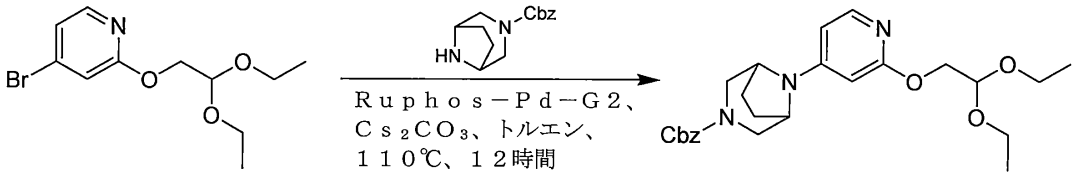
【０９１８】

アセトニトリル（２００ｍＬ）中の２，２－ジエトキシエタノール（２２．８７ｇ、１７０ｍｍｏｌ、１．５当量）および４－ブロモ－２－フルオロ－ピリジン（２０ｇ、１１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、炭酸セシウム（７４．０６ｇ、２２７ｍｍｏｌ、２当量）を窒素下で、１５℃で一度に添加した。混合物を９０℃で３時間撹拌した。混合物を２０℃に冷却し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル）によって精製して、４－ブロモ－２－（２，２－ジエトキシエトキシ）ピリジン（２２．８ｇ、７４．７ｍｍｏｌ、収率６６％）を黄色の油として得た。

【０９１９】

工程２

【化４５３】



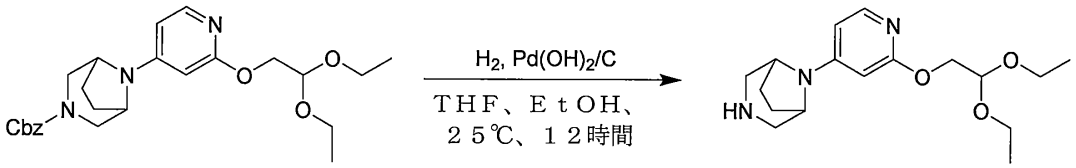
【０９２０】

トルエン（２００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（２，２－ジエトキシエトキシ）ピリジン（１０ｇ、３４．４６ｍｍｏｌ、１当量）およびベンジル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（８．４９ｇ、３４．４６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、炭酸セシウム（２２．４６ｇ、６８．９３ｍｍｏｌ、２当量）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－クロロ－パラジウムジシクロヘキシル－［２－（２，６－ジイソプロポキシフェニル）フェニル］ホスファン（１．６１ｇ、２．０７ｍｍｏｌ、０．０６当量）を窒素下で、１５℃で一度に添加した。混合物を１１０℃で１２時間撹拌した。混合物を２０℃に冷却し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１、３／１）によって精製して、ベンジル８－［２－（２，２－ジエトキシエトキシ）－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（１２．１ｇ、２６．６ｍｍｏｌ、収率７７％）を黄色の油として得た。

【０９２１】

工程３

【化４５４】



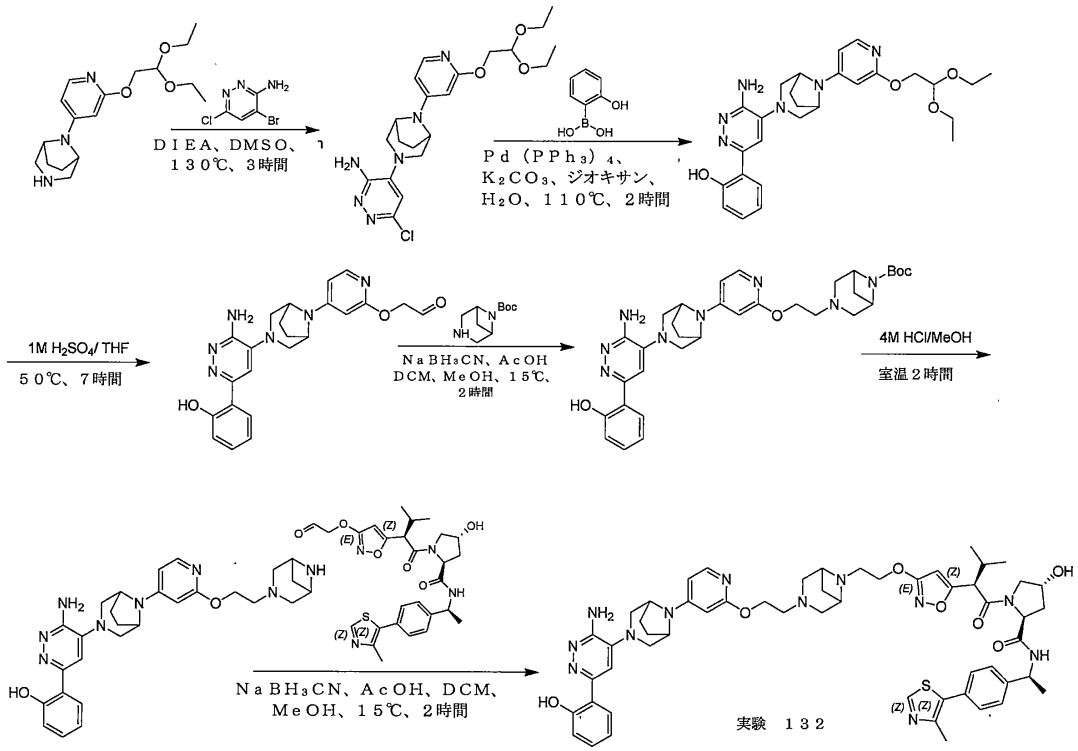
【０９２２】

テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）およびエタノール（３００ｍＬ）中のベンジル８－［２－（２，２－ジエトキシエトキシ）－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレート（１３．１ｇ、２８．７６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１０％水酸化パラジウム炭素（４．０４ｇ、２．８８ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、水素で数回パージした。混合物を、水素（５０ｐｓｉ）下で、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗８－［２－（２，２－ジエトキシエトキシ）－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン（８．２７ｇ、２５．７３ｍｍｏｌ、収率８９．４７％）を茶色の油として得た。

【０９２３】

上記の他の実施例について記載される手順、ならびに当業者に明らかである標準的な手順を使用して、以下のスキームに従って、８－［２－（２，２－ジエトキシエトキシ）－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタンを最終化合物に変換した。

【化４５５】



【０９２４】

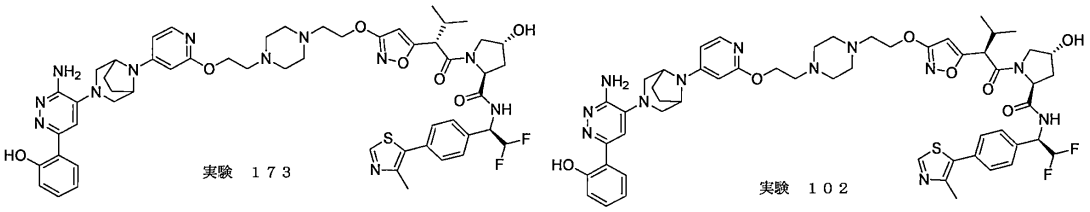
例示的な化合物１３２について記載されるものと類似の手順を使用して、以下の例示的な化合物を調製した：１３５、１３６、１３９、１４１、１３３、１４０、１４２、およ

び２１０。

【０９２５】

例示的な化合物１７３および１０２の例示的な合成

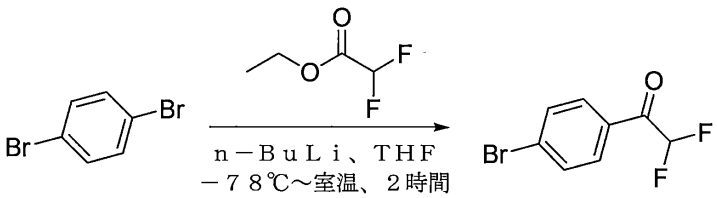
【化４５６】



【０９２６】

工程１

【化４５７】



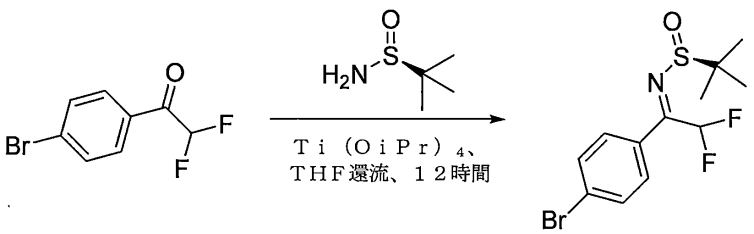
【０９２７】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５０ｍＬの三口丸底フラスコに、ＴＨＦ（１５０．０ｍＬ）中の１，４－ジブロモベンゼン（１２．０ｇ、５０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）を－７８℃で入れた。次いで、ｎ－ブチルリチウム溶液（ヘキサン中１Ｍ、６０．９ｍＬ、６０．９ｍｍｏｌ、１．２当量）を－７８℃で添加した。得られた混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、次いで、２，２－ジフルオロ酢酸エチル（１２．６ｇ、１０１．５ｍｍｏｌ、２．０当量）を－７８℃でゆっくり添加した。冷却浴を除去し、得られた混合物を室温でさらに１時間撹拌した。次いで、反応物を、５０ｍＬの水を添加することによってクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（２５０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１０）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、７．６ｇ（６４％）の１－（４－ブロモフェニル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オンを淡い黄色の半固体として得た。

【０９２８】

工程２

【化４５８】



【０９２９】

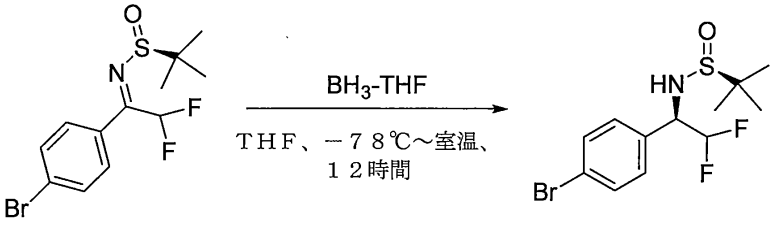
窒素の不活性雰囲気下でパージし、維持した３０ｍＬの密封チューブに、ＴＨＦ（１０

ｍＬ）中の１－（４－ブロモフェニル）－２，２－ジフルオロエタン－１－オン（３．５ｇ、１４．９ｍｍｏｌ、１．０当量）、（Ｓ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３．６ｇ、２９．８ｍｍｏｌ、２．０当量）、およびテトラキス（プロパン－２－イルオキシ）チタン（１２．７ｇ、４４．７ｍｍｏｌ、３．０当量）を窒素雰囲気下で入れた。得られた混合物を、窒素雰囲気下で、油浴中で、８０℃で１４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：５）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、２．８ｇ（５６％）の（Ｓ）－Ｎ－［（１Ｚ）－１－（４－ブロモフェニル）－２，２－ジフルオロエチリデン］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドを黄色の油として得た。

【０９３０】

工程３

【化４５９】



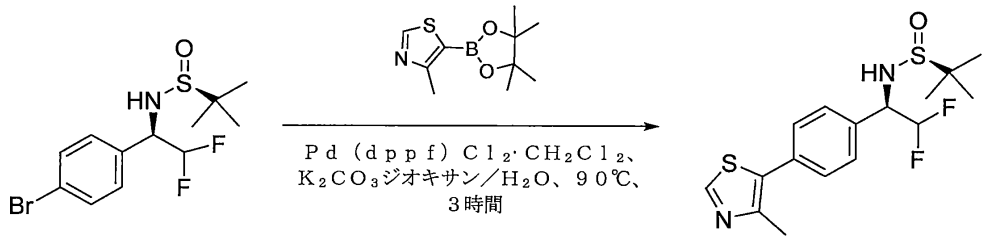
【０９３１】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５０ｍＬの三口丸底フラスコに、ＴＨＦ（４０．０ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－［（１Ｚ）－１－（４－ブロモフェニル）－２，２－ジフルオロエチリデン］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．８ｇ、８．３ｍｍｏｌ、１当量）およびＢＨ３－ＴＨＦ（４０．０ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ、１．０Ｍ、４．８当量）の溶液を０℃で入れた。得られた混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、室温に温め、室温でさらに６時間撹拌した。反応を、１００ｍＬの水の添加により停止させた。得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１．３ｇ（４５％）の（Ｓ）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）－２，２－ジフルオロエチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドを白色の固体として得た。

【０９３２】

工程４

【化４６０】



【０９３３】

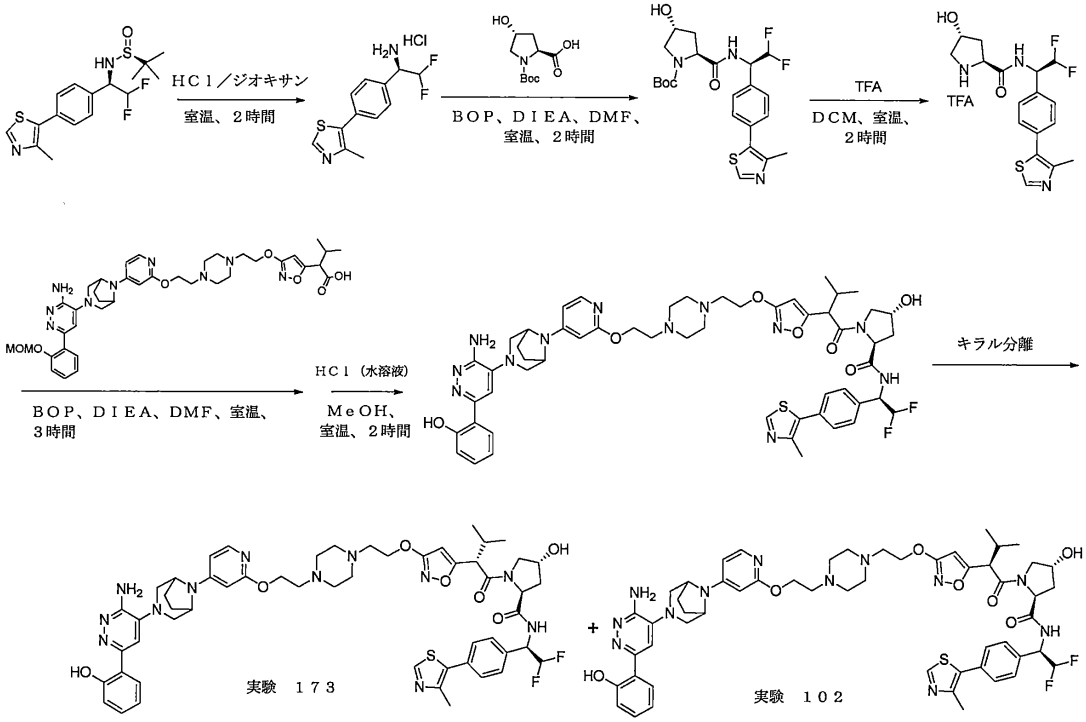
窒素の不活性雰囲気下でパージし、維持した３０ｍＬの密封チューブに、ジオキサン（１５．０ｍＬ）および水（３．０ｍＬ）中の（Ｓ）－Ｎ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）－２，２－ジフルオロエチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１．３ｇ、３．８ｍｍｏｌ、１．０当量）、４－メチル－５－（４，４，５，５－テト

ラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－チアゾール（１．２５ｇ、５．５ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｋ２ＣＯ３（１．５ｇ、１１．３ｍｍｏｌ、３．０当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＣＨ２Ｃｌ２（６２．０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、０．０２当量）を窒素雰囲気下で入れた。得られた懸濁液を、窒素雰囲気下で、油浴中で、９０℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、７５０．０ｍｇ（５６％）の（Ｓ）－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロ－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）－フェニル］エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドを淡い黄色の固体として得た。

【０９３４】

この出願における他の実施例について記載されるものと類似の手順を使用して、以下のスキームに従って、（Ｓ）－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロ－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）－フェニル］エチル］－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドを最終化合物に変換した。

【化４６１】



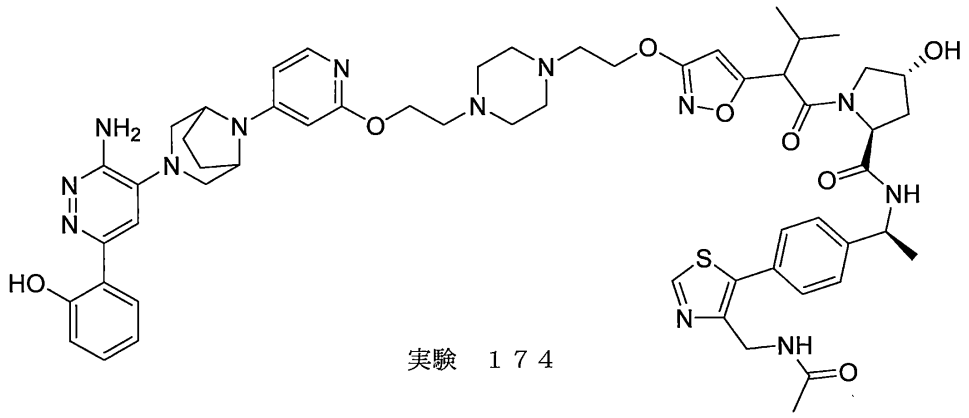
【０９３５】

例示的な化合物２６７および２６８を、類似の手順を使用して調製した。

【０９３６】

例示的な化合物１７４の例示的な合成

【化４６２】

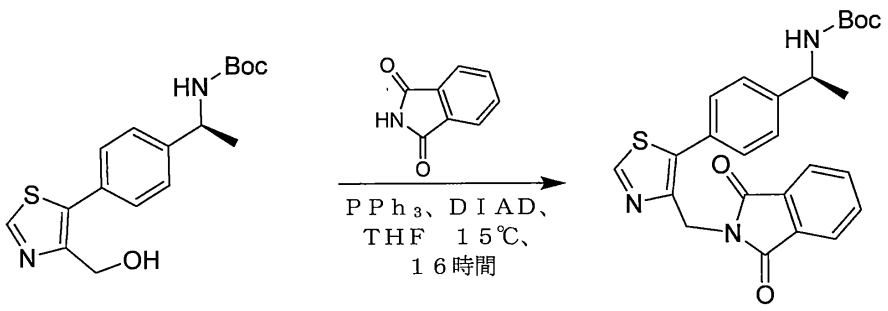


実験　１７４

【０９３７】

工程１

【化４６３】



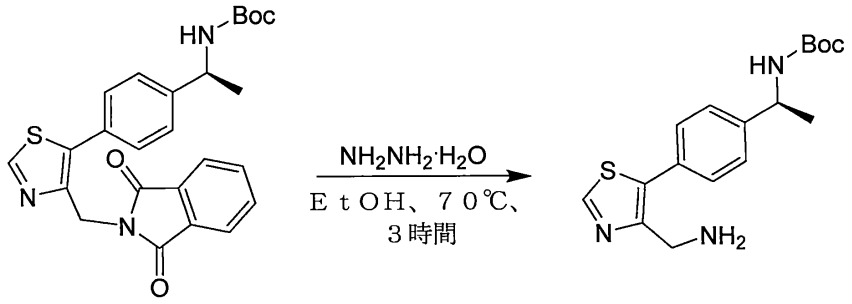
【０９３８】

テトラヒドロフラン（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－（ヒドロキシメチル）チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメート（４００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１当量）、イソインドリン－１，３－ジオン（３５２ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ、２当量）、およびトリフェニルホスフィン（４７１ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（２９０ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、０．２７ｍＬ、１．２当量）を０℃で添加した。混合物を１５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得、これを分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－［（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）メチル］チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメート（５６０ｍｇ）を白色の固体として生成した。

【０９３９】

工程２

【化４６４】



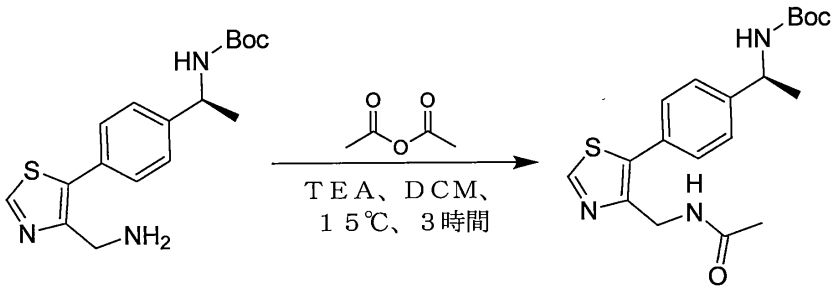
【０９４０】

エタノール（２４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－［（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）メチル］チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメート（６００ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、１当量）およびヒドラジン水和物（６６１ｍｇ、１２．９４ｍｍｏｌ、０．６４ｍＬ、純度９８％、１０当量）の混合物を、脱気し、窒素で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で、７０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキをエタノール（３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮して粗生成物を得た。化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－（アミノメチル）チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメート（５３０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。

【０９４１】

工程３

【化４６５】



【０９４２】

ジクロロメタン（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－（アミノメチル）チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメート（６１８ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（５６３ｍｇ、５．５６ｍｍｏｌ、０．７７ｍＬ、３当量）の溶液に、無水酢酸（２２７ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ、０．２１ｍＬ、１．２当量）を０℃で添加した。混合物を１５℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、次いで、有機層を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－（アセトアミドメチル）チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメート（４００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、収率５８％）を白色の固体として得た。

【０９４３】

例示的な化合物７６について記載される手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－（アセトアミドメチル）チアゾール－５－イル］フェニル］エチ

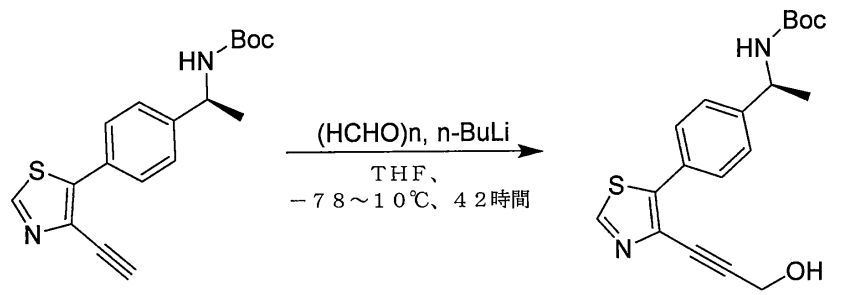
ル］カルバメートを最終化合物に変換した。

【０９４４】

例示的な化合物１７５の例示的な合成

工程１

【化４６６】



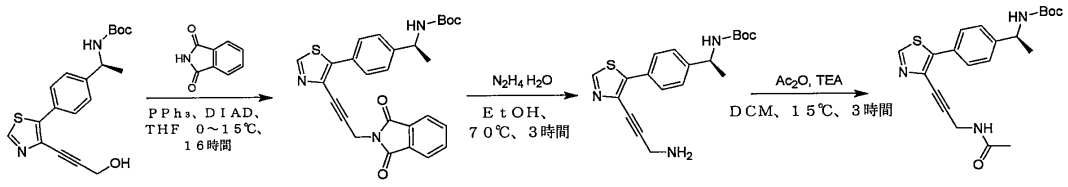
【０９４５】

テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－エチニルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバメート（１．７３ｇ、５．２７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍ、４．４２ｍＬ、２．１当量）を窒素下で、－７８℃で添加した。反応混合物を－５０℃で２時間撹拌した。次いで、トリホルモール（４７４ｍｇ、５．２７ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、反応混合物を２２時間１０℃に温めた。反応混合物を１０℃でさらに２０時間撹拌した。水（４０ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０～８０％酢酸エチル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－（３－ヒドロキシプロパ－１－イニル）チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメート（４８０ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、収率２５％）を白色の固体として得た。９５０ｍｇの出発材料を回収した。

【０９４６】

例示的な化合物１７４について記載される手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－［４－［４－（３－ヒドロキシプロパ－１－イニル）チアゾール－５－イル］フェニル］エチル］カルバメートを、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（４－（４－（３－アセトアミドプロパ－１－イン－１－イル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバメートに変換した。

【化４６７】



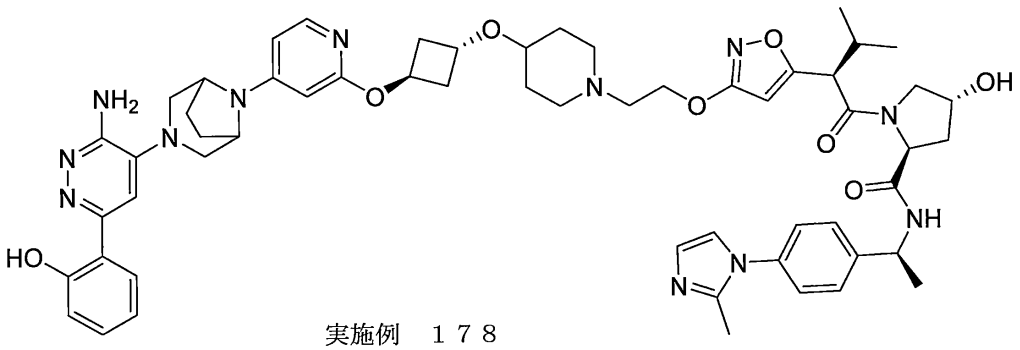
【０９４７】

例示的な化合物７６について記載されるものと類似の手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（４－（４－（３－アセトアミドプロパ－１－イン－１－イル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバメートを最終化合物に変換した。

【０９４８】

例示的な化合物１７８の例示的な合成

【化４６８】

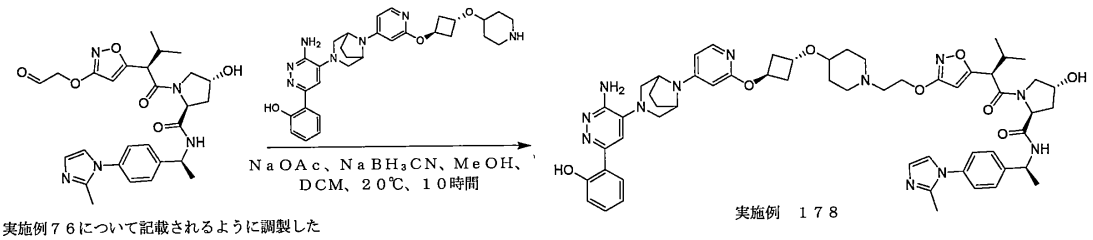


実施例　１７８

【０９４９】

上に記載される手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化４６９】



実施例７６について記載されるように調製した

実施例　１７８

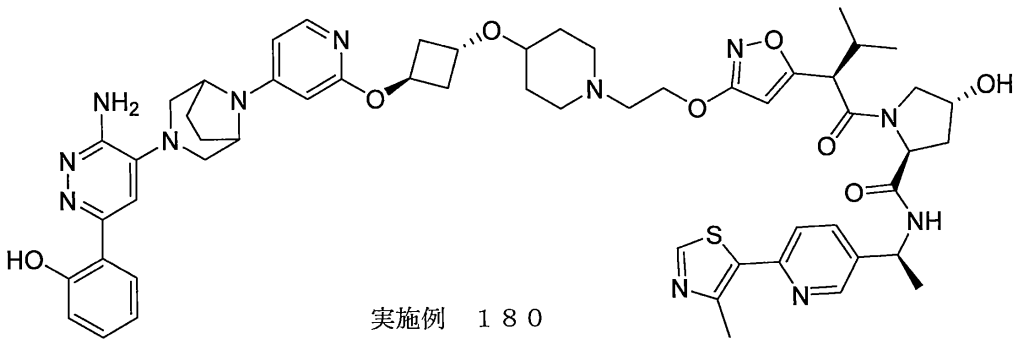
【０９５０】

例示的な化合物１７６を、類似の手順を使用して調製した。

【０９５１】

例示的な化合物１８０の例示的な合成

【化４７０】

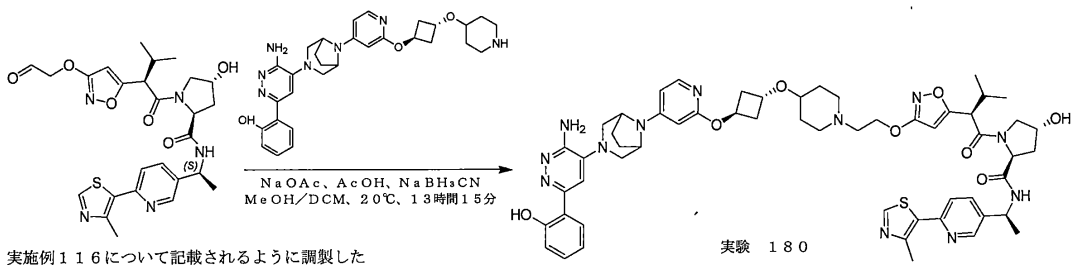


実施例　１８０

【０９５２】

上に記載される手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化４７１】



実施例１１６について記載されるように調製した　　実験　１８０

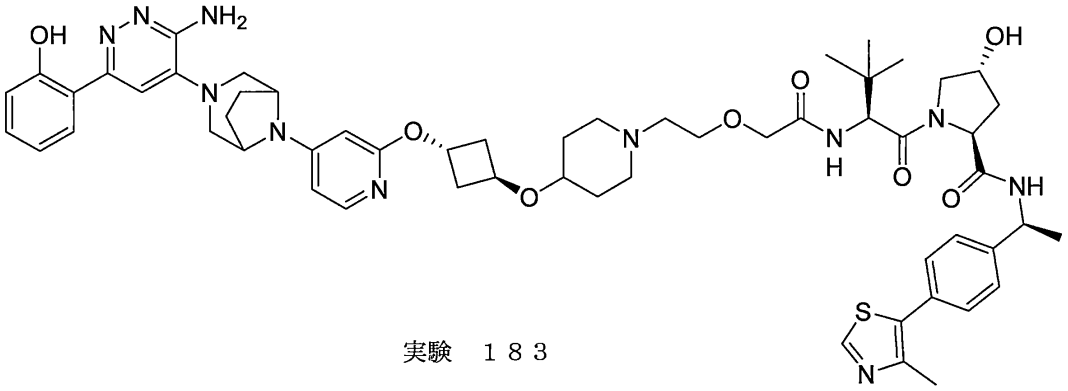
【０９５３】

例示的な化合物１７９を、類似の手順を使用して調製した。

【０９５４】

例示的な化合物１８３の例示的な合成

【化４７２】

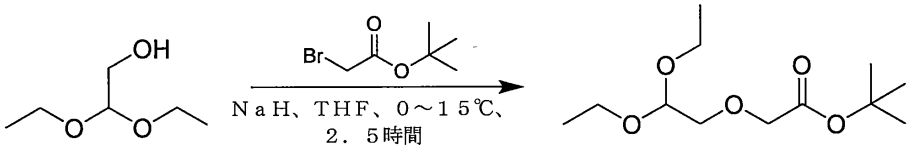


実験　１８３

【０９５５】

工程１

【化４７３】



【０９５６】

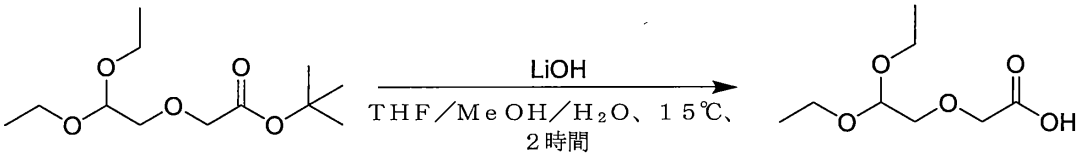
ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２，２－ジエトキシエタノール（２．０６ｇ、１５．３８ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、水素化ナトリウム（６１５ｍｇ、１５．３８ｍｍｏｌ、純度６０％、１．５当量）を０℃で添加し、混合物を０℃で３０分間撹拌した。次いで、これに、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ酢酸塩（２ｇ、１０．２５ｍｍｏｌ、１．５２ｍＬ、１当量）の溶液を０℃で添加し、反応混合物を窒素下で、１５℃で２時間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、塩化アンモニウムの飽和水溶液によってクエンチした。水相を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～２０／

１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（２，２－ジエトキシエトキシ）酢酸塩（８８３ｍｇ、３．５６ｍｍｏｌ、収率３４％）を黄色の油として得た。

【０９５７】

工程２

【化４７４】



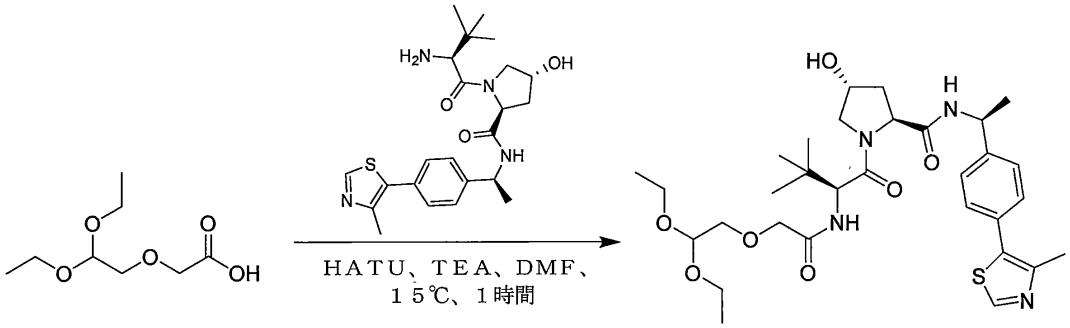
【０９５８】

ＴＨＦ（３ｍＬ）、メタノール（３ｍＬ）、および水（６ｍＬ）の混合物中のｔｅｒｔ－ブチル２－（２，２－ジエトキシエトキシ）酢酸塩（０．７ｇ、２．８２ｍｍｏｌ、１当量）に、水酸化リチウム一水和物（１．１８ｇ、２８．１９ｍｍｏｌ、１０当量）を窒素下で、１５℃で一度に添加した。混合物を２時間撹拌した。ｐＨを１Ｍ塩酸で６に調整した。水相を酢酸エチル（３５ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。粗生成物２－（２，２－ジエトキシエトキシ）酢酸（４６０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。

【０９５９】

工程３

【化４７５】



【０９６０】

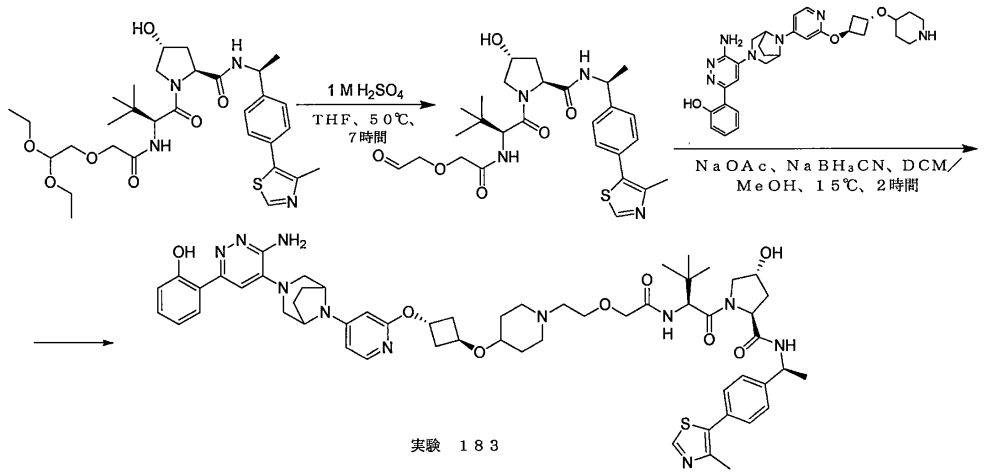
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（０．２ｇ、０．４５ｍｍｏｌ、１当量）および２－（２，２－ジエトキシエトキシ）酢酸（８７ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（２２２ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１．３当量）およびトリエチルアミン（１３７ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、０．１９ｍＬ、３当量）を窒素下で、１５℃で一度に添加した。混合物を１５℃で１時間撹拌した。混合物を氷水（ｗ／ｗ＝１／１、２０ｍＬ）に注ぎ入れ、５分間撹拌した。水層を、酢酸エチル（２０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、半分取逆相ＨＰＬＣ（ギ酸条件；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０＊２５＊１０ｕｍ移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、９分）によって精製した。生成物（２Ｓ，４Ｒ）

－１－［（２Ｓ）－２－［［２－（２，２－ジエトキシエトキシ）アセチル］アミノ］－３，３－ジメチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２３０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、収率８２％）を黄色の油として得た。

【０９６１】

以下のスキームに従って、かつ他の実施例について上に記載される手順を使用して、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［［２－（２，２－ジエトキシエトキシ）アセチル］アミノ］－３，３－ジメチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドを最終化合物に変換した。

【化４７６】

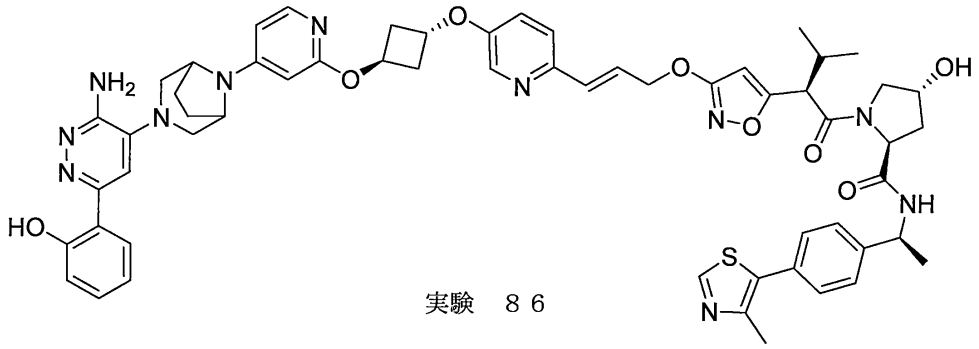


実験　１８３

【０９６２】

例示的な化合物８６の例示的な合成

【化４７７】

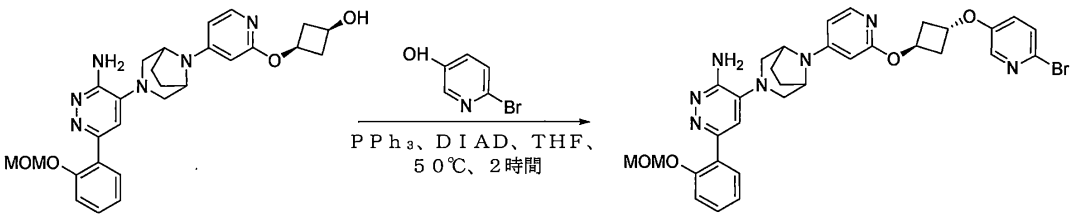


実験　８６

【０９６３】

工程１

【化４７８】



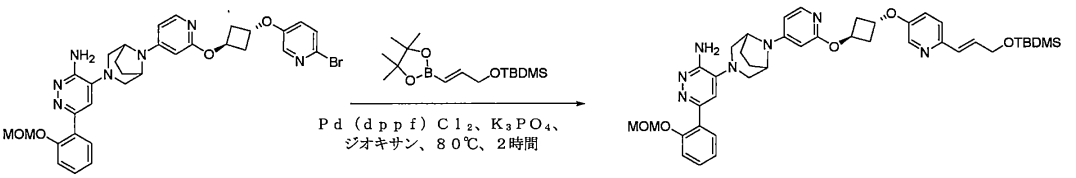
【０９６４】

０℃で、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＰＰｈ３（４．６８ｇ、１７．８３６ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、ＤＩＡＤ（３．６１ｇ、１７．８３６ｍｍｏｌ、３．０当量）、および（１ｓ，３ｓ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブタン－１－オール（３．０ｇ、５．９４５ｍｍｏｌ、１当量）を窒素雰囲気下で添加した。上記の混合物に、６－ブロモピリジン－３－オール（２．０７ｇ、１１．８９１ｍｍｏｌ、２．０当量）窒素雰囲気下で、０℃で５分間にわたって滴下で添加した。得られた混合物を、０℃で５分間撹拌し、次いで５０℃に加熱し、５０℃で２時間撹拌した。反応物を水（２５ｍＬ）でクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミン（２．３ｇ、５９％）を淡い黄色の固体として得た。

【０９６５】

工程２

【化４７９】



【０９６６】

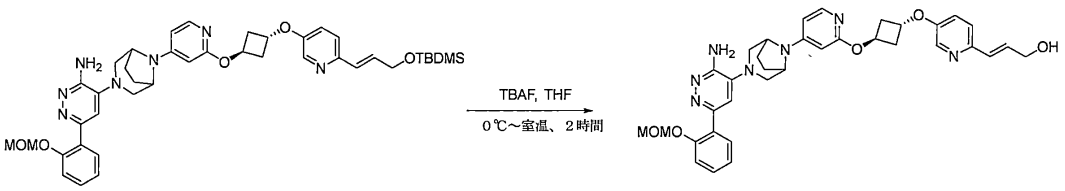
以下の反応を４つの並行の等しいバッチで行い、後処理および精製のために合わせた。各バッチにおいて、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）および水（５ｍＬ）中の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（６－ブロモピリジン－３－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミン（５７１ｍｇ、０．８６４ｍｍｏｌ、１．００当量）およびｔｅｒｔ－ブチルジメチル［［（２Ｅ）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］シラン（３８７ｍｇ、１．２９７ｍｍｏｌ、１．５０当量）の溶液に、Ｋ２ＣＯ３（１．０７ｇ、０．００８ｍｍｏｌ、３．０当量）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２－ＣＨ２Ｃｌ２（１０５ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、０．１５当量）を窒素雰囲気下で、室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で、８０℃で２時間撹拌した。各反応物を、室温で水（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、得

られた混合物を合わせて、ＥｔＯＡｃ（９０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［（１ｒ，３ｒ）－３－（［６－［（１Ｅ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］プロパ－１－エン－１－イル］ピリジン－３－イル］オキシ）シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミン（合計２．１ｇ、７６％）を淡い黄色の固体として得た。

【０９６７】

工程３

【化４８０】



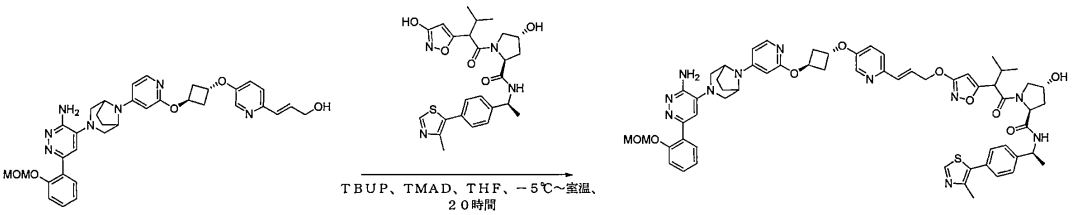
【０９６８】

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－（８－［２－［（１ｒ，３ｒ）－３－（［６－［（１Ｅ）－３－［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］プロパ－１－エン－１－イル］ピリジン－３－イル］オキシ）シクロブトキシ］ピリジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－アミン（２．１０ｇ、２．７９ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、ＴＢＡＦ（１ｍｏｌ／Ｌ、８．３ｍＬ、８．３ｍｍｏｌ、３．０当量）を窒素雰囲気下で、０℃で、滴下で添加した。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。次いで、反応物を、水（２５ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３－［５－［（１ｒ，３ｒ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－２－イル］プロパ－２－エン－１－オール（１．１ｇ、６２％）を淡い黄色の固体として得た。

【０９６９】

工程４

【化４８１】



【０９７０】

ＴＨＦ中のトリブチルホスフィン（６３４ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、１０．００当量）およびテトラメチルアゾジカルボキサミド（５８８ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、１０．００当量）の溶液に、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［２－（３－ヒドロキシ－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－

（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（１７２ｍｇ、０．３４５ｍｍｏｌ、１．１０当量）および（２Ｅ）－３－［５－［（１ｒ，３ｒ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－２－イル］プロパ－２－エン－１－オール（７０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１当量）を窒素雰囲気下で、－１０℃で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で、室温で１６時間撹拌した。反応物を、室温で水（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］－１－［３－メチル－２－（３－［［（２Ｅ）－３－［５－［（１ｒ，３ｒ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－２－イル］プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミド（１２０ｍｇ、３４％）を淡い黄色の固体として得た。

【０９７１】

他の実施例について上に記載される標準的な手順を使用して、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］－１－［３－メチル－２－（３－［［（２Ｅ）－３－［５－［（１ｒ，３ｒ）－３－［［４－（３－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル］オキシ］シクロブトキシ］ピリジン－２－イル］プロパ－２－エン－１－イル］オキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）ブタノイル］ピロリジン－２－カルボキサミドを最終化合物に変換した。

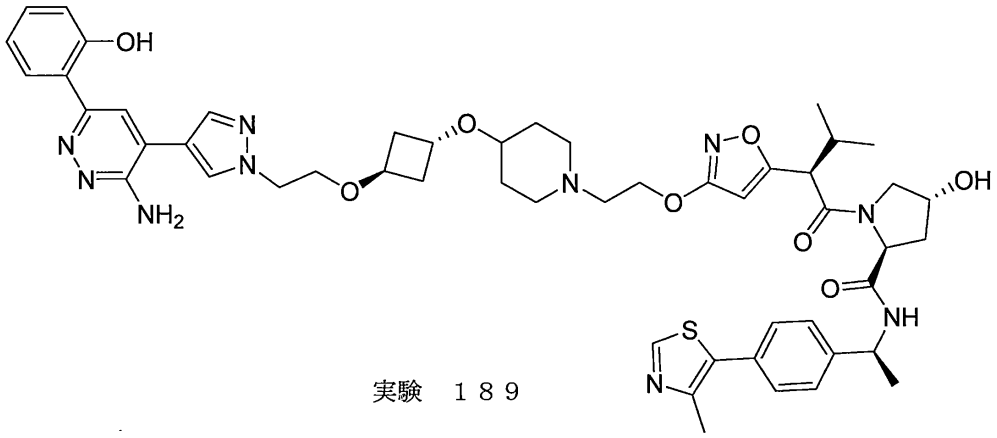
【０９７２】

例示的な化合物１８６、２０６、および２０７を、類似の手順を使用して調製した。

【０９７３】

例示的な化合物１８９の例示的な合成

【化４８２】

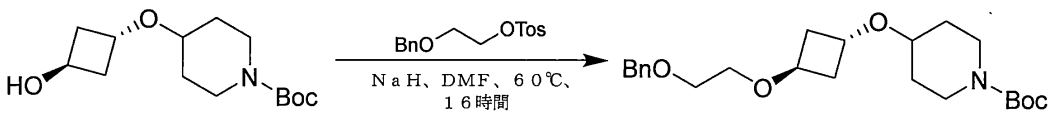


実験　１８９

【０９７４】

工程１

【化４８３】



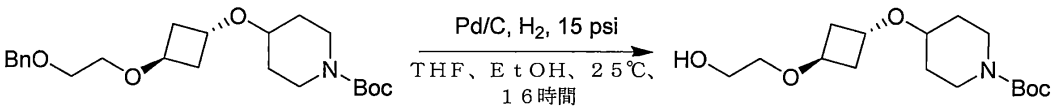
【０９７５】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、７．３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水素化ナトリウム（３５３ｍｇ、８．８４ｍｍｏｌ、純度６０％、１．２当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いで、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の２－ベンジルオキシエチル４－メチルベンゼンスルホネート（３．３９ｇ、１１．０６ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を６０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を、水（２００ｍＬ）を添加することによってクエンチし、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｍａｘ－ＲＰ ２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５０ＡＣＮ％～８０ＡＣＮ％、２６分、２０％分）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２－ベンジルオキシエトキシ）シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、５．１８ｍｍｏｌ、収率７０％）を無色の油として得た。

【０９７６】

工程２

【化４８４】



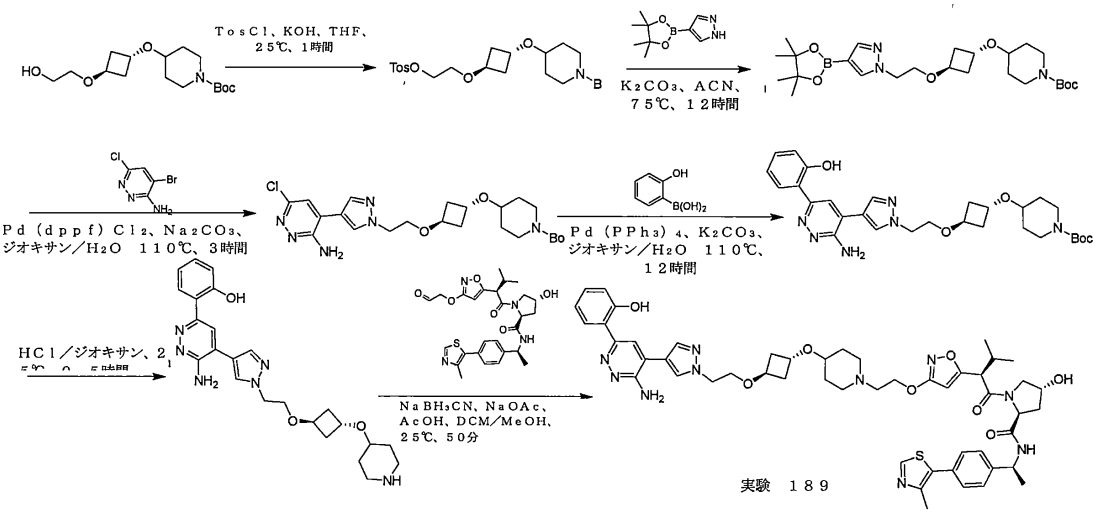
【０９７７】

エタノール（２０ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２－ベンイジルオキシエトキシ）シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、５．１８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、５％パラジウム活性炭素触媒（５００ｍｇ）を窒素下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、水素で３回パージした。混合物を、水素（１５Ｐｓｉ）下で、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濾過および濃縮し、残渣を得た。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、５．０７ｍｍｏｌ、収率９７％）を無色の油として得た。

【０９７８】

他の実施例について上に記載される手順を使用して、以下のスキームに従って、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２－ヒドロキシエトキシ）シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレートを最終化合物に変換した。

【化４８５】

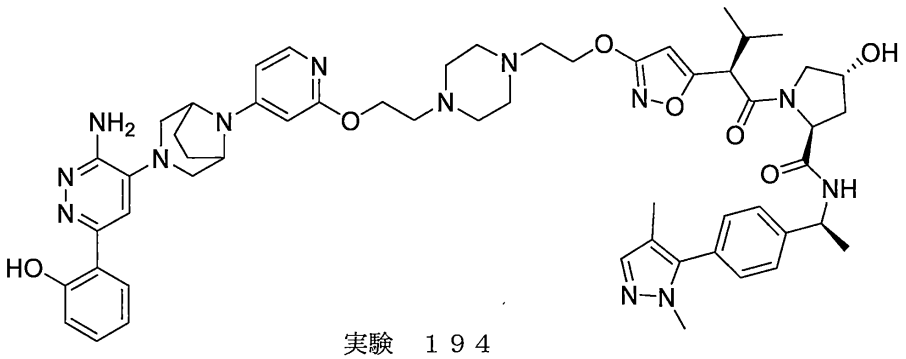


実験　１８９

【０９７９】

例示的な化合物１９４の例示的な合成

【化４８６】

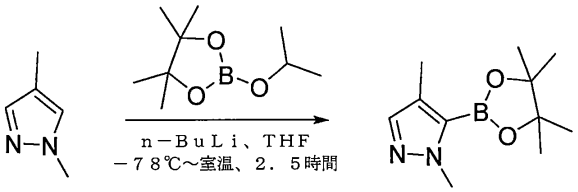


実験　１９４

【０９８０】

工程１

【化４８７】



【０９８１】

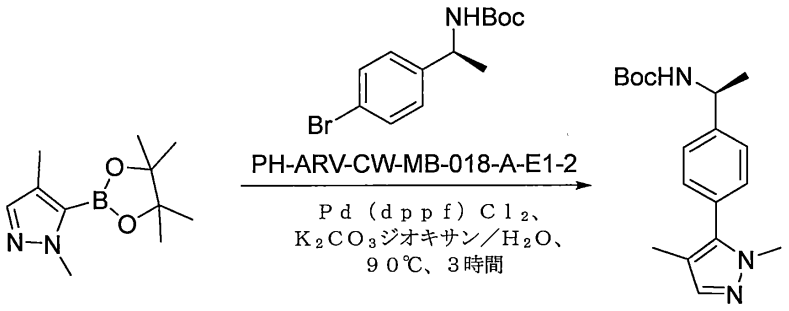
テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中の１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール（２．５ｇ、２６．０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ヘキサン溶液（ヘキサン中２．５Ｍ、７８．０ｍｍｏｌ、３１ｍＬ、３当量）中のｎ－ブチルリチウムを窒素雰囲気下で、０℃で、滴下で添加した。得られた溶液を、室温で１時間撹拌し、次いで－７８℃に冷却した。２－イソプロポキシ－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１４．５２ｇ、７８．０１７ｍｍｏｌ、３当量）を添加し、反応混合物を－７８℃で０．５時間

撹拌し、次いで０℃までゆっくり温めた。反応物をブラインでクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：５）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、２．６ｇ（４５％）の１，４－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを白色の固体として得た。

【０９８２】

工程２

【化４８８】



【０９８３】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ジオキサン（１６ｍＬ）およびＨ２Ｏ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］カルバメート（１．０ｇ、３．３３１ｍｍｏｌ、１当量）、１，４－ジメチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１．４８ｇ、６．６６４ｍｍｏｌ、２．００当量）、Ｋ２ＣＯ３（１．３８ｇ、９．９６３ｍｍｏｌ、２．９９当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（２４４．０ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ、０．１０当量）を入れた。得られた混合物を窒素雰囲気下で、９０℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１．６３ｇ（９９％）のベンジルＮ－［（１Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］カルバメートを淡い黄色の固体として得た。

【０９８４】

他の実施例について上に記載される手順を使用して、ベンジルＮ－［（１Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］カルバメートを最終化合物に変換した。

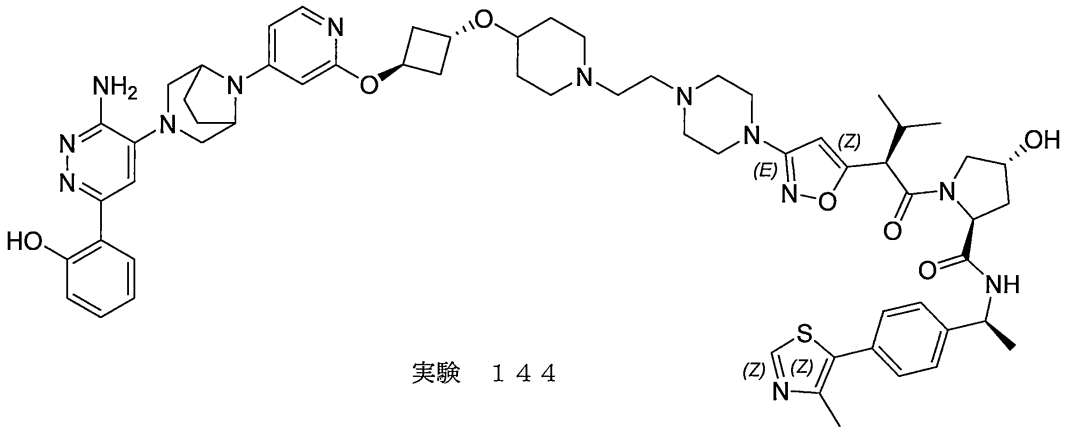
【０９８５】

例示的な化合物１９３を、類似の手順を使用して調製した。

【０９８６】

例示的な化合物１４４の例示的な合成

【化４８９】



実験　１４４

【０９８７】

工程１

【化４９０】



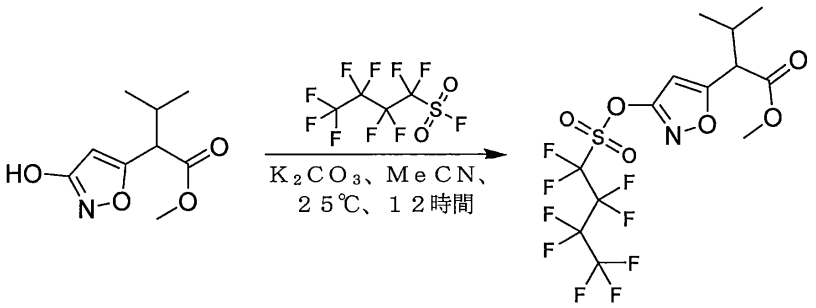
【０９８８】

２－（３－ヒドロキシイソキサゾール－５－イル）－３－メチル－ブタン酸（１ｇ、５．４０ｍｍｏｌ、１当量）のメタノール（１０ｍＬ）溶液に、塩化チオニル（２．５７ｇ、２１ｍｍｏｌ、１．５７ｍＬ、４当量）を０℃で加えた。反応混合物を３時間、７０℃で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。メチル２－（３－ヒドロキシイソキサゾール－５－イル）－３－メチル－ブタノエート（１ｇ、５．０２ｍｍｏｌ、収率９２％）を黄色の油として得た。

【０９８９】

工程２

【化４９１】



【０９９０】

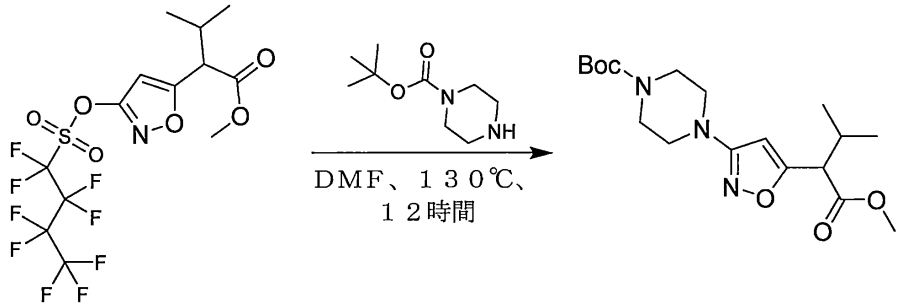
メチル２－（３－ヒドロキシイソキサゾール－５－イル）－３－メチル－ブタノエート

（８００ｍｇ、４．０２ｍｍｏｌ、１当量）のアセトニトリル（５ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（１．１１ｇ、８．０３ｍｍｏｌ、２当量）およびペルフルオロブチルスルホニルフルオリド（１．４６ｇ、４．８２ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～２０／１）によって精製した。メチル３－メチル－２－［３－（１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブチルスルホニルオキシ）イソキサゾール－５－イル］ブタノエート（５３０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、収率２７％）を無色の油として得た。

【０９９１】

工程３

【化４９２】



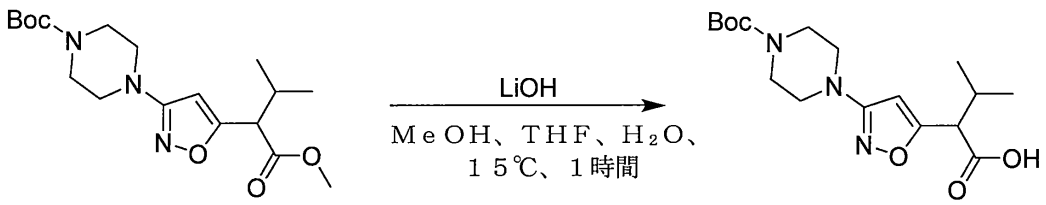
【０９９２】

メチル３－メチル－２－［３－（１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブチルスルホニルオキシ）イソキサゾール－５－イル］ブタノエート（４００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ、１当量）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１５４ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ、１当量）のジメチルホルムアミド（５ｍＬ）溶液を、１３０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）によって精製した。Ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（１－メトキシカルボニル－２－メチル－プロピル）イソキサゾール－３－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、収率４２％）を無色の油として得た。

【０９９３】

工程４

【化４９３】



【０９９４】

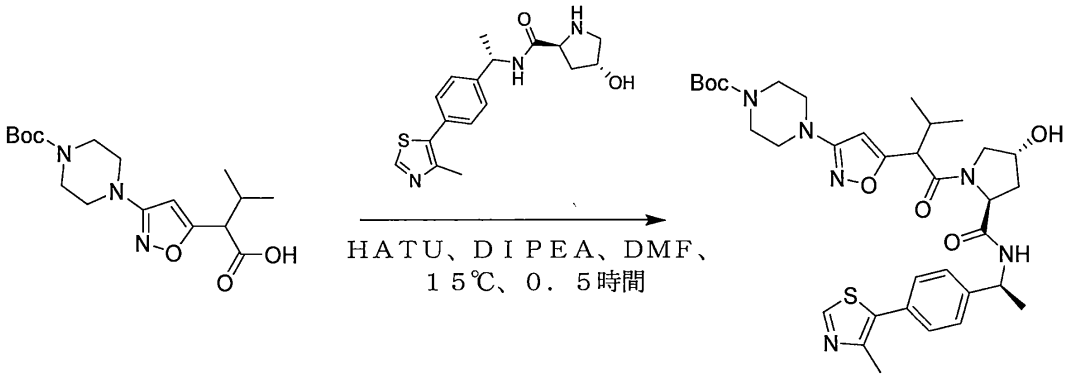
メタノール（２ｍＬ）、テトラヒドロフラン（２ｍＬ）、および水（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－（１－メトキシカルボニル－２－メチル－プロピル）イソキサゾ

ール－３－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水酸化リチウム（４４ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。反応混合物を、１５℃で１時間撹拌した。水（３ｍＬ）を加えた。ｐＨを塩酸（水中１Ｍ）で６に調整し、酢酸エチル（１０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（５０ｍＬ×１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。２－［３－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタン酸（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、収率７９％）を白色の固体として得た。

【０９９５】

工程５

【化４９４】



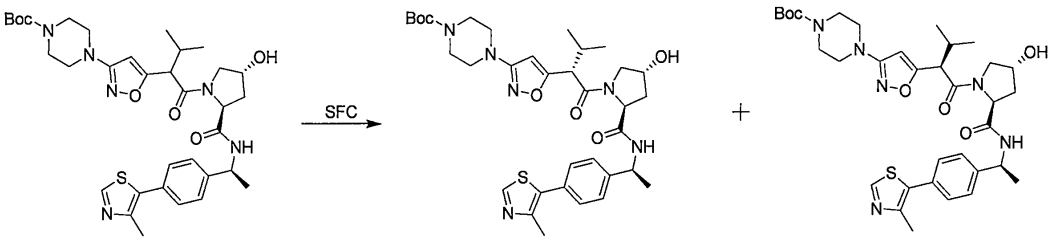
【０９９６】

ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の２－［３－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタン酸（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１当量）およびＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（１２９ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１０４ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１当量）およびジイソプロピルエチルアミン（１０９ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。反応混合物を１５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）の中へと注ぎ、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボニル］－２－メチル－プロピル］イソキサゾール－３－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、収率９２％）を無色の油として得た。

【０９９７】

工程６

【化４９５】



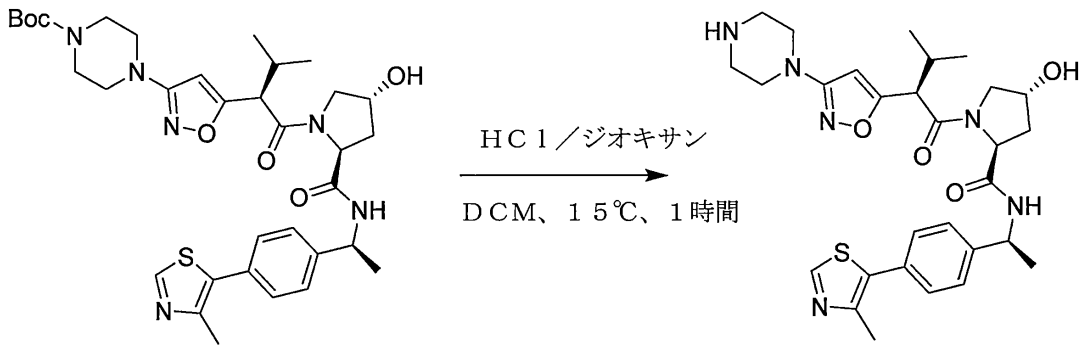
【０９９８】

ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボニル］－２－メチル－プロピル］イソキサゾール－３－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、１当量）を、キラル超臨界流体クロマトグラフィーによって分離した。機器：ＣＡＳＷＨ－Ｐｒｅｐ－ＳＦＣ－Ｃ、ＳＦＣ Ｃｏｌｕｍｎ：ＤＡＩＣＥＬ Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＳ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ、１０ｕｍ）；移動相：ＣＯ２中のエタノール（０．１％ ＮＨ３．Ｈ２Ｏ）、２５％～２５％；流速：５５ｇ／分、波長：２２０ｎｍ。ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（１Ｓ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボニル］－２－メチル－プロピル］イソキサゾール－３－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、収率７６％、純度９５％）を白色の固体として得た。ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（１Ｒ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボニル］－２－メチル－プロピル］イソキサゾール－３－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、収率６８％、純度９８％）を白色の固体として得た。

【０９９９】

工程７

【化４９６】



【１０００】

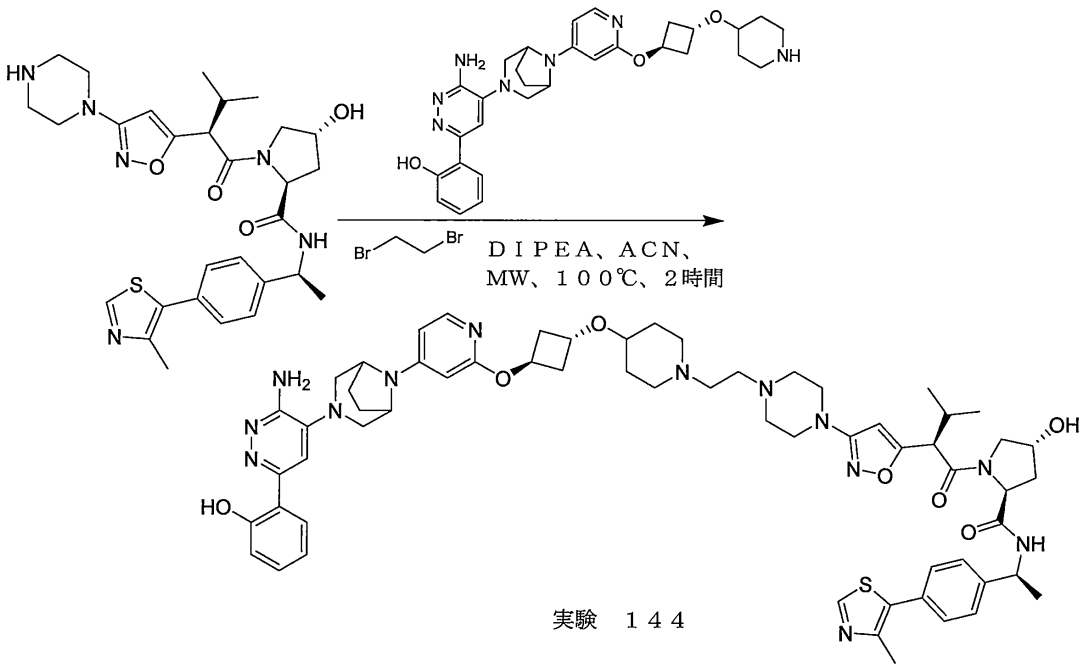
ジクロロメタン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［（１Ｒ）－１－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボニル］－２－メチル－プロピル］イソキサゾール－３－イル］ピペラジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、塩酸（ジオキサン中４Ｍ、３ｍＬ）を加えた。反応混合物を１５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。（２Ｓ，４Ｒ）－

４－ヒドロキシ－１－［（２Ｒ）－３－メチル－２－（３－ピペラジン－１－イルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（５５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、収率９１％）を白色の固体として得た。

【１００１】

工程８

【化４９７】



実験　１４４

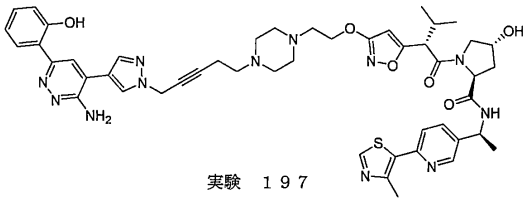
【１００２】

アセトニトリル（１２ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－［（２Ｒ）－３－メチル－２－（３－ピペラジン－１－イルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル］－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１当量、塩酸塩）、１，２－ジブロモエタン（３１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１当量）、および２－［６－アミノ－５－［８－［２－［３－（４－ピペリジルオキシ）シクロブトキシ］－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ピリダジン－３－イル］フェノール二塩酸塩（１０２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２８ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ、６当量）を添加した。混合物をマイクロ波下で、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０＊２５＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分）によって精製した。化合物（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－［４－［２－［４－［３－［［４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］シクロブトキシ］－１－ピペリジル］エチル］ピペラジン－１－イル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドギ酸塩（２４．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、収率１２％）を、灰色がかった白色の固体として得た。

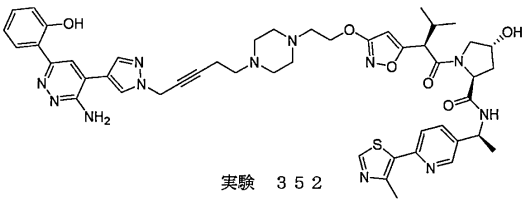
【１００３】

例示的な化合物１９５として類似の手順を使用して調製した。

【１００４】
例示的な化合物１９７および３５２の例示的な合成
【化４９８】

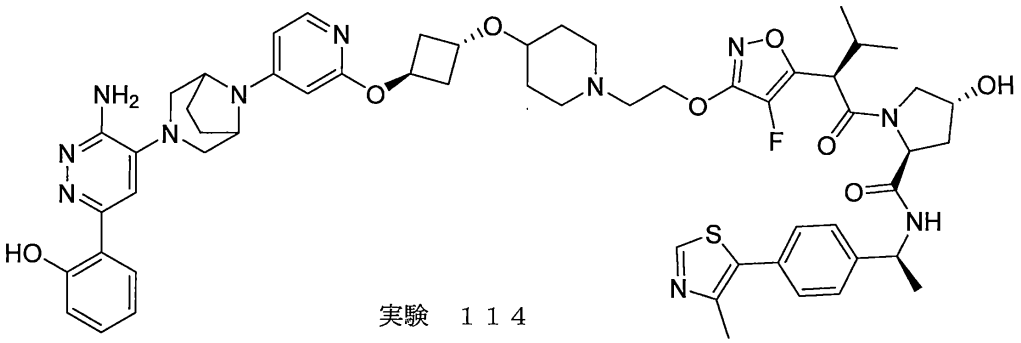


実験　１９７



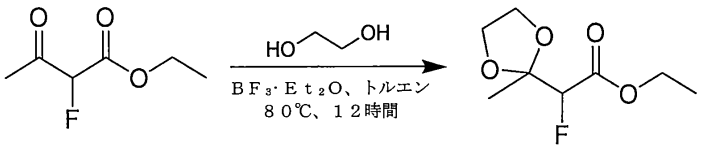
実験　３５２

【１００５】
例示的な化合物１１２および１１６について記載されるものと類似の手順を使用して調製した。
【１００６】
例示的な化合物１１４の例示的な合成
【化４９９】



実験　１１４

【１００７】
工程１
【化５００】



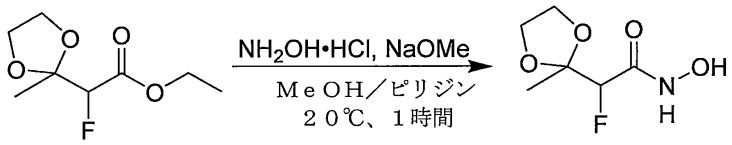
【１００８】
トルエン（５００ｍＬ）中のエチル２－フルオロ－３－オキソ－ブタノエート（３３．６ｇ、２２６．８２ｍｍｏｌ、２８．４７ｍＬ、１当量）およびエチレングリコール（７０．３９ｇ、１．１３ｍｏｌ、６３．４２ｍＬ、５当量）の溶液に、三フッ化ホウ素エチルエーテル（３．３６ｇ、２３．６７ｍｍｏｌ、２．９２ｍＬ、０．１当量）を添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３００ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機相をブライン（３００ｍＬ）で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～１０：１）により精製した。化合物エチル２－フルオロ－２－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２

－イル）酢酸塩（２９．３ｇ、１５２．５ｍｍｏｌ、収率６７％）を無色の油として得た。

【１００９】

工程２

【化５０１】



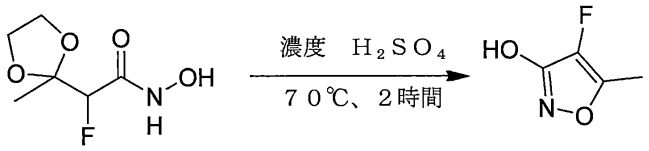
【１０１０】

ピリジン（１６４ｍＬ）中のエチル２－フルオロ－２－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）酢酸塩（２９．３ｇ、１５２．４６ｍｍｏｌ、１当量）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（２１．１９ｇ、３０４．９２ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に、メタノール（６１ｍＬ）中のメトキシドナトリウム（２８％）を１時間にわたって０℃で、滴下で添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液をテトラヒドロフラン（５００ｍＬ）で希釈し、さらに濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～０：１）によって精製して、生成物を得た。化合物２－フルオロ－２－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）エタンヒドロキサム酸（１０．４ｇ、５８．１ｍｍｏｌ、収率３８％）をオレンジ色の油として得た。

【１０１１】

工程３

【化５０２】



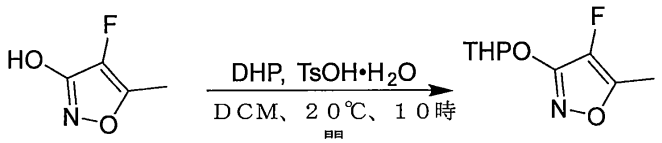
【１０１２】

硫酸（１８Ｍ、５０ｍＬ、１５．５８当量）中の２－フルオロ－２－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）エタンヒドロキサム酸（１０．３５ｇ、５７．７７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を氷水（２５０ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、酢酸エチル（２５０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、精製することなく次の工程で直接使用した。化合物４－フルオロ－５－メチル－イソキサゾール－３－オール（４．６０ｇ、３９．２９ｍｍｏｌ）を黄色の固体として得た。

【１０１３】

工程４

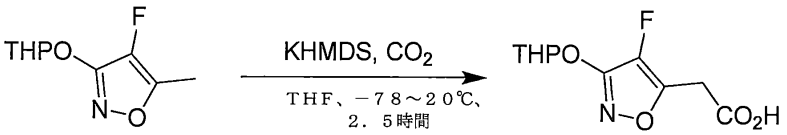
【化５０３】



【１０１４】
ジクロロメタン（２２８ｍＬ）中の４－フルオロ－５－メチル－イソキサゾール－３－オール（５．７ｇ、４８．６９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（９２６ｍｇ、４．８７ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２０．４８ｇ、２４３．４３ｍｍｏｌ、２２．２６ｍＬ、５当量）を添加した。混合物を２０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、ｐＨを飽和重炭酸ナトリウム溶液（６０ｍＬ）で７に調整した。次いで、混合物をジクロロメタン（２００ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～８：１）によって精製した。化合物４－フルオロ－５－メチル－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－イソキサゾール（７．９４ｇ、３９．５ｍｍｏｌ、収率８１％）を黄色の固体として得た。

【１０１５】
工程５

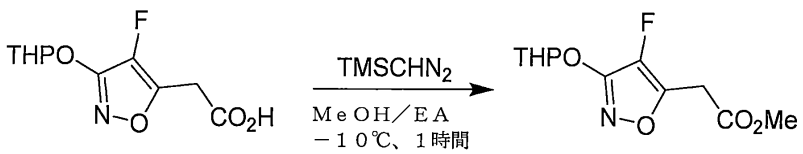
【化５０４】



【１０１６】
テトラヒドロフラン（１１５ｍＬ）中の４－フルオロ－５－メチル－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－イソキサゾール（８．０７ｇ、４０．１３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド（１Ｍ、６０．２０ｍＬ、１．５当量）を窒素下で、－７８℃で、滴下で添加し、反応混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を通して、その後、二酸化炭素（１５ｐｓｉ）を－７８℃で１時間泡立て、混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０ｍＬ）によってクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ）で２回抽出した。０℃でｐＨ＝３になるまで、水層を塩酸水溶液（１Ｍ）によって調整し、次いで、クロロホルムおよびイソプロパノール（ｖ／ｖ＝５：１、１５０ｍＬ、３回）で抽出した。合わせた層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。化合物２－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－イソキサゾール－５－イル）酢酸（８．０７ｇ、３２．９１ｍｍｏｌ）を黄色の固体として得た。

【１０１７】
工程６

【化５０５】



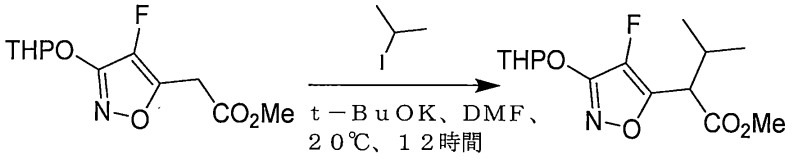
【１０１８】
メタノール（７０ｍＬ）および酢酸エチル（７０ｍＬ）の混合物中の２－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－イソキサゾール－５－イル）酢酸（７．８７ｇ、３２．１０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリメチルシリルジアゾメタンエーテ

ル溶液（２Ｍ、２４．０７ｍＬ、１．５当量）を－１０℃で、滴下で添加し、混合物を－１０℃で１時間撹拌した。反応混合物を酢酸でｐＨ＝７まで調整し、酢酸エチル（１５０ｍＬ）を添加した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～５：１）によって精製した。化合物メチル２－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－イソキサゾール－５－イル）酢酸塩（４．５１ｇ、１７．４０ｍｍｏｌ、収率５４％）を無色の油として得た。

【１０１９】

工程７

【化５０６】



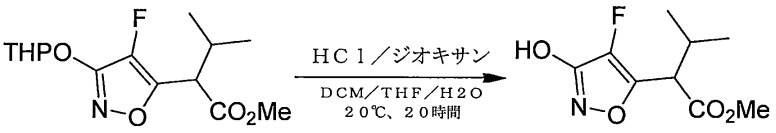
【１０２０】

ジメチルホルムアミド（６６ｍＬ）中のメチル２－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－イソキサゾール－５－イル）酢酸塩（４．４２ｇ、１７．０５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブトキシドカリウム（２．８７ｇ、２５．５８ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で添加し、次いで、２－ヨードプロパン（３．４８ｇ、２０．４６ｍｍｏｌ、２．０５ｍＬ、１．２当量）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（８０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた層を飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル）によって精製した。化合物メチル２－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－イソキサゾール－５－イル）－３－メチル－ブタノエート（５．２５ｇ）を黄色の油として得た。

【１０２１】

工程８

【化５０７】



【１０２２】

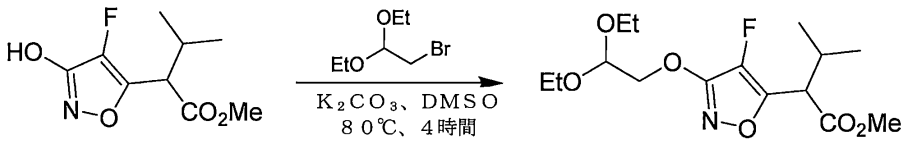
ジクロロメタン（２０ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（５ｍＬ）および水（５ｍＬ）の混合物中のメチル２－（４－フルオロ－３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシ－イソキサゾール－５－イル）－３－メチル－ブタノエート（５．４８ｇ、１８．１９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、塩酸／ジオキサン（４Ｍ、３０．００ｍＬ、６．６０当量）を添加した。混合物を２０℃で２０時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液（３００ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（１００ｍＬ）で３回抽出した。水層のｐＨを、ｐＨ＝２になるまで塩酸溶液（３Ｍ）を添加することによって調整した。水層をクロロホルム（１５０ｍＬ）で３回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、半分取逆相（カラム：Ｋｒｏｍａｓｉｌ ２

５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２１ＡＣＮ％～５１ＡＣＮ％、２９分、７９％分）によって精製した。化合物メチル２－（４－フルオロ－３－ヒドロキシ－イソキサゾール－５－イル）－３－メチル－ブタノエート（１．２７ｇ、５．８６ｍｍｏｌ、収率３２％）を白色の固体として得た。

【１０２３】

工程９

【化５０８】



【１０２４】

メチル２－（４－フルオロ－３－ヒドロキシ－イソキサゾール－５－イル）－３－メチル－ブタノエート（０．５ｇ、２．３０ｍｍｏｌ、１当量）、２－ブロモ－１，１－ジエトキシ－エタン（９０７ｍｇ、４．６０ｍｍｏｌ、０．６９ｍＬ、２当量）および炭酸カリウム（６３６ｍｇ、４．６０ｍｍｏｌ、２当量）を、ジメチルスルホキシド（８ｍＬ）中のマイクロ波チューブに取り込んだ。密封チューブを、マイクロ波照射下で、８０℃で２時間加熱した。ＬＣＭＳが出発材料が依然として残っていることを示した後、密封チューブを、マイクロ波照射下で、８０℃でさらに２時間加熱した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、半分取逆相（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０＊２５＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、９分）によって精製した。化合物メチル２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）－４－フルオロ－イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノエート（２６６ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ、収率３５％）を黄色の油として得、４６ｍｇのメチル２－（４－フルオロ－３－ヒドロキシ－イソキサゾール－５－イル）－３－メチル－ブタノエートを回収した。

【１０２５】

例示的な化合物７６について上に記載されるものと同様の手順を使用して、メチル２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）－４－フルオロ－イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノエートを最終化合物に変換した。

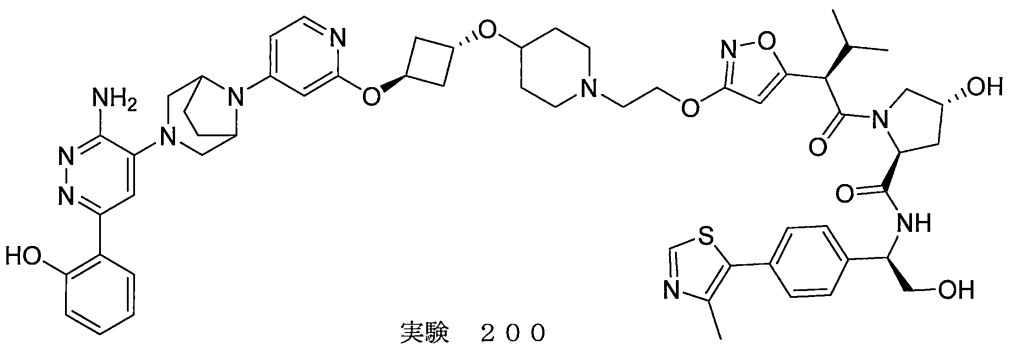
【１０２６】

例示的な化合物１９８、２０８、２０９、２６９、および２７０を、類似の手順を使用して調製した。

【１０２７】

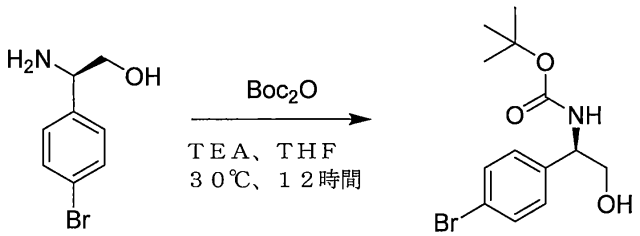
例示的な化合物２００の例示的な合成

【化５０９】

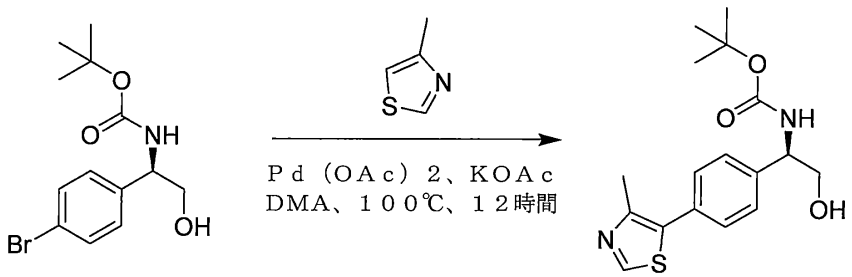


実験　２００

【１０２８】
工程１
【化５１０】



【１０２９】
（２Ｒ）－２－アミノ－２－（４－ブロモフェニル）エタノール（１．７４ｇ、６．８９ｍｍｏｌ、１当量、塩酸塩）のテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）の溶液に、トリエチルアミン（２．７９ｇ、２７．５６ｍｍｏｌ、３．８４ｍＬ、４当量）およびｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチル炭酸塩（１．８０ｇ、８．２７ｍｍｏｌ、１．９０ｍＬ、１．２当量）を加えた。混合物を３０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。残渣を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン水溶液（４０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテル／酢酸エチル（２２ｍＬ、ｖ：ｖ＝１０：１）で粉砕した。化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバメート（２ｇ、６．３３ｍｍｏｌ、収率９１％）を白色の固体として得た。
【１０３０】
工程２
【化５１１】



【１０３１】
ジメチルアセトアミド（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｒ）－１－（４－ブロモフェニル）－２－ヒドロキシ－エチル］カルバメート（２．０ｇ、６．３３ｍｍｏｌ、１当量）、４－メチルチアゾール（１．２５ｇ、１２．６５ｍｍｏｌ、１．１５ｍＬ、２当量）、酢酸カリウム（１．２４ｇ、１２．６５ｍｍｏｌ、２当量）、および酢酸パラジウム（１４２ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を、脱気し、窒素で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で、１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ジメチルアセトアミドを除去した。残渣を酢酸エチル（４０ｍＬ×２）で抽出し、飽和ブライン（４０ｍＬ×２）で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／２）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバメート（１．４５ｇ、３．９８ｍｍｏｌ、収率６３％）

を黄色の油として得た。

【１０３２】

上記の例示的な化合物１８０について記載されるものと類似の手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］カルバメートを最終化合物に変換した。

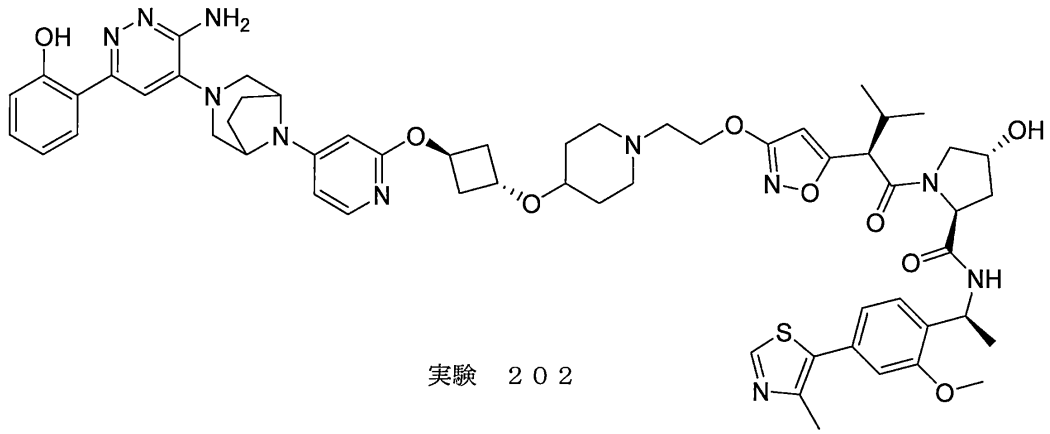
【１０３３】

例示的な化合物１９９、１５８、および１００を、類似の手順を使用して調製した。

【１０３４】

例示的な化合物２０２の例示的な合成

【化５１２】

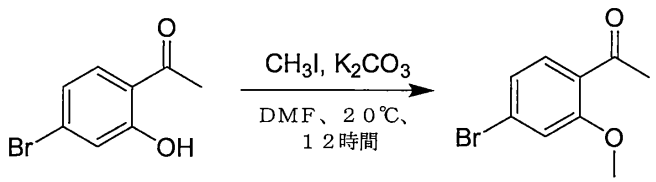


実験　２０２

【１０３５】

工程１

【化５１３】



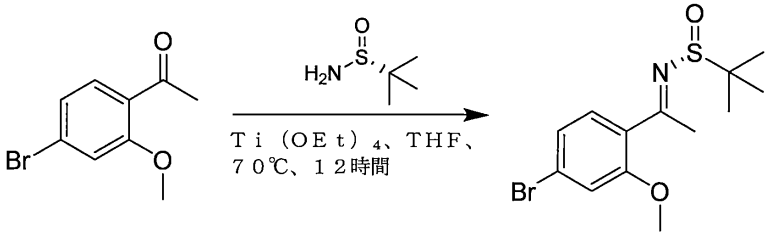
【１０３６】

ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）中の１－（４－ブロモ－２－ヒドロキシ－フェニル）エタノン（１０ｇ、４６．５０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、炭酸カリウム（９．６４ｇ、６９．７５ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。次いで、ヨードメタン（１３．２０ｇ、９３．００ｍｍｏｌ、２．０当量）を０℃で混合物中に添加した。次いで、混合物を２０℃で１２時間撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、ブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。１－（４－ブロモ－２－メトキシ－フェニル）エタノン（１０．５ｇ、４５．８４ｍｍｏｌ、収率９８％）を黄色の固体として得た。

【１０３７】

工程２

【化５１４】



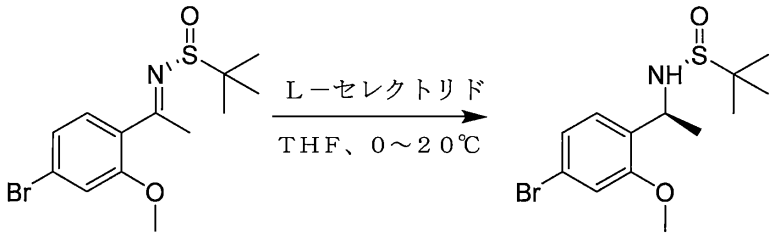
【１０３８】

テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中の１－（４－ブロモ－２－メトキシ－フェニル）エタノン（１０ｇ、４３．６５ｍｍｏｌ、１．１８当量）の溶液に、チタンテトラエトキシド（１６．９４ｇ、７４．２６ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。次いで、２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（４．５ｇ、３７．１３ｍｍｏｌ、１．０当量）を混合物に添加し、混合物をＮ２で３回パージした。次いで、混合物を７０℃で１２時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、水（２００ｍＬ）で希釈し、濾過し、次いで、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出し、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１～３：１）によって精製した。（（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（４－ブロモ－２－メトキシフェニル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（９ｇ、２７．０９ｍｍｏｌ、収率７３％）を黄色の油として得た。

【１０３９】

工程３

【化５１５】



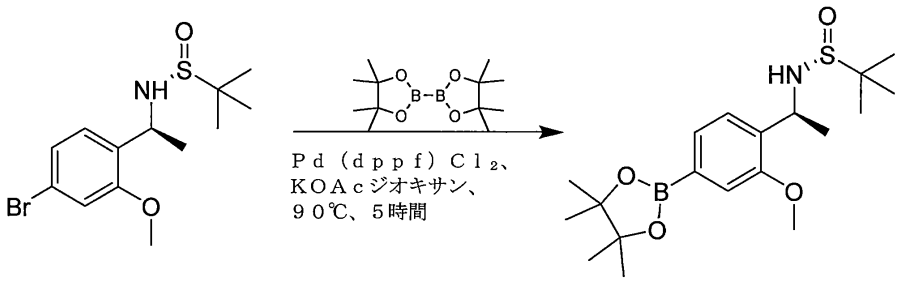
【１０４０】

テトラヒドロフラン（９０ｍＬ）中の（（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（４－ブロモ－２－メトキシフェニル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（９ｇ、２７．０９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｌ－セレクトリド（１Ｍ、８１．２６ｍＬ、３．０当量）を０℃で添加した。次いで、混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出し、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１～１：１）によって精製した。Ｎ－［（１Ｓ）－１－（４－ブロモ－２－メトキシ－フェニル）エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（５．５ｇ、１６．４５ｍｍｏｌ、収率６０％）を黄色の油として得た。

【１０４１】

工程４

【化５１６】



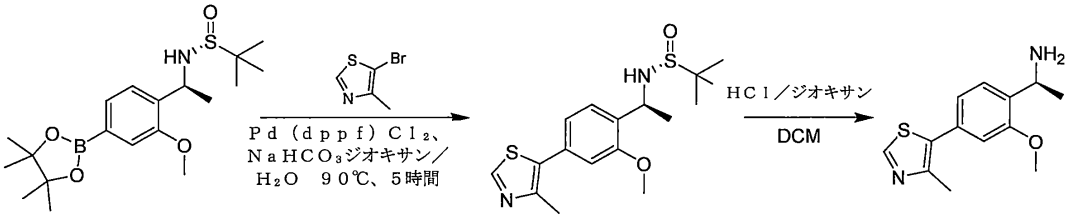
【１０４２】

ジオキサン（１２ｍＬ）中のＮ－［（１Ｓ）－１－（４－ブロモ－２－メトキシ－フェニル）エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（４．７ｇ、１４．０６ｍｍｏｌ、１．０当量）および４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（５．３６ｇ、２１．０９ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ｉｉ）（１．０３ｇ、１．４１ｍｍｏｌ、０．１当量）および酢酸カリウム（２．７６ｇ、２８．１２ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。次いで、混合物をＮ２で３回パージした。次いで、混合物を９０℃で５時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、濾過し、次いで、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：１）によって精製した。Ｎ－［（１Ｓ）－１－［２－メトキシ－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］エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（４．５ｇ、１１．８０ｍｍｏｌ、収率８４％）を黄色の油として得た。

【１０４３】

以下のスキームに従って、Ｎ－［（１Ｓ）－１－［２－メトキシ－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］エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミドを、（Ｓ）－１－（２－メトキシ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１－アミンに変換した。

【化５１７】



【１０４４】

上記の他の実施例（例えば、例示的な化合物６４）について記載されるものと類似の手順を使用して、Ｓ）－１－（２－メトキシ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１－アミンを最終化合物に変換した。

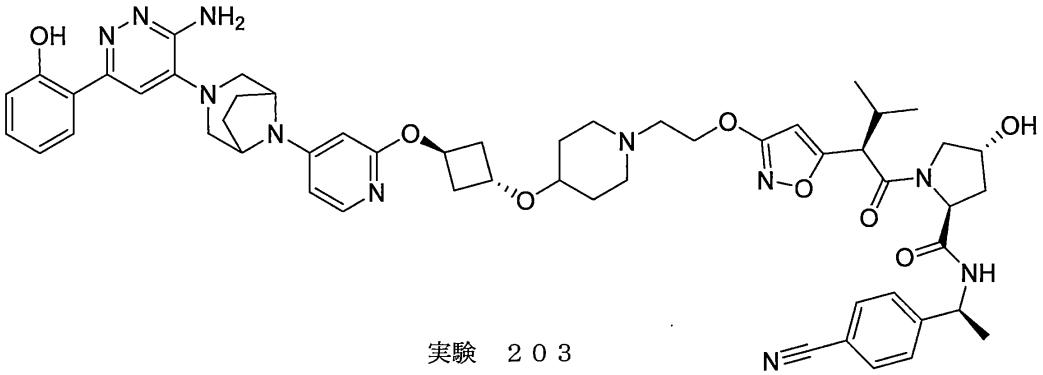
【１０４５】

例示的な化合物２０１を、上に記載されるものと類似の手順を使用して調製した。

【１０４６】

例示的な化合物２０３の例示的な合成

【化５１８】

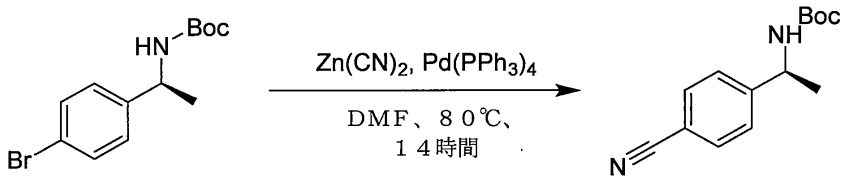


実験　２０３

【１０４７】

工程１

【化５１９】



【１０４８】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（４－ブロモフェニル）エチル］カルバメート（２ｇ、６．６６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン（７７０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、０．１当量）およびシアン化亜鉛（７８２ｍｇ、６．６６ｍｍｏｌ、０．４ｍＬ、１当量）を添加した。反応溶液を８０℃で１４時間撹拌した。溶液を水（８０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３０／１～３：１）によって精製して、生成物を得た。ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル］カルバメート（１．６ｇ、６．５０ｍｍｏｌ、収率９７．５０％）を無色のガムとして得た。

【１０４９】

上に記載される手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル］カルバメートを最終化合物に変換した。

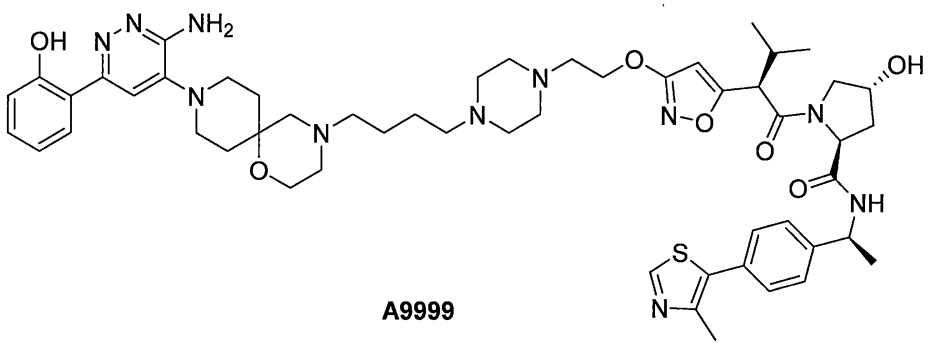
【１０５０】

例示的な化合物２０４を、類似の手順を使用して調製した。

【１０５１】

例示的な化合物９１の例示的な合成

【化５２０】

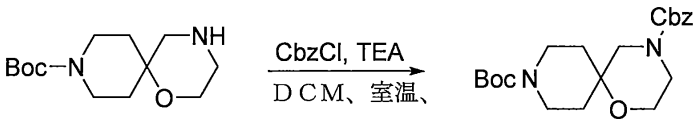


A9999

【１０５２】

工程１

【化５２１】



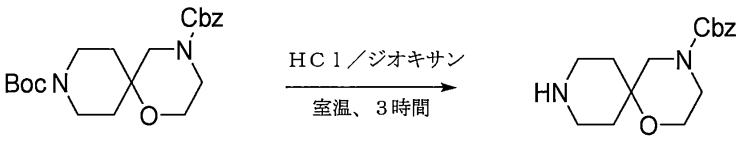
【１０５３】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ＤＣＭ（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－カルボキシレート（３．５ｇ、１３．７ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＴＥＡ（４．１ｇ、０．１ｍｍｏｌ、３．０当量）を入れ、それにＣｂｚＣｌ（２．８ｇ、０．１ｍｍｏｌ、１．２当量）をゆっくり添加した。得られた混合物を、室温で１２時間撹拌した。次いで、反応混合物を、２０ｍＬの水を添加することによってクエンチし、ＤＣＭ（２０ｍＬ×２）で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：０）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、４．０ｇ（７５％）の４－ベンジル９－ｔｅｒｔ－ブチル１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４，９－ジカルボキシレートを白色の油として得た。

【１０５４】

工程２

【化５２２】



【１０５５】

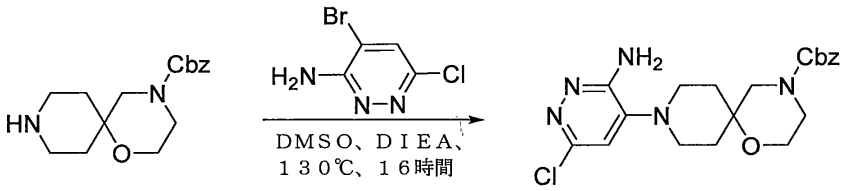
１００ｍＬの丸底フラスコに、ジオキサン（１５ｍＬ）中の４－ベンジル９－ｔｅｒｔ－ブチル１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４，９－ジカルボキシレート（４．０ｇ、１０．２ｍｍｏｌ、１．０当量）を入れ、次いで、１，４－ジオキサン溶液（４．０Ｍ、４ｍＬ）中の塩化水素を添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。これにより、２．９ｇ（８７％）のベンジル１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－カルボキシレート塩酸塩を固体

として得た。

【１０５６】

工程３

【化５２３】



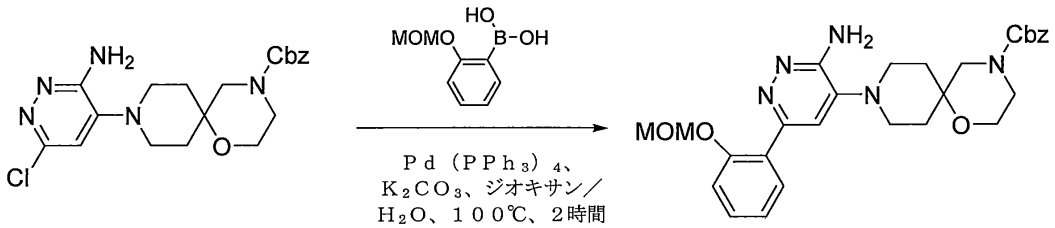
【１０５７】

３０ｍＬの密封チューブに、ＤＭＳＯ（８ｍＬ）中のベンジル１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－カルボキシレート塩酸塩（２．９ｇ、８．９ｍｍｏｌ、１．０当量）、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（２．１ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（３．９ｇ、０．１ｍｍｏｌ）を入れた。得られた混合物を、油浴中で、１３０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応混合物を、２０ｍＬの水／氷を添加することによってクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。混合有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：０）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３．１ｇ（８４％）のベンジル９－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－カルボキシレートを黄色の固体として得た。

【１０５８】

工程４

【化５２４】



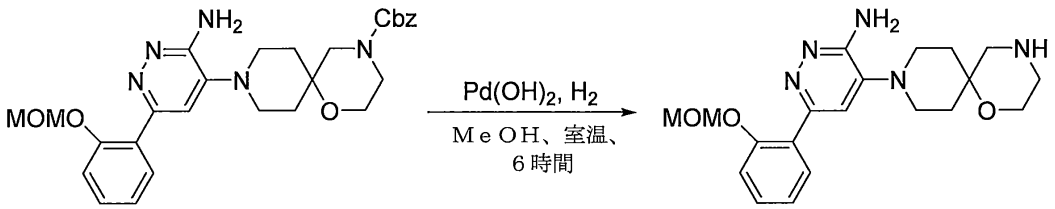
【１０５９】

３０ｍＬの密封チューブに、ジオキサン（５ｍＬ）およびＨ２Ｏ（１ｍＬ）中のベンジル９－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－カルボキシレート（３．１ｇ、７．４ｍｍｏｌ、１．０当量）、［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ボロン酸（２．７ｇ、０．１ｍｍｏｌ、２．０当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（８５９．４ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ、０．１当量）、およびＫ２ＣＯ３（３．１ｇ、０．１ｍｍｏｌ、３．０当量）を入れた。得られた混合物を、油浴中で、１００℃で１２時間撹拌し、次いで、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３．２ｇ（８３％）のベンジル９－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－カルボキシレートを黄色の固体として得た。

【１０６０】

工程５

【化５２５】



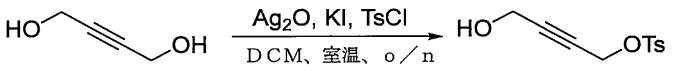
【１０６１】

１００ｍＬの丸底フラスコで、メタノール（１０ｍＬ）中のベンジル９－［３－アミノ－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－４－イル］－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－カルボキシレート（３．２ｇ、６．２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）２／Ｃ（１０％、５００ｍｇ）を窒素雰囲気下で添加した。次いで、フラスコを真空化し、水素でフラッシュした。反応混合物を、水素バルーンを使用して水素雰囲気下で、室温で水素化し、次いで、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。これにより、１．８ｇ（７６％）の６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］－４－［１－オキサ－４、９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル］ピリダジン－３－アミンを黄色の固体として得た。

【１０６２】

工程６

【化５２６】



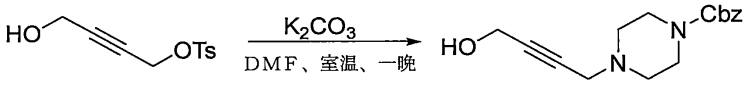
【１０６３】

２５０ｍＬの丸底フラスコに、ジクロロメタン（８０ｍＬ）中のブタ－２－イン－１，４－ジオール（２．５８ｇ、３０．００ｍｍｏｌ、１．００当量）、酸化銀（１０．３５ｇ、４５．００ｍｍｏｌ、１．５０当量）、およびヨウ化カリウム（４９８ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ、０．１０当量）の溶液を入れた。次いで、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（５．７０ｇ、３０．００ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。不溶性固形分を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：２）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、６．１３ｇ（８５％）の４－ヒドロキシブタ－２－イン－１－イル４－メチルベンゼンスルホネートを黄色の油として得た。

【１０６４】

工程７

【化５２７】



【１０６５】

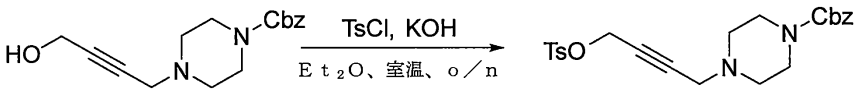
２５０ｍＬの丸底フラスコに、ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の４－ヒドロキシブタ－２－イン－１－イル４－メチルベンゼンスルホネート（６．１３ｇ、２５．５４ｍｍｏｌ、１．１

０当量）、ベンジルピペラジン－１－カルボキシレート（５．１１ｇ、２３．２２ｍｍｏｌ、１．００当量）、および炭酸カリウム（１２．８２ｇ、９２．８８ｍｍｏｌ、４．００当量）の溶液を入れた。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を水（４００ｍＬ）によってクエンチし、酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、２．０１ｇ（３０％）のベンジル４－（４－ヒドロキシブタ－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを黄色の油として得た。

【１０６６】

工程８

【化５２８】



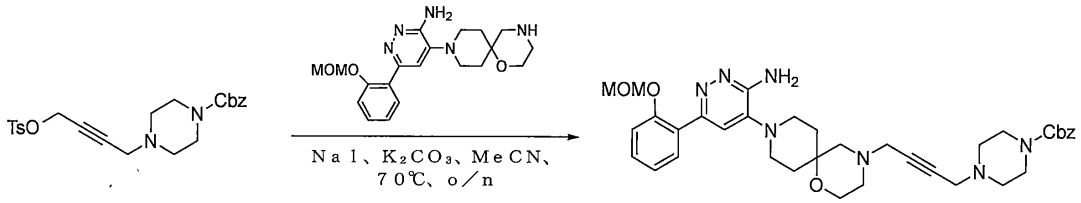
【１０６７】

２５０ｍＬの丸底フラスコ、ジエチルエーテル（１００ｍＬ）中のベンジル４－（４－ヒドロキシブタ－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２．０１ｇ、６．９８ｍｍｏｌ、１．００当量）および水酸化カリウム（３．９１ｇ、６９．８０ｍｍｏｌ、１０．００当量）の溶液を入れた。次いで、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１．９９ｇ、１０．４７ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。不溶性固形分を濾過した。濾液を水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、１．８０ｇ（５９％）のベンジル４－（４－（トシルオキシ）ブタ－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを黄色の油として得た。

【１０６８】

工程９

【化５２９】



【１０６９】

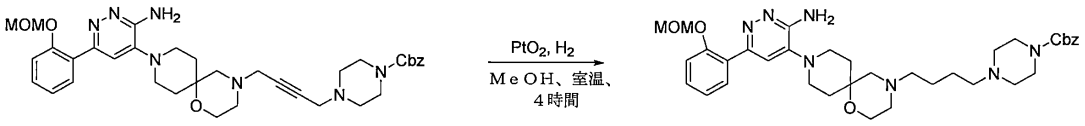
２５０ｍＬの丸底フラスコに、アセトニトリル（７０ｍＬ）中のベンジル４－（４－（トシルオキシ）ブタ－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．８０ｇ、４．０７ｍｍｏｌ、２．５０当量）、６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）－４－（１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）ピリダジン－３－アミン（６２７ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、１．００当量）、ヨウ化ナトリウム（３６６ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ、１．５０当量）、炭酸カリウム（９００ｍｇ、６．５２ｍｍｏｌ、４．０当量）の溶液を入れた。得られた混合物を７０℃で一晩撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣を、メタノール／ジクロロメタン（１：１０）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１８０ｍｇ（１７％）のベンジル４－（４－（９－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）ブタ－２－イン－

１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを茶色の固体として得た。

【１０７０】

工程１０

【化５３０】



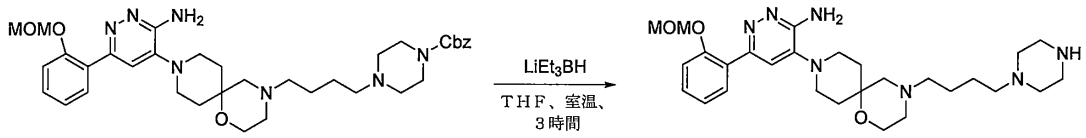
【１０７１】

１００ｍＬ丸底フラスコで、メタノール（４０ｍＬ）中のベンジル４－（４－（９－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）ブタ－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．６０ｇ、２．４４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、二酸化白金（２２１．８ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ、０．４０当量）を窒素雰囲気下で添加した。フラスコを真空化し、水素で流した。反応混合物を、水素バルーンを使用して室温で４時間水素化した。混合物を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、メタノール／ジクロロメタン（１：１０）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、４４４．０ｍｇ（２８％）のベンジル４－（４－（９－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）ブチル）ピペラジン－１－カルボキシレートを茶色の固体として得た。

【１０７２】

工程１１

【化５３１】



【１０７３】

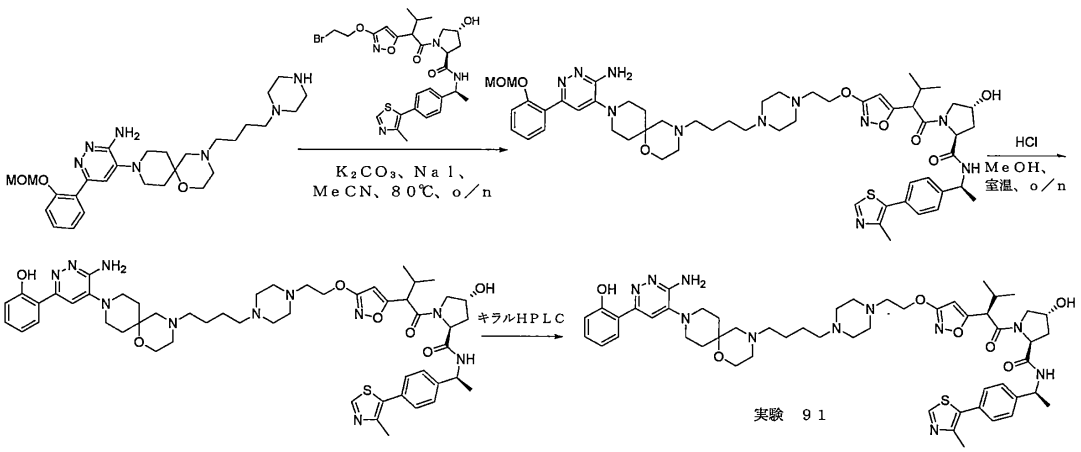
１００ｍＬの丸底フラスコに、ＴＨＦ（８ｍＬ）中のベンジル４－（４－（９－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）ブチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４４４ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を入れ、それにＴＨＦ（１．０Ｍ、８ｍＬ）中の水素化トリエチルホウ素リチウムの溶液を添加した。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。反応混合物を、飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液（３０ｍＬ）によってクエンチし、ジクロロメタン（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、２９２ｍｇ（８３％）の６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）－４－（４－（４－（ピペラジン－１－イル）ブチル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）ピリダジン－３－アミンを茶色の油として得た。

【１０７４】

他の実施例について上に記載されるものと類似の手順を使用して、以下のスキームに従って、６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）－４－（４－（４－（ピペラジン－１－イル）ブチル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル

）ピリダジン－３－アミンを最終化合物に変換した。

【化５３２】



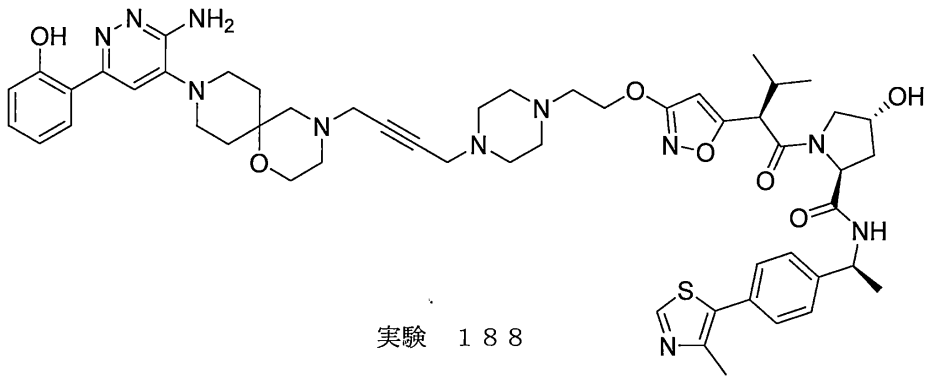
【１０７５】

例示的な化合物２０５を、類似の手順を使用して調製した。

【１０７６】

例示的な化合物１８８の例示的な合成

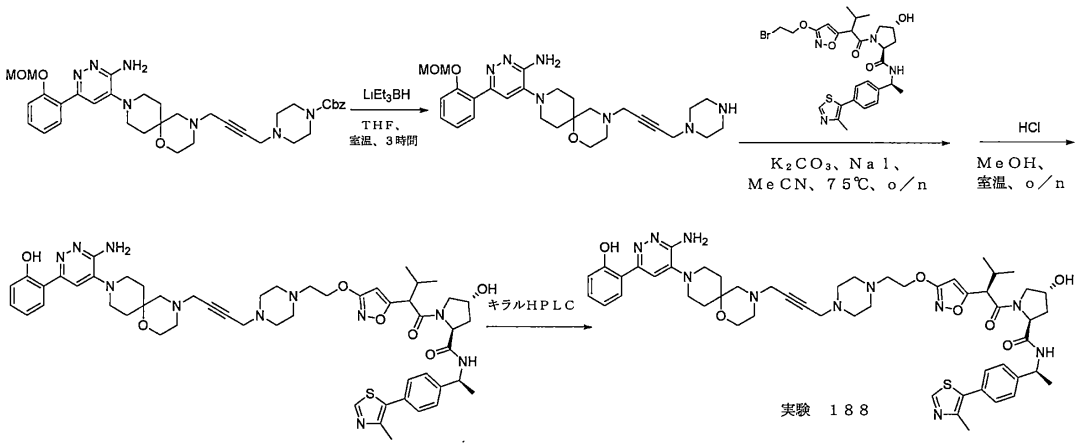
【化５３３】



【１０７７】

例示的化合物９１について上に記載されるものと類似の手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化５３４】



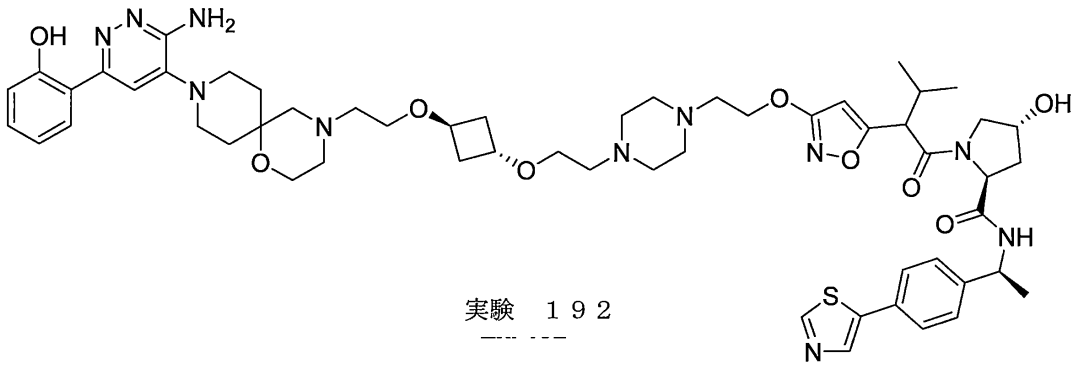
【１０７８】

例示的な化合物１８７を、類似の手順を使用して調製した。

【１０７９】

例示的な化合物１９２の例示的な合成

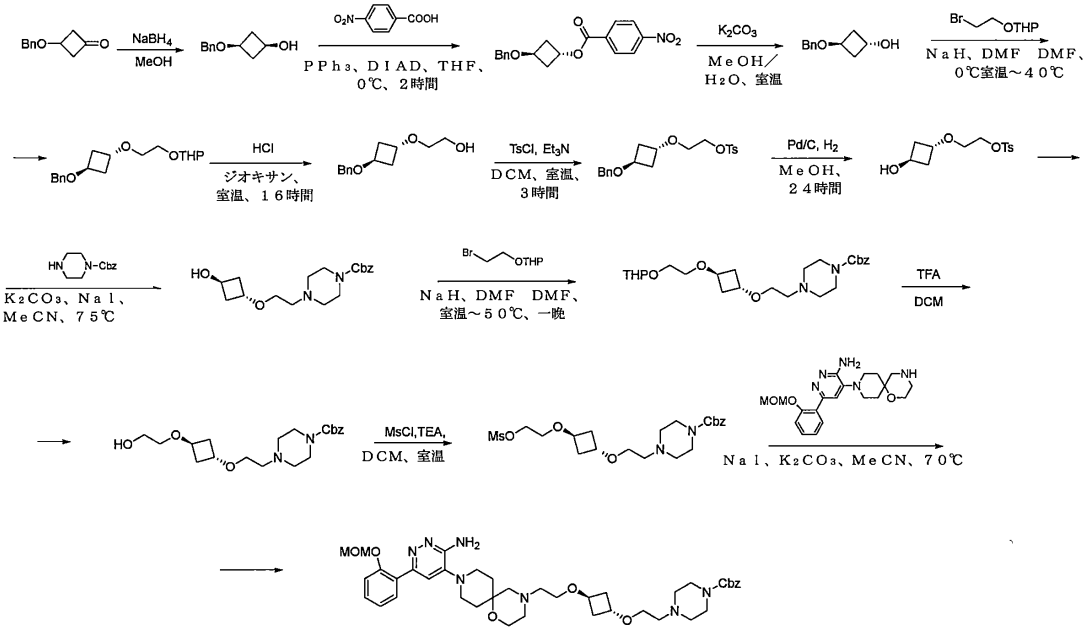
【化５３５】



【１０８０】

他の実施例について記載される手順、ならびに当業者に明らかである手順を使用して、以下のスキームに従って、ベンジル４－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（２－（９－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）エトキシ）シクロブトキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレーを調製した。

【化５３６】



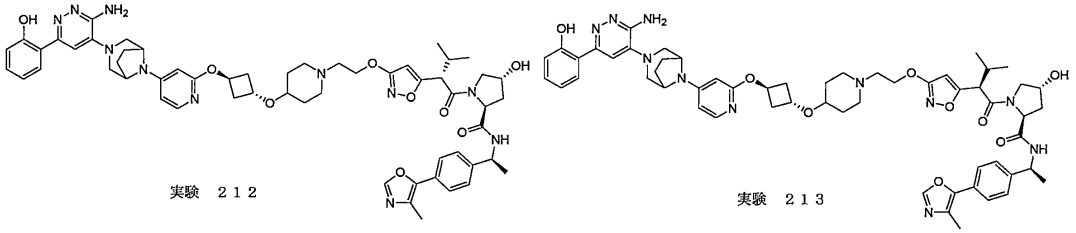
【１０８１】

例示的な化合物９１について記載されるものと類似の手順を使用して、ベンジル４－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（２－（９－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）エトキシ）シクロブトキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレートを最終化合物に変換した。

【１０８２】

例示的な化合物２１２および２１３の例示的な合成

【化５３７】



実験　２１２　　実験　２１３

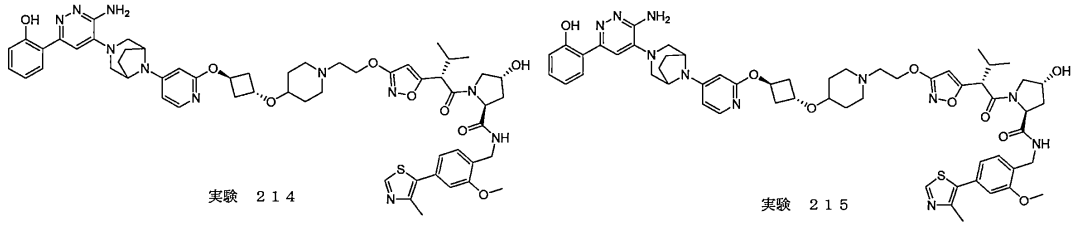
【１０８３】

例示的な化合物１１７の工程１および２、続いて例示的な化合物１８０について記載される工程に記載されるものと類似の手順を使用して調製した。

【１０８４】

例示的な化合物２１４および２１５の例示的な合成

【化５３８】

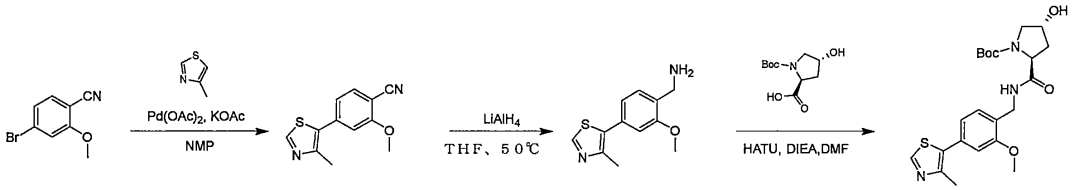


実験　２１４　　実験　２１５

【１０８５】

当業者に明らかである標準的な手順を使用して、以下のスキームに従って、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（２－メトキシ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレートを調製した。

【化５３９】



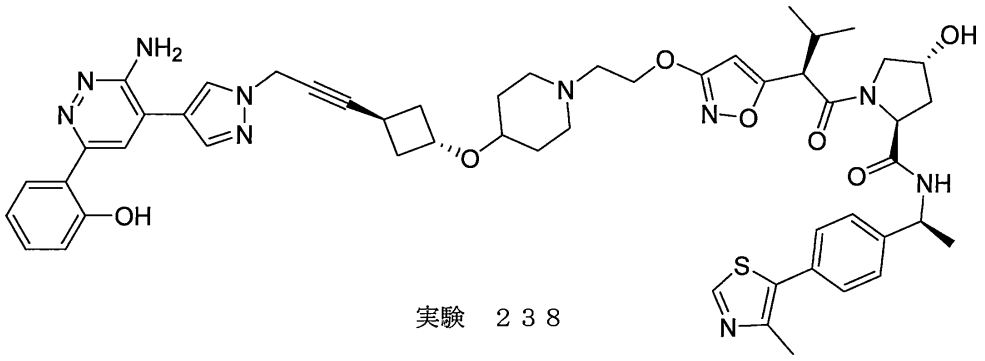
【１０８６】

上記の他の実施例について記載される標準的な手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（２－メトキシ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレートを最終化合物に変換した。

【１０８７】

例示的な化合物２３８の例示的な合成

【化５４０】

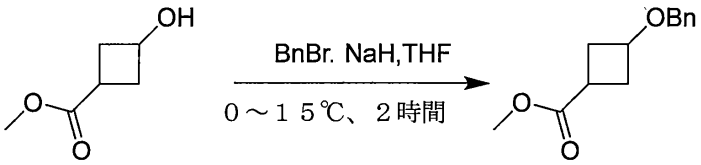


実験　２３８

【１０８８】

工程１

【化５４１】



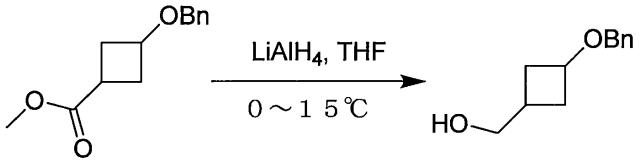
【１０８９】

ＤＭＦ（１５０ｍＬ）中のメチル３－ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート（１４．２ｇ、１０９．１１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、水素化ナトリウム（５．２４ｇ、１３０．９３ｍｍｏｌ、純度６０％、１．２０当量）を添加し、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。その後、臭化ベンジル（２０．５３ｇ、１２０．０２ｍｍｏｌ、１４．２６ｍＬ、１．１当量）を添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を、２５℃で、飽和塩化アンモニウム溶液（２００ｍＬ）によってクエンチし、次いで、水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテル勾配）によって精製した。化合物メチル３－ベンジルオキシシクロブタンカルボキシレート（８．９ｇ、４０．４１ｍｍｏｌ、収率３７％）を淡い黄色の油として得た。

【１０９０】

工程２

【化５４２】



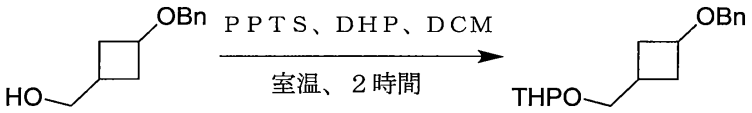
【１０９１】

テトラヒドロフラン（８０ｍＬ）中の水素化リチウムアルミニウム（１．５３ｇ、４０．４１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、メチル３－ベンジルオキシシクロブタンカルボキシレート（８．９０ｇ、４０．４１ｍｍｏｌ、１．００当量）を０℃で添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を、２５℃で、水（１ｍＬ）、水酸化ナトリウム溶液（１５％、２ｍＬ）、および水（３ｍＬ）によってクエンチし、次いで、酢酸エチル（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製した。化合物（３－ベンジルオキシシクロブチル）メタノール（７．４ｇ、３８．５ｍｍｏｌ、収率９５％）を無色の油として得た。

【１０９２】

工程３

【化５４３】



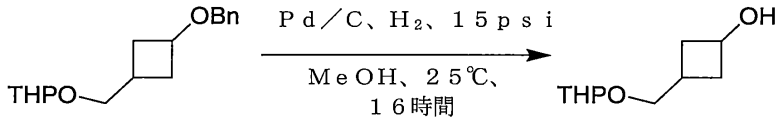
【１０９３】

ジクロロメタン（１２５ｍＬ）中の（３－ベンジルオキシシクロブチル）メタノール（７．４ｇ、３８．４９ｍｍｏｌ、１．００当量）および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１６．１９ｇ、１９２．５ｍｍｏｌ、１７．６ｍＬ、５．００当量）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（９６７ｍｇ、３．８５ｍｍｏｌ、０．１０当量）を添加し、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。水（２００ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物をジクロロメタン（１００ｍＬ×２）で抽出した。次いで、合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～２０：１）によって精製した。化合物２－［（３－ベンジルオキシシクロブチル）メトキシ］テトラヒドロピラン（１０．２０ｇ、３６．９ｍｍｏｌ、収率９５％）を無色の油として得た。

【１０９４】

工程４

【化５４４】



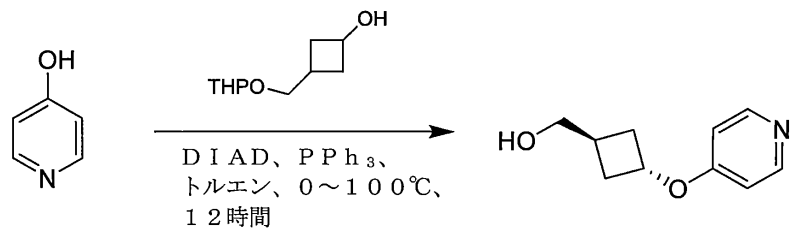
【１０９５】

メタノール（１００ｍＬ）中の２－［（３－ベンジルオキシシクロブチル）メトキシ］テトラヒドロピラン（１０．２０ｇ、３６．９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、１０％パラジウム炭素（２ｇ、３６．９１ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、水素で数回パージした。混合物を、水素（１５ｐｓｉ）下で、２５℃で１６時間撹拌した。反応物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物３－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシメチル）シクロブタノール（６．２８ｇ、３３．７ｍｍｏｌ、収率９１％）を無色の油として得た。

【１０９６】

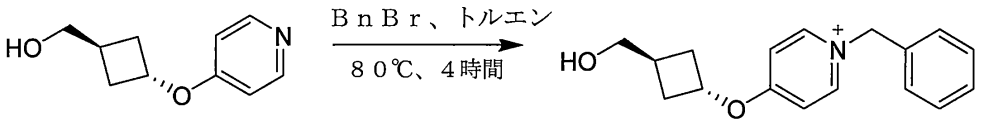
工程５

【化５４５】



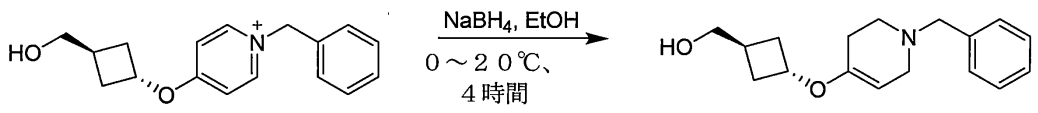
【１０９７】
トルエン（４０ｍＬ）中のピリジン－４－オール（４ｇ、４２．０６ｍｍｏｌ、１当量）、３－（テトラヒドロピラン－２－イルオキシメチル）シクロブタノール（８．６２ｇ、４６．２７ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびトリフェニルホスフィン（３３．１０ｇ、１２６．１８ｍｍｏｌ、３当量）の溶液に、トルエン（２０ｍＬ）中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート（２５．５２ｇ、１２６．１８ｍｍｏｌ、２４．５ｍＬ、３当量）を窒素下で、０℃で、滴下で添加した。反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、トルエンのほとんどを除去した。水（１５０ｍＬ）および酢酸エチル（１００ｍＬ）を混合物に添加し、塩酸溶液（２Ｍ）を混合物に添加して、ｐＨを約３に調整し、得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。飽和重炭酸ナトリウムを水相に添加して、ｐＨを約８に調整し、得られた混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｋｒｏｍａｓｉｌ　Ｅｔｅｒｎｉｔｙ　ＸＴ　２５０＊８０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３０％、３１分）によって精製した。（（１ｒ，３ｒ）－３－（ピリジン－４－イルオキシ）シクロブチル）メタノール（４．２ｇ、２３．０ｍｍｏｌ、収率５４％）を淡い黄色の油として得た。

【１０９８】
工程６
【化５４６】



【１０９９】
トルエン（４０ｍＬ）中の（（１ｒ，３ｒ）－３－（ピリジン－４－イルオキシ）シクロブチル）メタノール（４．２ｇ、２３．４４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、臭化ベンジル（４．４１ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ、３．１ｍＬ、１．１当量）を添加した。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルおよび酢酸エチル（４０ｍＬ、Ｖ／Ｖ＝１／１）で粉砕した。１－ベンジル－４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）シクロブトキシ）ピリジン－１－イウム（８ｇ、２２．８ｍｍｏｌ、収率９７％）を白色の固体として得た。

【１１００】
工程７
【化５４７】



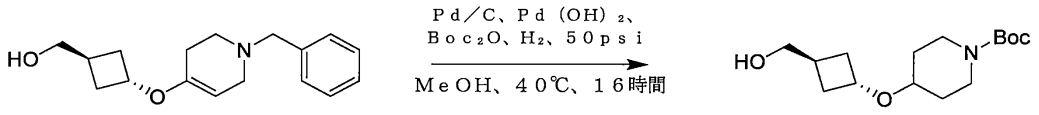
【１１０１】
エタノール（１００ｍＬ）中の１－ベンジル－４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）シクロブトキシ）ピリジン－１－イウム（８ｇ、２２．８４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１．７３ｇ、４５．６８ｍｍｏｌ、２当量）を０℃で添加した。反応混合物を２０℃で４時間撹拌した。水（１００ｍＬ）を混合物に添加して、反応物をクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し

た。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝５０：１～０：１）によって精製した。（（１ｒ，３ｒ）－３－（（１－ベンジル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）オキシ）シクロブチル）メタノール（５．２ｇ、１９．０２ｍｍｏｌ、収率８３％）を淡い黄色の油として得た。

【１１０２】

工程８

【化５４８】



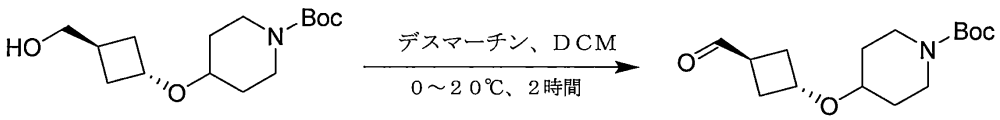
【１１０３】

メタノール（１００ｍＬ）中の［３－［（１－ベンジル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）オキシ］シクロブチル］メタノール（５．２ｇ、１９．０２ｍｍｏｌ、１当量）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（８．３０ｇ、３８．０４ｍｍｏｌ、８．７ｍＬ、２当量）の溶液に、１０％パラジウム活性炭素触媒（０．７ｇ）および水酸化パラジウム２０％炭素（０．７ｇ）を窒素下で添加した。反応混合物を水素化（５０ｐｓｉ）で、４０℃で１６時間撹拌した。混合物を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～０：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、１５．７７ｍｍｏｌ、収率８３％）を無色の油として得た。

【１１０４】

工程９

【化５４９】



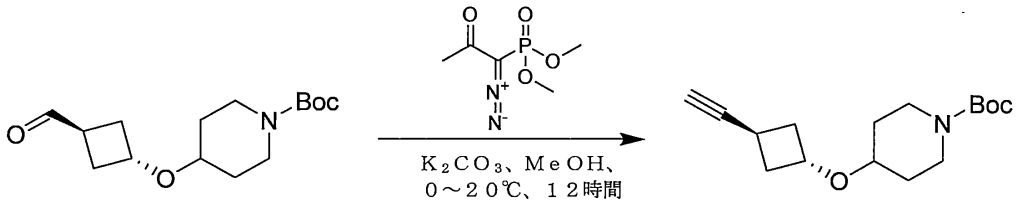
【１１０５】

ジクロロメタン（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、８．７６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、デスマーチンペルヨージナン（４．４６ｇ、１０．５１ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、飽和重炭酸ナトリウム（５０ｍＬ）を混合物に添加した。水層を、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させた。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～５：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－ホルミルシクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．０ｇ、７．０６ｍｍｏｌ、収率８０％）を無色の油として得た。

【１１０６】

工程１０

【化５５０】



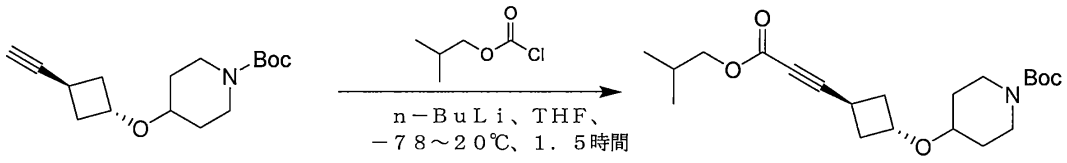
【１１０７】

メタノール（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－ホルミルシクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．０ｇ、７．０６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、炭酸カリウム（１．９５ｇ、１４．１２ｍｍｏｌ、２当量）および１－ジアゾ－１－ジメトキシホスホリル－プロパン－２－オン（１．４２ｇ、７．４１ｍｍｏｌ、１．０５当量）を０℃で添加した。反応混合物を２０℃で１２時間撹拌した。水（１００ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～２０：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－エチニルシクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、４．６５ｍｍｏｌ、収率６６％）を無色の油として得た。

【１１０８】

工程１１

【化５５１】



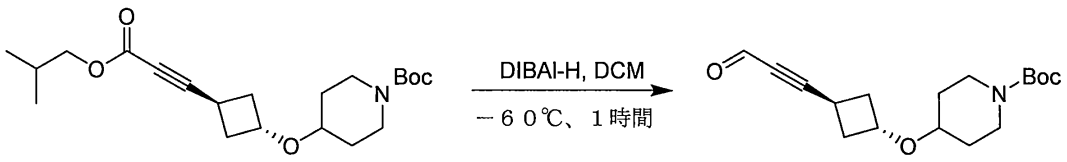
【１１０９】

テトラヒドロフラン（１７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－エチニルシクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．７ｇ、６．０９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍ、３．６ｍＬ、１．５当量）を－７８℃で添加した。混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。次いで、クロロギ酸イソブチル（１．６６ｇ、１２．１７ｍｍｏｌ、１．６ｍＬ、２当量）を、混合物に添加し、反応混合物を－７８℃で０．５時間、および２０℃で１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム（８０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～５：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（３－イソブトキシ－３－オキソプロプ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、５．２７ｍｍｏｌ、収率８６％）を淡い黄色の油として得た。

【１１１０】

工程１２

【化５５２】



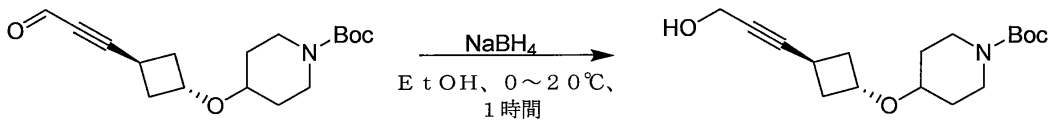
【１１１１】

ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－イソブトキシ－３－オキソ－プロパ－１－イニル）シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、５．２７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＣＭ（１Ｍ、６．３ｍＬ、１．２当量）中の水素化ジイソブチルアルミニウム溶液を－７８℃で添加した。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）を混合物に添加し、酢酸エチル（１００ｍＬ）を混合物に添加した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（７０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～５：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（３－オキソプロプ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、３．９０ｍｍｏｌ、収率７４％）を無色の油として得た。

【１１１２】

工程１３

【化５５３】



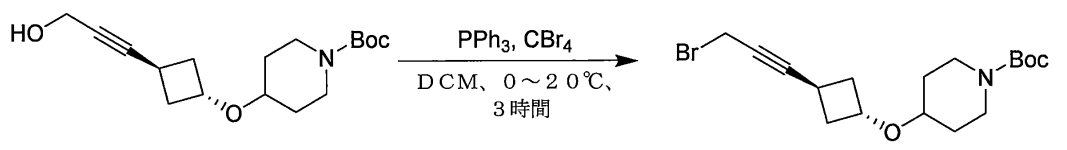
【１１１３】

エタノール（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－オキソプロパ－１－イニル）シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、３．９０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１７７ｍｇ、４．６８ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で、３回に分けて添加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。水（１００ｍＬ）を混合物に加え、得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝５０：１～１：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（３－ヒドロキシプロプ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．０６ｇ、３．４３ｍｍｏｌ、収率８７％）を無色の油として得た。

【１１１４】

工程１４

【化５５４】



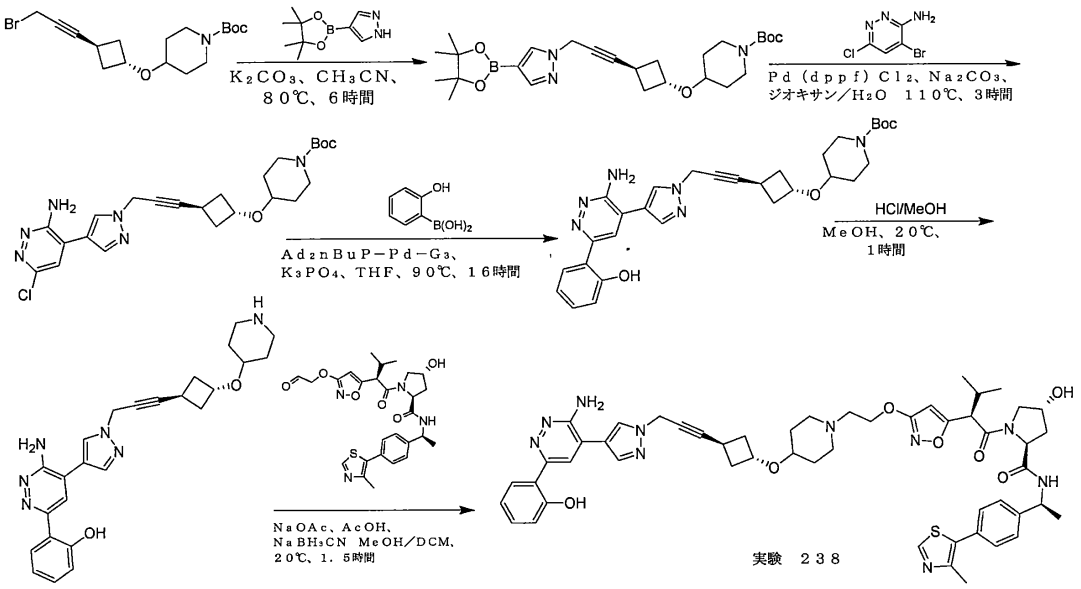
【１１１５】

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．０６ｇ、３．４３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリフェニルホスフィン（１．０８ｇ、４．１１ｍｍｏｌ、１．２当量）および四臭化炭素（１．３６ｇ、４．１１ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。反応混合物を２０℃で３時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～２０：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモプロプ－１－イニル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．６９ｍｍｏｌ、収率７８％）を淡い黄色の油として得た。

【１１１６】

上記の他の実施例について記載される手順を使用して、以下のスキームに従って、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを最終化合物に変換した。

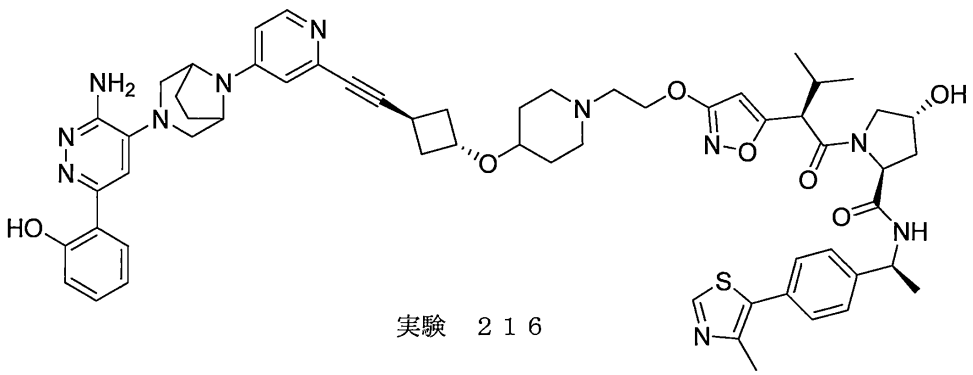
【化５５５】



【１１１７】

例示的な化合物２１６の例示的な合成

【化５５６】

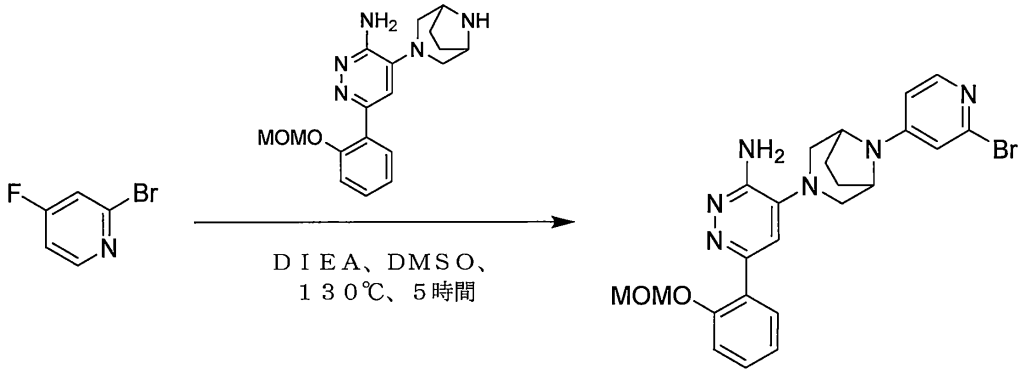


実験 ２１６

【１１１８】

工程１

【化５５７】



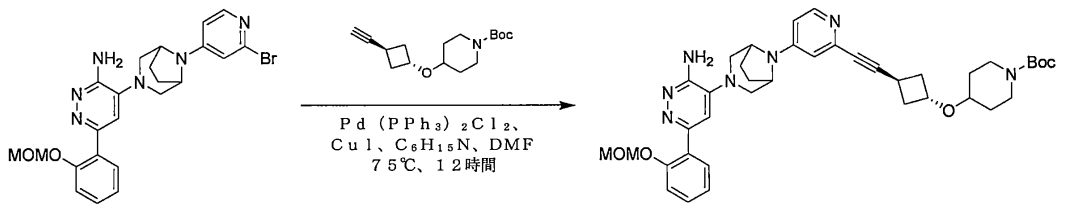
【１１１９】

ジメチルスルホキシド（３０ｍＬ）中の２－ブロモ－４－フルオロ－ピリジン（３１０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、１．２当量）、４－（３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミン（５００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、１当量）、およびジイソプロピルエチルアミン（２．２７ｇ、１７．５７ｍｍｏｌ、３ｍＬ、１２当量）の混合物を脱気し、窒素で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で、１３０℃で５時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、半分取逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０＊３０ｍｍ＊４ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）によって精製した。４－［８－（２－ブロモ－４－ピリジル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミン（５６２ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、収率７７％）を黄色の固体として得た。

【１１２０】

工程２

【化５５８】



【１１２１】

ジメチルホルムアミド（３５ｍＬ）中の４－［８－（２－ブロモ－４－ピリジル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］－６－［２－（メトキシメトキシ）フェニル］ピリダジン－３－アミン（５６８ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－エチニルシクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（４７９ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１．５当量）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物（８０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．１当量）、ヨウ化銅（２２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．１当量）、およびＮ－イソプロピルプロパ

ン－２－アミン（８．１３ｇ、８０．３８ｍｍｏｌ、１１．３６ｍＬ、７０．３９当量）の混合物を脱気し、窒素で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で、７５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（６０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、半分取逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、２５分）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）エチニル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（５８１ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ、収率７３％）を黄色の固体として得た。

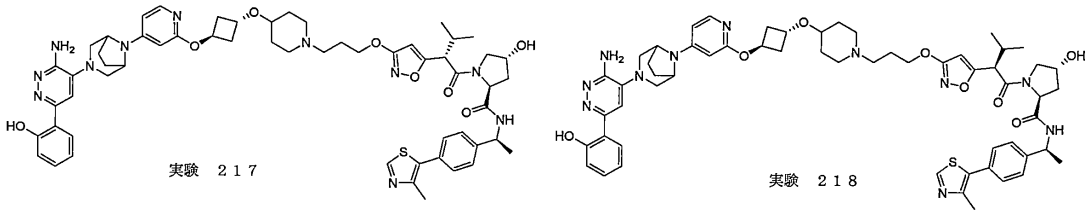
【１１２２】

上記の他の実施例について記載されるように、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）エチニル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを最終化合物に変換した。

【１１２３】

例示的な化合物２１７および２１８の例示的な合成

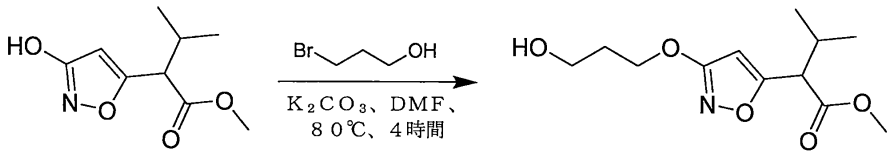
【化５５９】



【１１２４】

工程１

【化５６０】



【１１２５】

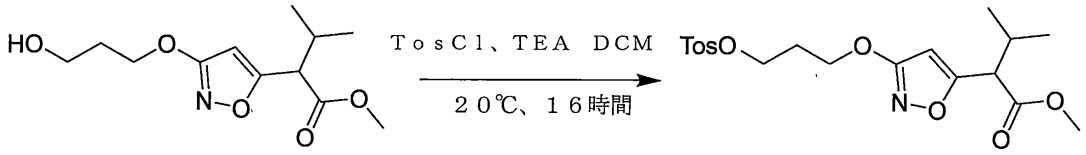
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中のメチル２－（３－ヒドロキシイソキサゾール－５－イル）－３－メチル－ブタノエート（５００ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ、１当量）および３－ブロモプロパン－１－オール（５２３ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ、０．３４ｍＬ、１．５当量）の溶液に、炭酸カリウム（６９３ｍｇ、５．０２ｍｍｏｌ、２当量）を２０℃で添加し、混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）によってクエンチし、次いで、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０：１～４：１）によって精製した。メチル２－［３－（３－ヒドロキシプロパオキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノエート（３７０ｍｇ、１．４４

ｍｍｏｌ、収率５７％）を無色の油として得た。

【１１２６】

工程２

【化５６１】



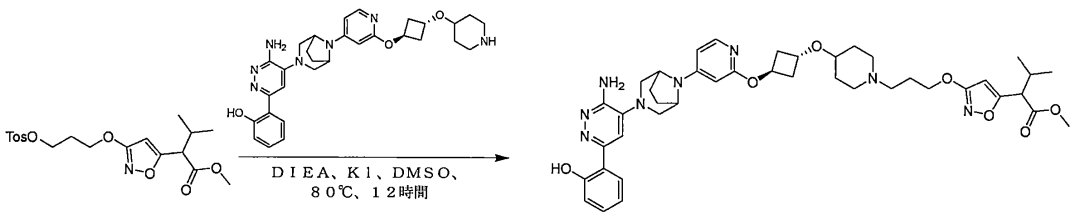
【１１２７】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中のメチル２－［３－（３－ヒドロキシプロポキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノエート（３７０ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリエチルアミン（２９１ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ、０．４０ｍＬ、２当量）およびｐ－トルエンスルホニルクロリド（４１１ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、１．５当量）を、２０℃で逐次的に添加し、２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）によって精製した。メチル３－メチル－２－［３－［３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］イソキサゾール－５－イル］ブタノエート（４３８ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、収率７４％）を無色の油として得た。

【１１２８】

工程３

【化５６２】



【１１２９】

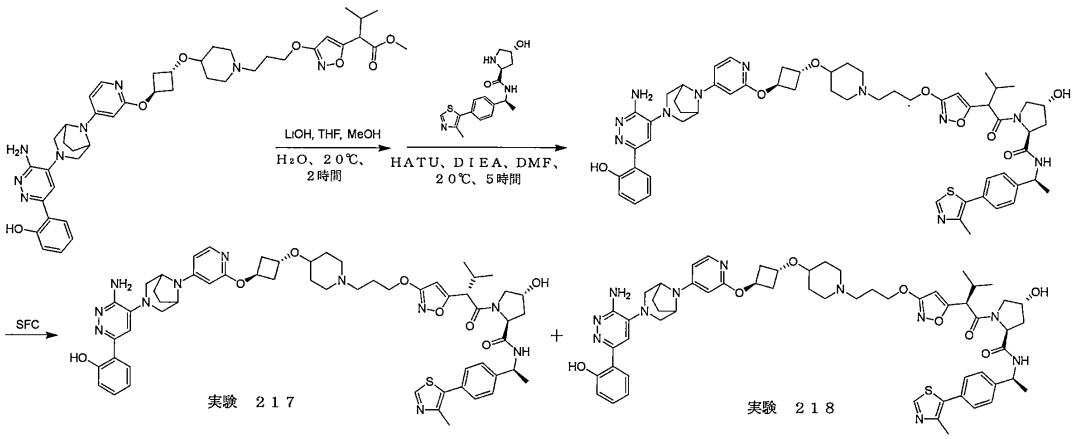
ジメチルスルホキシド（３ｍＬ）中のメチル３－メチル－２－［３－［３－（ｐ－トリルスルホニルオキシ）プロポキシ］イソキサゾール－５－イル］ブタノエート（２５０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、１当量）および２－［６－アミノ－５－［８－［２－［３－（４－ピペリジルオキシ）シクロブトキシ］－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ピリダジン－３－イル］フェノール（３８６ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、１当量、２トリフルオロ酢酸塩）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３１４ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ、０．４２ｍＬ、４当量）およびヨウ化カリウム（１０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）を２０℃で添加し、混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）によって精製した。メチル２－［３－［３－［４－［３－［［４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］シクロブトキシ］－１－ピペリジル］プロポキシ］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノエート（９０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、収率

１７％）を黄色の油として得た。

【１１３０】

上記の他の実施例について記載される手順を使用して、以下のスキームに従って、メチル２－［３－［３－［４－［３－［［４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］シクロブトキシ］－１－ピペリジル］プロポキシ］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノエートを最終化合物に変換した。

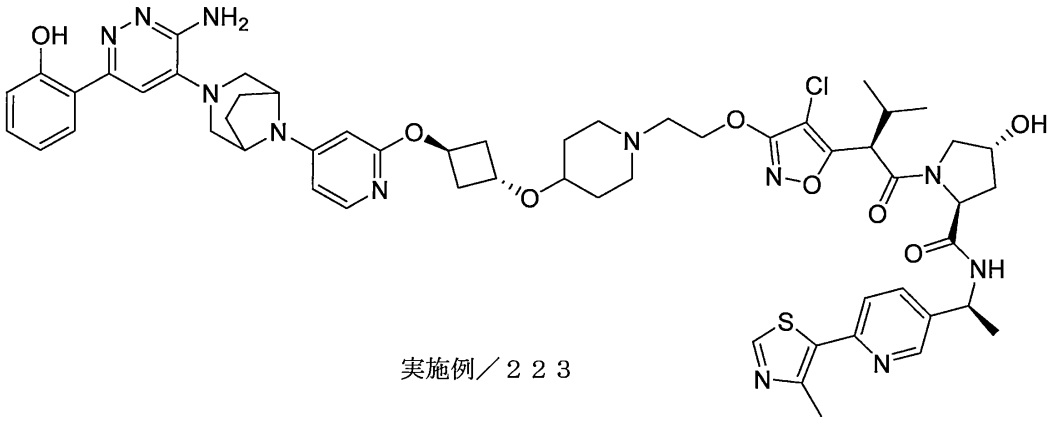
【化５６３】



【１１３１】

例示的な化合物２２３の例示的な合成

【化５６４】

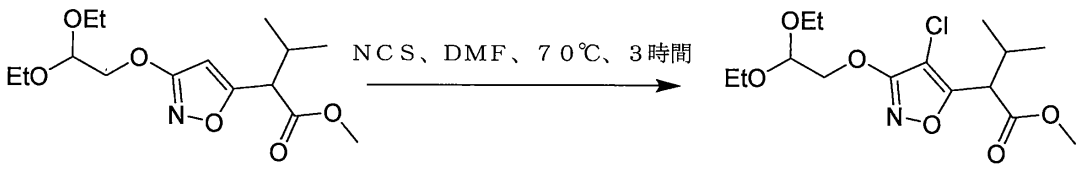


実施例／２２３

【１１３２】

工程１

【化５６５】



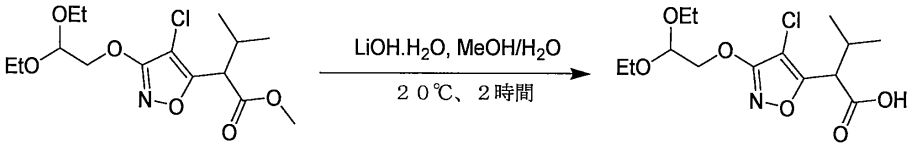
【１１３３】

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中のメチル２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノエート（５００ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（４２３ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。反応混合物を７０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０＊２５＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６５％～９５％、９分）によって精製して、メチル２－［４－クロロ－３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノエート（３３７ｍｇ、０．９６５ｍｍｏｌ、収率６１％）を無色の油として得た。

【１１３４】

工程２

【化５６６】



【１１３５】

メタノール（２ｍＬ）および水（１ｍＬ）中のメチル２－［４－クロロ－３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノエート（３７７ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（１８１ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ、４当量）を添加した。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、ｐＨを１Ｍ塩化水素で６に調整し、次いで、溶液を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０＊２５ １０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５４％～７４％、７．８分）によって精製して、生成物を得た。２－［４－クロロ－３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタン酸（２２９ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、収率６３％）を白色の固体として得た。

【１１３６】

上記の他の実施例について記載される手順を使用して、２－［４－クロロ－３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタン酸を最終化合物に変換した。

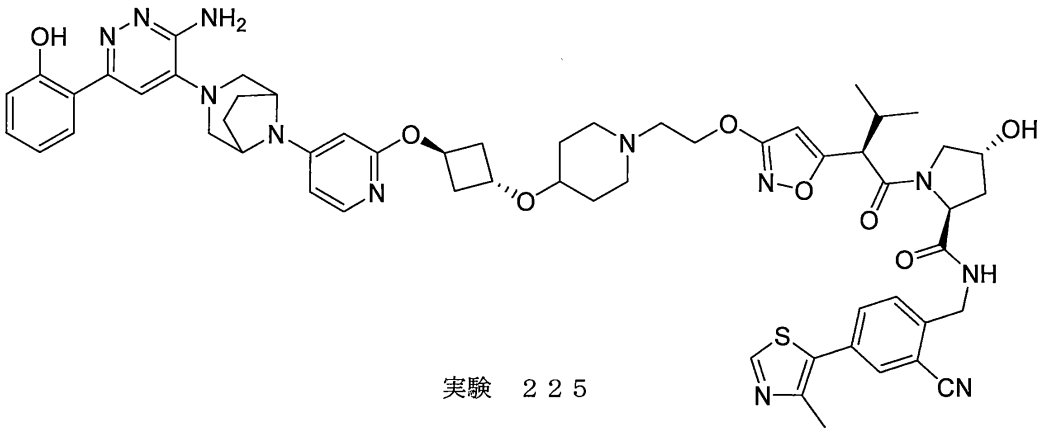
【１１３７】

例示的な化合物２２２を、類似の手順を使用して調製した。

【１１３８】

例示的な化合物２２５の例示的な合成

【化５６７】

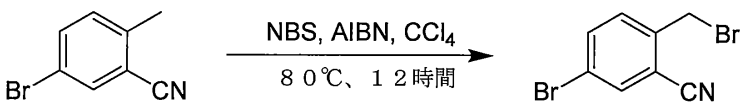


実験　２２５

【１１３９】

工程１

【化５６８】



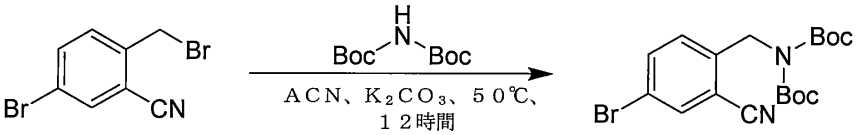
【１１４０】

四塩化炭素（５０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－メチル－ベンゾニトリル（５ｇ、２５．５０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（４．７７ｇ、２６．７８ｍｍｏｌ、１．０５当量）および２，２－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（４１９ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素下で添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１０：１）によって精製した。５－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾニトリル（４．５ｇ、１６．３７ｍｍｏｌ、収率６４％）を淡い黄色の固体として得た。

【１１４１】

工程２

【化５６９】



【１１４２】

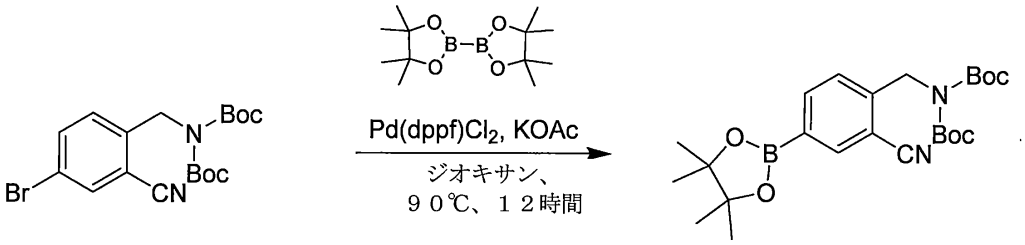
アセトニトリル（５０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾニトリル（４．４ｇ、１６．００ｍｍｏｌ、１当量）およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルカルバメート（４．１７ｇ、１９．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、炭酸カリウム（４．４２ｇ、３２．０１ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。反応混合物を５０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、５－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾニトリルのほとんどが消費されたことを示した。水（１００ｍＬ）を混合物に加え、得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）

で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～５：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（４－ブロモ－２－シアノ－フェニル）メチル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（６．４ｇ、１５．５６ｍｍｏｌ、収率９７％）を無色の油として得た。

【１１４３】

工程３

【化５７０】



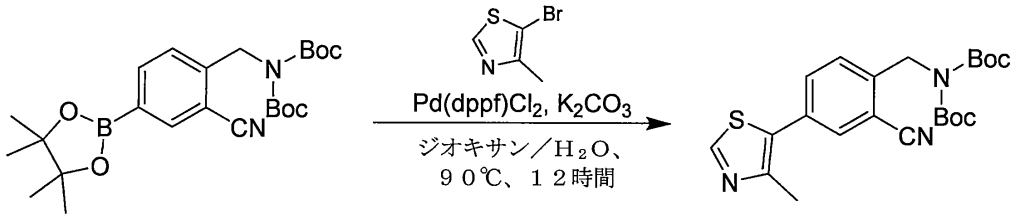
【１１４４】

ジオキサン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（４－ブロモ－２－シアノ－フェニル）メチル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（２ｇ、４．８６ｍｍｏｌ、１当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．３６ｇ、５．３５ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、酢酸カリウム（１．１９ｇ、１２．１６ｍｍｏｌ、２．５当量）および（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物（３５６ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素下で添加した。反応混合物を９０℃で１２時間撹拌した。混合物を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［［２－シアノ－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］メチル］カルバメート（２．２ｇ、粗製）を黒色の油として得た。

【１１４５】

工程４

【化５７１】



【１１４６】

ジオキサン（２０ｍＬ）および水（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［［２－シアノ－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］メチル］カルバメート（２．２ｇ、４．８０ｍｍｏｌ、１当量）、５－ブロモ－４－メチル－チアゾール（９４０ｍｇ、５．２８ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、炭酸カリウム（１．６６ｇ、１２．００ｍｍｏｌ、２．５当量）および（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物（３５１ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素下で添加した。反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。水（１００ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合

物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～１：１）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［［２－シアノ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］メチル］カルバメート（１．７ｇ、３．９６ｍｍｏｌ、収率８２％）を淡い黄色の固体として得た。

【１１４７】

他の実施例について上に記載されるように、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－［［２－シアノ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］メチル］カルバメートを最終化合物に変換した。

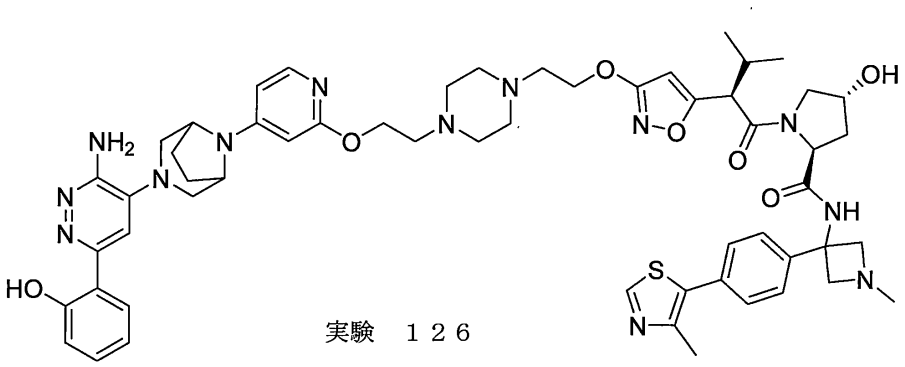
【１１４８】

例示的な化合物２２４を、類似の手順を使用して調製した。

【１１４９】

例示的な化合物１２６の例示的な合成

【化５７２】

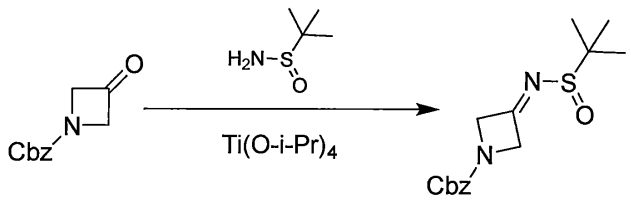


実験　１２６

【１１５０】

工程１

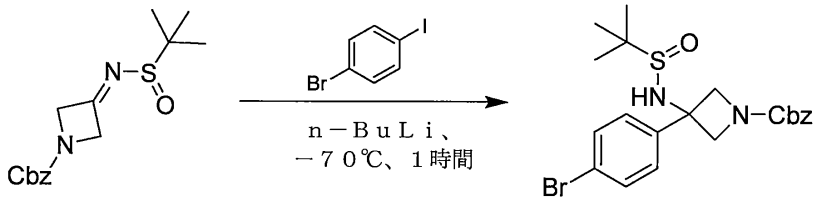
【化５７３】



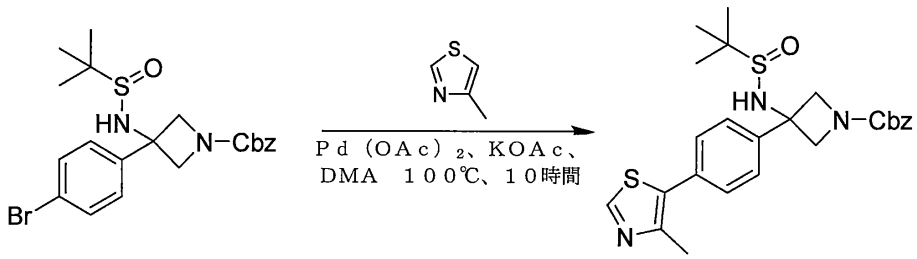
【１１５１】

ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中のベンジル３－オキソアゼチジン－１－カルボキシレート（２５ｇ、１２２ｍｍｏｌ、１当量）および２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１４．８ｇ、１２２ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、チタン（ＩＶ）イソプロピラート（３８．９ｇ、１７１ｍｍｏｌ、３５．４ｍＬ、１．４当量）を窒素下で、１５℃で一度に添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を、酢酸エチルおよび氷水（１０００ｍＬ）に注ぎ入れ、２０分間撹拌し、濾過した。水相を酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２００ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３０／１～８／１）によって精製して、ベンジル３－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニルイミノアゼチジン－１－カルボキシレート（３９ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。

【１１５２】
工程２
【化５７４】



【１１５３】
ＴＨＦ（３５０ｍＬ）中の１−ブロモ−４−ヨード−ベンゼン（３５．７８ｇ、１２６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｎ−ブチルリチウム（２．５Ｍ、５０．６ｍＬ、１当量）を窒素下で、−７０℃で、滴下で添加し、混合物をこの温度で３０分間撹拌した。次いで、ＴＨＦ（７０ｍＬ）中のベンジル３−ｔｅｒｔ−ブチルスルフィニルイミノアゼチジン−１−カルボキシレート（３９ｇ、１２６．４６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を窒素下で、滴下で添加した。反応混合物を−７０℃で１時間撹拌した。混合物を氷水（２００ｍＬ）でクエンチした。水相を酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～１／１）によって精製した。次いで、粗生成物を、半分取逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ ｃ１８ ２５０ｍｍ＊１００ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）−ＡＣＮ］；Ｂ％：４０ＡＣＮ％～７０ＡＣＮ％、４５分）によって精製して、ベンジル３−（４−ブロモフェニル）−３−（ｔｅｒｔ−ブチルスルフィニルアミノ）アゼチジン−１−カルボキシレート（４．６２ｇ、９．９３ｍｍｏｌ、収率７％）を黄色の油として得た。加えて、４．１６ｇのやや不純な生成物（純度８６％）を黄色の油として回収した。
【１１５４】
工程３
【化５７５】



【１１５５】
ジメチルアセトアミド（６０ｍＬ）中のベンジル３−（４−ブロモフェニル）−３−（ｔｅｒｔ−ブチルスルフィニルアミノ）アゼチジン−１−カルボキシレート（４．６２ｇ、９．９３ｍｍｏｌ、１当量）、酢酸カリウム（１．９５ｇ、１９．８５ｍｍｏｌ、２当量）、および４−メチルチアゾール（１．９７ｇ、１９．８５ｍｍｏｌ、１．８ｍＬ、２当量）の混合物に、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２２３ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素下で、２０℃で一度に添加した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。混合物を２０℃に冷却し、氷水（ｗ／ｗ＝１／１、１００ｍＬ）に注ぎ入れ、５分間撹拌した。水相を酢酸エチル（５０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、

半分取逆相ＨＰＬＣ（ギ酸条件；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｍａｘ－ＲＰ　２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５ＡＣＮ％～７５ＡＣＮ％、２９分）によって精製して、ベンジル３－（ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニルアミノ）－３－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］アゼチジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、４．７６ｍｍｏｌ、収率４８％）を黄色の固体として得た。

【１１５６】

工程４

【化５７６】



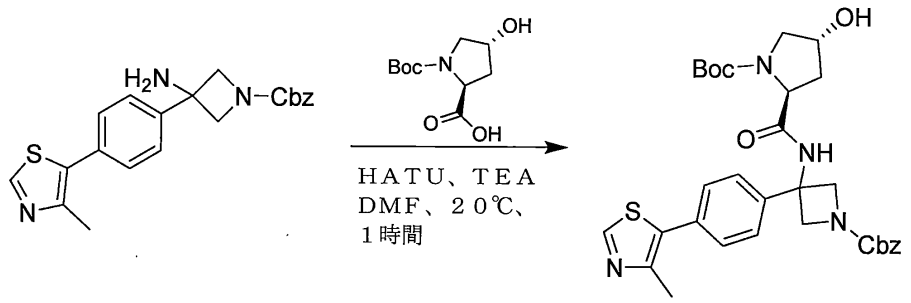
【１１５７】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中のベンジル３－（ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニルアミノ）－３－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］アゼチジン－１－カルボキシレート（３．４ｇ、７．０３ｍｍｏｌ、１当量）および塩酸／メタノール（４Ｍ、３０ｍＬ、１７．０７当量）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。化合物ベンジル３－アミノ－３－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］アゼチジン－１－カルボキシレート塩酸塩（３ｇ、粗製）を白色の固体として得た。

【１１５８】

工程５

【化５７７】



【１１５９】

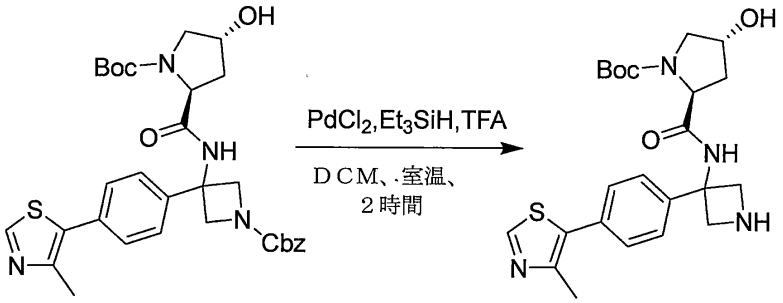
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）中のベンジル３－アミノ－３－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］アゼチジン－１－カルボキシレート塩酸塩（３ｇ、７．２１ｍｍｏｌ、１当量）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（４．１１ｇ、１０．８２ｍｍｏｌ、１．５当量）、および（２Ｓ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボン酸（１．６７ｇ、７．２１ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、トリエチルアミン（２．１９ｇ、２１．６４ｍｍｏｌ、３．０ｍＬ、３当量）を窒素下で、１５℃で一度に添加した。混合物を１５℃で１時間撹拌した。混合物を氷水（ｗ／ｗ＝１／１、１００ｍＬ）に注ぎ入れ、５分間撹拌した。水相を酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ×２）で洗

浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、半分取逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｍａｘ－ＲＰ ２５０＊８０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、３０分）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－［［１－ベンジルオキシカルボニル－３－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］アゼチジン－３－イル］カルバモイル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－カルボキシレート（３．３２ｇ、５．６０ｍｍｏｌ、収率７７％）を白色の固体として得た。

【１１６０】

工程６

【化５７８】



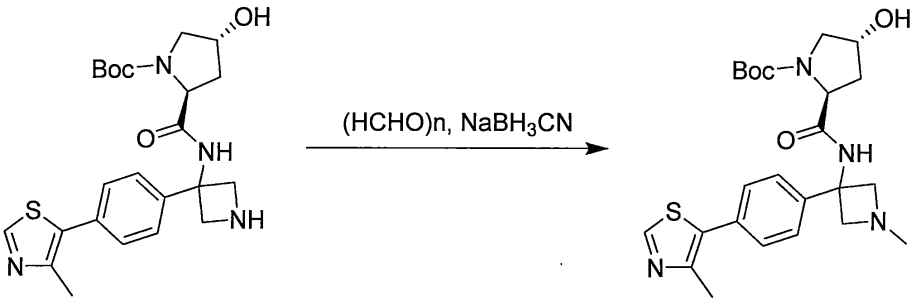
【１１６１】

ジクロロメタン（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－［［１－ベンジルオキシカルボニル－３－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］アゼチジン－３－イル］カルバモイル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－カルボキシレート（１．１ｇ、１．８６ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（６６６ｍｇ、６．５９ｍｍｏｌ、０．９ｍＬ、３．５５当量）の混合物に、塩化パラジウム（ｉｉ）（３２９．１０ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ、１当量）を窒素下で、０℃で一度に添加した。トリエチルシラン（２．８１ｇ、２４．１３ｍｍｏｌ、３．８ｍＬ、１３当量）を添加し、反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応物に、トリフルオロ酢酸（４．２３ｇ、３７．１４ｍｍｏｌ、２．７５ｍＬ、２０．０１当量）を添加し、混合物を２０℃でさらに１時間撹拌した。混合物を濾過し、４０℃において減圧下で濃縮した。残渣を、半分取逆相ＨＰＬＣ（ホルム酸条件；カラム：Ｋｒｏｍａｓｉｌ ２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２６ＡＣＮ％～５６ＡＣＮ％、２８分）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［３－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］アゼチジン－３－イル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシレート（３３６ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ、収率３９％）を白色の固体として得た。

【１１６２】

工程７

【化５７９】



【１１６３】

ジクロロメタン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［３－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］アゼチジン－３－イル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシレート（３９０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ、１当量）およびホルムアルデヒド（１３８ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ、０．１ｍＬ、純度３７％、２当量）の混合物を、２０℃で３０分間撹拌した。酢酸（５１ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ、１当量）およびトリアセトキシホウ素水素化ナトリウム（９０１ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ、５当量）を添加し、混合物を２０℃で５時間撹拌した。混合物を４０℃において減圧下で濃縮した。残渣を、半分取逆相ＨＰＬＣ（ホルム酸条件；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０＊２５＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：０％～３０％、１０分）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［１－メチル－３－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］アゼチジン－３－イル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、収率７４％）を黄色の油として得た。

【１１６４】

上記の他の実施例に記載されるものと類似の手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［１－メチル－３－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］アゼチジン－３－イル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシレートを最終化合物に変換した。

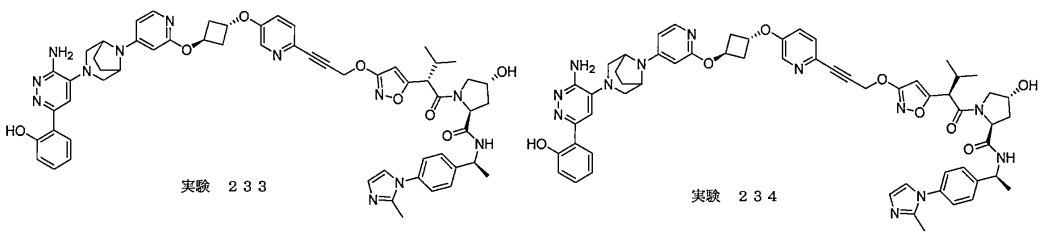
【１１６５】

例示的な化合物２２８を、類似の手順を使用して調製した。

【１１６６】

例示的な化合物２３３および２３４の例示的な合成

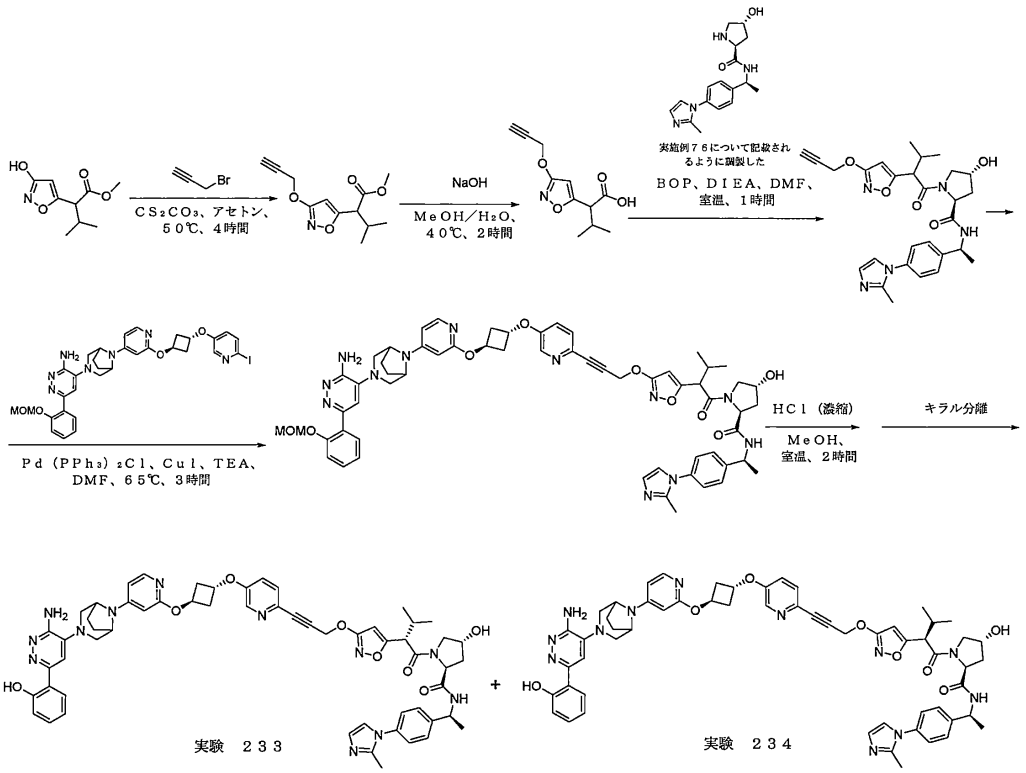
【化５８０】



【１１６７】

例示的化合物７６および７０について記載されるものと類似の手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

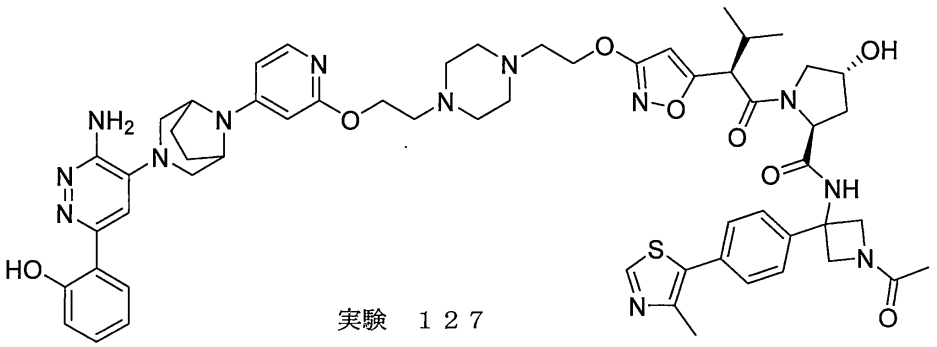
【化５８１】



【１１６８】

例示的な化合物１２７の例示的な合成

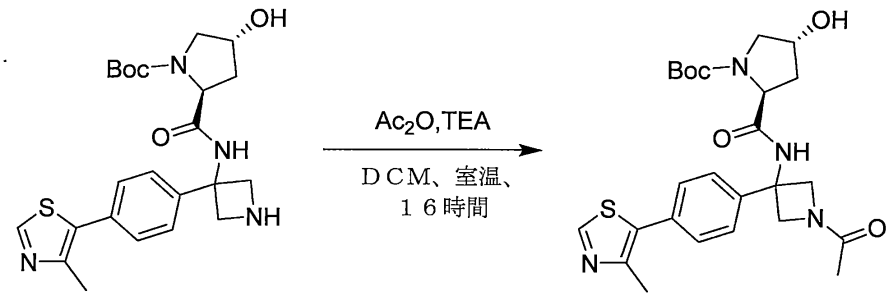
【化５８２】



【１１６９】

工程１

【化５８３】



【１１７０】

ジクロロメタン（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－［［３－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］アゼチジン－３－イル］カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１９８ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ、３当量）の混合物に、無水酢酸（１００．１８ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ、９１．９ｕＬ、１．５当量）を窒素下で、２５℃で一度に添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を４５℃において減圧下で濃縮した。残渣を、半分取逆相ＨＰＬＣ（基本条件、カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５　５ｕｍ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１０分）によって精製した。粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－［［１－アセチル－３－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］アゼチジン－３－イル］カルバモイル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－カルボキシレート（２３２ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ、収率７１％）を黄色の油として得た。

【１１７１】

上記の実施例について記載される手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－［［１－アセチル－３－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］アゼチジン－３－イル］カルバモイル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－カルボキシレートを最終生成物に変換した。

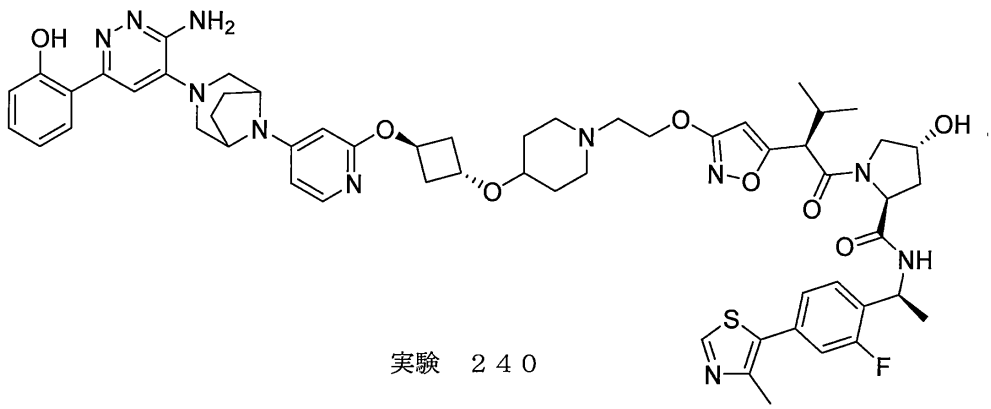
【１１７２】

例示的な化合物２３５を、類似の手順を使用して調製した。

【１１７３】

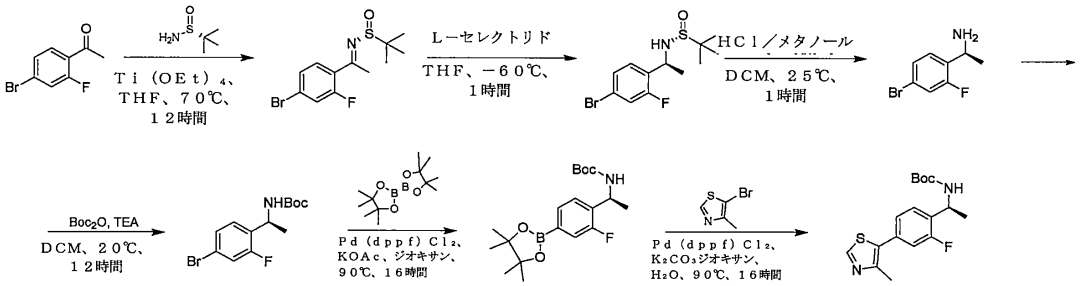
例示的な化合物２４０の例示的な合成

【化５８４】

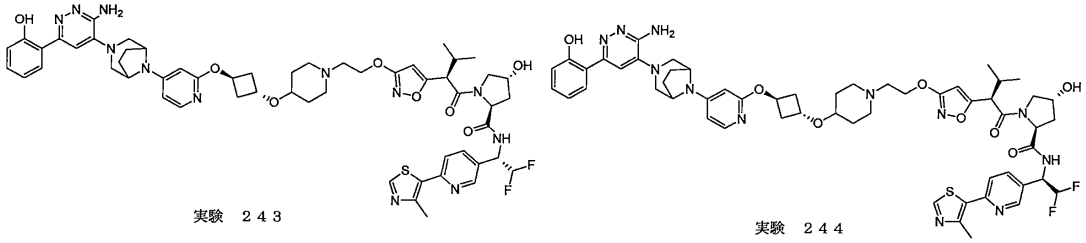


実験　２４０

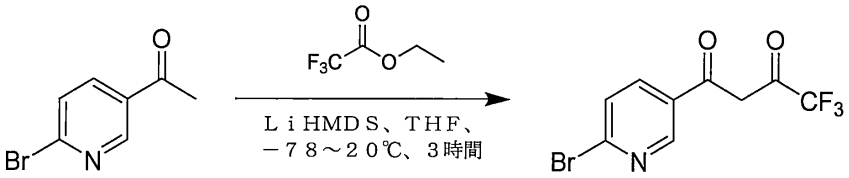
【１１７４】
例示的な化合物２０２について記載されるものと類似の手順を使用して、以下のスキームに従って、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（２－フルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバメートを調製した。
【化５８５】



【１１７５】
他の実施例に記載されるものと類似の手順を使用して、（ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（２－フルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバメートを最終化合物に変換した。
【１１７６】
例示的な化合物２３９を、類似の手順を使用して調製した。
【１１７７】
例示的な化合物２４３および２４４の例示的な合成
【化５８６】



【１１７８】
工程１
【化５８７】



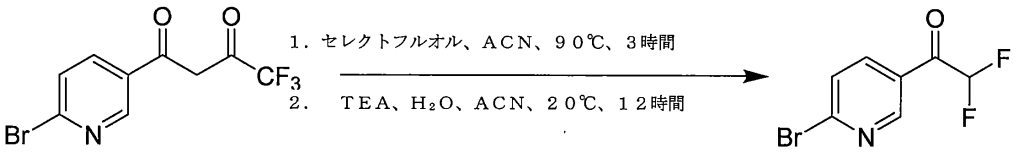
【１１７９】
テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）中のエチルトリフルオロ酢酸塩（２１．３１ｇ、１５０ｍｍｏｌ、２０．７ｍＬ、１．５当量）の溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（１Ｍ、１２０ｍＬ、１．２当量）を－７８℃で添加した。混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中の１－（６－ブロモ－３－

ピリジル）エタノン（２０ｇ、１００ｍｍｏｌ、１当量）を、混合物に－７８℃で、滴下で添加した。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム（２００ｍＬ）を添加して反応物をクエンチし、水（５００ｍＬ）を混合物に添加した。得られた混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテルおよび酢酸エチル（２５５ｍＬ、石油エーテル：酢酸エチル＝５０：１）で粉砕し、濾過し、淡い黄色の固体を得た。濾液を真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～０：１）によって精製した。１－（６－ブロモ－３－ピリジル）－４，４，４－トリフルオロ－ブタン－１，３－ジオン（２８ｇ、９４．６ｍｍｏｌ、収率９４％）を黄色の固体として得た。

【１１８０】

工程２

【化５８８】



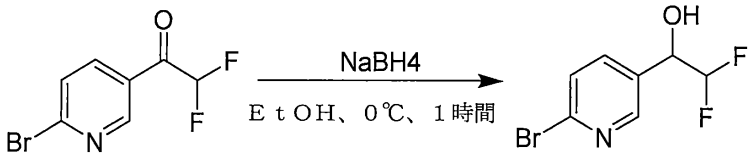
【１１８１】

アセトニトリル（１５０ｍＬ）中の１－（６－ブロモ－３－ピリジル）－４，４，４－トリフルオロ－ブタン－１，３－ジオン（１５ｇ、５０．６７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１－（クロロメチル）－４－フルオロ－１，４－ジアゾニアビシクロ［２．２．２］オクタン；ジテトラフルオロホウ酸塩（４４．８７ｇ、１２６．７ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。反応混合物を９０℃で３時間撹拌した。次いで、水（１．８３ｇ、１０１．３ｍｍｏｌ、１．８ｍＬ、２当量）を混合物に添加し、反応混合物を９０℃で１５分間撹拌した。次いで、トリエチルアミン（２５．６４ｇ、２５３．３ｍｍｏｌ、３５．２ｍＬ、５当量）を混合物に２０℃で添加し、反応混合物を２０℃で１６時間撹拌した。水（３００ｍＬ）を混合物に添加した。得られた混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１：０～１０：１）によって精製した。１－（６－ブロモ－３－ピリジル）－２，２－ジフルオロ－エタノン（７．９ｇ、粗製）を茶色の油として得た。

【１１８２】

工程３

【化５８９】



【１１８３】

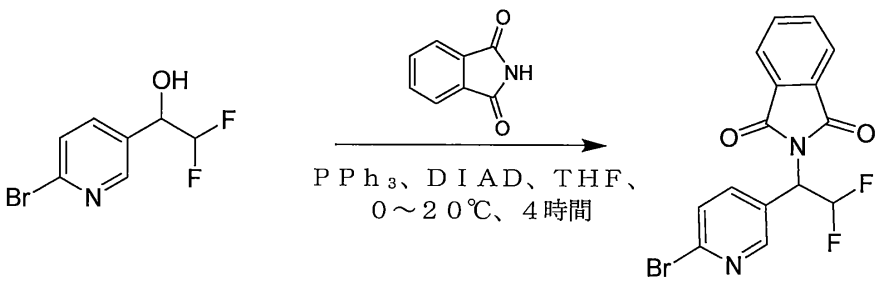
エタノール（８０ｍＬ）中の１－（６－ブロモ－３－ピリジル）－２，２－ジフルオロ－エタノン（７．９ｇ、３３．４７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１．２７ｇ、３３．４７ｍｍｏｌ、１当量）を３回に分けて０℃で添加した。反応混

合物を０℃で１時間撹拌した。水（２００ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～１：１）によって精製した。１－（６－ブロモ－３－ピリジル）－２，２－ジフルオロ－エタノール（５．３ｇ、２１．２０ｍｍｏｌ、収率６３％）を淡い黄色の油として得た。

【１１８４】

工程４

【化５９０】



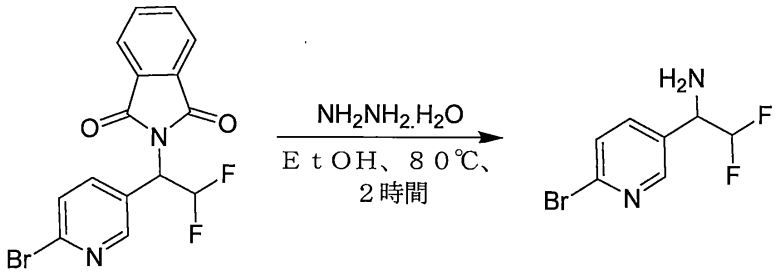
【１１８５】

テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）中の１－（６－ブロモ－３－ピリジル）－２，２－ジフルオロ－エタノール（３．３ｇ、１３．８６ｍｍｏｌ、１当量）およびイソインドリン－１，３－ジオン（２．４５ｇ、１６．６４ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、トリフェニルホスフィン（４．３６ｇ、１６．６４ｍｍｏｌ、１．２当量）、続いて、滴下で、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート（３．３６ｇ、１６．６４ｍｍｏｌ、３．２ｍＬ、１．２当量）を窒素下で、０℃で添加した。反応混合物を２０℃で１２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～５：１）によって精製した。２－［１－（６－ブロモ－３－ピリジル）－２，２－ジフルオロ－エチル］イソインドリン－１，３－ジオン（２．８ｇ、６．８９ｍｍｏｌ、収率４９％）を淡い黄色の固体として得た。

【１１８６】

工程５

【化５９１】



【１１８７】

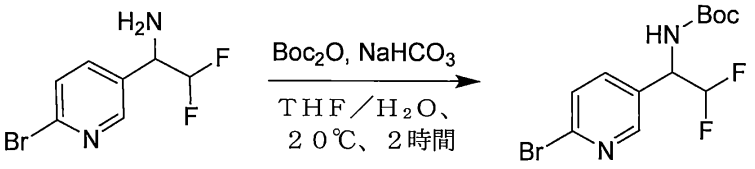
エタノール（２０ｍＬ）中の２－［１－（６－ブロモ－３－ピリジル）－２，２－ジフルオロ－エチル］イソインドリン－１，３－ジオン（２ｇ、５．４５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ヒドラジン水和物（１．３６ｇ、２７．２４ｍｍｏｌ、１．３ｍＬ、５当量）を添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。エタノール（３０ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を次の工程で直接使用した。１－（６－ブロモ－３－ピリジル）－２，２－ジフルオロ－エタンアミン（１．２ｇ、粗製

）を淡い黄色の固体として得た。

【１１８８】

工程６

【化５９２】



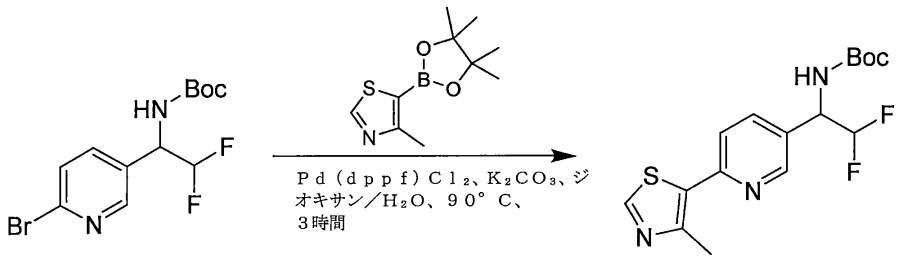
【１１８９】

テトラヒドロフラン（５ｍＬ）および水（５ｍＬ）中の１－（６－ブロモ－３－ピリジル）－２，２－ジフルオロ－エタンアミン（１．２ｇ、５．０６ｍｍｏｌ、１当量）および重炭酸ナトリウム（８５０ｍｇ、１０．１２ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２．２１ｇ、１０．１２ｍｍｏｌ、２．３ｍＬ、２当量）を添加した。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。水（１００ｍＬ）を混合物に加え、得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）によって精製した。粗生成物を、分取高速液体（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．０５％水酸化アンモニアｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～６５％、２２分）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－（６－ブロモ－３－ピリジル）－２，２－ジフルオロ－エチル］カルバメート（１．４ｇ、４．１５ｍｍｏｌ、収率８２％）を淡い黄色の固体として得た。

【１１９０】

工程７

【化５９３】



【１１９１】

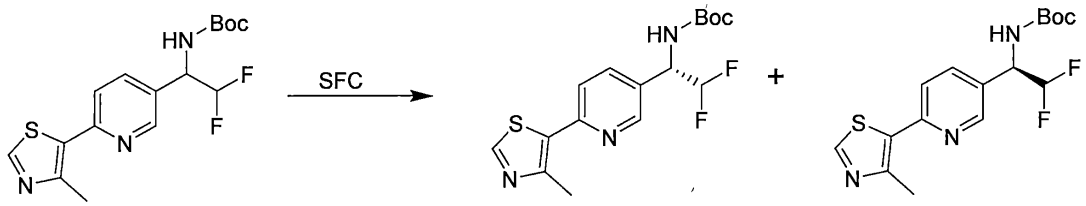
ジオキサン（５０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－（６－ブロモ－３－ピリジル）－２，２－ジフルオロ－エチル］カルバメート（２ｇ、５．９３ｍｍｏｌ、１当量）、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）チアゾール（３．３４ｇ、１４．８３ｍｍｏｌ、２．５当量）の溶液に、炭酸カリウム（２．０５ｇ、１４．８３ｍｍｏｌ、２．５当量）および（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物（４３４ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素下で添加した。反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した。水（１５０ｍＬ）を混合物に添加し、得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮させた。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～１：１）によって精製した。次いで、残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０＊３

０ｍｍ＊４ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、１０分）によってさらに精製した。ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２，２－ジフルオロ－１－［６－（４－メチルチアゾール－５－イル）－３－ピリジル］エチル］カルバメート（４８０ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、収率２２％）を淡い黄色の固体として得た。

【１１９２】

工程８

【化５９４】



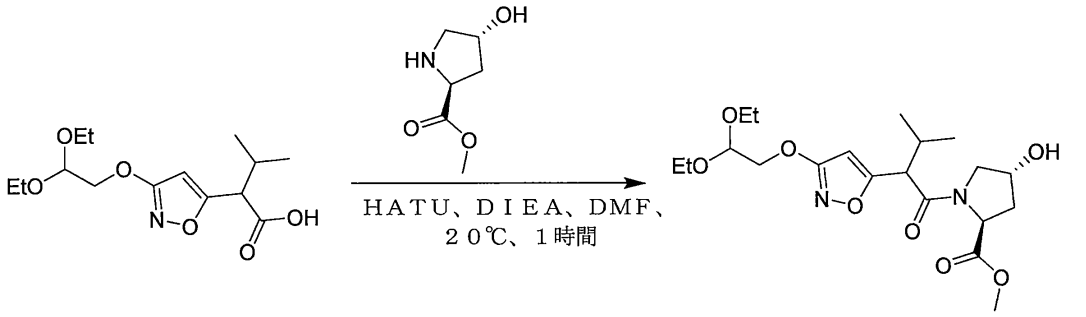
【１１９３】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２，２－ジフルオロ－１－［６－（４－メチルチアゾール－５－イル）－３－ピリジル］エチル］カルバメート（４８０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１当量）を、分取ＳＦＣ（ＳＦＣカラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＹ　２５０×５０ｍｍ、Ｉ．Ｄ．、１０ｕｍ；移動相：ＣＯ２中のエチルアルコール３０％～３０％；流速：６０ｇ／分；波長：２２０ｎｍ）によって精製した。異性体１（ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｓ）－２，２－ジフルオロ－１－［６－（４－メチルチアゾール－５－イル）－３－ピリジル］エチル］カルバメートとして暫定的に指定された；２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、収率８２％）を淡い黄色の固体として得た。異性体２（ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロ－１－［６－（４－メチルチアゾール－５－イル）－３－ピリジル］エチル］カルバメートとして暫定的に指定された；２１０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、収率８７％）を淡い黄色の固体として得た。

【１１９４】

工程９

【化５９５】



【１１９５】

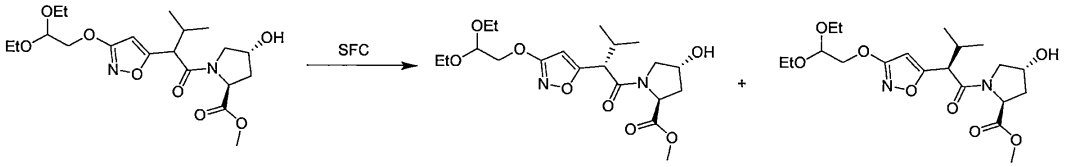
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタン酸（４００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１当量）およびメチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキシレート（２４１ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１当量、塩酸塩）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６８６ｍｇ、５．３１ｍｍｏｌ、０．９ｍＬ、４当量）およびＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（６０５ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を混合物に添加し、得

られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０＊２５＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～６６％、１０分）によって精製した。メチル（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、収率７８％）を無色の油として得た。

【１１９６】

工程１０

【化５９６】



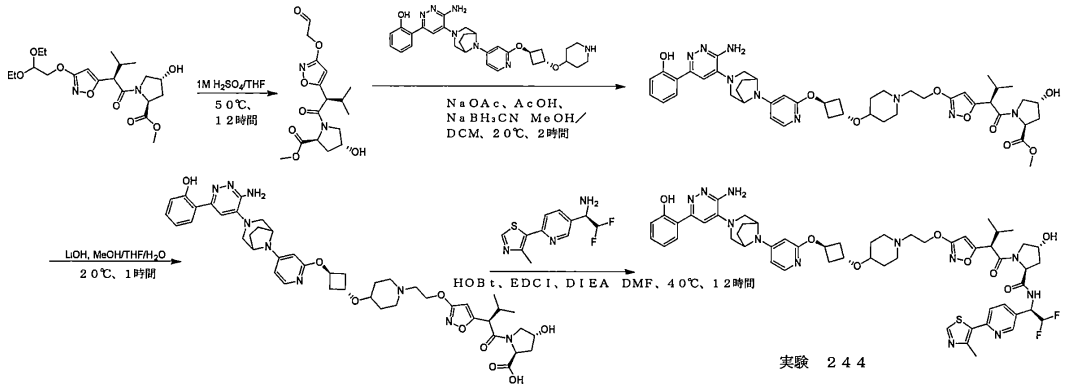
【１１９７】

混合物を、分取ＳＦＣ（ＳＦＣカラム：ＤＡＩＣＥＬ ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＣ ２５０×３０ｍｍ、Ｉ．Ｄ．、１０ｕｍ；移動相：ＣＯ２中のメタノール（０．１％ＮＨ４ＯＨ）３０％～３０％；流速：５０ｇ／分；波長：２２０ｎｍ）によって精製した。メチル（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（１８０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、収率６９％）を無色の油として得た。メチル（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレート（２２０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、収率９６％）を無色の油として得た。

【１１９８】

他の実施例について上に記載されるものと類似の手順を使用して、以下のスキームに従って、メチル（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－（２，２－ジエトキシエトキシ）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボキシレートを最終化合物に変換した。

【化５９７】



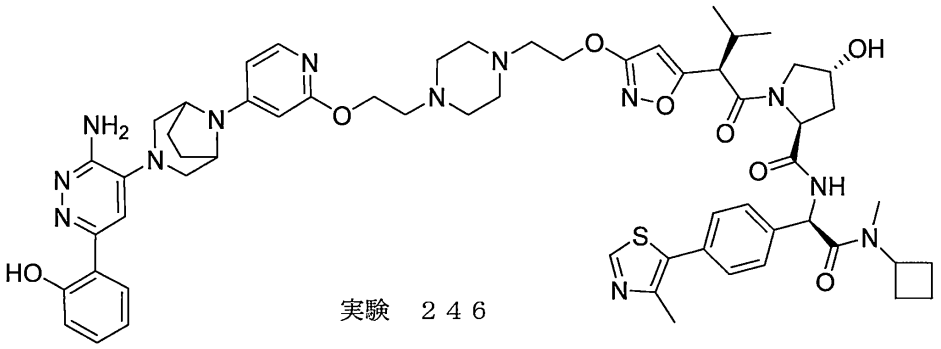
【１１９９】

例示的な化合物２４３を、類似の手順を使用して調製した。

【１２００】

例示的な化合物２４６の例示的な合成

【化５９８】

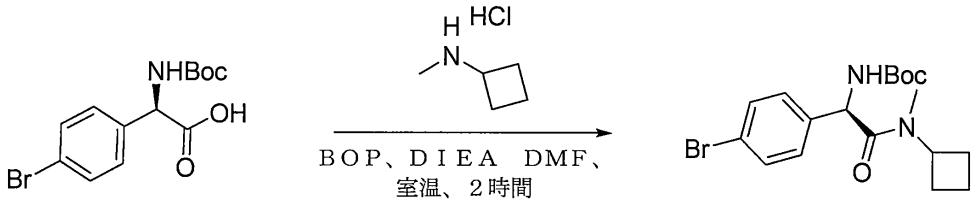


実験　２４６

【１２０１】

工程１

【化５９９】



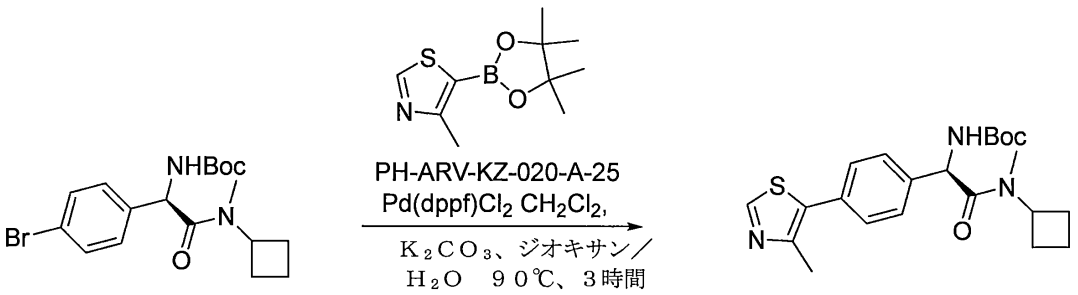
【１２０２】

５０ｍＬの丸底フラスコに、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－（４－ブロモフェニル）－２－［［（ｔｅｒｔ－ブトキシ）カルボニル］アミノ］酢酸（１ｇ、３．０２９ｍｍｏｌ、１当量）を入れ、それにジイソプロピルエチルアミン（１．５７ｇ、１２．１１５ｍｍｏｌ、４当量）、Ｎ－メチルシクロブタンアミン塩酸塩（３６８ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ、１当量）、およびＢＯＰ（１．６１ｇ、３．６３ｍｍｏｌ、１．２当量）を順番に添加した。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。次いで、反応物を、水（１０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（４×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１／１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１．１ｇ（９１％）のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（Ｒ）－（４－ブロモフェニル）［シクロブチル（メチル）カルバモイル］メチル］カルバメートを黄色の固体として得た。

【１２０３】

工程２

【化６００】



【１２０４】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ジオキサン（１０ｍＬ）およびＨ２Ｏ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（Ｒ）－（４－ブロモフェニル）［シクロブチル（メチル）カルバモイル］メチル］カルバメート（１ｇ、２．５２ｍｍｏｌ、１当量）、Ｋ２ＣＯ３（１．０４ｇ、７．５５ｍｍｏｌ、３当量）、４－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３－チアゾール（８５０ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（１８４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素雰囲気下で入れた。得られた混合物を、油浴中で、窒素雰囲気下で、９０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１／１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、４８０ｍｇ（４６％）のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（Ｒ）－［シクロブチル（メチル）カルバモイル］［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］カルバメートを黄色の固体として得た。

【１２０５】

他の実施例について上に記載されるものと類似の手順を使用して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（Ｒ）－［シクロブチル（メチル）カルバモイル］［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］カルバメートを最終化合物に変換した。

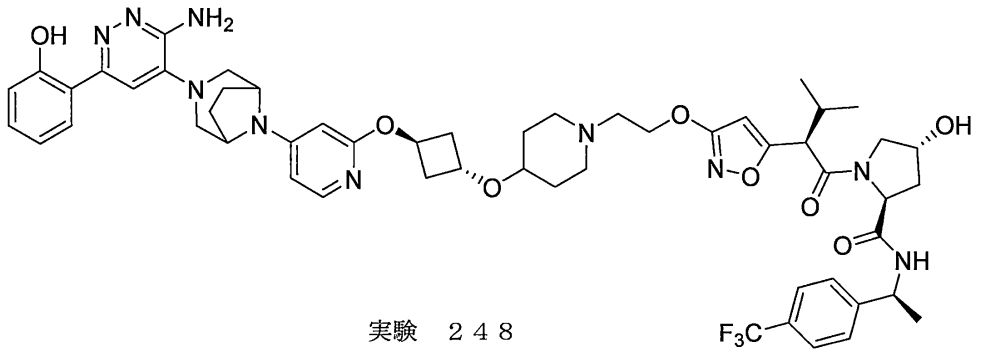
【１２０６】

例示的な化合物２４５を、類似の手順を使用して調製した。

【１２０７】

例示的な化合物２４８の例示的な合成

【化６０１】

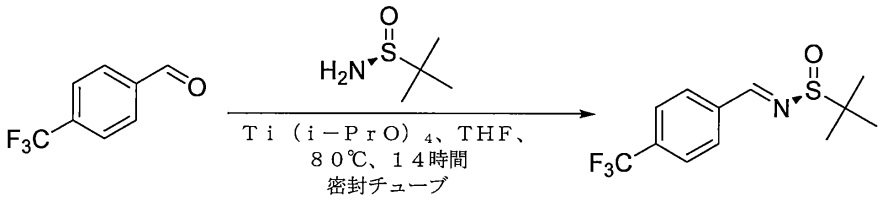


実験　２４８

【１２０８】

工程１

【化６０２】



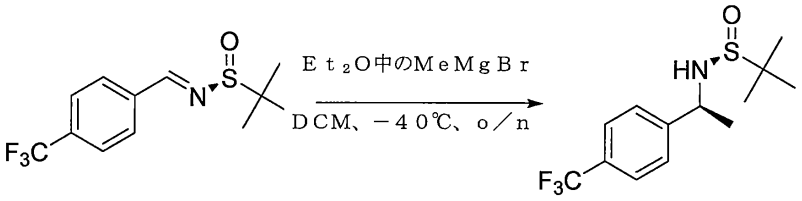
【１２０９】

２５０ｍＬ丸底フラスコに、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（３．０ｇ、１７．２ｍｍｏｌ、１．０当量）、（Ｓ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（４．２ｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、２．０当量）、およびチタンイソプロポキシド（１４．９ｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、３．０当量）の溶液を入れた。得られた溶液、油浴中で、８０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応物を、２００ｍＬの水を添加することによってクエンチし、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、３．１ｇ（６５％）の（Ｓ）－２－メチル－Ｎ－［［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン］プロパン－２－スルフィンアミドを黄色の油として得た。

【１２１０】

工程２

【化６０３】



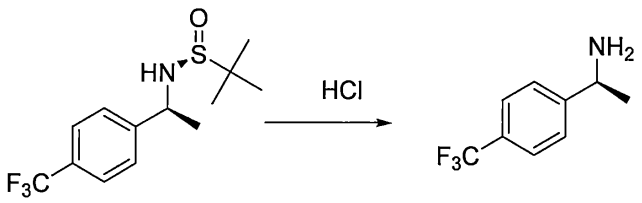
【１２１１】

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－メチル－Ｎ－［［４－（トリフルオロメチル）フェニル］メチリデン］プロパン－２－スルフィンアミド（３．１ｇ、１１．２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、メチルマグネシウムクロリド溶液（エーテル中３．０Ｍ、５ｍＬ）を窒素雰囲気下で、－４８℃で２０分の期間にわたって滴下で添加した。次いで、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を、５０ｍＬの飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液を添加することによってクエンチし、ジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、１．８３ｇ（５６％）の（Ｓ）－２－メチル－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル］プロパン－２－スルフィンアミドを白色の固体として得た。

【１２１２】

工程３

【化６０４】



【１２１３】

１００ｍＬの丸底フラスコに、メタノール（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－メチル－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エチル］プロパン－２－スルフィンアミド（１．８ｇ、６．２ｍｍｏｌ、１．０当量）を入れた。続いて、塩化水素水溶液（３７％、５ｍＬ）を添加した。得られた溶液を室温で２時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。これにより、９７０ｍｇ（８２％）の（１Ｓ）－１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エタン－１－アミンを白色の固体として得た。

【１２１４】

他の実施例について上に記載されるものと類似の手順を使用して、（１Ｓ）－１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］エタン－１－アミンを最終化合物に変換した。

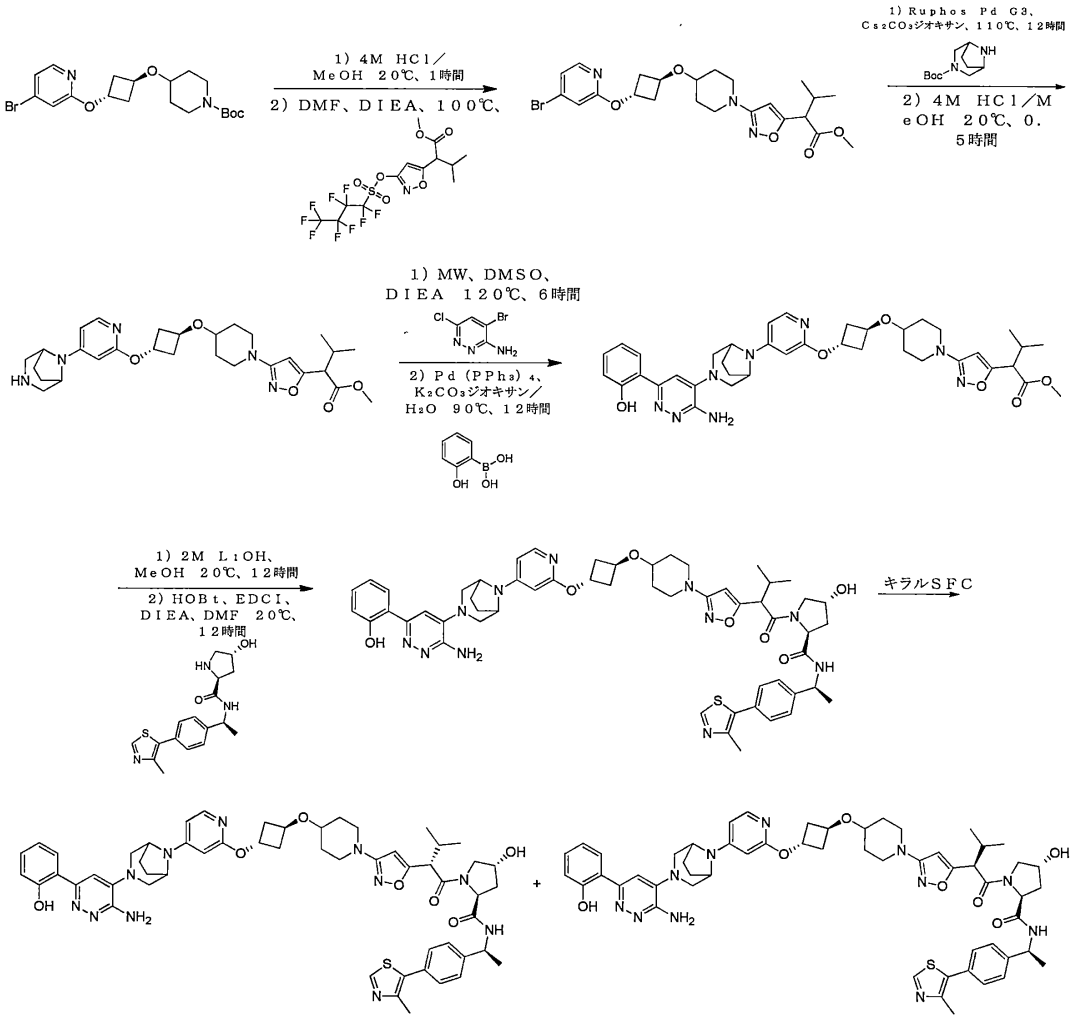
【１２１５】

実施例の化合物２４７を、類似の手順を使用して調製した。

【１２１６】

例示的な化合物４０４の例示的な合成

【化６０５】



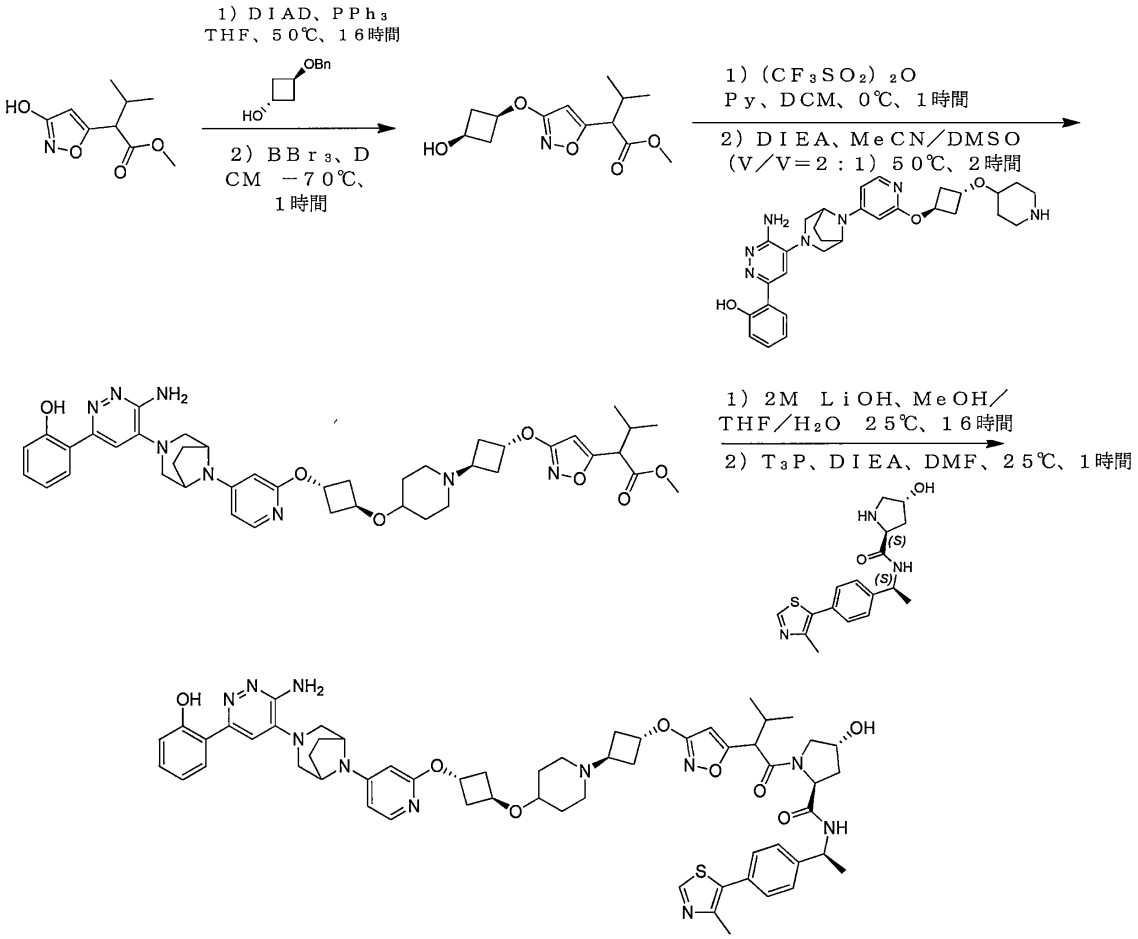
【１２１７】

上記のスキームに示されるように、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを、酸性条件下で脱保護し、得られた遊離環状アミンを活性化イソキサゾール誘導体と反応させて、メチル３－メチル－２－（３－（（（ペルフルオロブチル）スルホニル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノエートをカップリング生成物として形成した。ｔｅｒｔ－ブチル３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートとの、生成物中の臭化ピリジル断片のパラジウム触媒化反応、続いてｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）保護基の切断は、遊離アミンを産出し、それはアミンの存在下で、ＤＭＳＯ中の加熱下で、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミンとの求核カップリング反応を受けた。ピリダジン臭化物と（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸とのスズキカップリング反応は、ＰＴＭ結合部分のアセンブリを完了した。エステル加水分解、続いて（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドとの縮合により、ジアステレオマーの混合物として所望の最終生成物を得、それを超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）によって分離した。

【１２１８】

例示的な化合物４１１の例示的な合成

【化６０６】



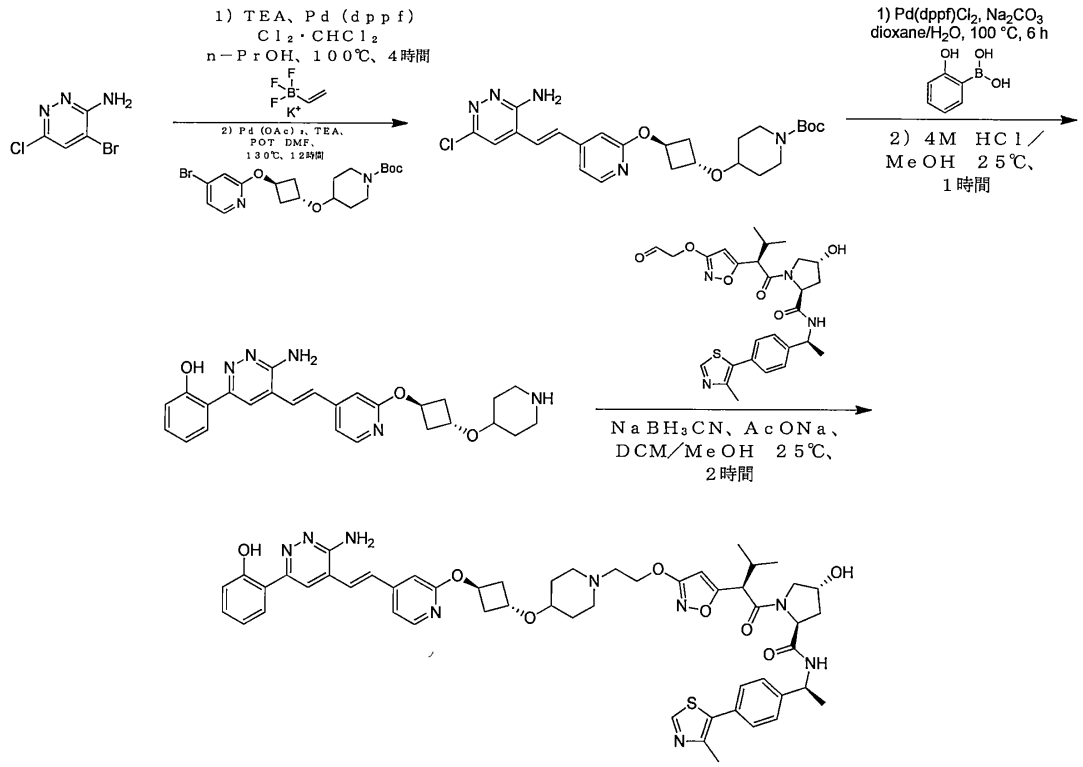
【１２１９】

上記のスキームに示されるように、メチル２－（３－ヒドロキシイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエートおよび（１Ｒ，３Ｒ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブタノールの間のミツノブ反応、続いてベンジルオキシ基切断は、メチル２－（３－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエートを提供した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物でのヒドロキシ基の活性化、続くＷＰＴＭ５－ＷＰＴＭ３－ＷＰＴＭ２－ＷＰＴＭ１断片を含む環状アミンでのトリフラート置換により、結合基Ｌを含んだカップリング生成物を得た。エステル加水分解、続く（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドでの縮合により、所望の最終生成物を得た。

【１２２０】

例示的な化合物４２８の例示的な合成

【化６０７】



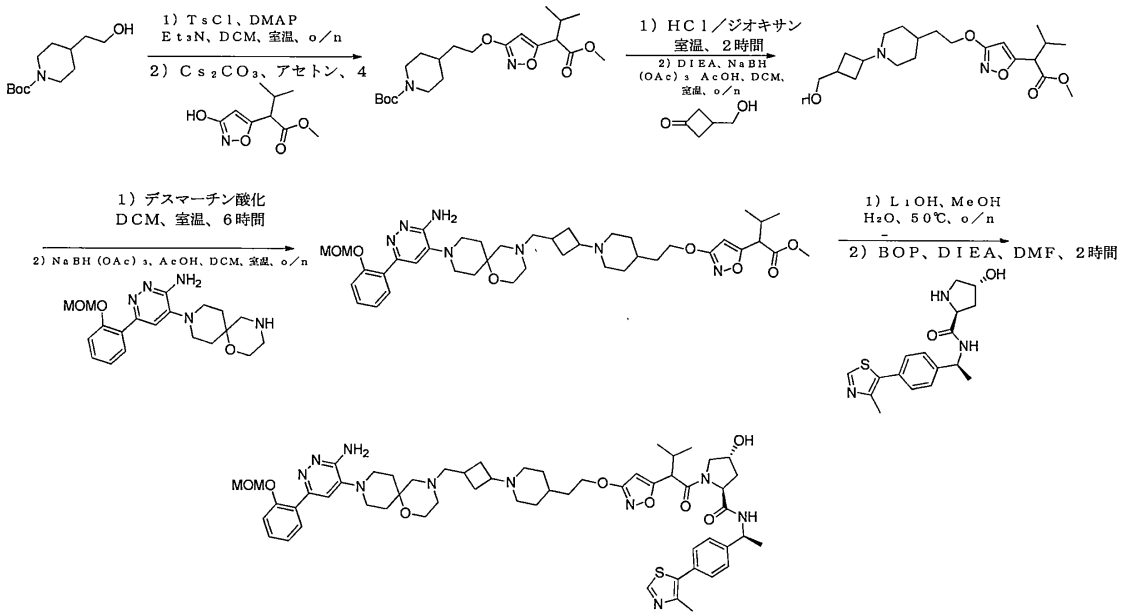
【１２２１】

上記のスキームに示されるように、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミンを４－ビニル誘導体に変換し、それはｔｅｒｔ－ブチル４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートとのヘックカップリング反応を受けて、カップリング生成物を生成した。次いで、生成物中の６－クロロピリダジン部分は、スズキ条件下で（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸と反応して、ＷＰＴＭ５－ＷＰＴＭ３断片をアセンブリした。その後のＢｏｃ脱保護、続いて（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－（２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドによる還元的アミノ化は、所望の最終生成物を提供した。

【１２２２】

例示的な化合物４４５の例示的な合成

【化６０８】



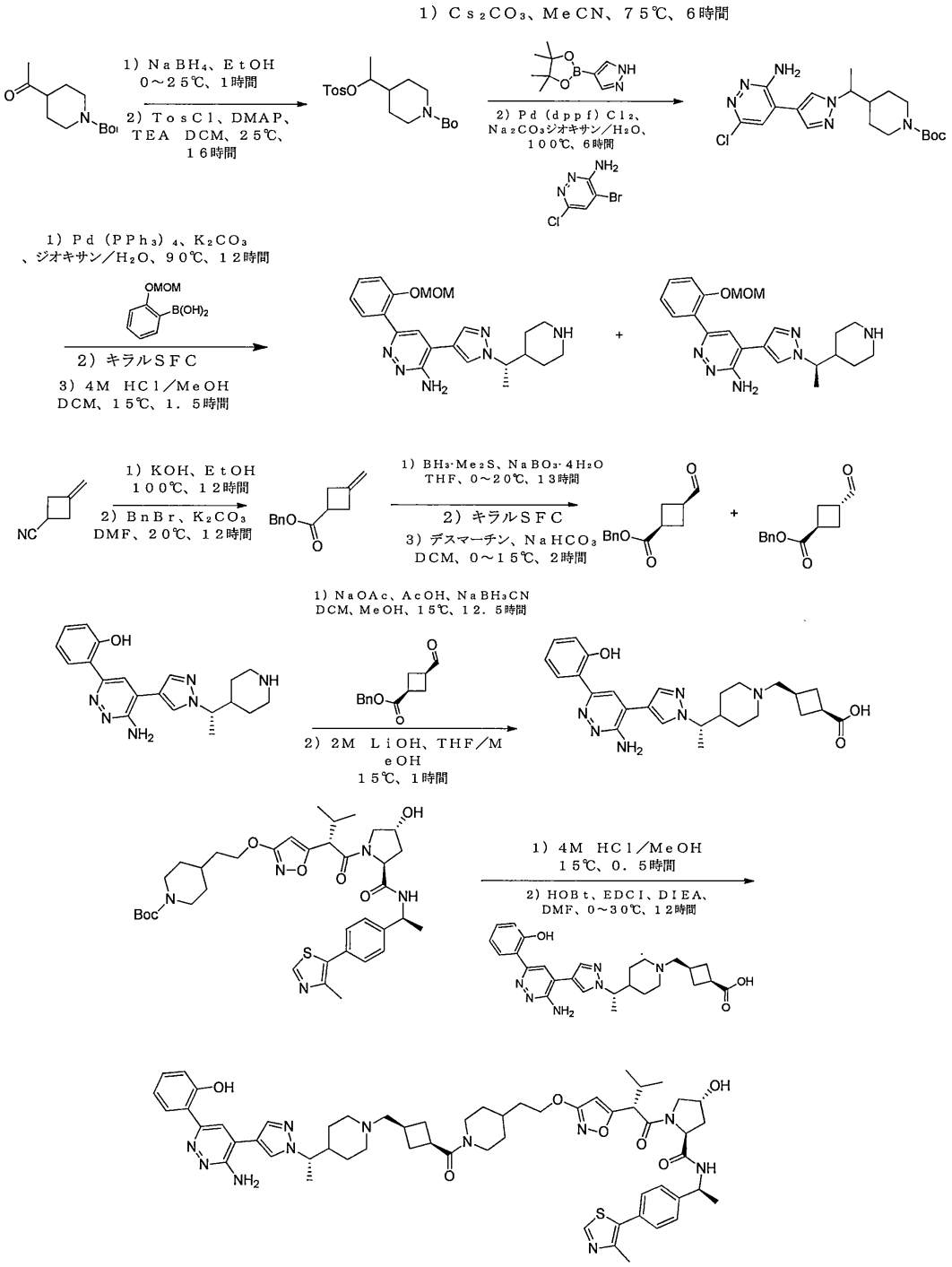
【１２２３】

上記のスキームに示されるように、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート中のヒドロキシル基を塩化トシルで活性化し、得られたトシレートを２－（３－ヒドロキシイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタン酸メチルで求核置換した。生成物中のＢｏｃ基を切断し、遊離環状アミンを３－（ヒドロキシメチル）シクロブタノンおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムと反応させて、２－（３－（２－（１－（３－（ヒドロキシメチル）シクロブチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタン酸メチルを形成した。ヒドロキシル基のデスマーチン酸化、続くスピロ－アミンでの得られたアルデヒドの還元的アミノ化により、ＰＴＭ結合部分および連結基Ｌを組み合わせたカップリング生成物を得た。エステル加水分解、続く（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドでの縮合により、所望の最終生成物を得た。

【１２２４】

例示的な化合物４４９～４５６の例示的な合成

【化６０９】



【１２２５】

上記のスキームに示されるように、第１のカップリング断片のアセンブリは、ｔｅｒｔ－ブチル４－アセチルピペリジン－１－カルボキシレートで開始し、それをアルコールに還元し、トシレートに変換した。トシル基を、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールで置換し、生成物を、スズキ条件下で４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミンとカップリングして、ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレートのラセミ混合物を得、それをキラル超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ

）を使用することによって分離した。その後のＢｏｃ脱保護は、鏡像異性的に純粋な状態で所望の第１のカップリング断片を提供した。

【１２２６】

第２のカップリング断片の形成は、３－メチレンシクロブタンカルボニトリルで開始し、それをカルボン酸に加水分解し、ベンジルエステルとして保護した。エンド二重結合の加水分離、続いて酸化は、アルコールのジアステレオマー混合物を提供し、それを超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）を使用することによって分離した。個々のアルコールを、デスマーチンペリオジナンで酸化して、所望の異性体アルデヒドを得た。

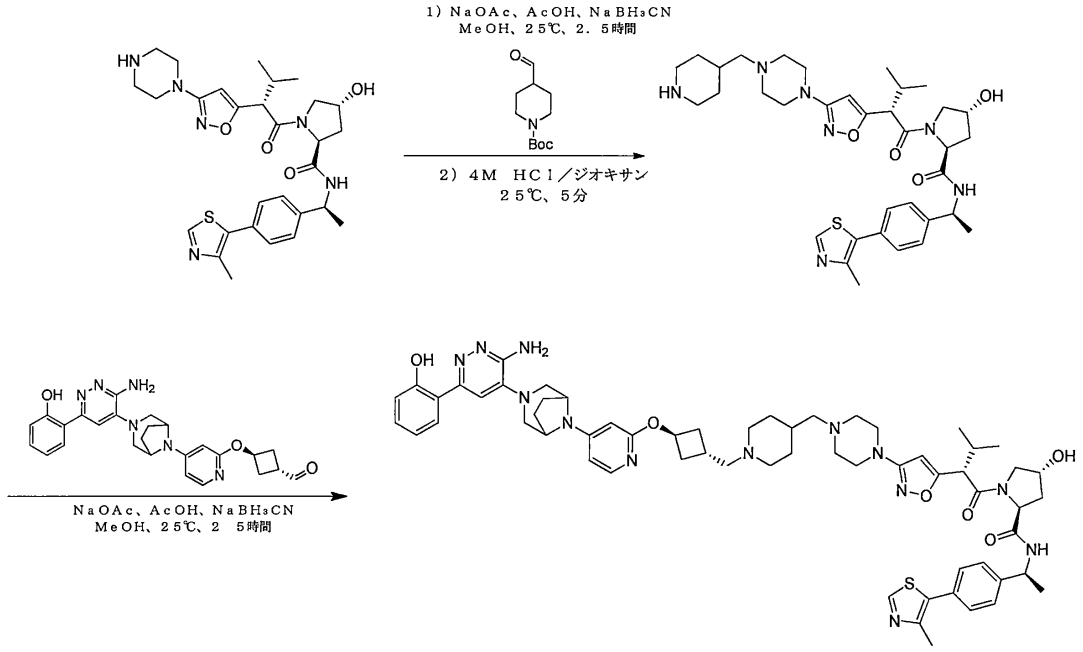
【１２２７】

水素化ホウ素ナトリウムによる、第１および第２のカップリング断片の還元的アミノ化、続いて塩基加水分解により、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（（Ｓ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタンカルボン酸を得、それを（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（３－（２－（ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドと縮合して、所望の生成物を得た。この方法は、適切な立体化学を有する試薬および中間体を導入することによって、所望の生成物のすべての鏡像異性的に純粋な異性体を合成するのに好都合に使用され得る。

【１２２８】

例示的な化合物４５８の例示的な合成

【化６１０】



【１２２９】

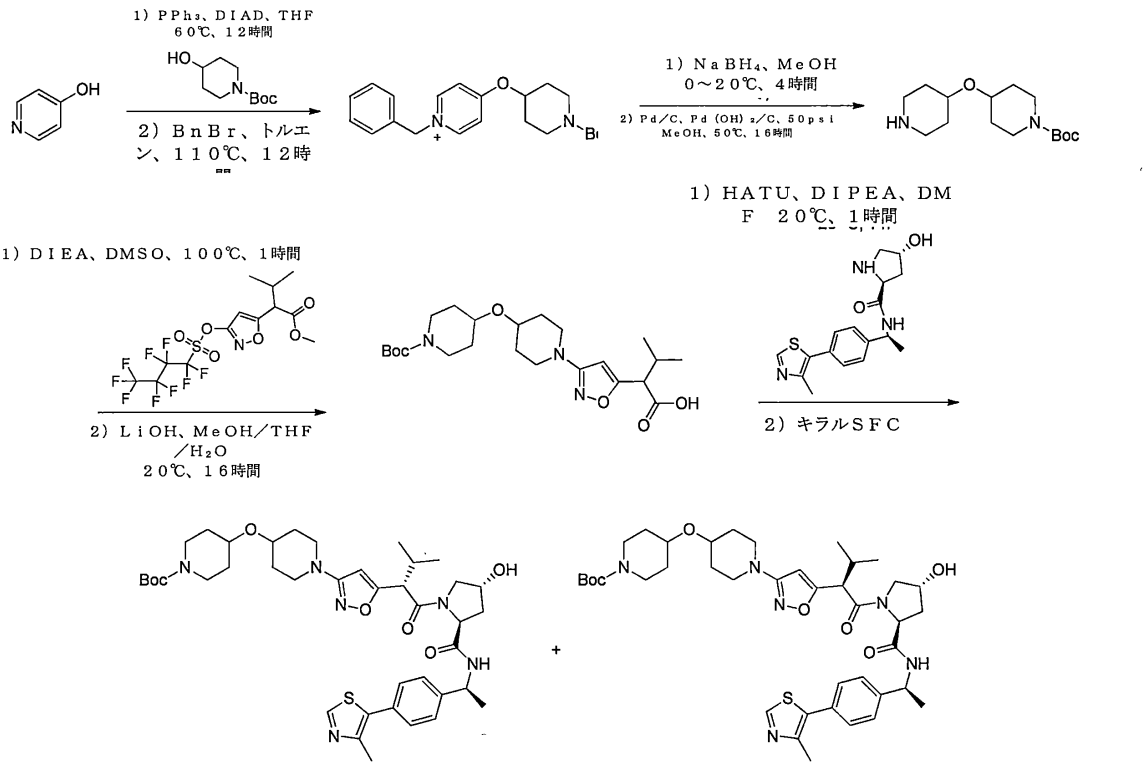
上記のスキームに示されるように、ｔｅｒｔ－ブチル４－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレートは、（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（３－（ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドおよびシアノホウ素化ナトリウムによる還元的アミノ化を受け、Ｂｏｃ脱保護後に（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（３－（４－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル

）ブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドを生成した。同様の条件下での（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブタンカルバルデヒドによる、得られた化合物のその後の還元的アミノ化は、所望の最終生成物を提供した。

【１２３０】

例示的な化合物４７４の例示的な合成

【化６１１】



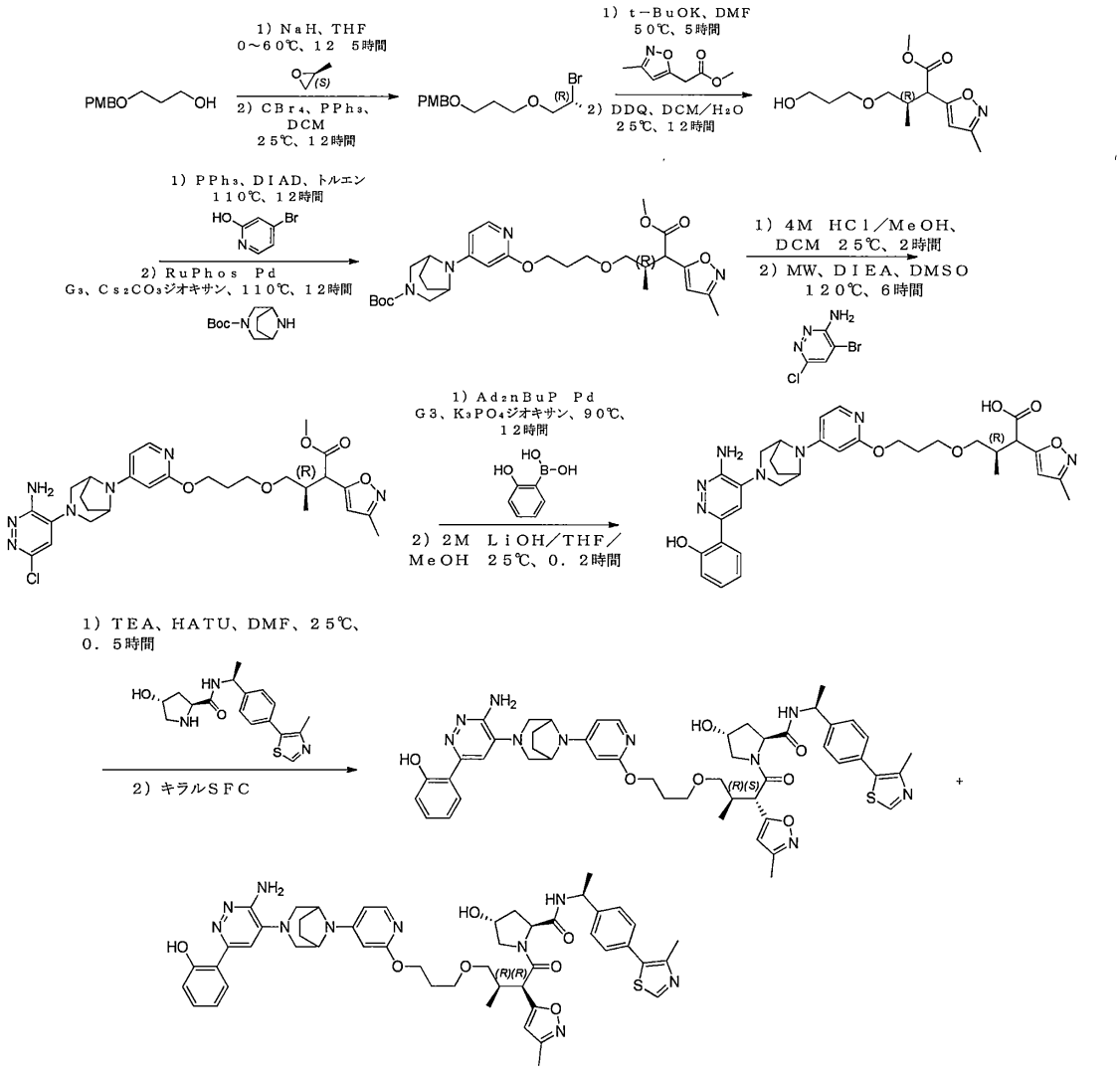
【１２３１】

上記のスキームに示されるように、４－ヒドロキシピリジンおよびｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレートの間のミツノブ反応は、ｔｅｒｔ－ブチル４－（ピリジン－４－イルオキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを提供し、それを、ピリジン窒素を臭化ベンジルでアルキル化することによって塩に変換した。その後、ピリジン環を２段階手順によって還元して、二重ピペリジン誘導体を形成し、それを、ヘテロ芳香族求核性置換条件下でメチル３－メチル－２－（３－（（（ペルフルオロブチル）スルホニル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタノエートと反応させて、カップリング生成物を形成した。エステル加水分解、続いて（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドとの得られた酸の縮合は、ジアステレオマー最終生成物を提供し、それを超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）によって分離した。

【１２３２】

例示的な化合物４９４、４９５の例示的な合成

【化６１２】



【１２３３】

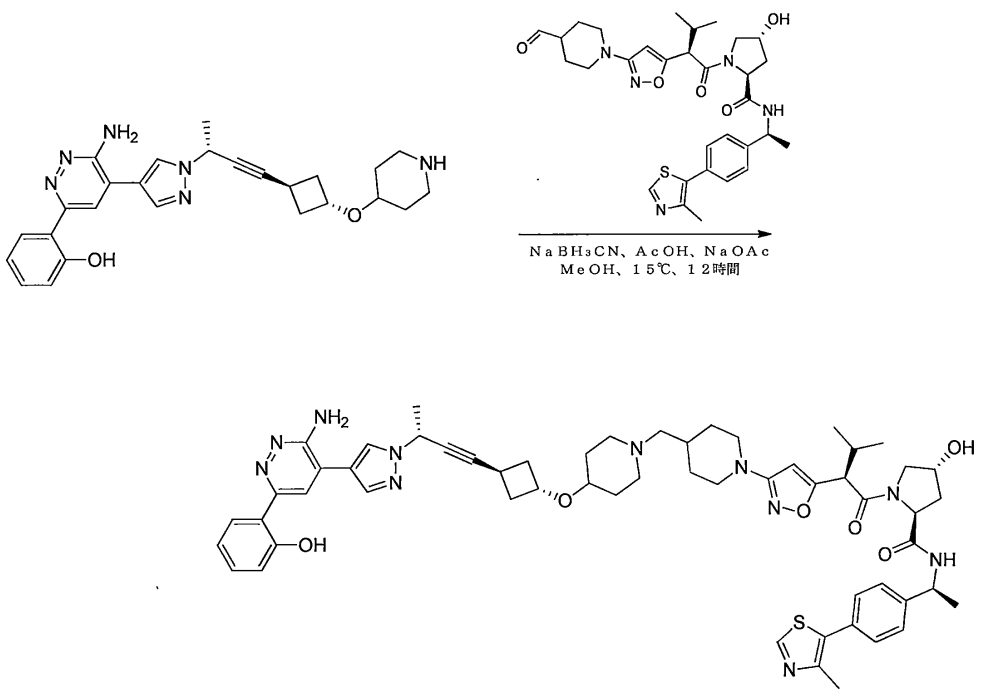
上記のスキームに示されるように、ＰＴＭ結合部分の合成は、３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）プロパン－１－オールで開始し、それを水素化ナトリウムで処理して、（Ｓ）－２－メチルオキシランを開いた。得られたアルコールの臭素化、続いて２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）酢酸メチルに由来するエノレートによる臭化物置換は、（３Ｒ）－メチル４－（３－ヒドロキシプロポキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノエートを提供した。４－ブロモピリジン－２－オールとの生成物のミツノブ反応、続いてモノ－Ｂｏｃ保護された３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタンとの臭化ピリジル部分のパラジウム触媒カップリングにより、ｔｅｒｔ－ブチル８－（２－（３－（（２Ｒ）－４－メトキシ－２－メチル－３－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）－４－オキソブトキシ）プロポキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートを得た。その後のＢｏｃ基切断は、遊離アミンを提供し、それはアミン（ＤＩＥＡ）の存在下で、非プロトン性極性溶媒（ＤＭＳＯ）中で加熱することによって、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミンとの求核カップリング反応を受けた。ピリダジン臭化物と（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸とのスズキカップリング反応は、ＰＴＭ結合部分のアセンブリを完了した。エステル加水分解、続いて（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２

－カルボキサミドとの縮合により、ジアステレオマーの混合物として所望の最終生成物を得、それを超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）によって分離した。

【１２３４】

例示的な化合物４９６、４９７の例示的な合成

【化６１３】



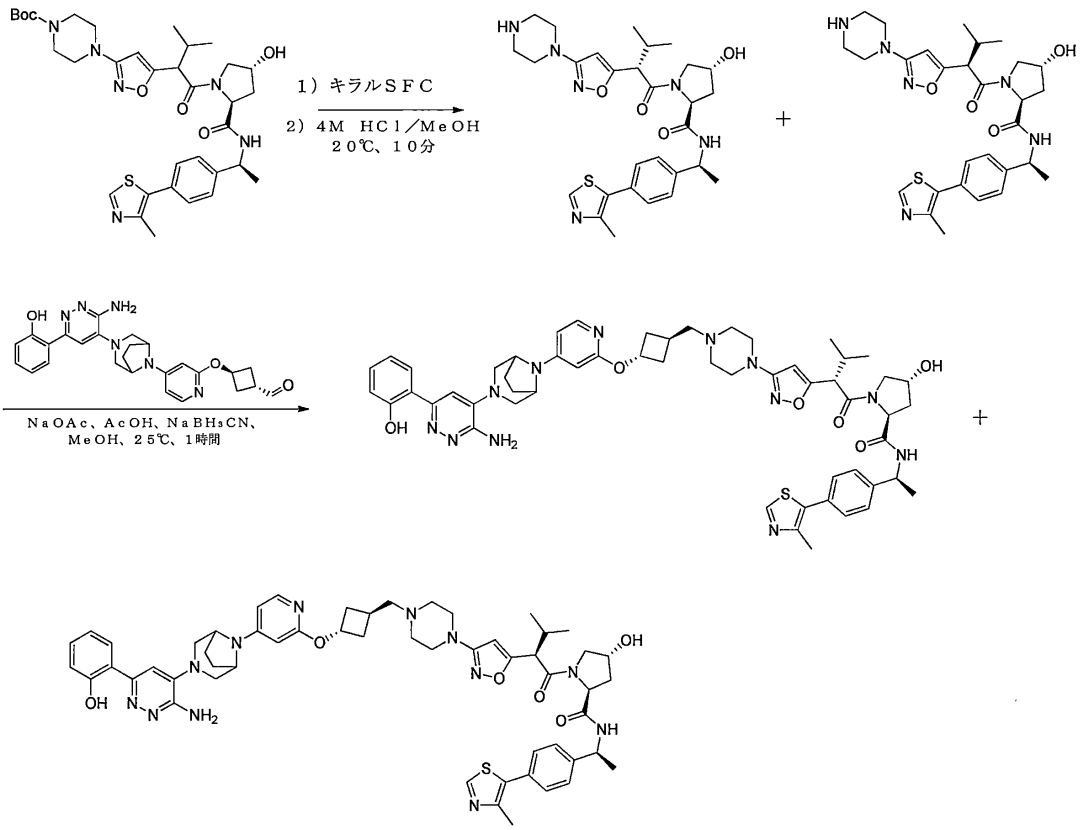
【１２３５】

上記のスキームに示されるように、所望の生成物を、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下で、２－（６－アミノ－５－（１－（（Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（ピペリジン－４－イルオキシ）シクロブチル）ブタ－３－イン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－イル）フェノールによる、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－ホルミルピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドの還元的アミノ化によって得た。この方法は、適切な立体化学を有するカップリング対応物を導入することによって、所望の生成物のすべての鏡像異性的に純粋な異性体を合成するのに好都合に使用され得る。

【１２３６】

例示的な化合物４９９の例示的な合成

【化６１４】



【１２３７】

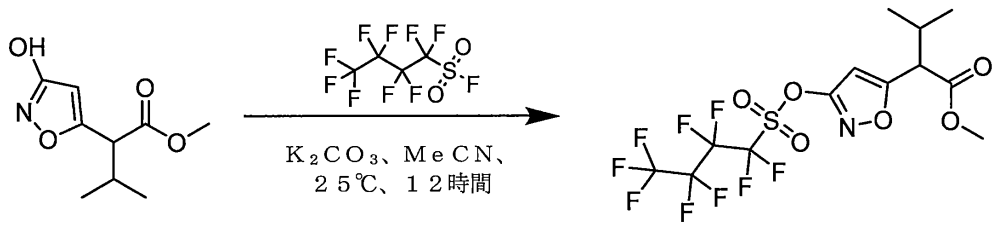
上記のスキームに示されるように、ジアステレオマー混合物としてのｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートを、個々の異性体に分離した。次いで、これらの異性体の各々を、（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブタンカルバルデヒドと反応させて、鏡像異性的に純粋な形態で所望の最終生成物を提供した。この方法は、適切な立体化学を有するカップリング対応物を導入することによって、所望の生成物のすべての鏡像異性的に純粋な異性体を合成するのに好都合に使用され得る。

【１２３８】

例示的な化合物１４３の例示的な合成

工程１

【化６１５】



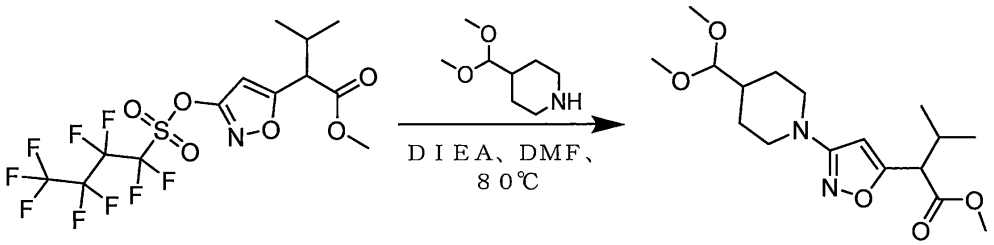
【１２３９】

ＭｅＣＮ（１．６Ｌ）中の２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタン酸メチル（２６５ｇ、１．３３ｍｏｌ）［例示的な化合物１４４について記載されるように調製した］の溶液に、Ｋ２ＣＯ３（３６７．７１ｇ、２．６６ｍｏｌ）および１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホニルフルオリド（４８２．２５ｇ、１．６０ｍｏｌ、２８０．３８ｍＬ）を添加した。反応混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＭｅＣＮを除去した。残渣を水（１．５Ｌ）で希釈し、酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－メチル－２－（３－（（（ペルフルオロブチル）スルホニル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタン酸メチル（４５８ｇ、８８６．４２ｍｍｏｌ）を茶色の油として得た。

【１２４０】

工程２

【化６１６】



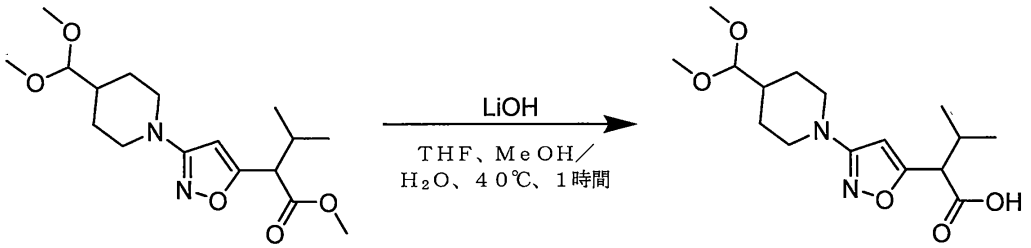
【１２４１】

ＤＭＦ（１．６Ｌ）中の３－メチル－２－（３－（（（ペルフルオロブチル）スルホニル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタン酸メチル（１６０ｇ、３３２．４４ｍｍｏｌ）および４－（ジメトキシメチル）ピペリジン（７９．４０ｇ、４９８．６６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（１２８．９０ｇ、９９７．３２ｍｍｏｌ、１７３．７２ｍＬ）を、窒素下で２５℃において一度に添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。混合物を２５℃に冷却し、氷水（ｗ：ｗ＝１：１）（３Ｌ）に注ぎ入れ、１５分間撹拌した。水相を酢酸エチル（１Ｌ×５）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３００ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。混合物をＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ）中に溶解し、濾過して、不溶性材料を除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝８０：１～０：１）によって精製して、（３４ｇ、１００ｍｍｏｌ）の２－（３－（４－（ジメトキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタン酸メチルをオレンジ色のシロップとして得た。

【１２４２】

工程３

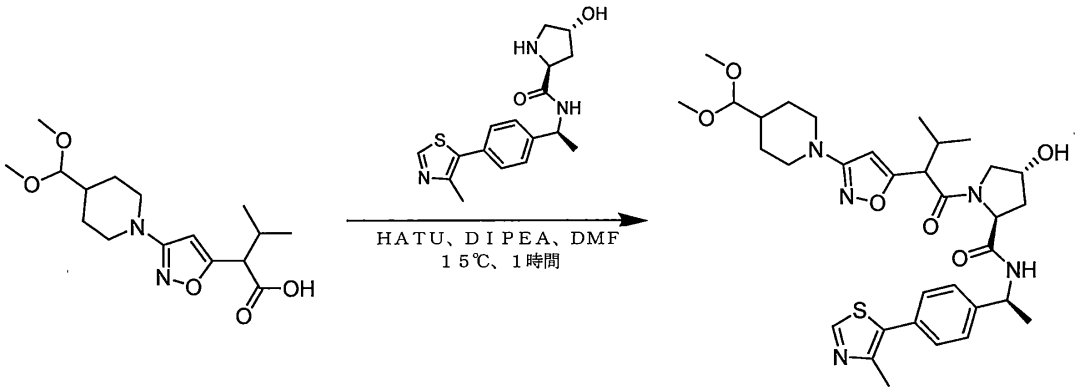
【化６１７】



【１２４３】
テトラヒドロフラン（１ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）中の２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタン酸メチル（３５０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、水酸化リチウム（２Ｍ、１ｍＬ、１．９５当量）を窒素下で一度に添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。トリフルオロ酢酸を用いてｐＨを５～６に調整し、４５℃において減圧下で濃縮した。混合物を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０＊２５＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、９分）によって精製して、２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタン酸（１９０ｍｇ）を黄色の油として得た。

【１２４４】
工程４

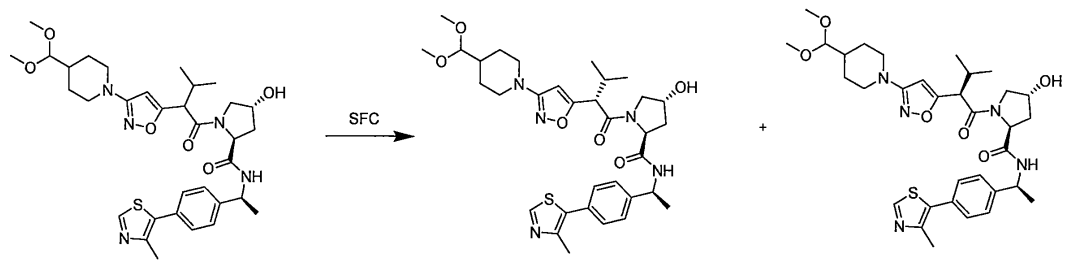
【化６１８】



【１２４５】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタン酸（１９０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２２５ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、０．３ｍＬ、３当量）、および（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２５７ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ、１．２当量、塩酸塩）の混合物に、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ，Ｎ－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（２８８ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１．３当量）を、窒素下で０℃において一度に添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を氷水（ｗ／ｗ＝１／１）（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、１５分間撹拌した。水相を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１０／１）によって精製して、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２０８ｍｇ）を黄色の油として得た。

【１２４６】
工程５

【化６１９】



【１２４７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－チル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１当量）を、ＳＦＣ（カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（２５０ｍｍ＊３０ｍｍ、１０ｕｍ）；移動相：［０．１％ＮＨ３Ｈ２Ｏ　ＩＰＡ］；Ｂ％：４５％～４５％、３．０分；６５分）によって精製した。混合物を、減圧下で、４５℃で濃縮した。

【１２４８】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（９０ｍｇ）（保持時間：キラルＳＦＣにおいて１．８８４分）を黄色の油として得た。

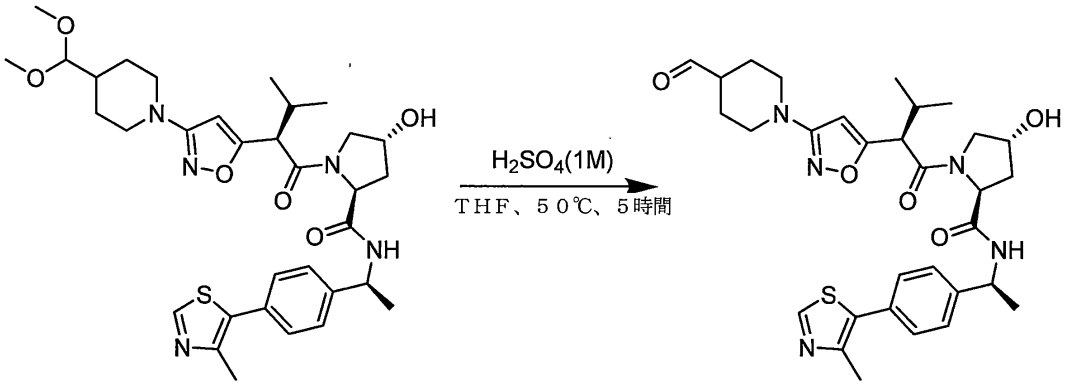
【１２４９】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（９０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、収率４２％、純度９４％）（保持時間：キラルＳＦＣにおいて２．２３０分）を黄色の油として得た。

【１２５０】

工程６

【化６２０】



【１２５１】

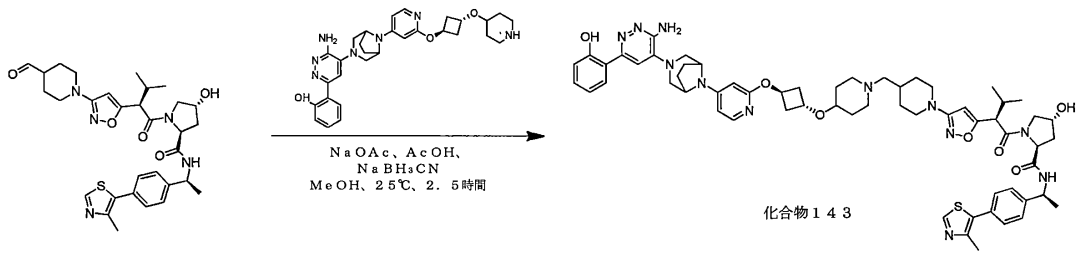
テトラヒドロフラン（２ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－［４－ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブ

タノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（８０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、硫酸溶液（１Ｍ、２ｍＬ、１６．００当量）を添加した。反応混合物を５０℃で５時間撹拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）に添加し、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、次の工程で直接使用した。粗（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－（４－ホルミル－１－ピペリジル）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（６８ｍｇ）を淡い黄色の固体として得、次の工程で直接使用した。

【１２５２】

工程７

【化６２１】



【１２５３】

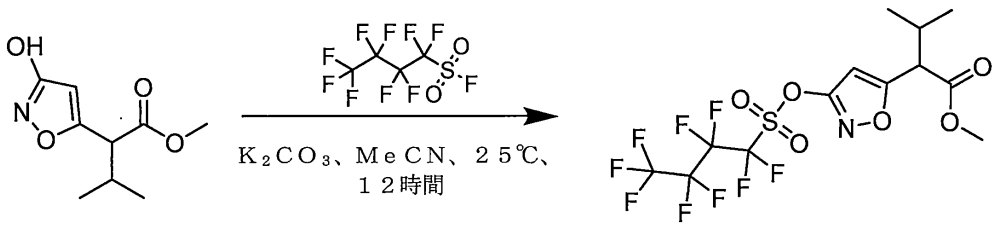
メタノール（４０ｍＬ）中の２－［６－アミノ－５－［８－［２－［３－（４－ピペリジルオキシ）シクロブトキシ］－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ピリダジン－３－イル］フェノール二塩酸塩（２．０８ｇ、３．３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、酢酸ナトリウム（８２９ｍｇ、１０．１１ｍｍｏｌ、３当量）を添加し、次いで、混合物に、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－（４－ホルミル－１－ピペリジル）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２ｇ、３．３７ｍｍｏｌ、１当量）および酢酸（２３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで、混合物に、シアノホウ化水素ナトリウム（１．０６ｇ、１６．８４ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、２２分）によって精製した。（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－［４－［［４－［３－［［４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］シクロブトキシ］－１－ピペリジル］メチル］－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドギ酸塩（１１９６ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。

【１２５４】

例示的な化合物１４３の例示的な合成

工程１

【化６２２】



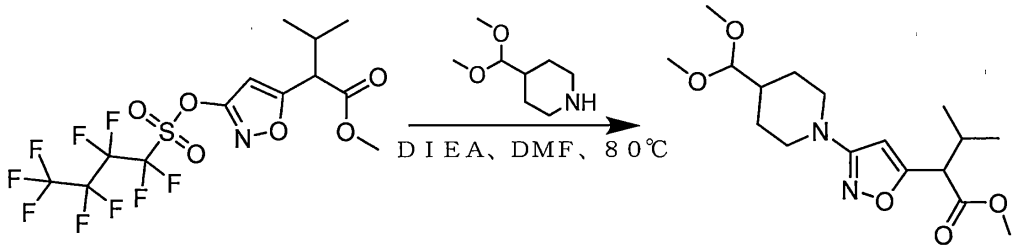
【１２５５】

ＭｅＣＮ（１．６Ｌ）中の２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタン酸メチル（２６５ｇ、１．３３ｍｏｌ）［例示的な化合物１４４について記載されるように調製した］の溶液に、Ｋ２ＣＯ３（３６７．７１ｇ、２．６６ｍｏｌ）および１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホニルフルオリド（４８２．２５ｇ、１．６０ｍｏｌ、２８０．３８ｍＬ）を添加した。反応混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＭｅＣＮを除去した。残渣を水（１．５Ｌ）で希釈し、酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－メチル－２－（３－（（（ペルフルオロブチル）スルホニル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタン酸メチル（４５８ｇ、８８６．４２ｍｍｏｌ）を茶色の油として得た。

【１２５６】

工程２

【化６２３】



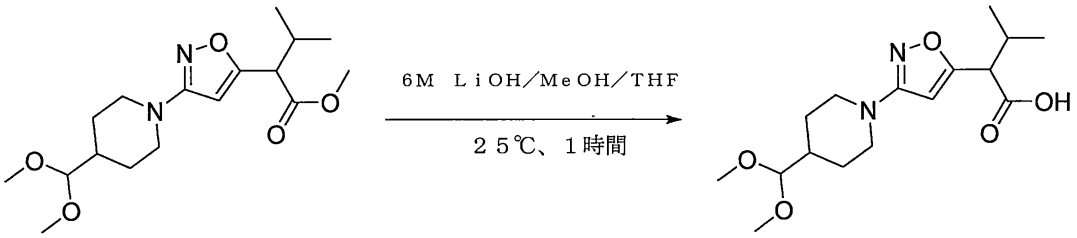
【１２５７】

ＤＭＦ（１．６Ｌ）中の３－メチル－２－（３－（（（ペルフルオロブチル）スルホニル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）ブタン酸メチル（１６０ｇ、３３２．４４ｍｍｏｌ）および４－（ジメトキシメチル）ピペリジン（７９．４０ｇ、４９８．６６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＥＡ（１２８．９０ｇ、９９７．３２ｍｍｏｌ、１７３．７２ｍＬ）を、窒素下で２５℃において一度に添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。混合物を２５℃に冷却し、氷水（ｗ：ｗ＝１：１）（３Ｌ）に注ぎ入れ、１５分間撹拌した。水相を酢酸エチル（１Ｌ×５）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３００ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。混合物をＥｔＯＡｃ（７０ｍＬ）中に溶解し、濾過して、不溶性材料を除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝８０：１～０：１）によって精製して、（３４ｇ、１００ｍｍｏｌ）の２－（３－（４－（ジメトキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタン酸メチルをオレンジ色のシロップとして得た。

【１２５８】

工程３

【化６２４】



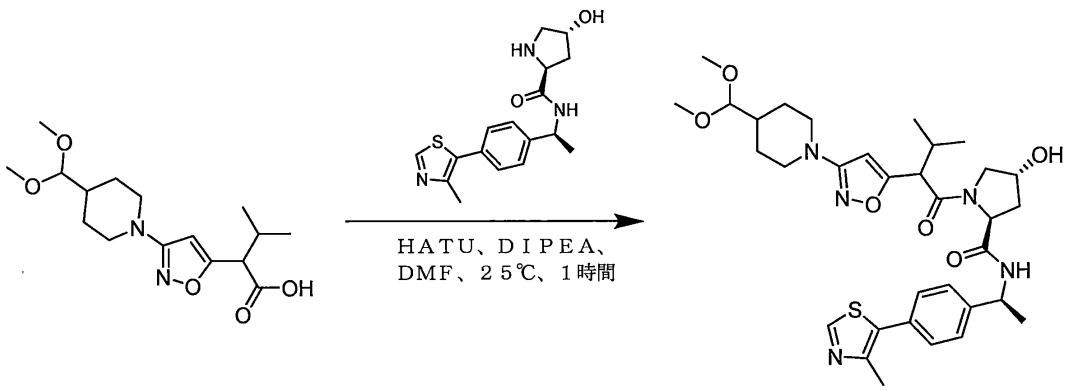
【１２５９】

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタン酸メチル（１０ｇ、２９．３８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水性ＬｉＯＨ溶液（６Ｍ、３０．００ｍＬ、６．１３当量）およびＴＨＦ（３０ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物のｐＨを１Ｍ　ＨＣｌ（２００ｍＬ）によって調整し、水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタン酸（９．５ｇ、２９．１１ｍｍｏｌ）を黄色の油として得た。

【１２６０】

工程４

【化６２５】



【１２６１】

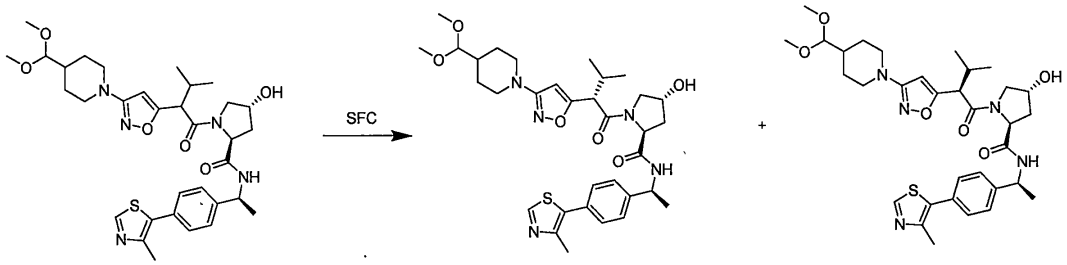
ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（１０．７１ｇ、２９．１１ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＩＰＥＡ（１１．２９ｇ、８７．３２ｍｍｏｌ、１５．２１ｍＬ、３当量）、および２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタン酸（９．５ｇ、２９．１１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（１６．６０ｇ、４３．６６ｍｍｏｌ、１．５当量）を、０℃において窒素下で添加した。混合物を２５℃に温め、１時間撹拌した。反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を生成した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＭｅＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、１５分）によって精製した

。（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（１８ｇ、２７．５７ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。

【１２６２】

工程５

【化６２６】



【１２６３】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－［２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（５ｇ、７．８１ｍｍｏｌ、１当量）を、分取ＳＦＣ（カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ　２５０ｍｍ×３０ｍｍ、Ｉ．Ｄ．、５ｕｍ；移動相：ＣＯ２中のイソプロパノール（０．１％ＮＨ３Ｈ２Ｏ）４０％～４０％；流速：７０ｇ／分；波長：２２０ｎｍ）および（カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ　２５０ｍｍ×３０ｍｍ、Ｉ．Ｄ．、１０ｕｍ；移動相：ＣＯ２中のイソプロパノール（０．１％ＮＨ３Ｈ２Ｏ）４０％～４０％；流速：７０ｇ／分；波長：２２０ｎｍ）によって２回分離した。

【１２６４】

化合物（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２．５ｇ、３．９１ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。

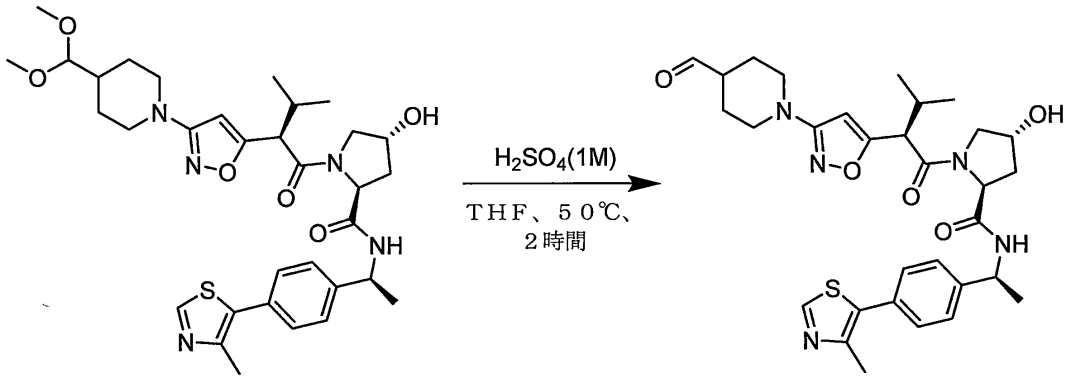
【１２６５】

化合物（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２．４ｇ、３．６８ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。

【１２６６】

工程６

【化６２７】



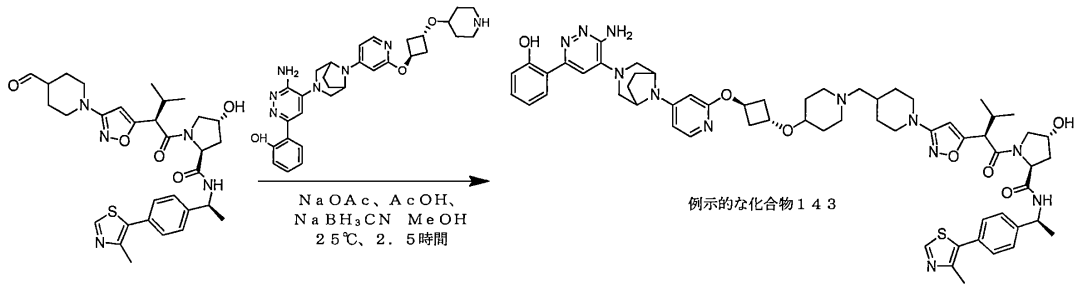
【１２６７】

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－［４－ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（１．２ｇ、１．８８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｈ２ＳＯ４（１Ｍ、１３．８５ｍＬ、７．３８当量）を添加した。混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ３（３０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、水（３０ｍＬ）で希釈し、ブライン（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－（４－ホルミル－１－ピペリジル）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（１．０５ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。

【１２６８】

工程７

【化６２８】



【１２６９】

メタノール（４０ｍＬ）中の２－［６－アミノ－５－［８－［２－［３－（４－ピペリジルオキシ）シクロブトキシ］－４－ピリジル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］ピリダジン－３－イル］フェノール二塩酸塩（２．０８ｇ、３．３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、酢酸ナトリウム（８２９ｍｇ、１０．１１ｍｍｏｌ、３当量）を添加し、次いで、混合物に、（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－（４－ホルミル－１－ピペリジル）イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド（２ｇ、３．３７ｍｍｏｌ、１当量

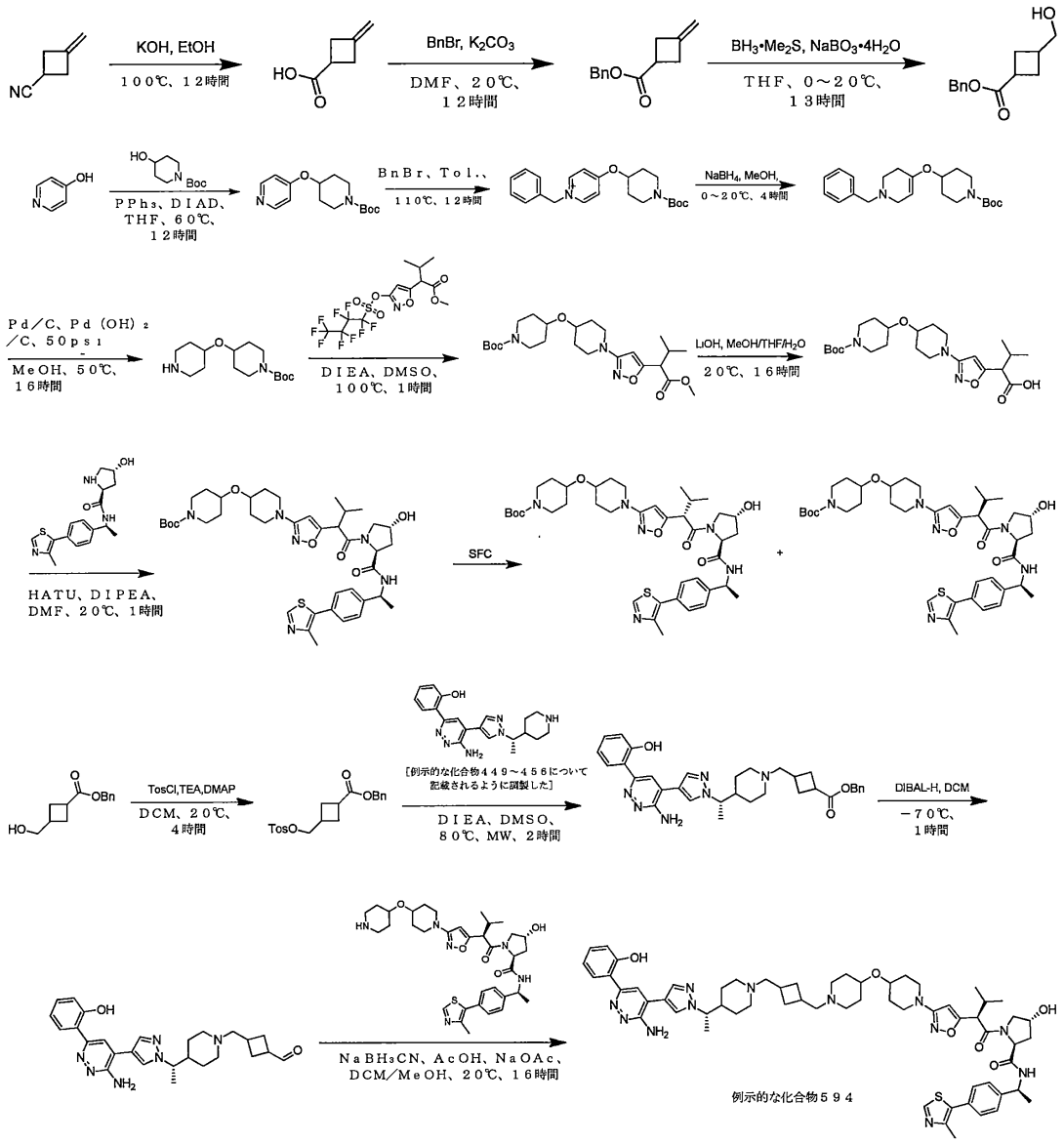
）および酢酸（２３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで、混合物に、シアノホウ化水素ナトリウム（１．０６ｇ、１６．８４ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ Ｃ１８　２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、２２分）によって精製した。（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－［４－［［４－［３－［［４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］－２－ピリジル］オキシ］シクロブトキシ］－１－ピペリジル］メチル］－１－ピペリジル］イソキサゾール－５－イル］－３－メチル－ブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミドギ酸塩（１１９６ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。

【１２７０】

例示的な化合物５９４の例示的な合成

上記の他の実施例について記載されたものと類似の手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化６２９】



【１２７１】

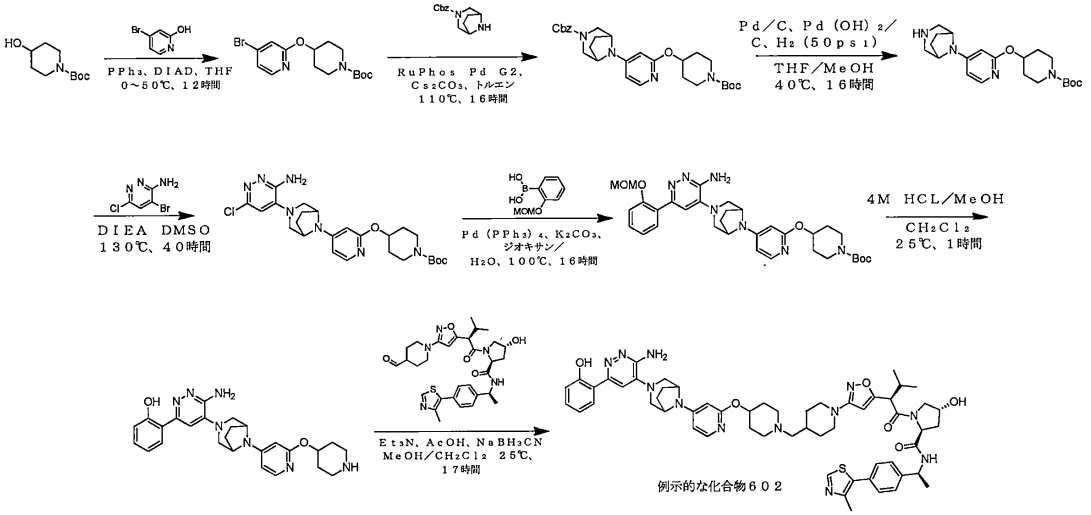
例示的な化合物５９６は、類似の手順を使用して調製され得る。

【１２７２】

例示的な化合物６０２の例示的な合成

例示的な化合物１４３について記載されるものと類似の手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化６３０】



【１２７３】

例示的な化合物６０７の例示的な合成

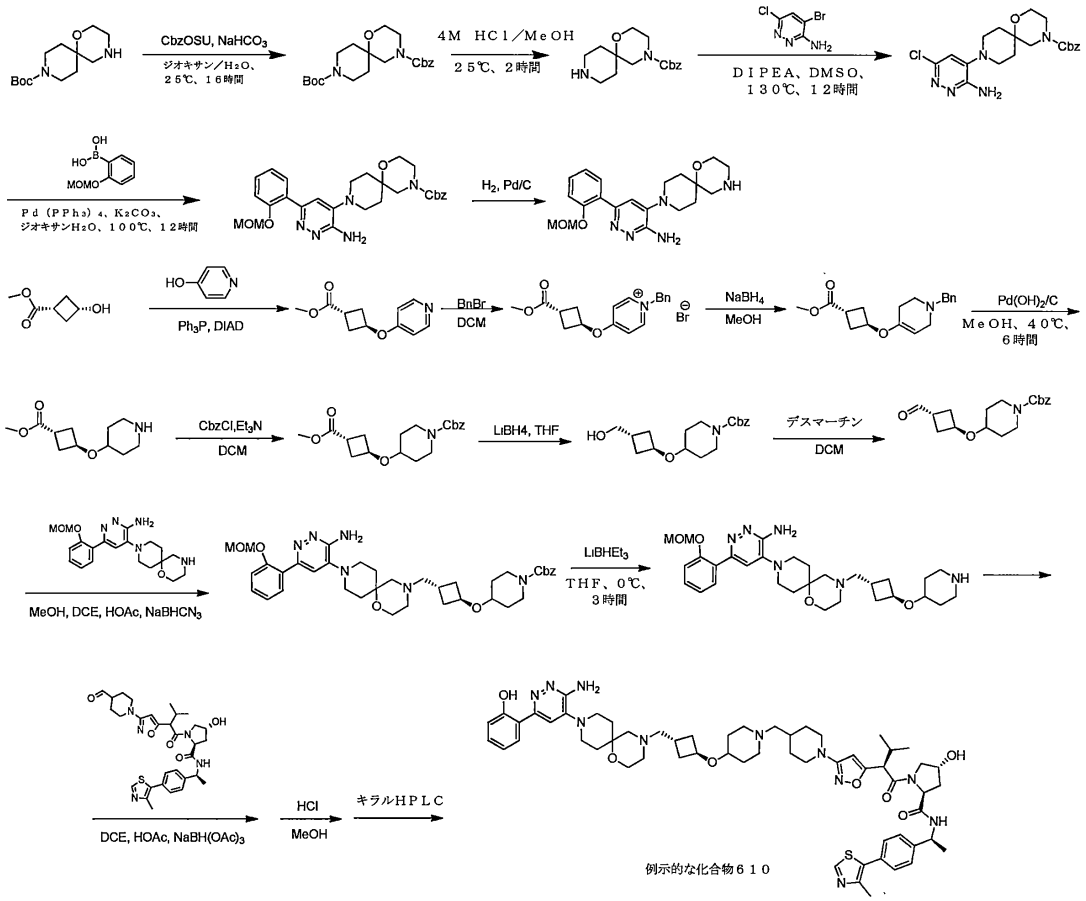
例示的な化合物１４３および例示的な化合物１７８について記載される手順を使用して調製した。

【１２７４】

例示的な化合物６１０の例示的な合成

例示的な化合物１４３および例示的な化合物１８８、ならびに上記の他の実施例について記載されたものと類似の手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化６３１】

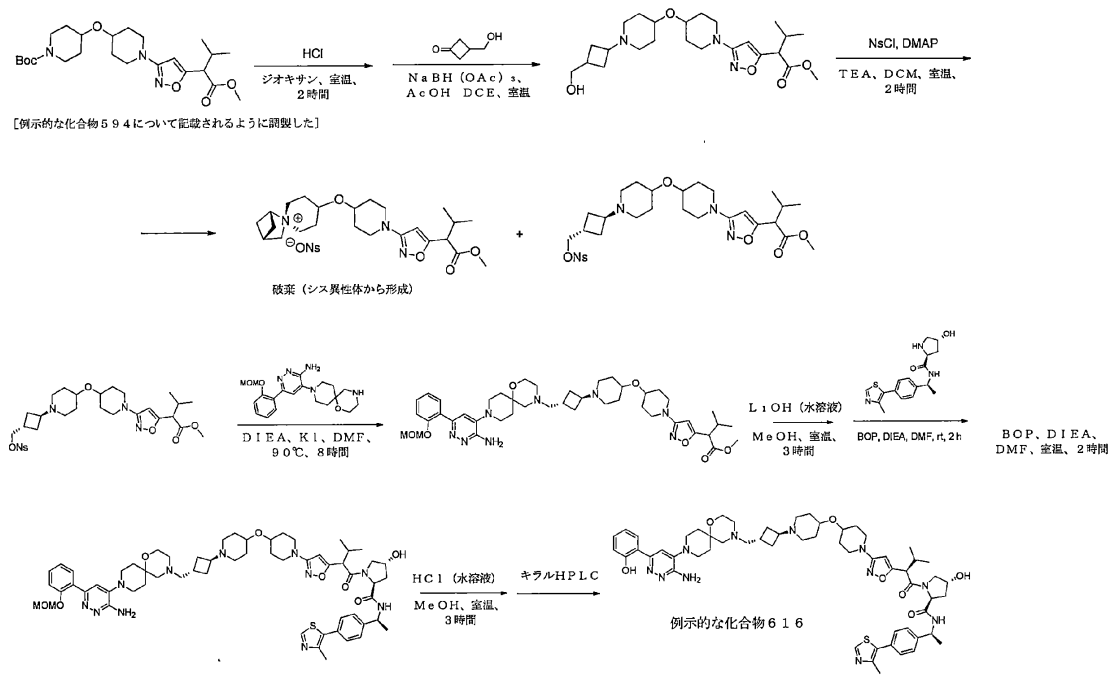


【１２７５】

例示的な化合物６１６の例示的な合成

上記の実施例について記載されたものと類似の手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化６３２】

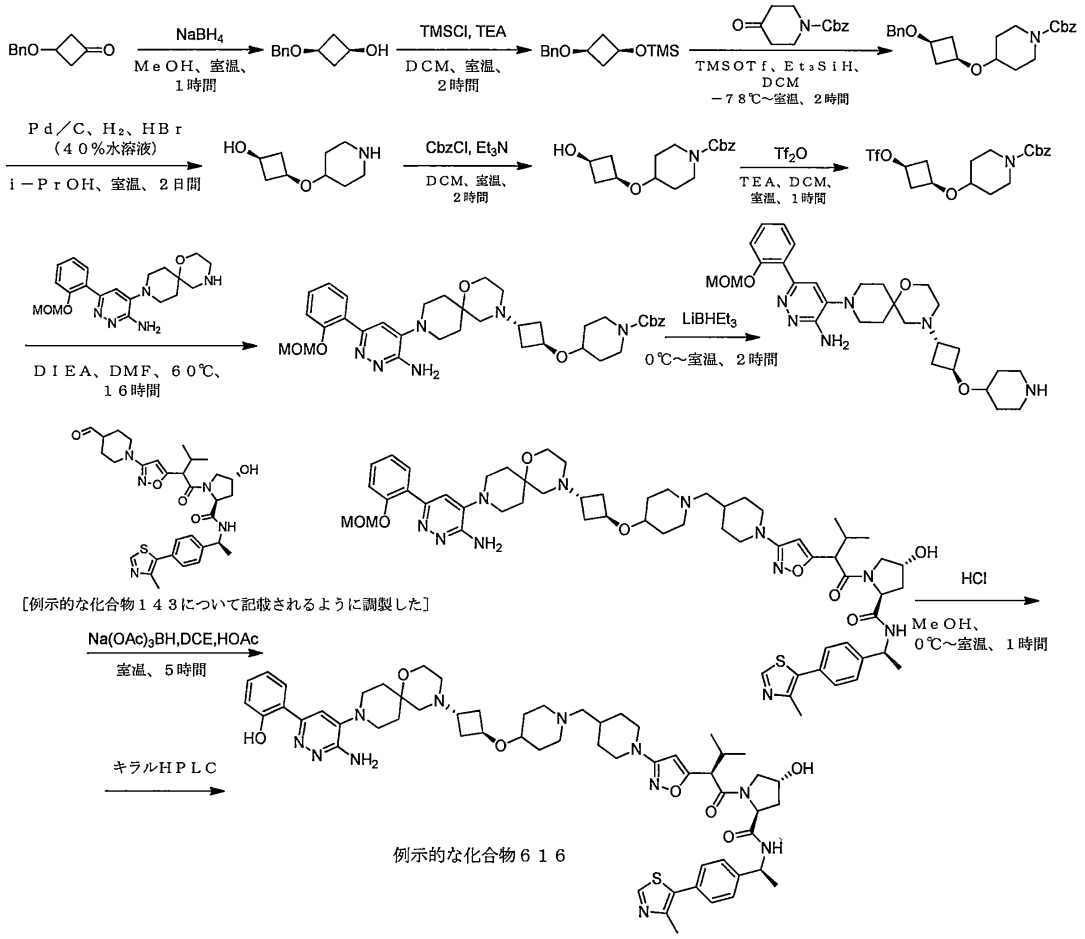


【１２７６】

例示的な化合物６１８の例示的な合成

例示的な化合物６１０および例示的な化合物１４３、ならびに上記の他の実施例について記載された手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化６３３】



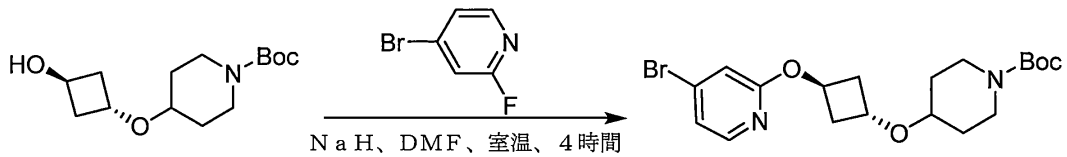
例示的な化合物６１６

【１２７７】

例示的な化合物６２６の例示的な合成

工程１

【化６３４】



【１２７８】

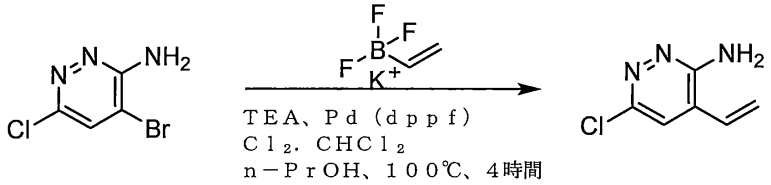
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５０ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、１８．４３ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＤＭＦ（１００ｍＬ）を入れ、ＮａＨ（２．２２ｇ、５５．４２ｍｍｏｌ、３．０当量、油中６０％）を０℃で添加した。これを室温で１５分間反応させた。これに続いて、４－ブロモ－２－フルオロピリジン（３．５７ｇ、２０．２７ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。得られた溶液を室温で４時間撹拌した。次いで、１００ｍＬの水／氷を添加することによって反応をクエンチさせた。得られた溶液を（１００ｍＬ×３）の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を（１００ｍＬ×１）のブラインで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１／２）で溶出するシリカゲルカラム

上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、６．３ｇ（８０％）のｔｅｒｔ－ブチル４－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレートを黄色の油として得た。

【１２７９】

工程２

【化６３５】



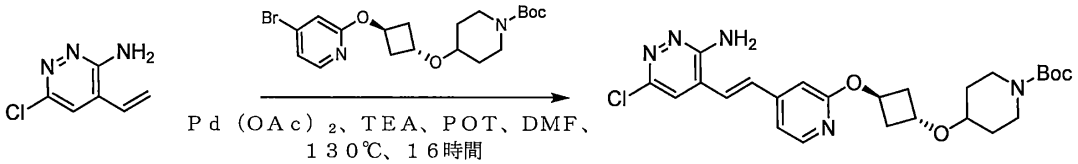
【１２８０】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２５０ｍＬの丸底フラスコに、４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（５ｇ、２４．０ｍｍｏｌ、１．０当量）、ｎ－プロパノール（１００ｍＬ）、ＴＥＡ（７．２８ｇ、７２．０ｍｍｏｌ、３当量）、トリフルオロビニルホウ酸カリウム（２．３９ｇ、２５．０ｍｍｏｌ、１．０５当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＣＨ２Ｃｌ２（１．９６ｇ、２．３９ｍｍｏｌ、０．１０当量）を入れた。得られた溶液を油浴中、１００℃で４時間撹拌した。固体を濾別した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１／１）とともにシリカゲルカラムに充填させた。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、２．３ｇ（６２％）の６－クロロ－４－エテニルピリダジン－３－アミンを黄色の固体として得た。

【１２８１】

工程３

【化６３６】



【１２８２】

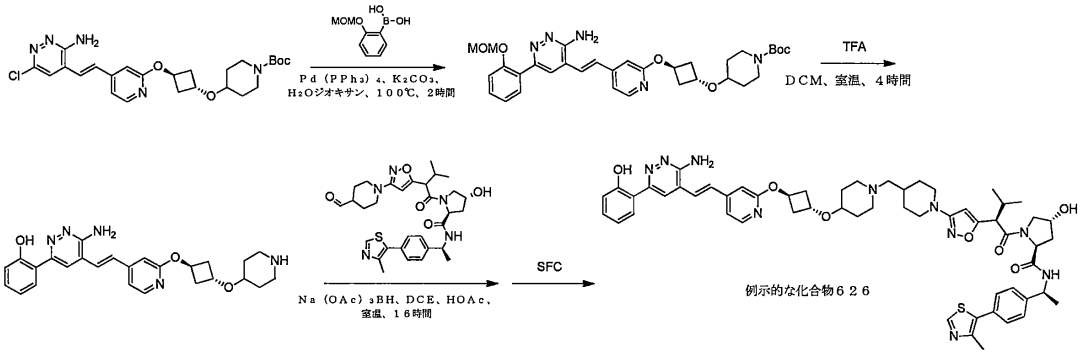
窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した２０ｍＬの密封チューブに、６－クロロ－４－エテニルピリダジン－３－アミン（９１０ｍｇ、５．８４ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＤＭＦ（１４ｍＬ）、ＴＥＡ（１７７５ｍｇ、１７．５ｍｍｏｌ、３．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１ｒ，３ｒ）－３－［（４－ブロモピリジン－２－イル）オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５０ｇ、５．８４９ｍｍｏｌ、１．０当量）、トリ－ｏ－トリルホスフィン（１７８０ｍｇ、５．８５ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ（ＯＡｃ）２（１３１ｍｇ、０．５８５ｍｍｏｌ、０．１０当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、１３０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応を３０ｍＬの水の添加によりクエンチさせた。得られた溶液を（２０ｍＬ×３）の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を、（２０ｍＬ×３）のブラインで洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１０／１）で溶出するシリカゲルカラム上に適用した。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、６２５ｍｇ（２１％）のｔｅｒｔ－ブチル４－［（１ｒ，３ｒ）－３－（［４－［（Ｅ）－２－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）エテニル］ピリ

ジン－２－イル］オキシ）シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレートを茶色の固体として得た。

【１２８３】

ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１ｒ，３ｒ）－３－（［４－［（Ｅ）－２－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）エテニル］ピリジン－２－イル］オキシ）シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレートを、例示的な化合物１４３および上記の他の実施例について記載された手順を使用して、最終化合物に変換した。

【化６３７】

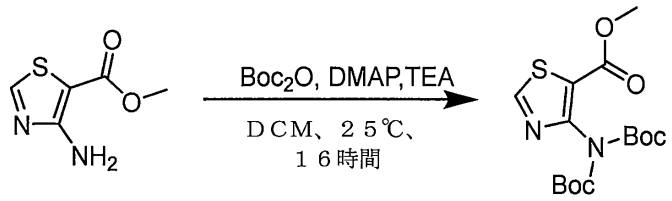


【１２８４】

例示的な化合物６３０の例示的な合成

工程１

【化６３８】



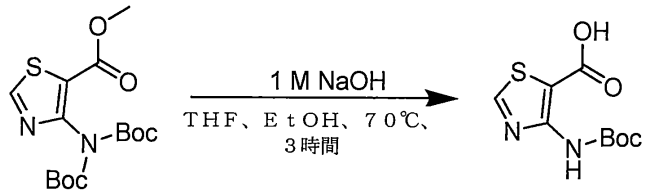
【１２８５】

ジクロロメタン（３０ｍＬ）中のメチル４－アミノチアゾール－５－カルボキシレート（０．４ｇ、２．５３ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（５１２ｍｇ、５．０６ｍｍｏｌ、０．７ｍＬ、２当量）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１．１０ｇ、５．０６ｍｍｏｌ、１．２ｍＬ、２当量）および４－ジメチルアミノピリジン（６２ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ、０．２当量）を窒素下で、２５℃において一度に添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を、４５℃において減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～８／１）によって精製して、メチル４－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］チアゾール－５－カルボキシレート（８５０ｍｇ）を黄色の油として得た。

【１２８６】

工程２

【化６３９】



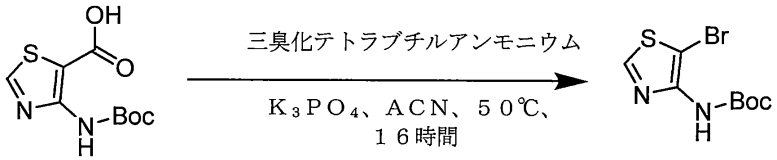
【１２８７】

エタノール（２０ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中のメチル４－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］チアゾール－５－カルボキシレート（８５０ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水（１Ｍ、３０ｍＬ）中の水酸化ナトリウムを２５℃で添加し、混合物を７０℃で３時間撹拌した。反応混合物を２５℃に冷却し、ｐＨを２Ｍ塩酸で４～５に調整し、水相を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮させた。化合物４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－５－カルボン酸（６２０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。

【１２８８】

工程３

【化６４０】



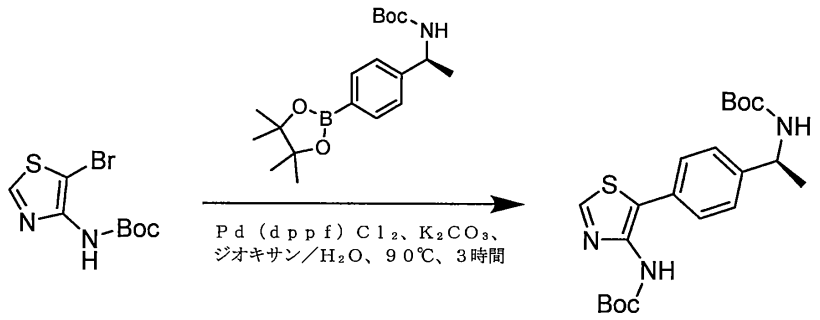
【１２８９】

アセトニトリル（３０ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール－５－カルボン酸（６００ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、１当量）およびリン酸カリウム（５２１ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、三臭化テトラブチアンモニウム（２．３７ｇ、４．９１ｍｍｏｌ、２当量）を窒素下で、３０℃において一度に添加した。混合物を５０℃で１６時間撹拌した。混合物を２０℃に冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）および飽和炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）の混合物に注ぎいれた。水相を酢酸エチル（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を生理食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３０／１～８／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモチアゾール－４－イル）カルバメート（４６０ｍｇ）を黄色の固体として得た。

【１２９０】

工程４

【化６４１】



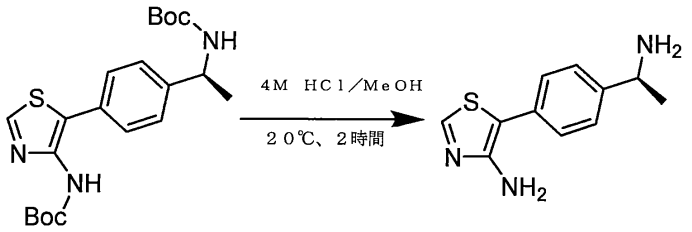
【１２９１】

水（３ｍＬ）およびジオキサン（１８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（１Ｒ）－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）フェニル］エチル］カルバメート（５７２ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸カリウム（４５５ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ、２当量）、およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモチアゾール－４－イル）カルバメート（４６０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、［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］（９６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．０８当量）を窒素下で、２０℃において一度に添加した。混合物を９０℃で２時間撹拌した。混合物を２０℃に冷却し、氷水（ｗ／ｗ＝１／１、２０ｍＬ）に注ぎ入れ、１０分間撹拌した。水相を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３０／１～５／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－［４－［（１Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エチル］フェニル］チアゾール－４－イル］カルバメート（６２０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。

【１２９２】

工程５

【化６４２】



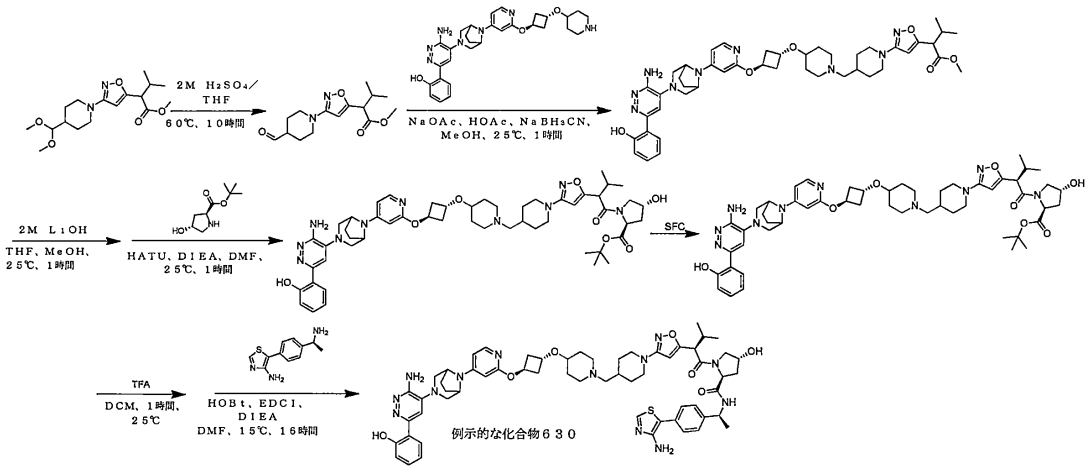
【１２９３】

塩酸／メタノール（４Ｍ、１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［５－［４－［（１Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エチル］フェニル］チアゾール－４－イル］カルバメート（６２０ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２０℃で２時間撹拌した。混合物を４５℃において減圧下で濃縮した。粗生成物５－［４－［（１Ｓ）－１－アミノエチル］フェニル］チアゾール－４－アミン塩酸塩（４０６ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。

【１２９４】

上記の他の実施例について記載される手順を使用して、以下のスキームに従って、５－［４－［（１Ｓ）－１－アミノエチル］フェニル］チアゾール－４－アミンを表題化合物に変換した。

【化６４３】

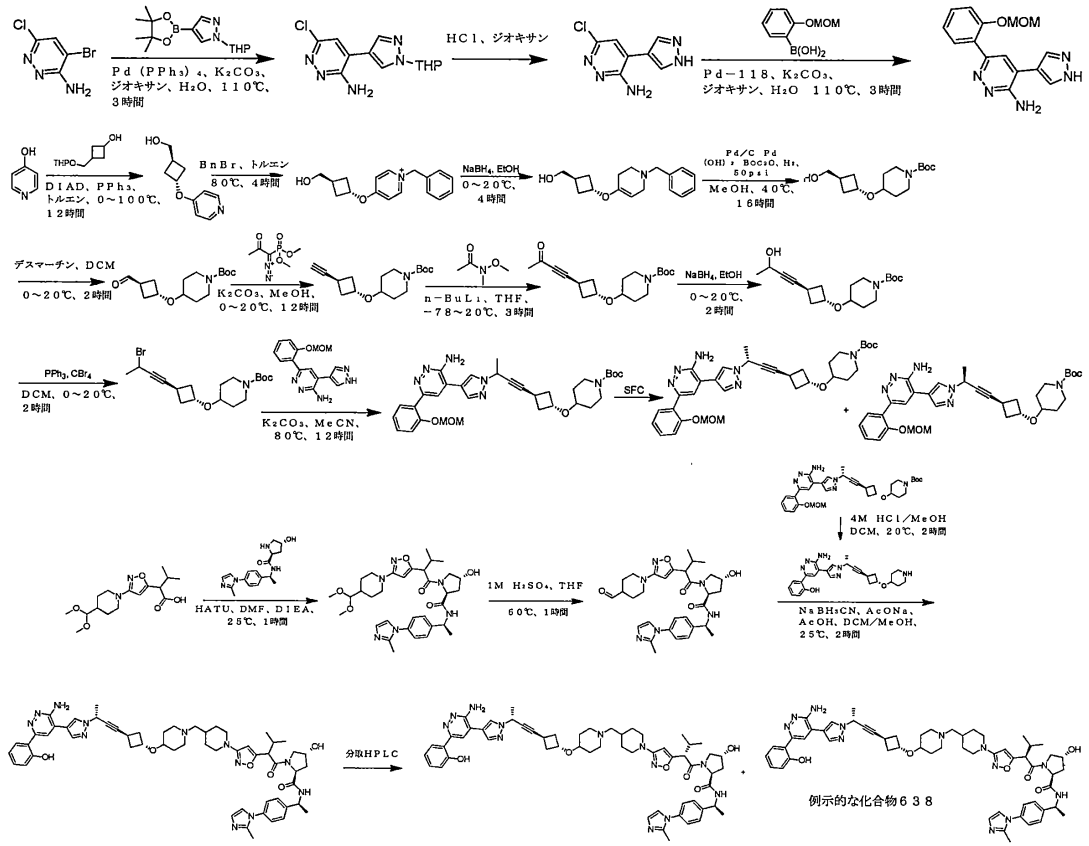


【１２９５】

例示的な化合物６３８の例示的な合成

上記の他の実施例（特に、例示的な化合物２３８および例示的な化合物６０７）について記載されたものと類似の手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化６４４】

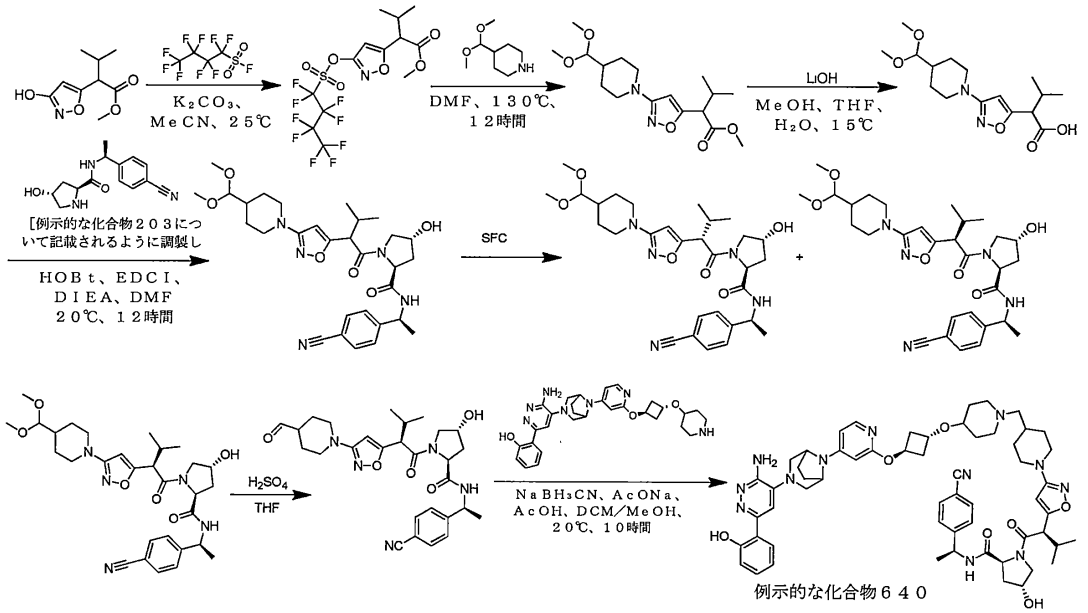


【１２９６】

例示的な化合物６４０の例示的な合成

例示的な化合物２０３および例示的な化合物１４３、ならびに上記の他の実施例について記載された手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化６４５】

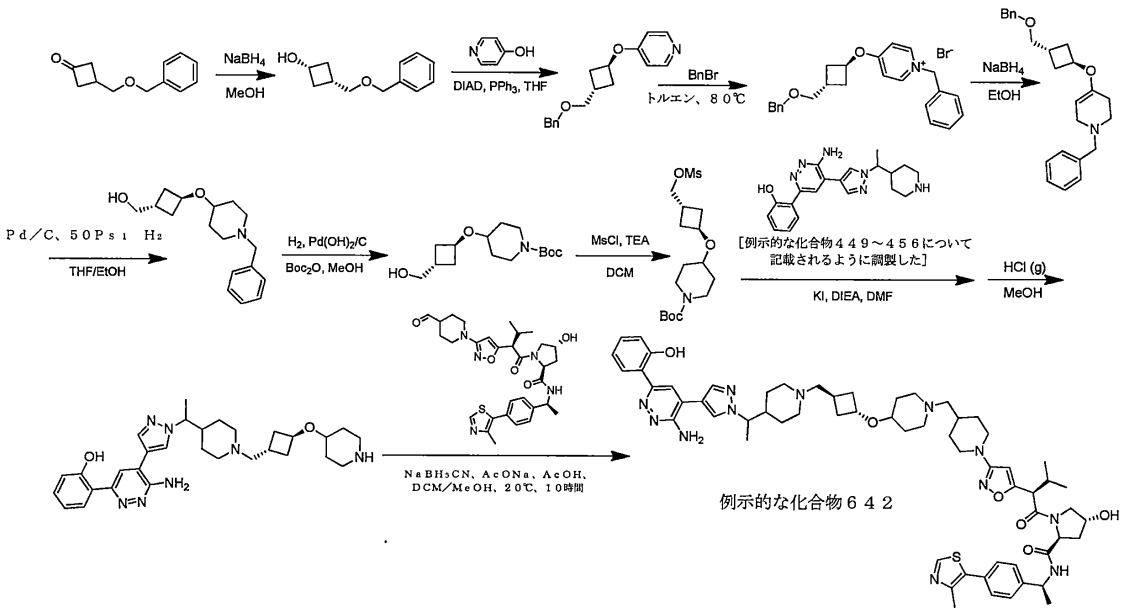


【１２９７】

例示的な化合物６４２の例示的な合成

例示的な化合物１４３および上記の他の実施例について記載された手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化６４６】

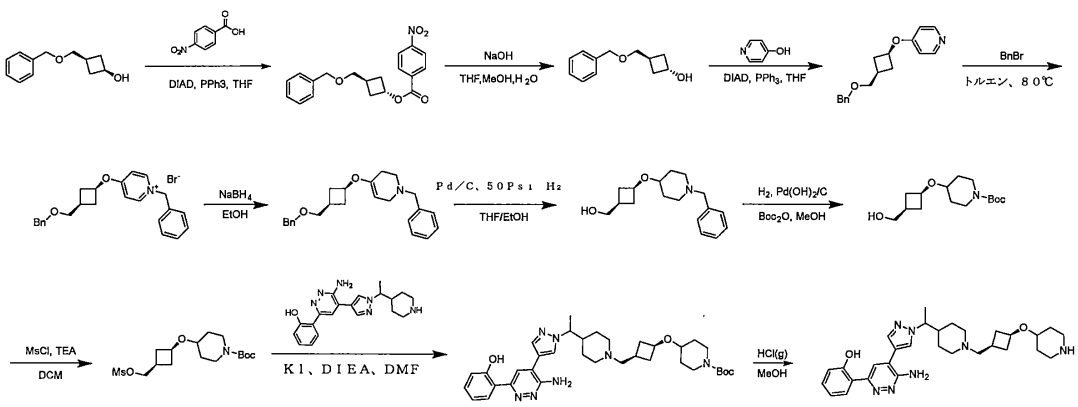


【１２９８】

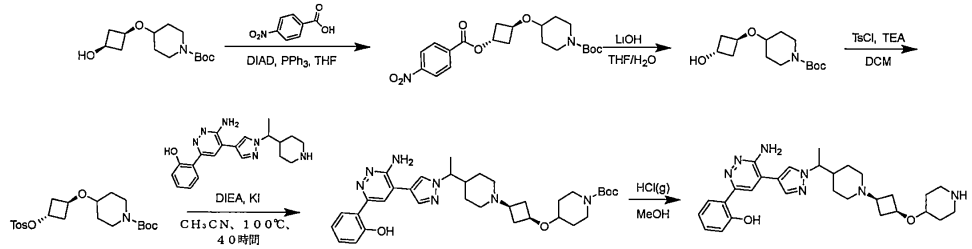
例示的な化合物６６４の例示的な合成

中間体２－（６－アミノ－５－（１－（１－（１－（（（１ｓ，３ｓ）－３－（ピペリジン－４－イルオキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－イル）フェノールを、上記の他の実施例につ

いて記載されたものと類似した手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。
【化６４７】

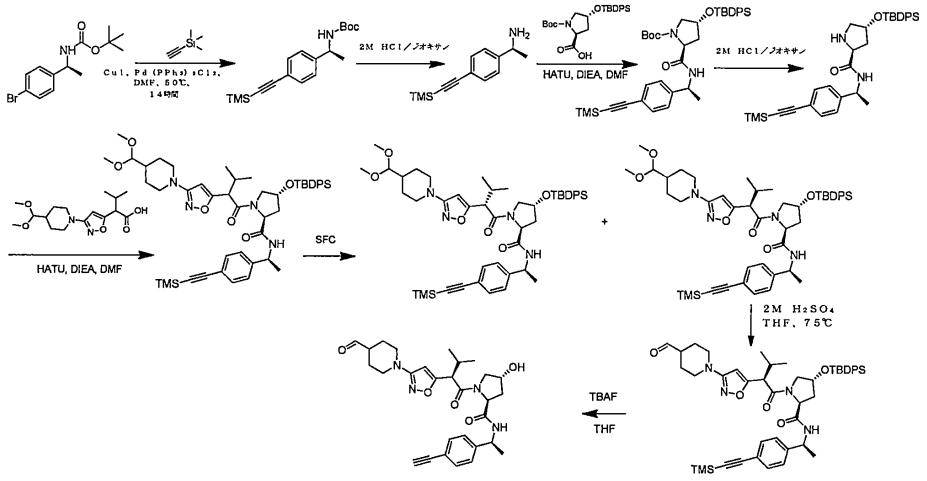


【１２９９】
２－（６－アミノ－５－（１－（１－（１－（（（１ｓ，３ｓ）－３－（ピペリジン－４－イルオキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－イル）フェノールを、例示的な実施例１４３および上記の他の実施例について記載されるように、表題化合物に変換した。
【１３００】
例示的な化合物６６５の例示的な合成
中間体２－（６－アミノ－５－（１－（１－（１－（（（１ｓ，３ｓ）－３－（ピペリジン－４－イルオキシ）シクロブチル）ピペリジン－４－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－イル）フェノールを、以下のスキームに従って調製した。
【化６４８】



【１３０１】
２－（６－アミノ－５－（１－（１－（１－（（（１ｓ，３ｓ）－３－（ピペリジン－４－イルオキシ）シクロブチル）ピペリジン－４－イル）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－３－イル）フェノールを、例示的な実施例１４３および上記の他の実施例について記載されるように、表題化合物に変換した。
【１３０２】
例示的な化合物６７８の例示的な合成
中間体（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－エチニルフェニル）エチル）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－ホルミルピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミドを、以下のスキームに従って調製した。

【化６４９】



【１３０３】

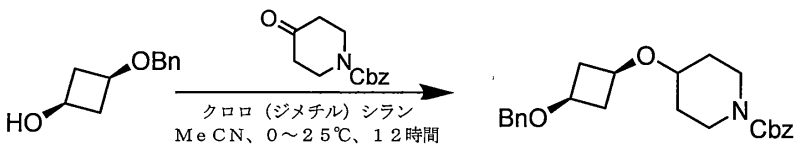
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－エチニルフェニル）エチル）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－ホルミルピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミドを、上記の例示的な化合物１４３について記載された手順を使用して、表題化合物に変換した。

【１３０４】

例示的な化合物６９２の例示的な合成

工程１

【化６５０】



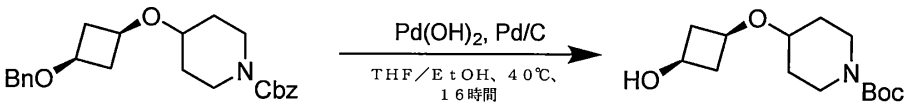
【１３０５】

アセトニトリル（２０００ｍＬ）中の３－ベンジルオキシシクロブタノール（１００ｇ、５６１．０８ｍｍｏｌ、１当量）およびベンジル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（１４３．９７ｇ、６１７．１９ｍｍｏｌ、１２３．１ｍＬ、１．１当量）の混合物を脱気し、窒素で３回パージした。次いで、混合物に、クロロ（ジメチル）シラン（５３．０９ｇ、５６１．０８ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で添加した。混合物を、窒素雰囲気下で、２５℃において１２時間撹拌した。反応混合物を水（２Ｌ）で希釈した。有機層を酢酸エチル（１Ｌ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３０／１～２０：１）によって精製して、生成物を得た。ベンジル４－（３－ベンジルオキシシクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（８９ｇ、２２５．０４ｍｍｏｌ）を無色の油として得た。

【１３０６】

工程２

【化６５１】



【１３０７】

エタノール（３００ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（３００ｍＬ）中のベンジル４－（３－ベンジルオキシシクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（６５ｇ、１６４．３５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、活性化炭素触媒上のパラジウム（６ｇ、１．４４ｍｍｏｌ、１０％純度）、活性化炭素触媒上の水酸化パラジウム（６ｇ、８．５４ｍｍｏｌ、２０％純度）、およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（５３．８０ｇ、２４６．５３ｍｍｏｌ、５６．６ｍＬ、１．５当量）を窒素雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、水素で３回パージした。混合物を、水素下（５０Ｐｓｉ）で、４０℃において１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濾過および濃縮し、残渣を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１、０／１）によって精製した。粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（３０．８ｇ、１１３．５ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。

【１３０８】

工程３

【化６５２】



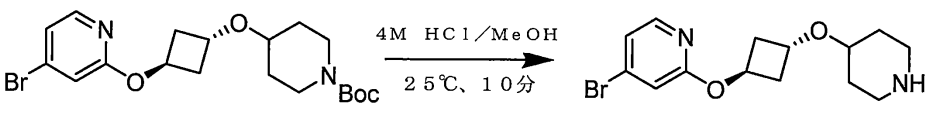
【１３０９】

トルエン（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシシクロブトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、１８．４３ｍｍｏｌ、１当量）、４－ブロモピリジン－２－オール（３．８５ｇ、２２．１１ｍｍｏｌ、１．２当量）、トリフェニルホスフィン（７．２５ｇ、２７．６４ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート（５．５９ｇ、２７．６４ｍｍｏｌ、５．４ｍＬ、１．５当量）を脱気し、窒素で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で、１１０℃において１２時間撹拌した。反応混合物を２０℃に冷却し、次いで、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～１０／１）によって精製して、生成物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［（４－ブロモ－２－ピリジル）オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（７ｇ、１６．３８ｍｍｏｌ）を淡い黄色の油として得た。

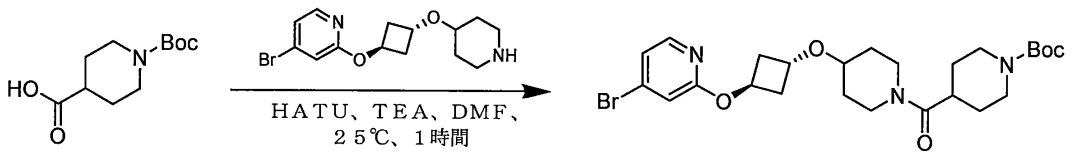
【１３１０】

工程４

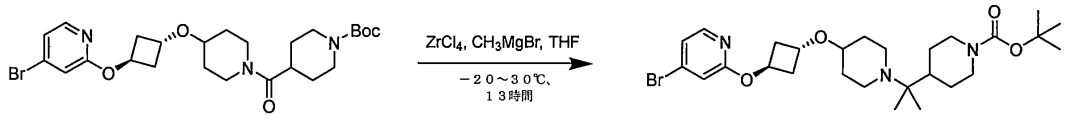
【化６５３】



【１３１１】
塩酸塩／メタノール（４Ｍ、２５ｍＬ、１０．６８当量）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［（４－ブロモ－２－ピリジル）オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（４ｇ、９．３６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で１０分間撹拌した。反応溶液を真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。４－ブロモ－２［３－（４－ピペリジルオキシ）シクロブトキシ］ピリジン塩酸塩（３．２ｇ、８．８０ｍｍｏｌ）を淡い黄色の油として得た。
【１３１２】
工程５
【化６５４】



【１３１３】
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－［３－（４－ピペリジルオキシ）シクロブトキシ］ピリジン（３．２ｇ、８．８０ｍｍｏｌ、１当量、塩酸塩）の溶液に、トリエチルアミン（５．３４ｇ、５２．７９ｍｍｏｌ、７．４ｍＬ、６当量）および１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－カルボン酸（２．４２ｇ、１０．５６ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。添加後、混合物を２０℃で２分間撹拌した。次いで、混合物に、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（４．０１ｇ、１０．５６ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加し、混合物を窒素下で、２０℃において１時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　ｃ１８　２５０ｍｍ＊１００ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、２０分）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［３－［（４－ブロモ－２－ピリジル）オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４．５ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。
【１３１４】
工程６
【化６５５】



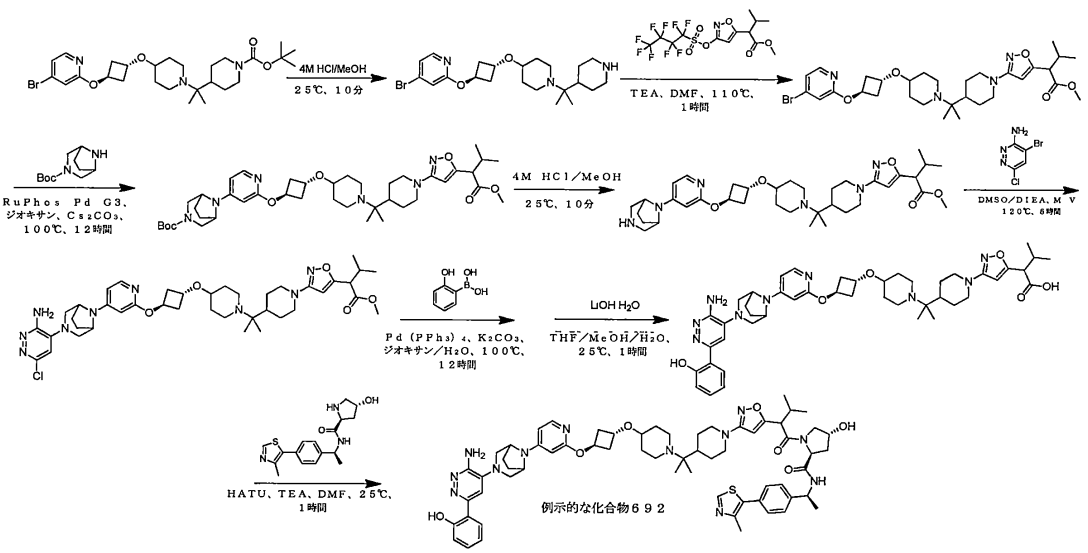
【１３１５】
テトラヒドロフラン（７０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［３－［（４－ブロモ－２－ピリジル）オキシ］シクロブトキシ］ピペリジン－１－カルボニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（３．５ｇ、６．５０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、塩化ジルコニウム（ＩＶ）（３．０３ｇ、１３．０ｍｍｏｌ、１．１ｍＬ、２当量）を－２０℃で添加し、混合物を－２０℃で１時間撹拌した。次いで、臭化メチルマグネシウム（３Ｍ、１３ｍＬ、６当量）を－１０℃でゆっくり混合物に添加した。混合物を３０℃で１２時間撹

拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（１００ｍＬ）によって希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｍａｘ－ＲＰ ２５０＊５０ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５０％、２０分）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－［４－［３－［（４－ブロモ－２－ピリジル）オキシ］シクロブトキシ］－１－ピペリジル］－１－メチル－エチル］ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、１．８１ｍｍｏｌ、収率２７％）を淡い黄色の油として得た。

【１３１６】

例示的な化合物１４３、例示的な化合物６１６、および他の実施例について記載されるものと類似した手順を使用して、以下のスキームに従って、ｔｅｒｔ－ブチル４－［１－［４－［３－［（４－ブロモ－２－ピリジル）オキシ］シクロブトキシ］－１－ピペリジル］－１－メチル－エチル］ピペリジン－１－カルボキシレートを表題化合物に変換した。

【化６５６】

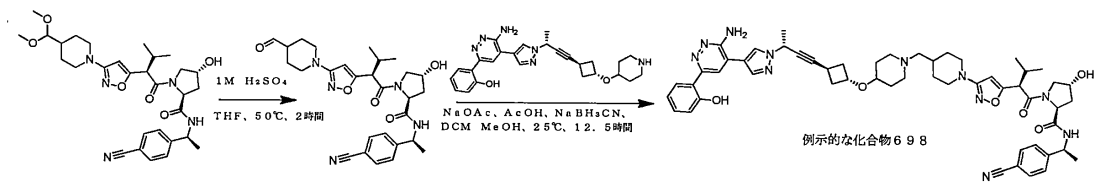


【１３１７】

例示的な化合物６９８の例示的な合成

例示的な化合物６３８および例示的な化合物６４０に記載されるものと類似した手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化６５７】

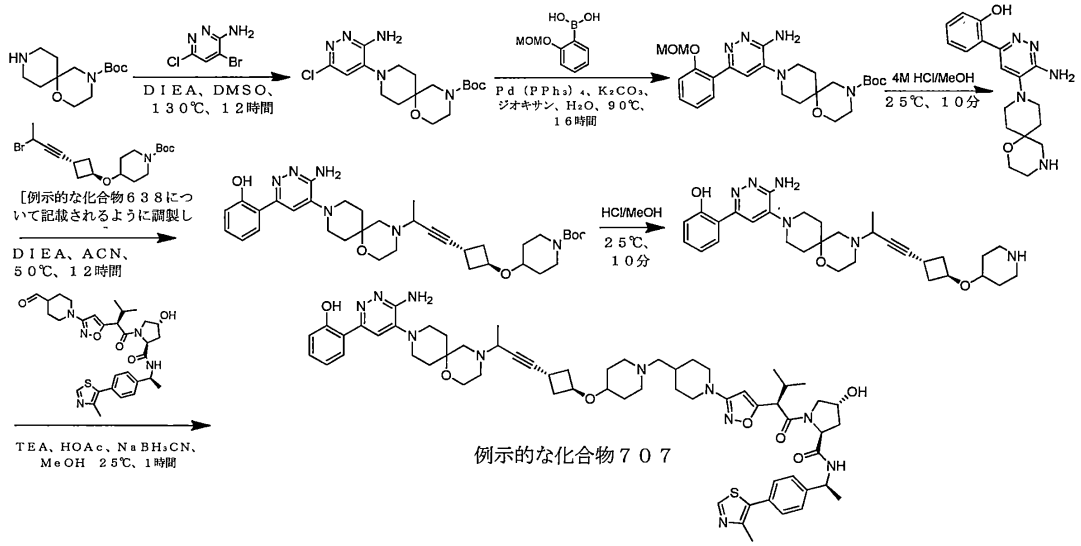


【１３１８】

例示的な化合物７０７の例示的な合成

上記の他の実施例について記載された手順を使用して、以下のスキームに従って調製した。

【化６５８】



例示的な化合物７０７

【１３１９】

タンパク質レベルの制御

本明細書はさらに、細胞を用いたタンパク質レベルの制御方法を提供する。この方法は、特定の標的タンパク質と相互作用することが知られている、本明細書に記載される化合物の使用に基づいており、それにより標的タンパク質のインビボ分解が、好ましくは特定の治療利益に対して、生物系中のタンパク質量の制御をもたらす。

【１３２０】

以下の実施例は、本開示の解説を補完するために使用されるが、本開示を限定するものとしては決してみなされない。

【１３２１】

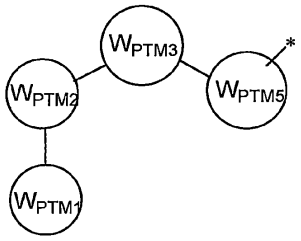
本開示の具体的な実施形態

本開示は、以下の具体的な実施形態を包含する。以下のこれら実施形態は、以下に続く実施形態において列挙される特性のすべてを規定されるように含み得る。適切である場合、以下の実施形態はさらに、以下に続く実施形態において列挙される特性を包括的に、または選択的に含み得る（例え第八の実施形態は、第一の実施形態において列挙される特性を列挙されるように含み得、および／または第二から第七の実施形態のいずれかの特性を含み得る。

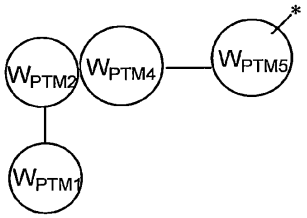
【１３２２】

ある特定の実施形態では、説明は、その塩、プロドラッグ、多形体、類似体、誘導体、および重水素化形態を含む、以下の例示的なＳＭＡＲＣＡ２（すなわち、ＢＲＡＨＭＡまたはＢＲＭ）ＰＲＯＴＡＣ分子（表１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ、表１Ｄ、表２Ａ、表２Ｂ、表２Ｃ、および表２Ｄの化合物１～７６５）を提供する。ある特定の実施形態では、説明は、以下の化学構造：ＰＴＭ－Ｌ－ＵＬＭを有する二官能性化合物であって、ＵＬＭが、フォンヒッペル・リンダウＥ３ユビキチンリガーゼに結合する小分子Ｅ３ユビキチンリガーゼ結合部分であり、Ｌが、ＵＬＭとＰＴＭとを連結する結合または化学結合部分であり、ＰＴＭが、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶａ、またはＩＶｂで表される化学構造を有するＳＭＡＲＣＡ２タンパク質標的化部分を含む小分子であり、

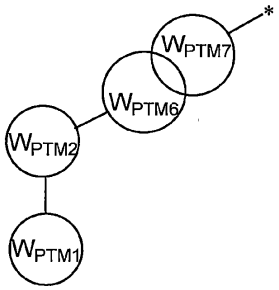
【化６５９】



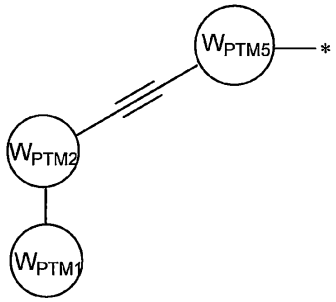
（Ｉ）、



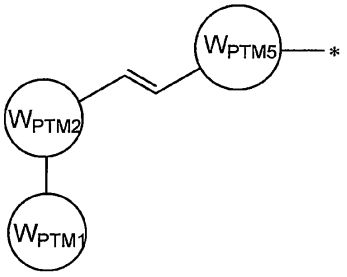
（ＩＩ）、



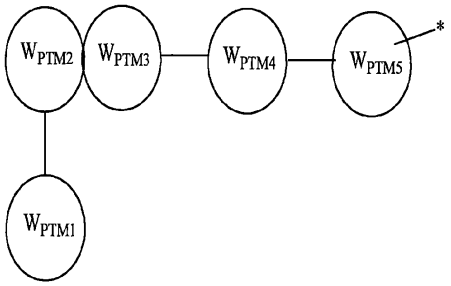
（ＩＩＩ）、



（ＩＶａ）、または



（ＩＶｂ）、



（ＶＩ）

式中、

ＷＰＴＭ１は、任意に置換された５～６員アリールまたはヘテロアリール環（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、２、または３個の置換基で置換された５～６員アリールまたはヘテロアリール）であり、

ＷＰＴＭ２が、任意に置換された５～６員アリールまたはヘテロアリール環（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、２、または３個の置換基で置換された５～６員アリールまたはヘテロアリール）であり、

ＷＰＴＭ３は、存在しないか、または任意に置換された５～６員アリールもしくはヘテロアリール環（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、２、もしくは３個の置換基で置換された５～６員アリールもしくはヘテロアリール）、または任意に置換された４～９シクロアルキルもしくはヘテロシクリル、任意に置換された架橋ビシクロアルキルおよび架橋ビヘテロシクリル（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、もしくは２個の置換基で置換された４～９シクロアルキルもしくはヘテロシクリル）であり、

ＷＰＴＭ４は、ＷＰＴＭ２環で縮合された任意に置換された５～７シクロアルキルまたはヘテロシクリル（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、２、または３個の置換基で置換された５～７シクロアルキルまたはヘテロシクリル）であり、

ＷＰＴＭ５は、存在しないか、または任意に置換された５～６員アリールもしくはヘテロアリール環（例えば、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、

アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、または２個の置換基で置換された５～６員アリールまたはヘテロアリール）であり、

ＷＰＴＭ６およびＷＰＴＭ７は、独立して、任意に４～７シクロアルキルまたはヘテロシクリル（例えば、各々が独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される０、１、または２個の置換基で置換された４～７シクロアルキルまたはヘテロシクリルである）であり、ＷＰＴＭ６およびＷＰＴＭ７の環は、スピロ連結を介して縮合または結合され、

【化６６０】

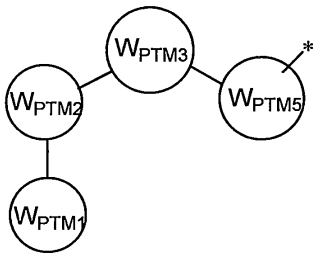


は、リンカー、ＵＬＭ基、ＵＬＭ’基、ＶＬＭ基、ＶＬＭ’基への結合点である、二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、多形、もしくはプロドラッグを提供する。

【１３２３】

本明細書に記載される実施形態の態様のいずれにおいても、ＰＴＭは、式Ｉによって表されるか、

【化６６１】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩を含み、

ＷＰＴＭ１は、任意に置換されたフェニルまたはピリジル（例えば、本明細書に記載されるように選択された追加の任意の置換基を有するかまたは有しないヒドロキシ置換基で置換されたフェニルなど、本明細書に記載されるように置換された）であり、

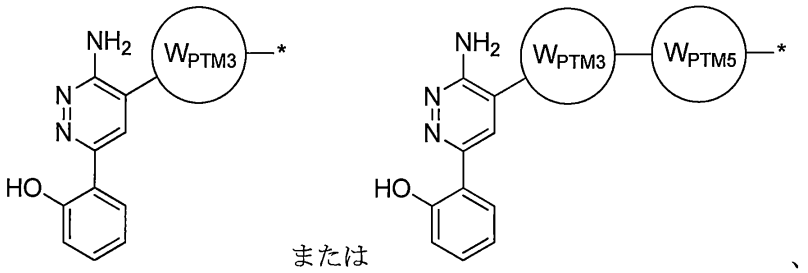
ＷＰＴＭ２は、任意に置換された６員ヘテロアリール環（例えば、アミノ基で置換されたピリダジンなど、本明細書に記載されるように置換された）であり、

ＷＰＴＭ３は、任意に置換された５～６員ヘテロアリール（例えば、ピラゾール、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、もしくはトリアゾール）、または任意に置換された４～９シクロアルキルもしくはヘテロシクリル環、任意に置換された架橋ビシクロアルキル、および架橋ビヘテロシクリル環が存在しない。

【１３２４】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＰＴＭは、以下の式によって表されるか、

【化６６２】



またはその薬学的に許容される塩を含み、

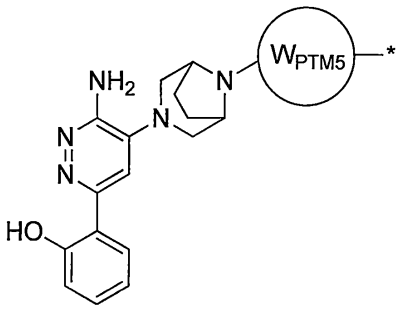
ＷＰＴＭ３は、不在であるか、または任意に置換された５～６員ヘテロアリール、任意に置換された４～９シクロアルキルもしくはヘテロシクリル環、任意に置換された架橋ビシクロアルキル、および架橋ビヘテロシクリル環であり、

ＷＰＴＭ５は、任意に置換された５～６員ヘテロアリールである。

【１３２５】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＰＴＭは、以下の式によって表されるか、

【化６６３】



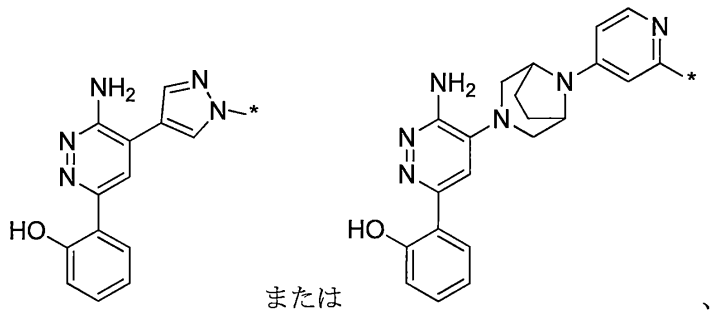
またはその薬学的に許容される塩を含み、

ＷＰＴＭ５は、フェニルまたはピリジニルである。

【１３２６】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＰＴＭは、以下の式によって表されるか、

【化６６４】

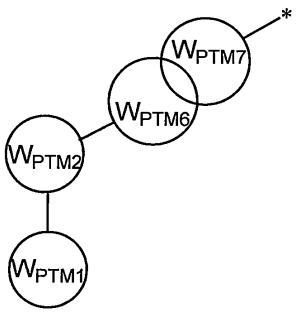


またはその薬学的に許容される塩である。

【１３２７】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＰＴＭは、式ＩＩＩによって表されるか、

【化６６５】



（ＩＩＩ）

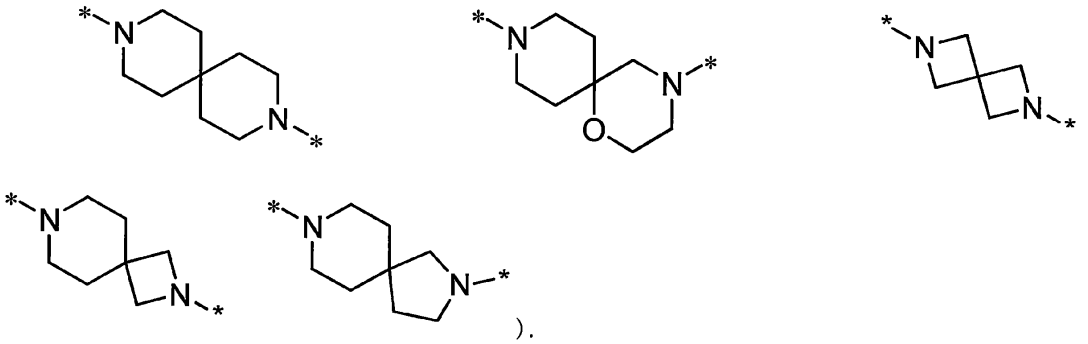
またはその薬学的に許容される塩を含み、

ＷＰＴＭ１は、追加の任意の置換基を有するかまたは有しないヒドロキシ置換基で置換されたフェニルであり、

ＷＰＴＭ２は、アミノ基で置換されたピリダジンであり、

ＷＰＴＭ６およびＷＰＴＭ７は、スピロ環状環系（例えば、

【化６６６】

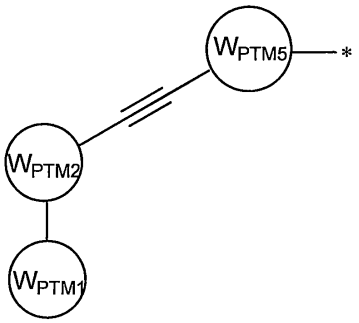


）．

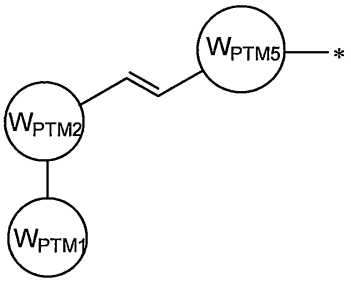
【１３２８】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＰＴＭは、式ＩＶａもしくはＩＶｂによって表されるか、

【化６６７】



（ＩＶａ）もしくは



（ＩＶｂ）

またはその薬学的に許容される塩を含み、

ＷＰＴＭ１は、本明細書に記載される追加の任意の置換基を有するかまたは有しないヒドロキシ置換基で置換されたフェニルであり、

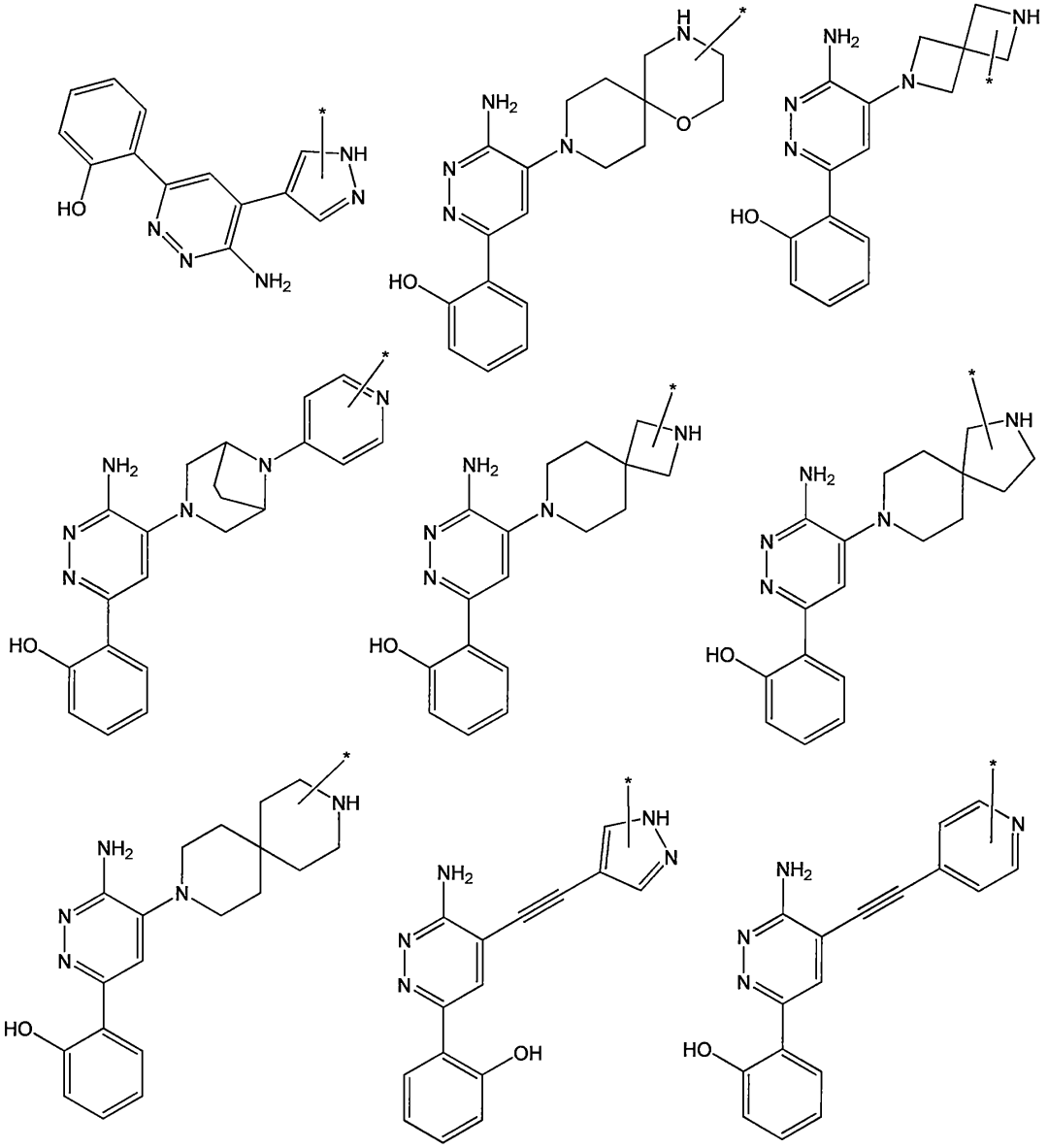
ＷＰＴＭ２は、アミノ基で置換されたピリダジンであり、

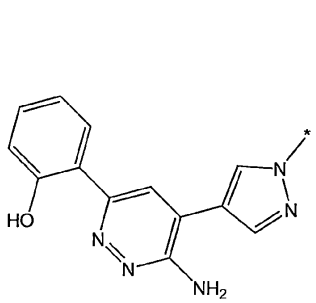
ＷＰＴＭ５は、存在しないか、またはピラゾール環もしくはピリジン環である。

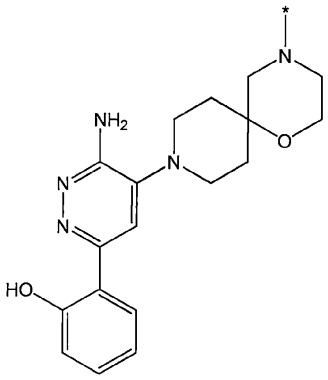
【１３２９】

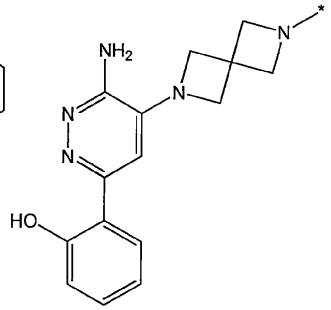
本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＰＴＭは、以下からなる群から選択される。

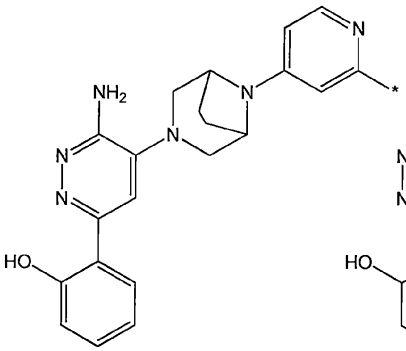
【化６６８】

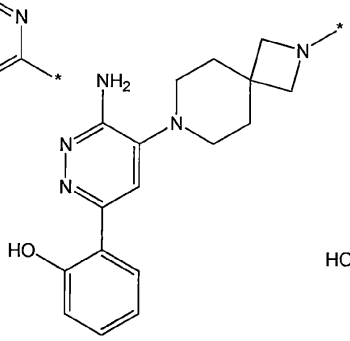


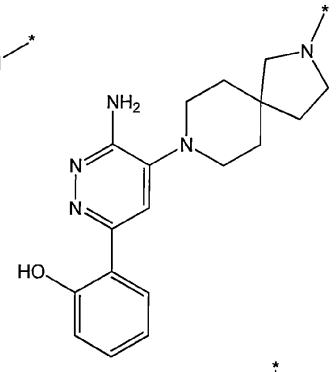


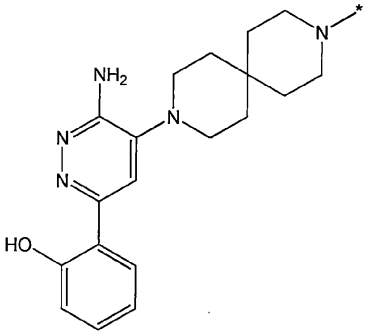


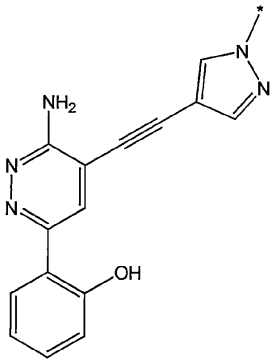


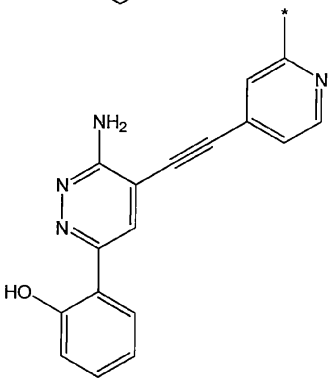


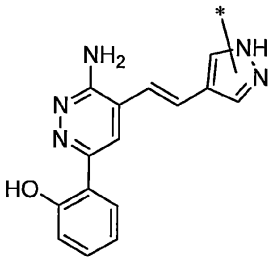


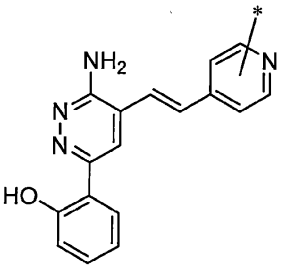


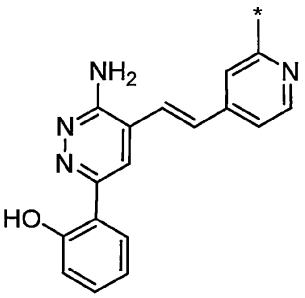




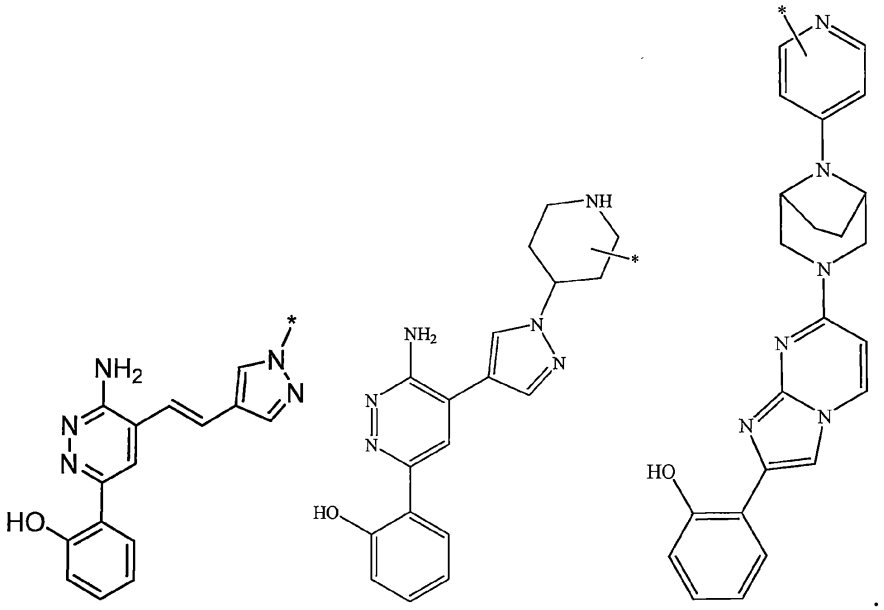




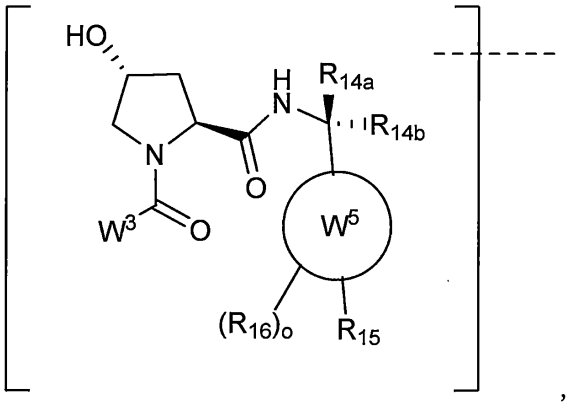




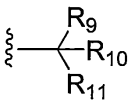
50



【１３３０】
本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＵＬＭは、以下によって表される化学構造であり、
【化６６９】



式中、
Ｗ３は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、または
【化６７０】

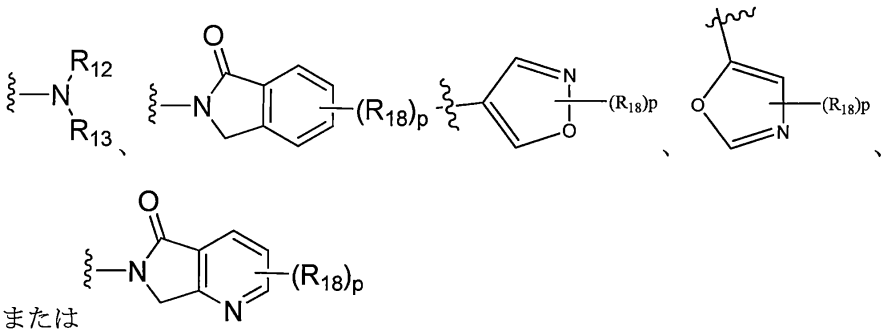


の群から選択され、
Ｒ９およびＲ１０は独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヘテロアリール

、またはハロアルキルであるか、またはＲ９、Ｒ１０、およびそれらが結合する炭素原子が、任意に置換されたシクロアルキルを形成し、

Ｒ１１は、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、

【化６７１】



または

の群から選択され、

Ｒ１２は、Ｈまたは任意に置換されたアルキルの群から選択され、

Ｒ１３は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキルカルボニル、任意に置換された（シクロアルキル）アルキルカルボニル、任意に置換されたアラルキルカルボニル、任意に置換されたアリールカルボニル、任意に置換された（ヘテロシクリル）カルボニル、または任意に置換されたアラルキルの群から選択され、

Ｒ１４ａ、Ｒ１４ｂは、各々独立して、Ｈ、ハロアルキル（例えば、フルオロアルキル）、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシルアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたヘテロルキル、任意に置換されたアルキル－ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルコキシ－ヘテロシクロアルキル、ＣＯＲ２６、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＨＣＯＲ２６、またはＮＨＣＨ３ＣＯＲ２６の群から選択され、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの他方が、Ｈであり、またはＲ１４ａ、Ｒ１４ｂが、それらが結合している炭素原子と一緒になって、任意に置換された３～５員シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、スピロシクロアルキル、もしくはスピロヘテロシクリルを形成し、スピロヘテロシクリルが、エポキシドまたはアジリジンではなく、

Ｗ５は、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたナプチル、または任意に置換された５～１０員ヘテロアリールであり、

Ｒ１５は、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、ＯＨ、ＮＯ２、ＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＯＲ２７ａ、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＲ２７ａＣＯＲ２７ｂ、ＳＯ２ＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＲ２７ａＳＯ２Ｒ２７ｂ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル（例えば、任意に置換されたフルオロアルキル）、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたヘテロシクリルの群から選択され、

各Ｒ１６は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、ヒドロキシ、または任意に置換されたハロアルコキシの群から選択され、

ｏは、０、１、２、３、または４であり、

Ｒ１８は、Ｈ、ハロ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、任意に置換されたアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシまたはリンカーの群から独立して選択され、

各Ｒ２６は、独立して、Ｈ、任意に置換されたアルキル、またはＮＲ２７ａＲ２７ｂから選択され、

各Ｒ２７ａおよびＲ２７ｂは、独立して、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル（例えば、任意に置換された３～５員シクロアルキル）であるか、

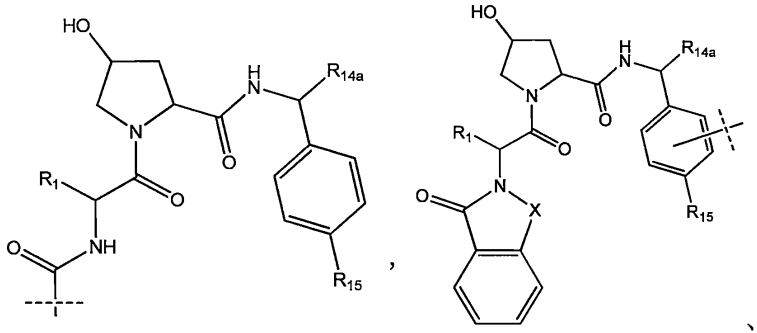
またはＲ２７ａおよびＲ２７ｂは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～６員ヘテロシクリルを形成し、

ｐは、０、１、２、３、または４であり、および式中、破線は、少なくとも１つのＰＴＭ、別のＵＬＭ（ＵＬＭ’）、または少なくとも１つのＰＴＭもしくはＵＬＭ’もしくはその両方をＵＬＭに結合する化学リンカー部分の結合部位を示す。

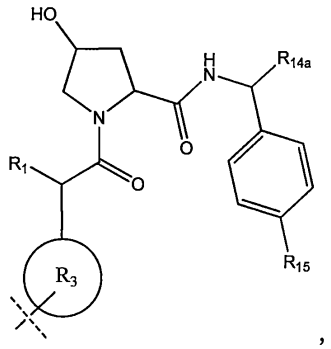
【１３３１】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＵＬＭは、以下の群から選択される化学構造を有し、

【化６７２】



、および



，

式中、

Ｒ１は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、またはハロアルキルであり、

Ｒ１４ａは、Ｈ、ハロアルキル、任意に置換されたアルキル、メチル、フルオロメチル、ヒドロキシメチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルであり、

Ｒ１５は、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、ＯＨ、ＮＯ２、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアルキル（例えば、任意に置換されたハロアルキル）、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたヘテロシクリルからなる群から選択され、

Ｘは、Ｃ、ＣＨ２、またはＣ＝Ｏであり、

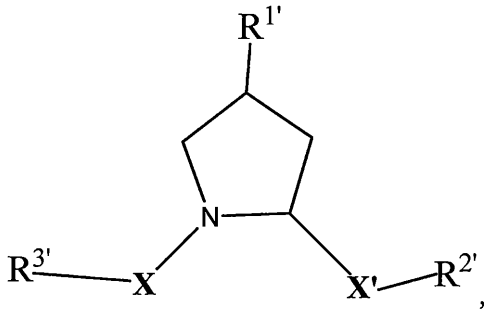
Ｒ３は、存在しないか、または任意に置換された５もしくは６員ヘテロアリールであり、

破線は、少なくとも１つのＰＴＭ、別のＵＬＭ（ＵＬＭ’）、または少なくとも１つのＰＴＭもしくはＵＬＭ’もしくはその両方をＵＬＭに結合する化学リンカー部分の結合部位を示す。

【１３３２】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＵＬＭは、以下の化学構造に従う基、

【化６７３】



ＵＬＭ－ｇ

またはその薬学的に許容される塩を含み、

ＵＬＭ－ｇのＲ１’は、任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＯＨ、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＳＨ、任意に置換された（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６）アルキル基、エポキシド部分ＷＣＯＣＷ（式中、各Ｗは、独立して、ＨまたはＣ１－Ｃ３アルキル基である）を含有する任意に置換された（ＣＨ２）ｎ－ＷＣＯＣＷ－（Ｃ０－Ｃ６）アルキル基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＣＯＯＨ、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＣ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＮＨＣ（Ｏ）－Ｒ″、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ″）２、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ″）２、－（ＣＨ２Ｏ）ｎＨ、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＯＣ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎＣ（Ｏ）－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、任意に置換された－（ＣＨ２Ｏ）ｎＣＯＯＨ、任意に置換された－（ＯＣＨ２）ｎＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、任意に置換された－（ＣＨ２Ｏ）ｎＣ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、任意に置換された－（ＯＣＨ２）ｎＮＨＣ（Ｏ）－Ｒ″、任意に置換された－（ＣＨ２Ｏ）ｎＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ″）２、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＨ、任意に置換された－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣＯＯＨ、任意に置換された－（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｎＯ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、任意に置換された－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣ（Ｏ）－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、任意に置換された－（ＯＣＨ２ＣＨ２）ｎＮＨＣ（Ｏ）－Ｒ″、任意に置換された－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ″）２、任意に置換された－ＳＯ２ＲＳ、任意に置換されたＳ（Ｏ）ＲＳ、ＮＯ２、ＣＮ、またはハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、好ましくは、ＦまたはＣｌ）であり、

ＵＬＭ－ｇの各Ｒ″は、独立して、Ｈ、または１個もしくは２個のヒドロキシル基または最大３個のハロゲン基（好ましくは、フッ素）で任意に置換され得るＣ１－Ｃ６アルキル基であり、

ＵＬＭ－ｇのＲＳは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基、または－（ＣＨ２）ｍＮ（Ｒ″）２基であり、

ＵＬＭ－ｇのＸおよびＸ’は、各々独立して、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、－Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）２であり（好ましくは、ＸおよびＸ’は、両方ともＣ＝Ｏであり）、

ＵＬＭ－ｇのＲ２’は、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗアルキリ基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗＮＲ１ＮＲ２Ｎ基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アリール、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロアリール、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｖＮＲ″（ＳＯ２）ｗ－ヘテロシクリル、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アルキル、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ１ＮＲ２Ｎ、任意に置換された－ＮＲ″－

（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ″Ｃ（Ｏ）Ｒ１Ｎ、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アリール、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロアリール、もしくは任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｖＮＲ″（ＳＯ２）ｗ－ヘテロシクリル、任意に置換された－ＸＲ２’－アルキリ基、任意に置換された－ＸＲ２’－アリール基、任意に置換された－ＸＲ２’－ヘテロアリール基、任意に置換された－ＸＲ２’－ヘテロシクリル基であり、

ＵＬＭ－ｇのＲ３’は、任意に置換されたアルキル、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アルキル、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ１ＮＲ２Ｎ、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ″Ｃ（Ｏ）Ｒ１Ｎ、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－Ｃ（Ｏ）（Ｒ″）２、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アリール、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロアリール、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロシクリル、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アルキル、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ１ＮＲ２Ｎ、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ″Ｃ（Ｏ）Ｒ１Ｎ、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アリール、任意に置換された－ＮＲ″－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロアリール、任意に置換された－ＮＲ１－（ＣＨ２）ｎ－Ｃ（Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロシクリル、任意に置換された－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アルキル、任意に置換された－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ１ＮＲ２Ｎ、任意に置換された－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ＮＲ″Ｃ（Ｏ）Ｒ１Ｎ、任意に置換された－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－アリール、任意に置換された－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロアリール、もしくは任意に置換された－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－（Ｃ＝Ｏ）ｕ（ＮＲ″）ｖ（ＳＯ２）ｗ－ヘテロシクリル、－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－アルキル基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－アリール基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－ヘテロアリール基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－（ＣＨ２）ｎ－（Ｖ）ｎ’－ヘテロシクリル’基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｎ（Ｒ１’）（Ｃ＝Ｏ）ｍ’－（Ｖ）ｎ’－アルキル基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｎ（Ｒ１’）（Ｃ＝Ｏ）ｍ’－（Ｖ）ｎ’－アリール基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｎ（Ｒ１’）（Ｃ＝Ｏ）ｍ’－（Ｖ）ｎ’－ヘテロアリール基、任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－Ｎ（Ｒ１’）（Ｃ＝Ｏ）ｍ’－（Ｖ）ｎ’－ヘテロシクリル基、任意に置換された－ＸＲ３’－アルキル基、任意に置換された－ＸＲ３’－アリール基、任意に置換された－ＸＲ３’－ヘテロアリール基、任意に置換された－ＸＲ３’－ヘテロシクリル基であり、

ＵＬＭ－ｇのＲ１ＮおよびＲ２Ｎは、各々独立して、Ｈ、１個もしくは２個のヒドロキシル基および最大３個のハロゲン基で任意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、または任意に置換された－（ＣＨ２）ｎ－アリール、－（ＣＨ２）ｎ－ヘテロアリール、もしくは－（ＣＨ２）ｎ－ヘテロシクリル基であり、

ＵＬＭ－ｇのＶは、Ｏ、ＳまたはＮＲ１であり、

ＵＬＭ－ｇの各Ｒ１’は、独立して、Ｈ、またはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、

ＵＬＭ－ｇのＸＲ２’およびＸＲ３’は、各々独立して、任意に置換された－ＣＨ２）ｎ－、－ＣＨ２）ｎ－ＣＨ（Ｘｖ）＝ＣＨ（Ｘｖ）－（ｃｉｓまたはｔｒａｎｓ）、－ＣＨ２）ｎ－ＣＨ≡ＣＨ－、－（ＣＨ２ＣＨ２Ｏ）ｎ－、またはＣ３－Ｃ６シクロアルキル基であり、式中、Ｘｖは、Ｈ、ハロ、または任意に置換されたＣ１－Ｃ３アルキル基であり、

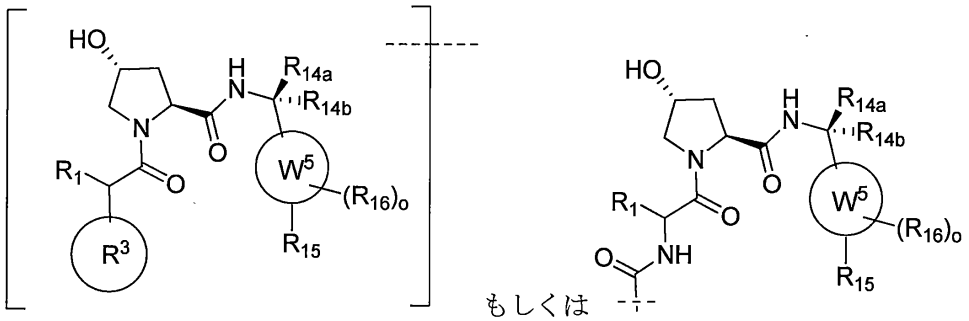
ＵＬＭ－ｇの各ｍは独立して、０、１、２、３、４、５、６であり、

ＵＬＭ－ｇの各ｍ’は独立して、０または１であり、
ＵＬＭ－ｇの各ｎは独立して、０、１、２、３、４、５、６であり、
ＵＬＭ－ｇの各ｎ’は独立して、０または１であり、
ＵＬＭ－ｇの各ｕは独立して、０または１であり、
ＵＬＭ－ｇの各ｖは独立して、０または１であり、
ＵＬＭ－ｇの各ｗは独立して、０または１であり、および
ＰＴＭがＵＬＭ’でない場合、ＵＬＭ－ｇのＲ１’、Ｒ２’、Ｒ３’、Ｘ、およびＸ’のうちのいずれか１つ以上が任意に修飾されて、リンカー基を介してＰＴＭ基に共有結合するか、またはＰＴＭがＵＬＭ’である場合、ＵＬＭおよびＵＬＭ’の各々のＲ１’、Ｒ２’、Ｒ３’、Ｘ、およびＸ’のうちのいずれか１つ以上は任意に修飾されて、直接もしくはそのリンカー基を介して互いに共有結合する。

【１３３３】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＵＬＭは、以下の式：

【化６７４】



またはその薬学的に許容される塩を含み、

Ｒ１は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたシクロアルキルであり、

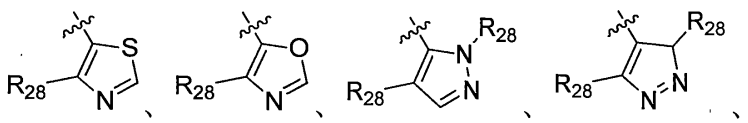
Ｒ３は、任意に置換された５～６員ヘテロアリールであり、

Ｗ５は、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたナプチル、または任意に置換されたピリジニルであり、

Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの一方は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシルアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたヘテロルキル、任意に置換されたアルキル－ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルコキシ－ヘテロシクロアルキル、ＣＯＲ２６、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＨＣＯＲ２６、もしくはＮＨＣＨ３ＣＯＲ２６であり、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの他方は、Ｈであり、またはＲ１４ａ、Ｒ１４ｂは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、任意に置換された３～５員シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、スピロシクロアルキル、もしくはスピロヘテロシクリルを形成し、スピロヘテロシクリルが、エポキシドまたはアジリジンではなく、

Ｒ１５は、ＣＮ、任意に置換されたフルオロアルキル、

【化６７５】

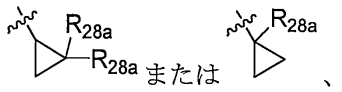


任意に置換された

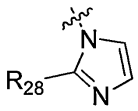
【化６７６】



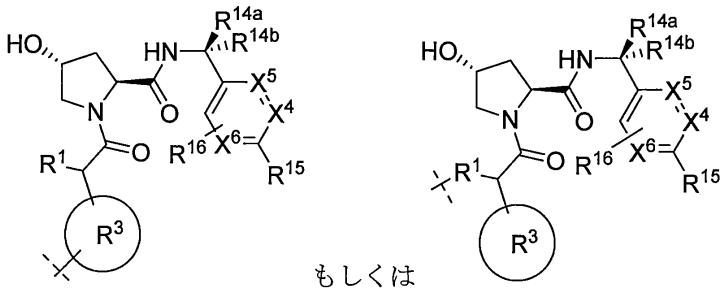
（例えば、
【化６７７】



式中、Ｒ２８ａは、ハロ、任意に置換されたアルキル、またはフルオロアルキルである）、または
【化６７８】

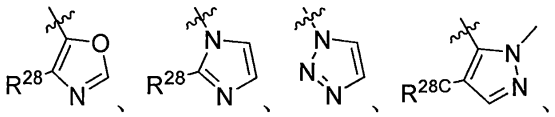


であり、
各Ｒ１６は、独立して、ハロ、ＣＮ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、ヒドロキシ、またはハロアルコキシから選択され、
各Ｒ２６は、独立して、Ｈ、任意に置換されたアルキル、またはＮＲ２７ａＲ２７ｂであり、
各Ｒ２７ａおよびＲ２７ｂは、独立して、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル（例えば、任意に置換された３～５員シクロアルキル）であるか、またはＲ２７ａおよびＲ２７ｂは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、４～６員ヘテロシクリルを形成し、
Ｒ２８は、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヘテロアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたヒドロキシアルキル、アミン、任意に置換されたアルキニル、または任意に置換されたシクロアルキルであり、
ｏは、０、１、または２である。
【１３３４】
本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＵＬＭは、以下の式：
【化６７９】

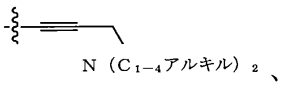


を含み、式中、
Ｘ４、Ｘ５、およびＸ６の各々が、ＣＨおよびＮから選択され、２個以下が、Ｎであり

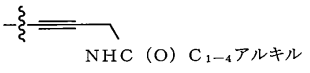
、
Ｒ１は、Ｃ１－６アルキルであり、
Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの一方が、Ｈ、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシルアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたヘテロルキル、任意に置換されたアルキル－ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルコキシ－ヘテロシクロアルキル、ＣＯＲ２６、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＨＣＯＲ２６、もしくはＮＨＣＨ３ＣＯＲ２６であり、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの他方が、Ｈであり、またはＲ１４ａおよびＲ１４ｂが、それらが結合している炭素原子と一緒になって、任意に置換された３～５員シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、スピロシクロアルキル、もしくはスピロヘテロシクリルを形成し、スピロヘテロシクリルが、エポキシドまたはアジリジンではなく、
各Ｒ２７ａおよびＲ２７ｂは、独立して、ＨまたはＣ１－６アルキルもしくはシクロアルキル（例えば、３～５員シクロアルキル）であり、
ｑが、１、２、３、または４であり、
Ｒ１５は、
【化６８０】



またはＣＮであり、
Ｒ２８は、Ｈ、メチル、ＣＨ２Ｎ（Ｍｅ）２、ＣＨ２ＯＨ、ＣＨ２Ｏ（Ｃ１－４アルキル）、ＣＨ２ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－４アルキル、ＮＨ２、
【化６８１】



または
【化６８２】



であり、
Ｒ２８Ｃは、Ｈ、メチル、フルオロ、またはクロロであり、
Ｒ１６は、Ｈ、Ｃ１－４アルキル、フルオロ、クロロ、ＣＮ、またはＣ１－４アルコキシである。
【１３３５】
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂは、Ｈ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４シクロアルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４ヒドロキシアルキル、Ｃ１－４アルキルオキシアルキル、Ｃ１－４アルキル－ＮＲ２７ａＲ２７ｂ、およびＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂから選択される。
【１３３６】
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの少なくとも一方は、Ｈである（例えば、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂの両方は、Ｈである）。

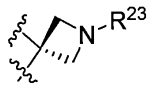
【１３３７】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの少なくとも一方は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシルアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたヘテロルキル、任意に置換されたアルキル－ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルコキシ－ヘテロシクロアルキル、ＣＯＲ２６、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＨＣＯＲ２６、またはＮＨＣＨ３ＣＯＲ２６である。あるいは、本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの一方は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヒドロキシルアルキル、任意に置換されたアルキルアミン、任意に置換されたヘテロルキル、任意に置換されたアルキルヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアルコキシヘテロシクロアルキル、ＣＯＲ２６、ＣＯＮＲ２７ａＲ２７ｂ、ＮＨＣＯＲ２６、またはＮＨＣＨ３ＣＯＲ２６であり、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの他方は、Ｈである。

【１３３８】

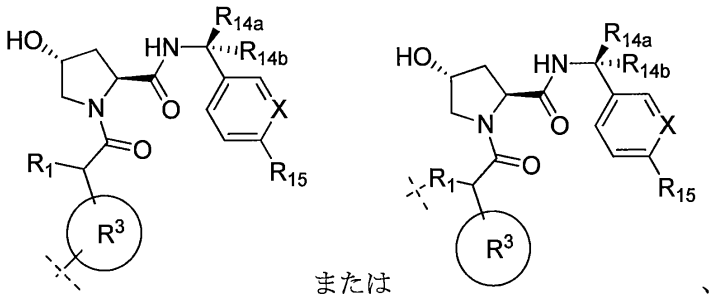
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、

【化６８３】



を形成し、式中、Ｒ２３は、Ｈ、Ｃ１－４アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－４アルキルから選択される。本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＵＬＭは、以下の式、

【化６８４】



または

、

またはその薬学的に許容される塩のものであり、式中、ＵＬＭ－ｑおよびＵＬＭ－ｒのＲ１、Ｒ３、Ｒ１４ａ、Ｒ１４ｂ、およびＲ１５は、本明細書に記載されるとおりであり、Ｘは、ＣＨまたはＮである。

【１３３９】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、Ｒ１は、Ｃ１－６アルキルである。

【１３４０】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの一方は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、任意に置換されたＣ１－４アルキルアミン、Ｃ１－６アルコキシ、（ＣＨ２）ｑＣ１－６アルコキシ、（ＣＨ２）ｑＣ１－６アルコキシ－Ｃ３－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、（ＣＨ２）ｑＯＨ、（ＣＨ２）ｑＮＲ２７ａＲ２７ｂ、（ＣＨ２）ｑＮＨＣＯＣ１－６アルキル、Ｃ３－６シクロ

アルキル、またはＮＲ２７ａＲ２７ｂであり、各Ｒ２６は、独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、またはＮＲ２７ａＲ２７ｂであり、各Ｒ２７ａおよびＲ２７ｂは、独立して、ＨまたはＣ１－６アルキルであり、ｑは、１、２、３、または４である。

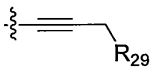
【１３４１】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、Ｒ１４ａおよびＲ１４ｂのうちの一方は、Ｈ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ハロアルキル、Ｃ１－４アルコキシ、任意に置換されたＣ１－４アルキルアミン、（ＣＨ２）ｑＣ１－６アルコキシ、（ＣＨ２）ｑＣ１－６アルコキシ－Ｃ３－Ｃ７ヘテロシクロアルキル、（ＣＨ２）ｑＯＨ、（ＣＨ２）ｑＮＲ２７ａＲ２７ｂ、（ＣＨ２）ｑＮＨＣＯＣ１－６アルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、またはＮＲ２７ａＲ２７ｂであり、各Ｒ２６は、独立して、Ｈ、Ｃ１－４アルキル、またはＮＲ２７ａＲ２７ｂであり、各Ｒ２７ａおよびＲ２７ｂは、独立して、ＨまたはＣ１－４アルキルであり、ｑは、１または２である。

【１３４２】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、Ｒ２８は、Ｃ１－６アルキル、Ｃ３－６シクロアルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、（ＣＨ２）ｑＯＣ１－６アルキル、（ＣＨ２）ｑＯＨ、（ＣＨ２）ｑＮＲ２７ａＲ２７ｂ、（ＣＨ２）ｑＮＨＣＯＣ１－６アルキル、または

【化６８５】



であり、

Ｒ２９は、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、ＮＲ２７ａＲ２７ｂまたはｑＮＨＣＯＣ１－６アルキルであり、

式中、ｑは、１または２である。

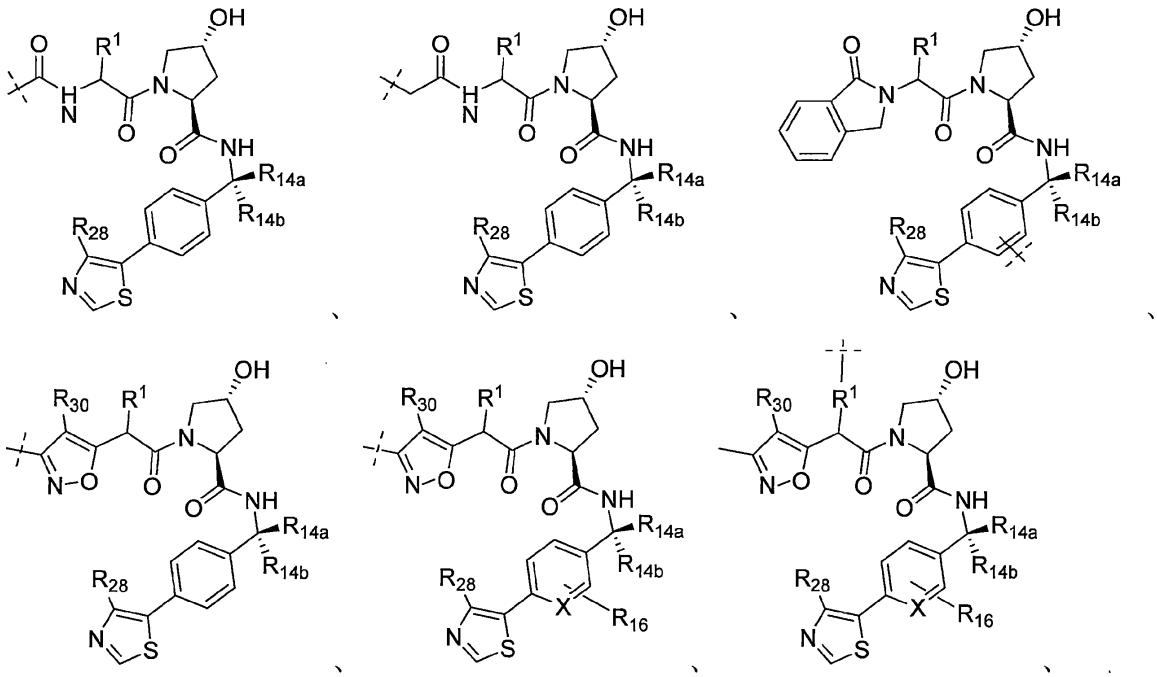
【１３４３】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、Ｒ３は、イソキサゾリル、４－クロロイソキサゾリル、４－フルオロイソキサゾリル、またはピラゾリルである。本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、Ｘは、ＣＨである。

【１３４４】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、ＵＬＭは、以下の式、

【化６８６】



または

またはその薬学的に許容される塩を有し、

式中、

Ｒ１、Ｒ１４ａ、およびＲ１４ｂは、本明細書に記載されるとおりであり、

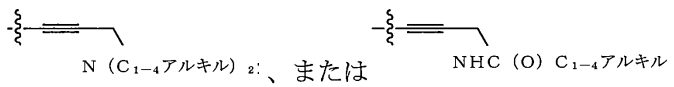
Ｘは、ＣＨまたはＮであり、

Ｒ３０は、Ｈ、Ｆ、またはＣｌであり、

Ｒ１６は、Ｈ、Ｃ１－４アルキル、フルオロ、クロロ、ＣＮ、またはＣ１－４アルコキシであり、

Ｒ２８は、Ｈ、メチル、ＣＨ２Ｎ（Ｍｅ）２、ＣＨ２ＯＨ、ＣＨ２Ｏ（Ｃ１－４アルキル）、ＣＨ２ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１－４アルキル、ＮＨ２、

【化６８７】

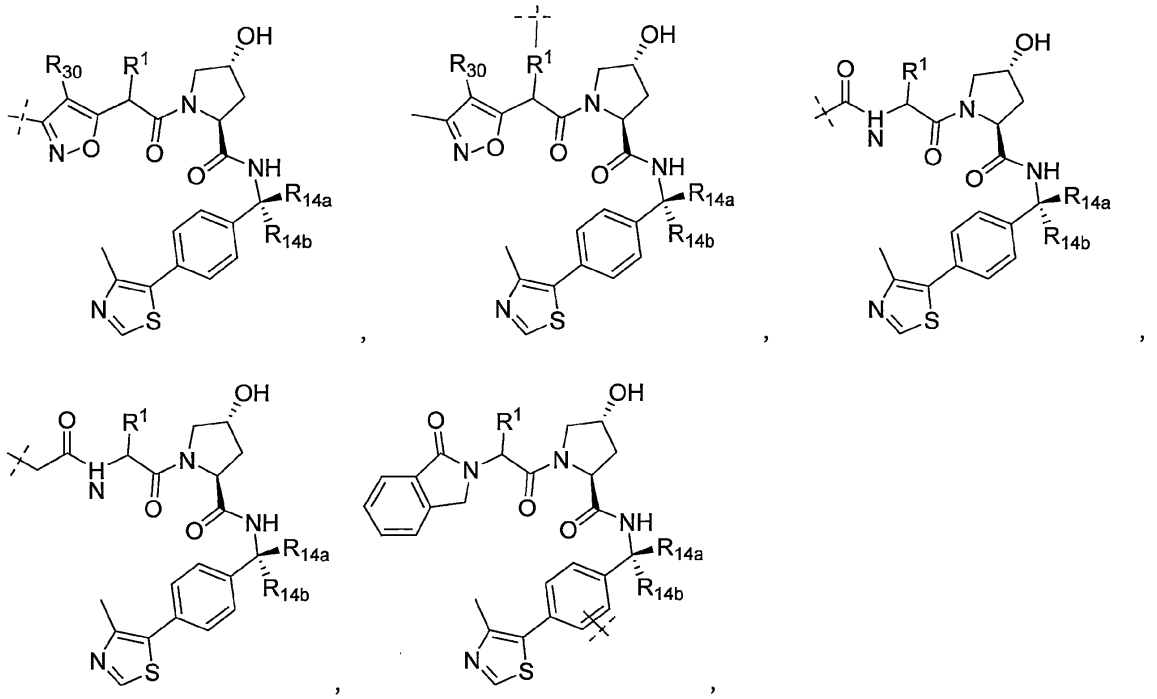


である。

【１３４５】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＵＬＭは、以下の式、

【化６８８】



またはその薬学的に許容される塩によるものであり、式中、Ｒ１、Ｒ１４ａ、およびＲ１４ｂは、本明細書に記載されるとおりであり、Ｒ３０は、Ｈ、Ｆ、またはＣｌである。

【１３４６】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、ＵＬＭは、表１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ、表１Ｄ、表２Ａ、表２Ｂ、表２Ｃ、または表２Ｄに提供されるＵＬＭである。

【１３４７】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、化合物は、本明細書に記載されるリンカー（Ｌ）を含む。

【１３４８】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、リンカー（Ｌ）は、１～１０個のエチレングリコール単位を含むアリールまたはフェニルで任意に置換されたポリエチレンオキシ基である。

【１３４９】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、化合物は、表１Ａ、表１Ｂ、表１Ｃ、表１Ｄ、表２Ａ、表２Ｂ、表２Ｃ、および表２Ｄの化合物から選択される（例えば、化合物１～７６５から選択される）。

【１３５０】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、化合物は、８０％以上のＤ最大を有する。

【１３５１】

追加の態様では、説明は、有効量の本明細書に記載される二官能性化合物と、薬学的に許容される担体とを含む組成物を提供する。

【１３５２】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、本明細書に記載される組成物は、追加の生体活性剤または請求項１～３２のいずれかに記載の別の二官能性化合物のうちの少なくとも１つをさらに含む。

【１３５３】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、追加の生体活性剤は、抗がん剤である。

【１３５４】

本明細書に記載の態様または実施形態のいずれにおいても、本明細書に記載される組成物は、薬学的に許容される担体と、対象における疾患または障害を治療するための有効量の本明細書に記載される少なくとも１つの化合物とを含み、方法は、組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み、化合物は、疾患または障害の少なくとも１つの症状を治療または改善するのに有効である。

【１３５５】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、疾患または障害は、ＳＭＡＲＣＡ１、ＢＲＡＨＭＡ、またはＢＲＭの蓄積および凝集に関連する。本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、疾患または障害は、がんである。本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、がんは、ＳＷＩ／ＳＮＦ関連がん、またはＳＭＡＲＣＡ４変異を有するがん（例えば、肺がんまたは非小細胞肺がん）である。本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、がんは、ＳＭＡＲＣＡ４欠損がん、または正常なＳＭＡＲＣＡ４発現と比較して（例えば、野生型ＳＭＡＲＣＡ４を有する同様の位置にある非がん細胞における非変異ＳＭＡＲＣＡ４またはＳＭＡＲＣＡ４の発現と比較して）ＳＭＡＲＣＡ４の発現が減少したがん、例えば、肺がんまたは非小細胞肺がんである。

【実施例】

【１３５６】

アッセイおよび分解データ

ＳＷ１５７３細胞におけるＢＲＭ分解のウェスタンブロットスクリーニング

ＢＲＭ分解（Ｄ最大およびＤＣ５０）を評価するために、細胞を、ウェル当たり１８０μＬのＤＭＥＭ増殖培地（１％のｐｅｎ－ｓｔｒｅｐ、１％のＨＥＰＥＳ、および１０％のＦＢＳを含む）中の９６ウェルブラック／クリア底プレート中、８０００個／ウェルで播種した。プレートを一晩インキュベートして接着を可能にした。翌朝、２０μＬの１０倍標的化合物濃度（１％ＤＭＳＯ）を、適切なウェルに添加することによって細胞を処理し、インキュベーターに一晩（１８～２０時間）戻した。最終ＤＭＳＯ濃度は０．１％であった。

【１３５７】

溶解のために、付着細胞を１００μＬのＤＰＢＳで１回洗浄した。細胞を、氷上で４０μＬの１Ｘ　ＲＩＰＡ＋ＨＡＬＴプロテアーゼ阻害剤中で１０分間溶解し、－８０℃で使用するまで凍結した。解凍された溶解物を、１．２μｍのフィルタープレートでの濾過によって洗浄するか、または代替的に、２３００ｇで４℃において３０分間回転洗浄した。

【１３５８】

ブロットするために、各ウェスタン試料について、３０μＬの溶解物を１０μＬの４倍ＬＤＳ試料緩衝液に添加し、次いで、サーマルサイクラー中で、９５℃で５分間変性させ、氷上に配置した。試料を、４～１５％のトリス／グリシンゲルに充填し、各ブロットについて充填した４μＬのラダーおよび１２μＬの各試料とともに１倍トリス／グリシン緩衝液中で、２５０定常ボルトで２５分間実行した。タンパク質を、Ｔｕｒｂｏ／ｍｉｄｉデフォルトプログラムを用いたＢｉｏＲａｄ　Ｔｕｒｂｏドライトランスファーユニットを用いて、ゲルからＮＣに移した。すべてのブロットをｄｄＨ２Ｏですすぎ、ロッカー上のＴＢＳＴ（０．１％）中５％ＢＳＡ中、室温で１時間ブロックした。ブロットを、ロッカー（ＢＲＭに対して１：１０００（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈ．カタログ番号１１９６６）およびアルファ－チューブリンに対して１：２０００（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈ．カタログ番号３８７３）、対照タンパク質上で、４℃で一晩、ＴＢＳＴ（０．１％）中の５％ＢＳＡ中の一次抗体に曝露した。ブロットを、室温において、ロッカー上でＴＢＳＴ（０．１％）で５分間、３回洗浄した。二次抗体を加え、ブロットを、ＴＢＳＴ（０．１％）中の５％ＢＳＡ中の１：１８，０００抗ウサギ－ＨＲＰおよび／または抗マウス－ＨＲＰと、室温ロッカー上で１時間インキュベートした。ブロ

ットを、ロッカー上で室温において、ＴＢＳＴ（０．１％）中で５分間、３回洗浄した。信号は、Ｆｅｍｔｏ　Ｍａｘｉｍｕｍ　Ｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ基板を用いて４分間現像し、ＣｈｅｍｉＤｏｃ（商標）でブロットを読み取った。

【１３５９】

ＳＷ１５７３細胞におけるＢＲＭ分解の細胞内ウエスタンスクリーニング

ＢＲＭ分解（Ｄ最大およびＤＣ５０）を評価するために、細胞を、ウェル当たり１８０μＬのＤＭＥＭ増殖培地（１％のｐｅｎ－ｓｔｒｅｐ、１％のＨＥＰＥＳ、および１０％のＦＢＳを含む）中の９６ウェルブラック／クリア底プレート中、８０００個／ウェルで播種した。プレートを一晩インキュベートして接着を可能にした。翌朝、２０μＬの１０倍化合物（１％ＤＭＳＯ）を、適切なウェルに添加することによって細胞を処理し、インキュベーターに一晩（１８～２０時間）戻した。最終ＤＭＳＯ濃度は０．１％であった。

【１３６０】

処理のために、プレートをインキュベーターから取り出し、培地を除去し、直ちに２００μＬの冷（４℃）ＤＰＢＳをすべてのウェルに添加した。次いで、ＤＰＢＳを除去し、ＤＰＢＳ（４℃）中の５０μＬの４％パラホルムアルデヒド（ＰＦＡ）をすべてのウェルに添加し、プレートを室温で２０分間インキュベートした。次いで、ＰＦＡを除去し、０．５％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００を含む２００μＬのＴＢＳ－Ｔをすべてのウェルに添加し、プレートを室温で３０分間インキュベートした。次いで、０．５％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００を含むＴＢＳ－Ｔを除去し、５０μＬのＬｉ－Ｃｏｒ遮断溶液を添加し、プレートを室温で少なくとも１時間インキュベートした。遮断溶液を除去し、対照タンパク質である一次抗体カクテルを含む５０μＬのＬｉ－Ｃｏｒ遮断溶液を添加した（ＢＲＭ（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈ．カタログ番号１１９６６）については１：１０００、およびアルファ－チューブリン（Ｓｉｇｍａカタログ番号Ｔ６０７４）については１：２０００）　次いで、プレートを翌日まで冷たい部屋に配置した。

【１３６１】

翌日、プレートをＴＢＳ－Ｔ、ウェル当たり２００μＬで３回洗浄した。ＬＩ－ＣＯＲ遮断溶液（抗ウサギ＿８００ｎｍおよび抗マウス＿６８０ｎｍ）中５０μＬの二次抗体カクテルを、すべてのウェルに添加した（１：５０００で希釈）。プレートを、光から保護しながら、室温で少なくとも１時間インキュベートした。プレートをＴＢＳ－Ｔで２回、ウェル当たり２００μＬで洗浄した。

【１３６２】

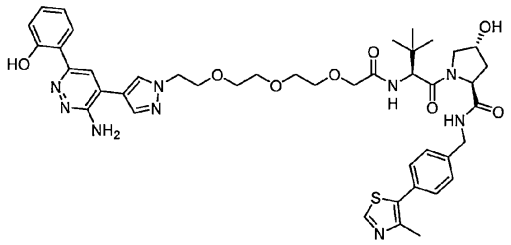
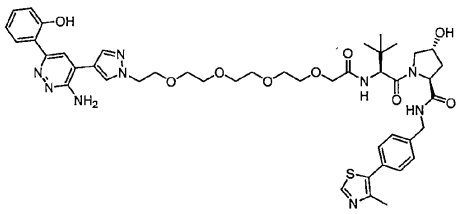
各プレートを読み取るために、ＴＢＳ－Ｔを取り外し、各プレートを反転させてペーパータオル上にタップした。プレートをＬＩ－ＣＯＲ　Ｏｄｙｓｓｅｙ上で読み取り、両方のチャネルのデフォルト強度設定は５．０であった。ＬＩ－ＣＯＲ画像を、Ｉｍａｇｅ　Ｓｔｕｄｉｏ　Ｌｉｔｅの細胞内ウェスタン特徴を用いて分析した。

【１３６３】

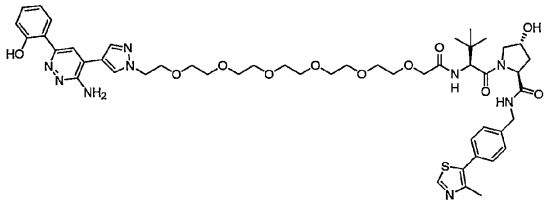
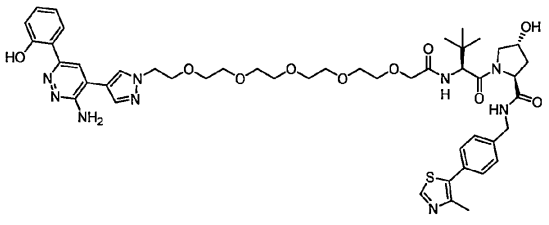
以下の化合物は、上に記載される条件下で試験した場合、標的タンパク質分解を示した。

【表１－１】

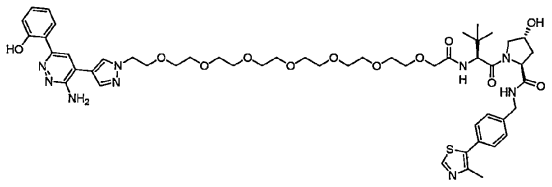
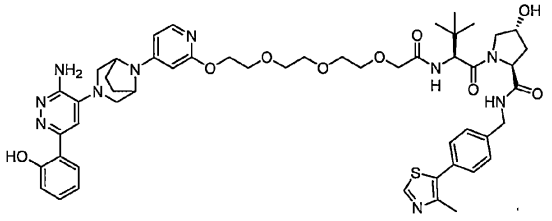
表１Ａ。本開示の例示的な二官能性分解化合物

実施例番号	構造	化合物の名称
1		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－１４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－オキソ－６，９，１２－トリオキサ－３－アザテトラデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
2		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－１７－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－オキソ－６，９，１２，１５－テトラオキサ－３－アザヘプタデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

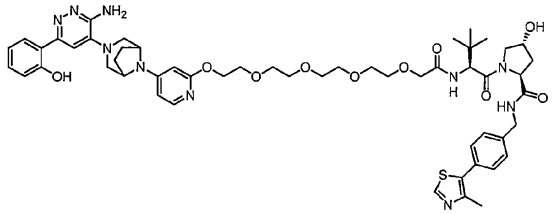
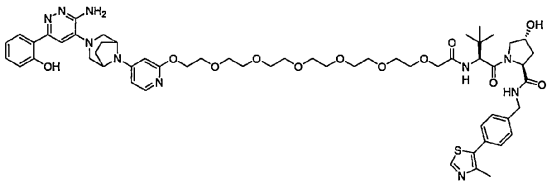
【表１－２】

3		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１－ヘキサオキサ－３－アザトリコサノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
4		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２０－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－オキソ－６，９，１２，１５，１８－ペンタオキサ－３－アザイコサノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

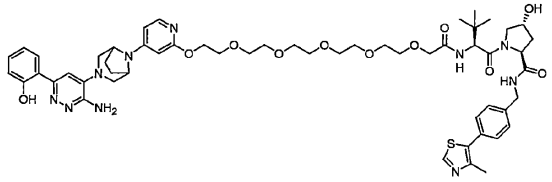
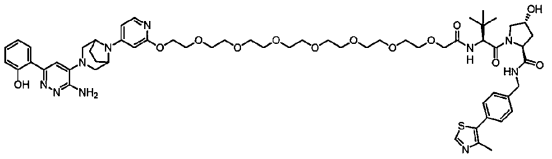
【表１－３】

5		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２６－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４－ヘプタオキサ－３－アザヘキサコサノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
6		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－１４－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－オキソ－６，９，１２－トリオキサ－３－アザテトラデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

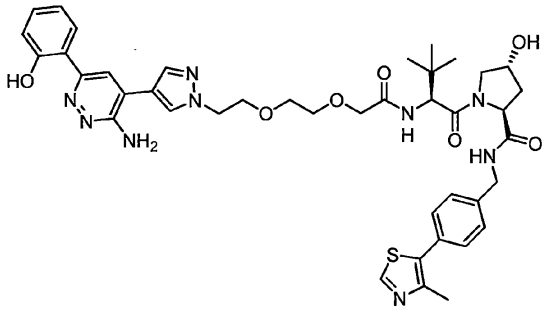
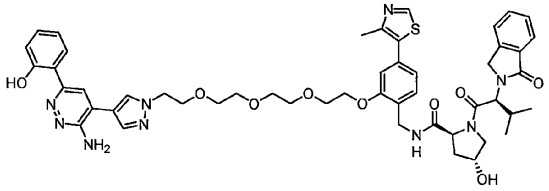
【表１－４】

7		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－１７－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－オキソ－６，９，１２，１５－テトラオキサ－３－アザヘプタデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
8		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１－ヘキサオキサ－３－アザトリコサノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

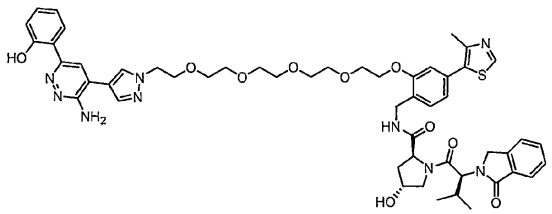
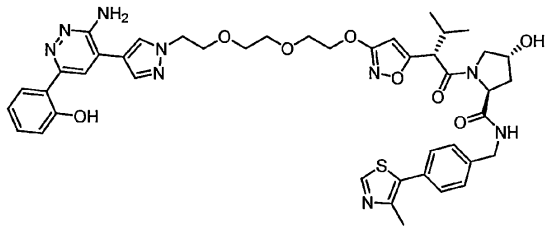
【表１－５】

9		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２０－（（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－オキソ－６，９，１２，１５，１８－ペンタオキサ－３－アザイコサノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１０		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２６－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４－ヘプタオキサ－３－アザヘキサコサノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

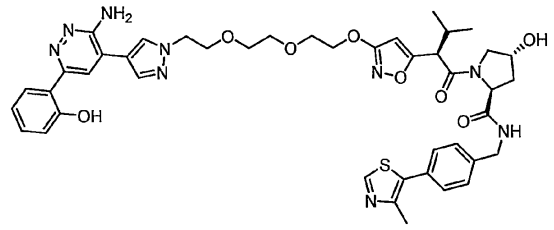
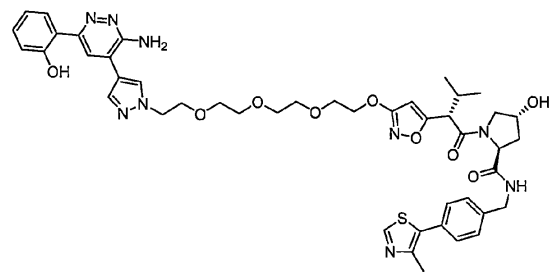
【表１－６】

１１		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１２		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（２－（２－（２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソイソインドリン－２－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド

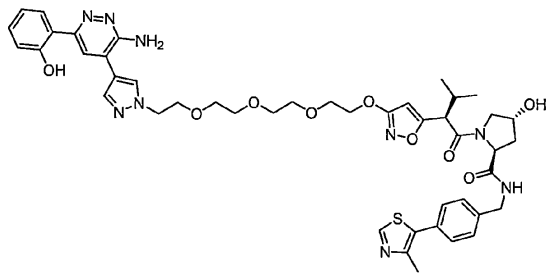
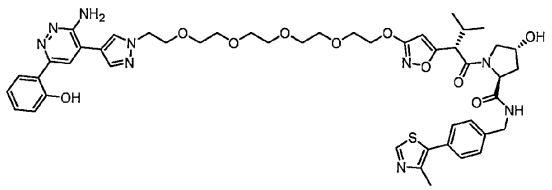
【表１－７】

１３		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（２－（（１４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデシル）オキシ）－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソイソインドリン－２－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（３－［２－［２－（２－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エトキシ］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

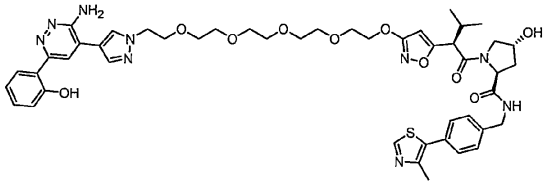
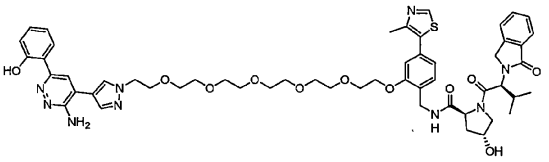
【表１－８】

１５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－（３－［２－［２－（２－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エトキシ］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド
１６		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

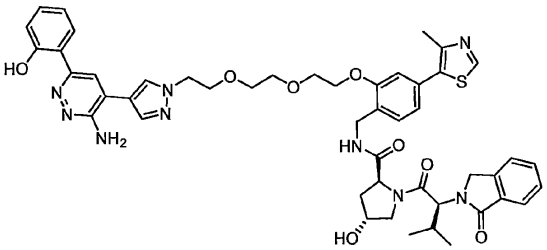
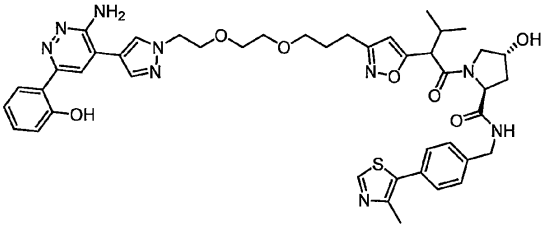
【表１－９】

１７		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１８		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－［（１４－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル）オキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

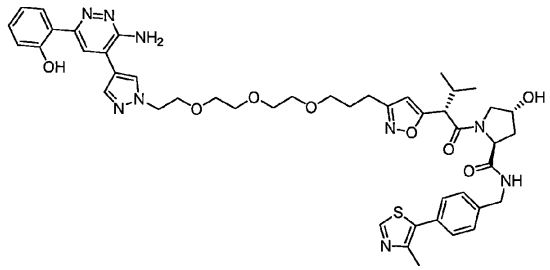
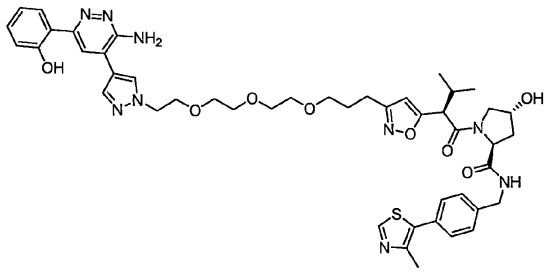
【表１－１０】

１９		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－［（１４－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－イル）オキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド
２０		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（２－（（１７－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）オキシ）－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソイソインドリン－２－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド

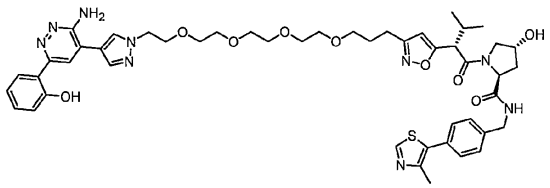
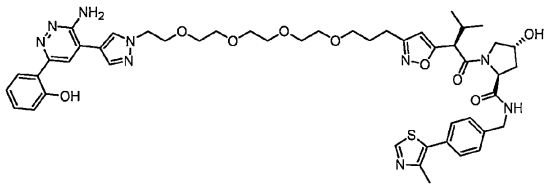
【表１－１１】

２１		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（２－（２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（１－オキソイソインドリン－２－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド
２２		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（３－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）プロピル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

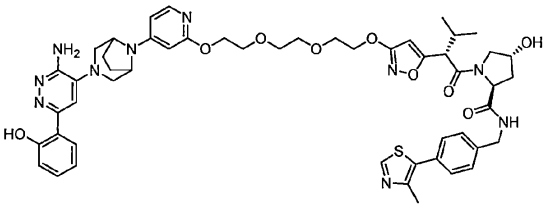
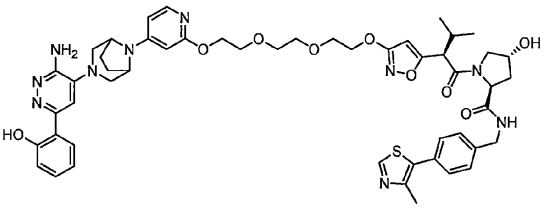
【表１－１２】

２３		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－（３－［２－［２－（２－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エトキシ］エトキシ］プロピル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド
２４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－（３－［２－［２－（２－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エトキシ）エトキシ］エトキシ］プロピル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

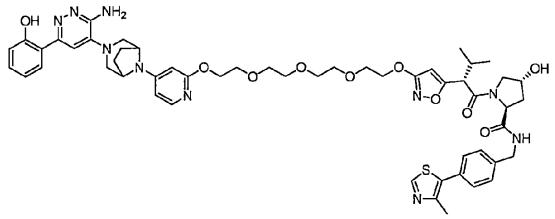
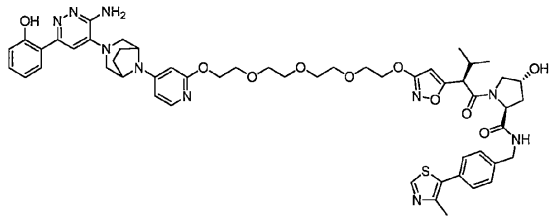
【表１－１３】

２５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－（１－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－イル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド
２６		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－（１－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－イル）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

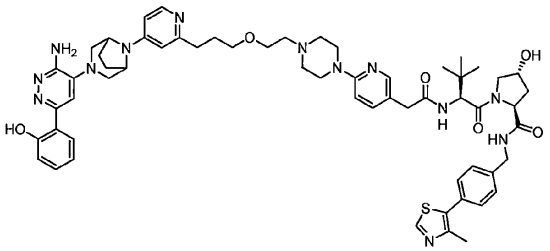
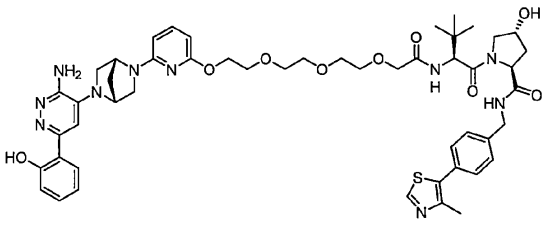
【表１－１４】

２７		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－［２－（２－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エトキシ］エトキシ）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド
２８		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－［２－（２－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エトキシ］エトキシ）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

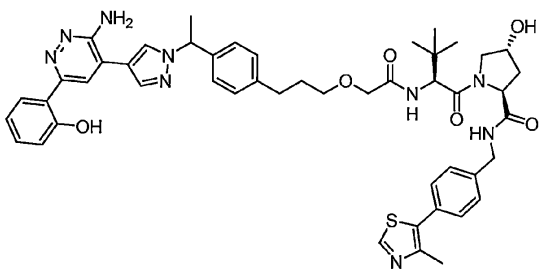
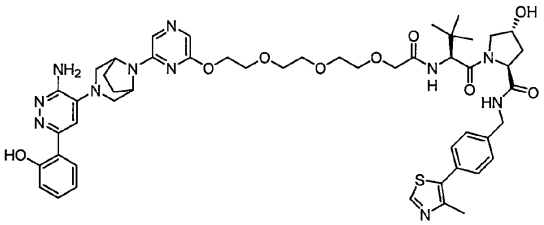
【表１－１５】

２９		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（３－［［１－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）－１，４，７，１０－テトラオキサドデカン－１２－イル］オキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド
３０		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－（３－［［１－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）－１，４，７，１０－テトラオキサドデカン－１２－イル］オキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

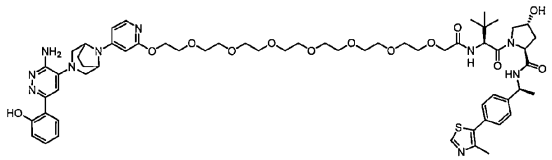
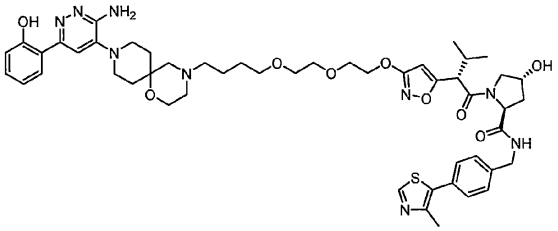
【表１－１６】

３１		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（６－（４－（２－（３－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）プロポキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
３２		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（１－［６－［（１Ｒ，４Ｒ）－５－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル］ピリジン－２－イル］－１，４，７，１０－テトラオキサドデカン－１２－アミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

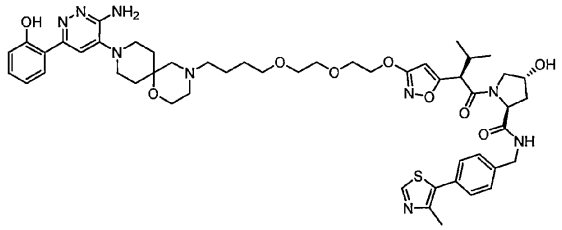
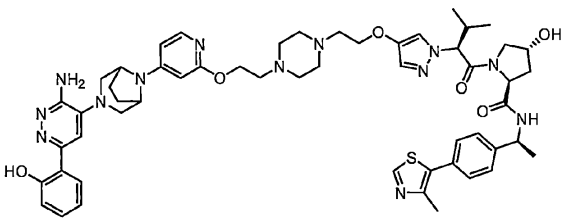
【表１－１７】

３３		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（２－［３－［４－（１－［４－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル）フェニル］プロポキシ］アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド
３４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［１－（６－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピラジン－２－イル）－１，４，７，１０－テトラオキサドデカン－１２－アミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

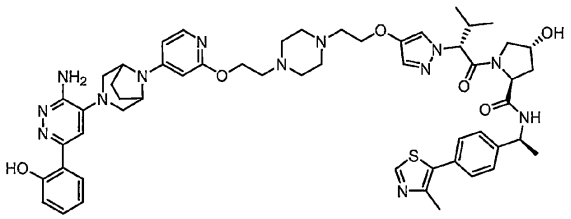
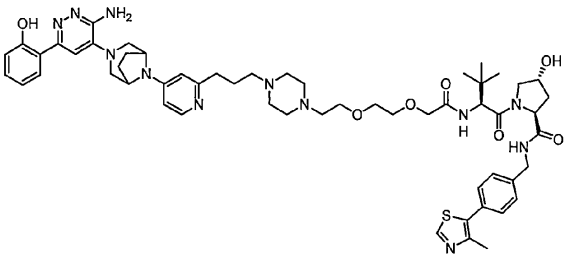
【表１－１８】

３５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［１－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）－１，４，７，１０，１３，１６，１９，２２－オクタオキサテトラコサン－２４－アミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド
３６		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（３－［２－［２－（４－［９－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル］ブトキシ）エトキシ］エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

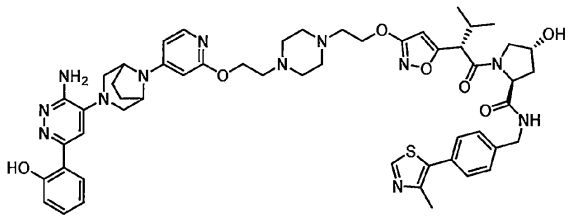
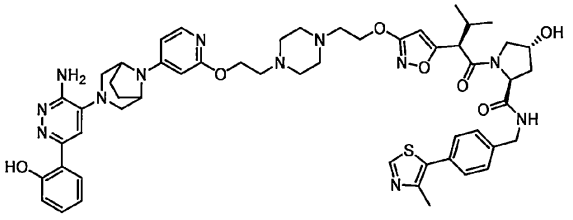
【表１－１９】

３７		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（２－（４－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）ブトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
３８		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［４－［２－（４－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

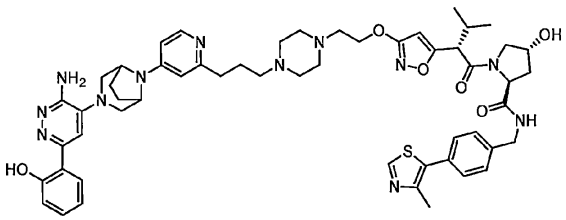
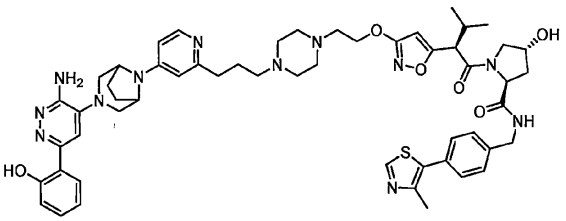
【表１－２０】

３９		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［４－［２－（４－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド
４０		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［２－［２－（２－［４－［３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロピル］ピペラジン－１－イル］エトキシ）エトキシ］アセトアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

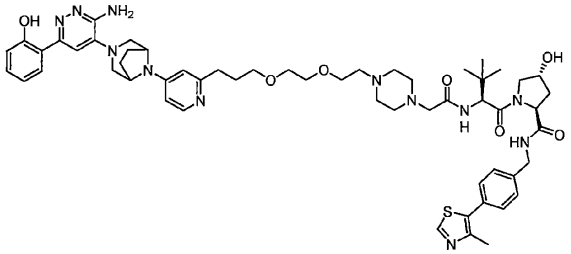
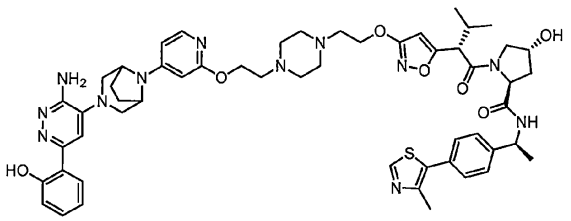
【表１－２１】

４１		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－［２－（４－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド
４２		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－［２－（４－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

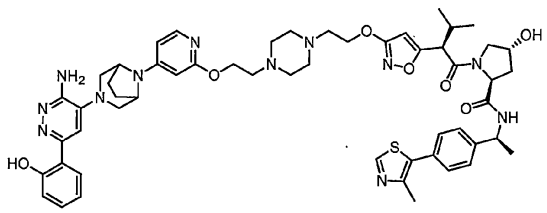
【表１－２２】

４３		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－（２－［４－［３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロピル］ピペラジン－１－イル］エトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド
４４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｒ）－２－［３－（２－［４－［３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロピル］ピペラジン－１－イル］エトキシ）－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

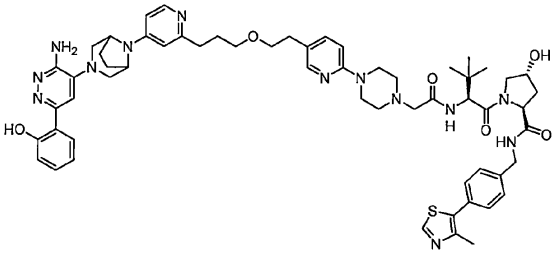
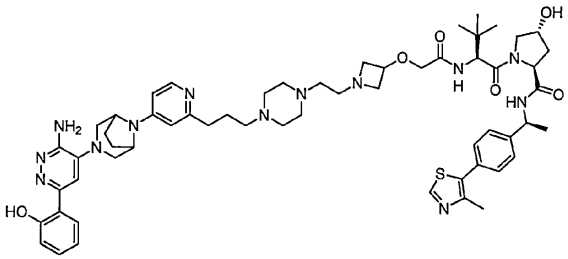
【表１－２３】

４５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［２－［４－（２－［２－［３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロポキシ］エトキシ］エチル）ピペラジン－１－イル］アセトアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］メチル］ピロリジン－２－カルボキサミド
４６		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［３－［２－（４－［２－［（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）オキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）エトキシ］－１，２－オキサゾール－５－イル］－３－メチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

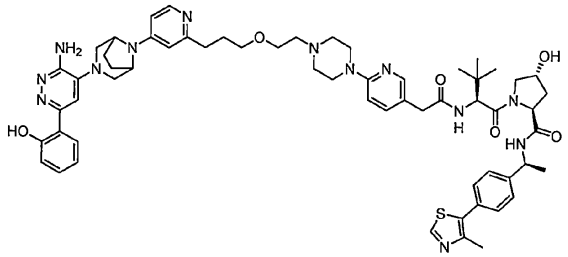
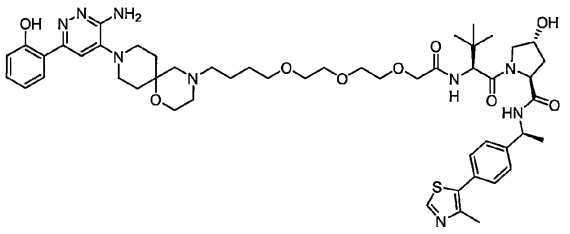
【表１－２４】

４７		^{1}H NMR（３００MHｚ、DMSO－d_6）δ１４．１１（ｓ、１H）、８．９５（ｓ、１H）、８．３７（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１H）、７．８８～７．７５（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、２H）、７．４９～７．２８（ｍ、６H）、７．１８（ｄｄｄ、Ｊ＝８．３、７．０、１．６Ｈｚ、１H）、６．８８～６．７５（ｍ、２H）、６．４９（ｄｄ、Ｊ＝６．２、２．０Ｈｚ、１H）、６．１６～６．０２（ｍ、２H）、５．９３（ｓ、２H）、５．０５（ｄ、Ｊ＝３．７Ｈｚ、１H）、５．００～４．８１（ｍ、１H）、４．４６（ｓ、２H）、４．３９～４．１３（ｍ、６H）、３．７２～３．５５（ｍ、２H）、３．４５～３．３５（ｍ、１H）、３．２１（ｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２H）、２．９８（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２H）、２．５９（ｑ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、４H）、２．４２（ｓ、６H）、２．１７（ｄｄ、Ｊ＝２０．０、８．３Ｈｚ、３H）、１．９４（ｓ、４H）、１．７５（ｔ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１H）、１．３７（ｄｄ、Ｊ＝２０．９、７．０Ｈｚ、３H）、１．１７（ｄ、Ｊ＝１４．９Ｈｚ、１H）、１．０５～０．８７（ｍ、３H）、０．７７（ｄｄ、Ｊ＝１０．６、６．７Ｈｚ、３H）。

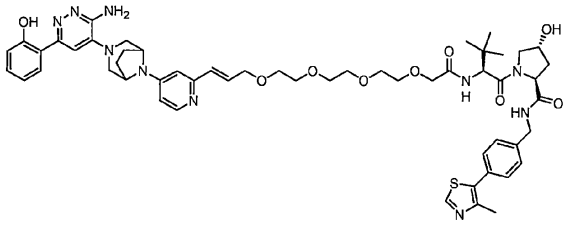
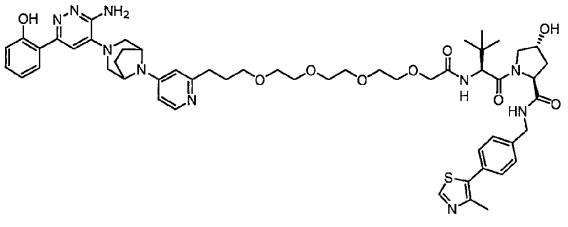
【表１－２５】

４８		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（４－（５－（２－（３－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）プロポキシ）エチル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
４９		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（（１－（２－（４－（３－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）エチル）アゼチジン－３－イル）オキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

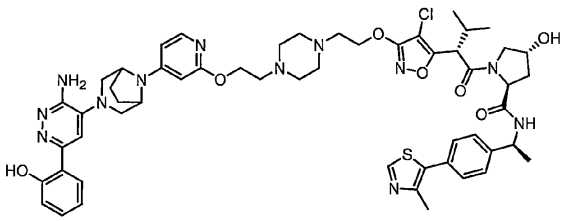
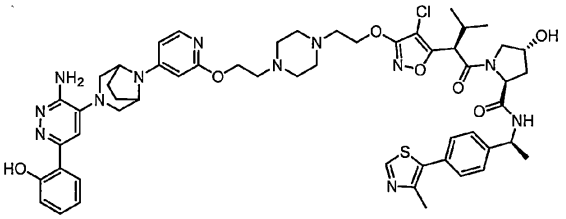
【表１－２６】

５０		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－［２－［６－（４－［２－［３－（４－［３－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］ピリジン－２－イル）プロポキシ］エチル］ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］アセトアミド］－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド
５１		（２Ｓ，４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－（２－［２－［２－（４－［９－［３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル］－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル］ブトキシ）エトキシ］エトキシ］アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル］－４－ヒドロキシ－Ｎ－［（１Ｓ）－１－［４－（４－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）フェニル］エチル］ピロリジン－２－カルボキサミド

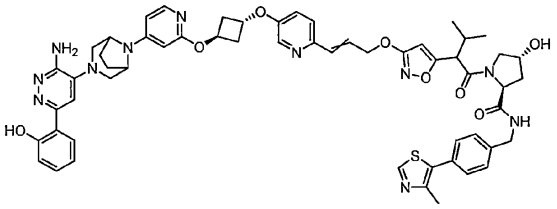
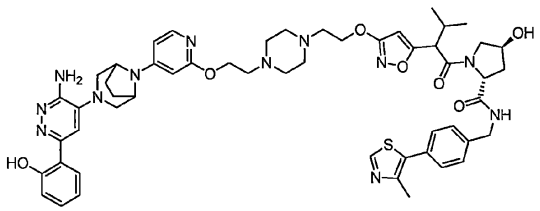
【表１－２７】

５２		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ，Ｅ）－１８－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－４－オキソ－６，９，１２，１５－テトラオキサ－３－アザオクタデカ－１７－エン－１－オイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
５３		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－１８－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）－２－ｔｅｒｔ－ブチル－４－オキソ－６，９，１２，１５－テトラオキサ－３－アザオクタデカン－１－オイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

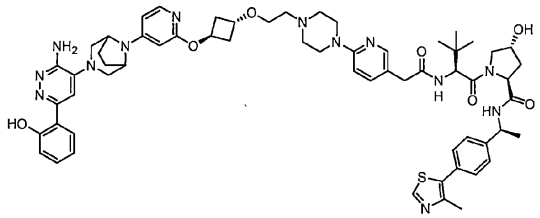
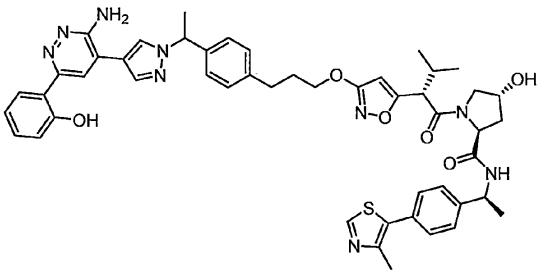
【表１－２８】

５４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－４－クロロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
５５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－４－クロロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

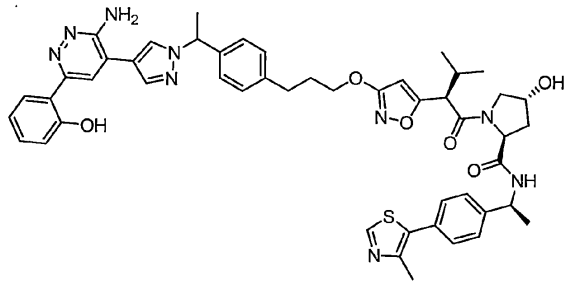
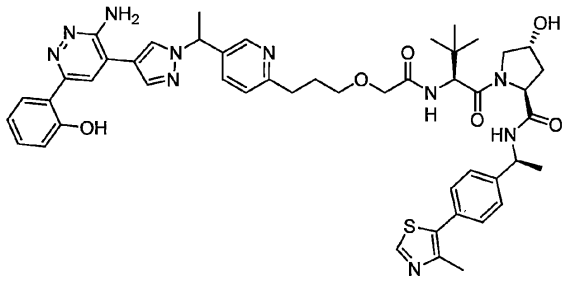
【表１－２９】

５６		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）アリル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
５７		（２Ｒ，４Ｓ）－１－（２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

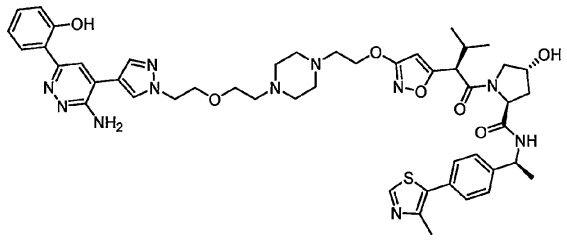
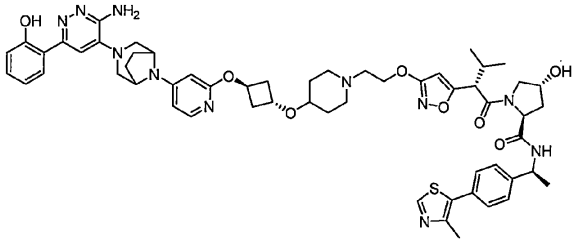
【表１－３０】

５８		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（６－（４－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
５９		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（３－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）フェニル）プロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

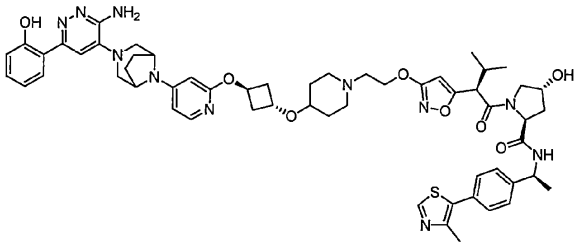
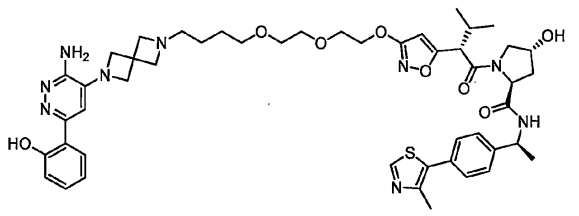
【表１－３１】

６０		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）フェニル）プロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
６１		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（３－（５－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピリジン－２－イル）プロポキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

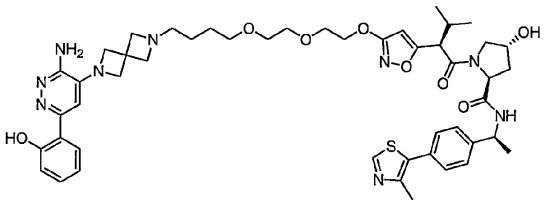
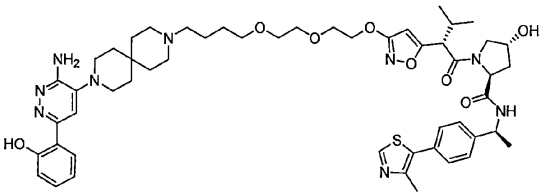
【表１－３２】

６２		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
６３		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

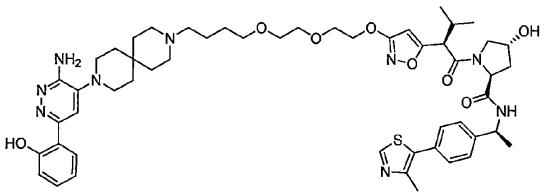
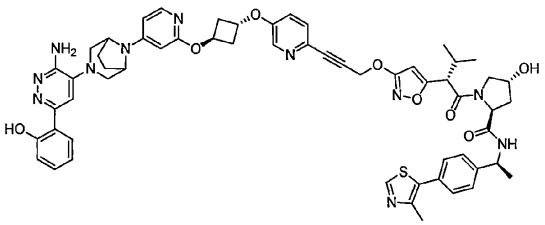
【表１－３３】

６４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
６５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２－（４－（６－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

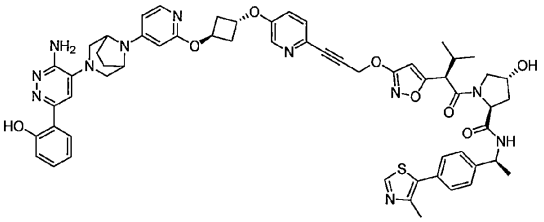
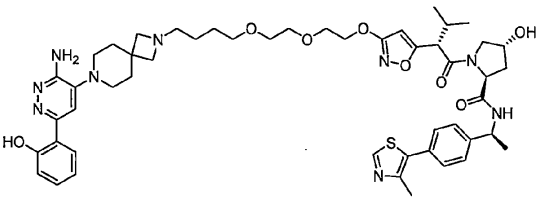
【表１－３４】

６６		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（２－（４－（６－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
６７		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２－（４－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）ブトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

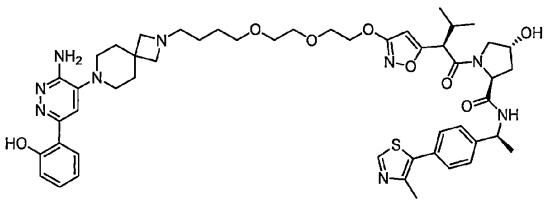
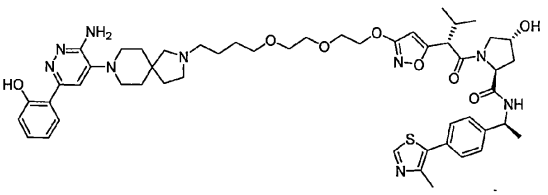
【表１－３５】

６８		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（２－（４－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）ブトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
６９		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

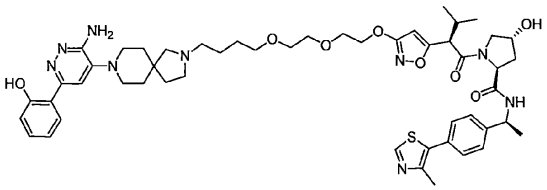
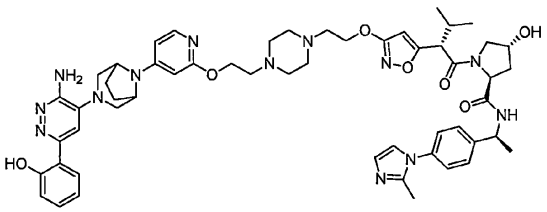
【表１－３６】

７０		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
７１		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２－（４－（７－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ブトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

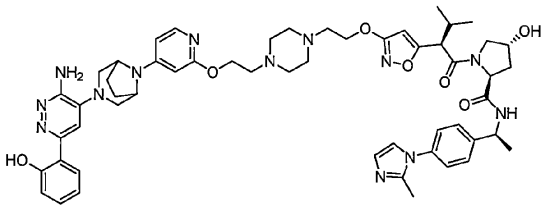
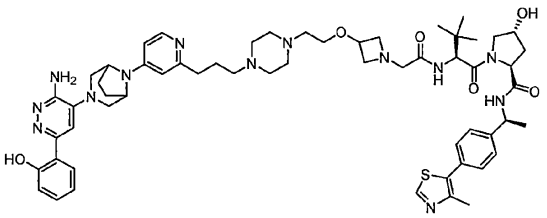
【表１－３７】

７２		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（２－（４－（７－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ブトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
７３		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２－（４－（８－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ブトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

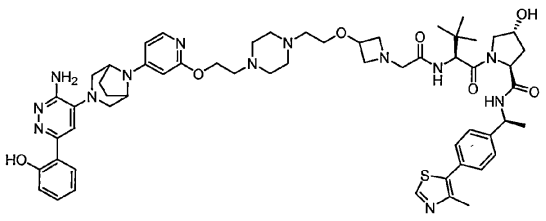
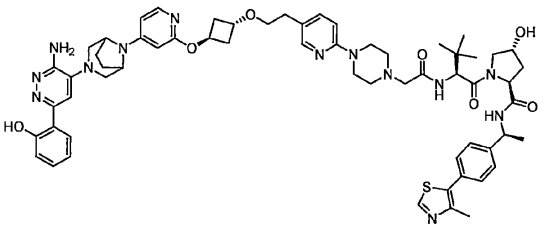
【表１－３８】

７４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（２－（４－（８－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－イル）ブトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
７５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

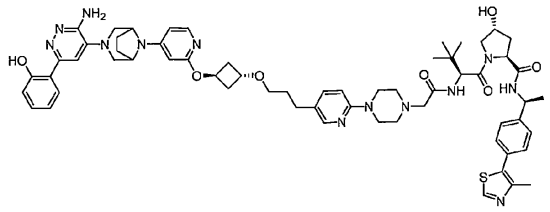
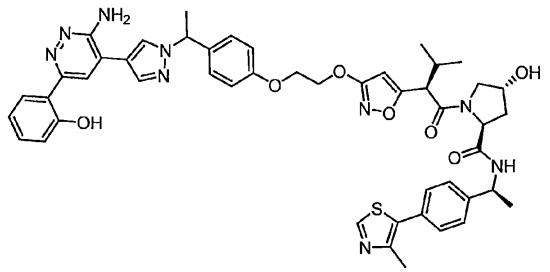
【表１－３９】

７６		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
７７		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（３－（２－（４－（３－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）アゼチジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

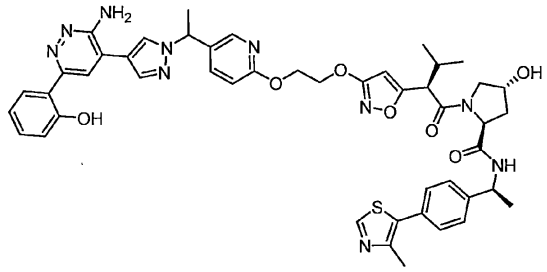
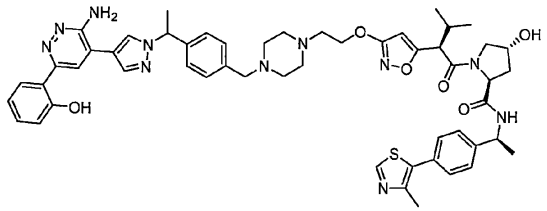
【表１－４０】

７８		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）アゼチジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
７９		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（４－（５－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）エチル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

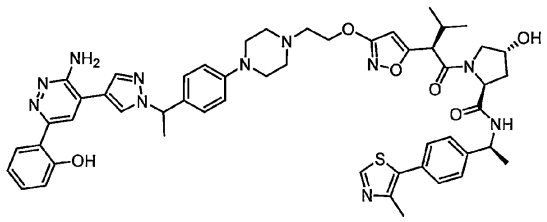
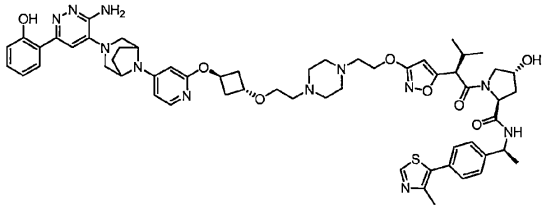
【表１－４１】

８０		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（４－（５－（３－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）プロピル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
８１		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）フェノキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

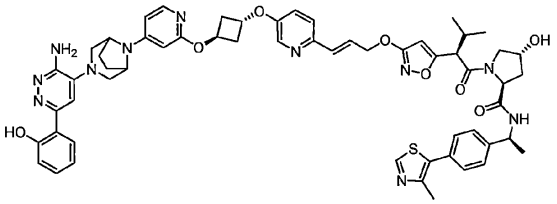
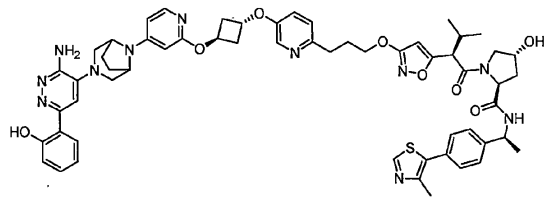
【表１－４２】

８２		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（５－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
８３		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ベンジル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

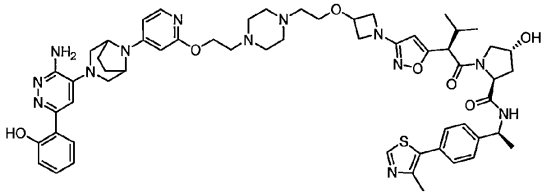
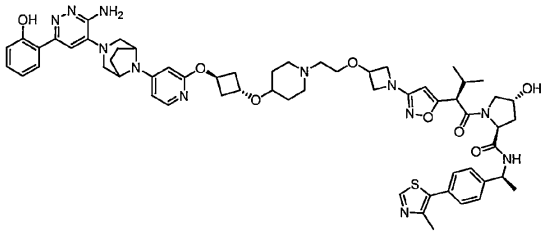
【表１－４３】

８４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）フェニル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
８５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

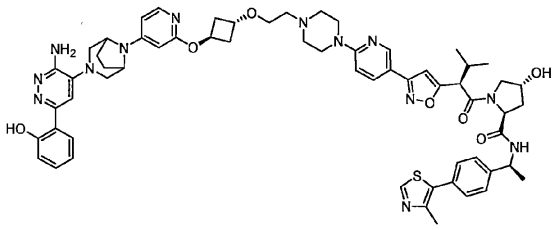
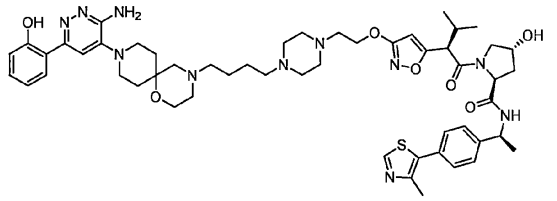
【表１－４４】

８６		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（（Ｅ）－３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）アリル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
８７		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）プロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

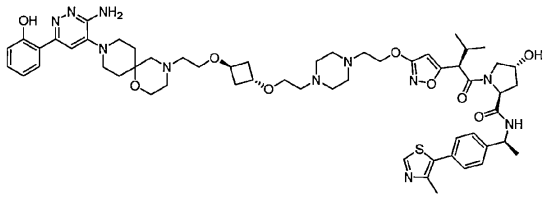
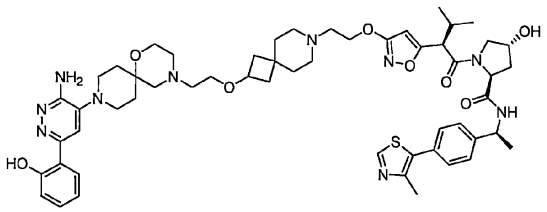
【表１－４５】

８８		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）アゼチジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
８９		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）アゼチジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

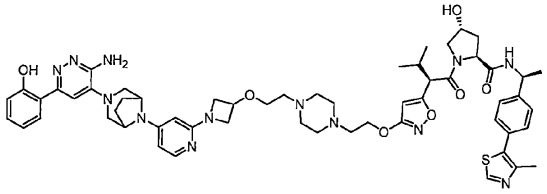
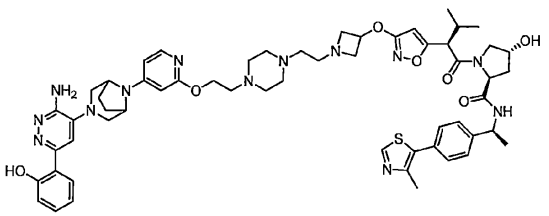
【表１－４６】

９０		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（６－（４－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
９１		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（４－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）ブチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

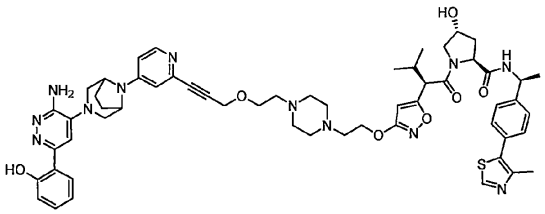
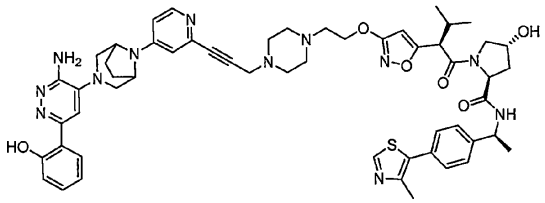
【表１－４７】

９２		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（２－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）エトキシ）シクロブトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
９３		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（２－（２－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）エトキシ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

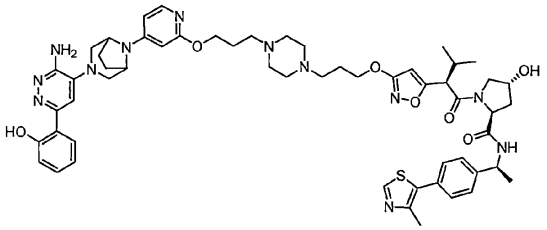
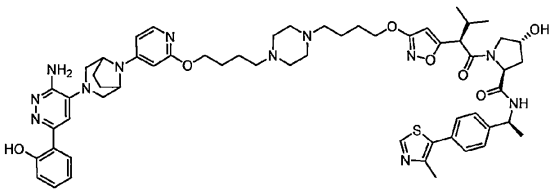
【表１－４８】

９４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（１－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
９５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（１－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エチル）アゼチジン－３－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

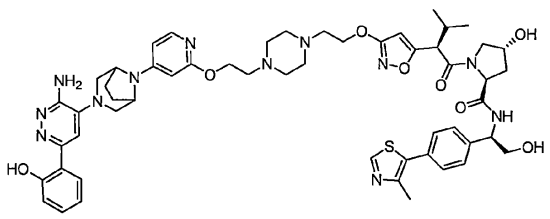
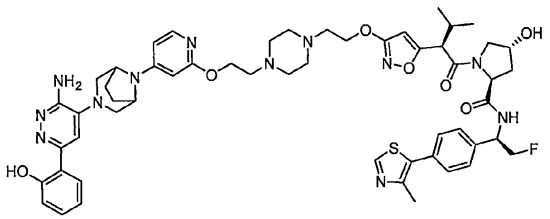
【表１－４９】

９６		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（３－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
９７		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（３－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

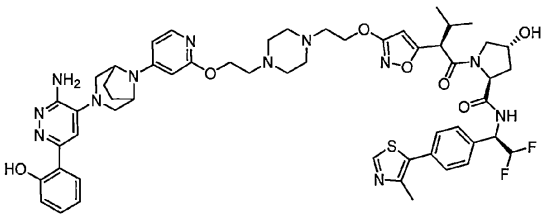
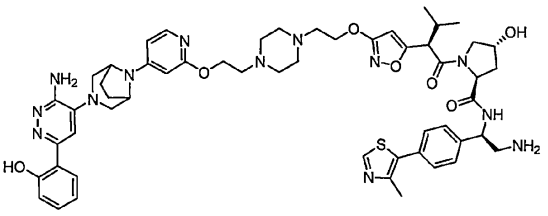
【表１－５０】

９８		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（４－（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
９９		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（４－（４－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）ブチル）ピペラジン－１－イル）ブトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

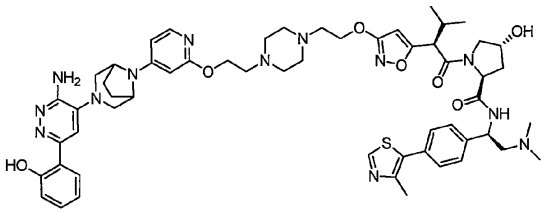
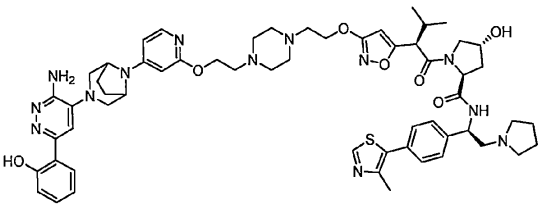
【表１－５１】

１００		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１０１		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－フルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

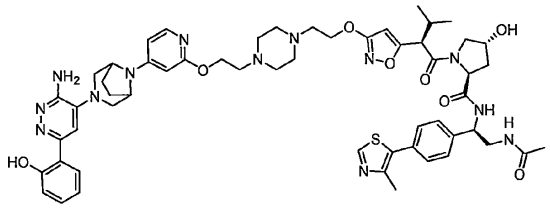
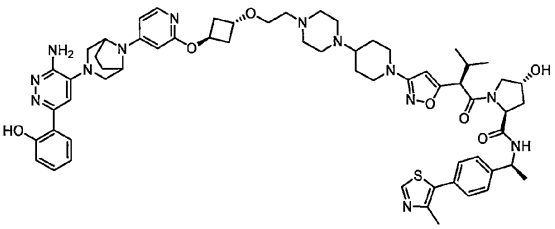
【表１－５２】

１０２		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
１０３		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－アミノ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

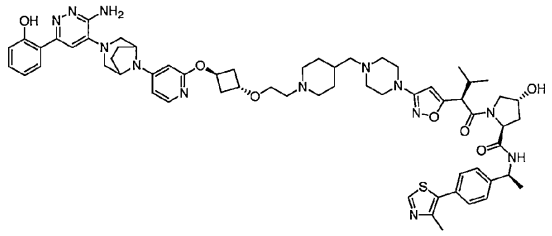
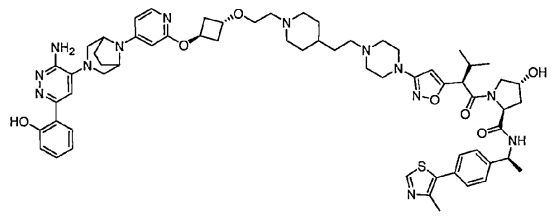
【表１－５３】

１０４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
１０５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

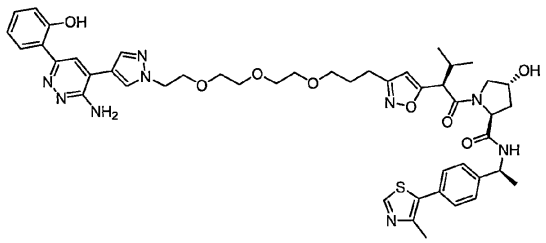
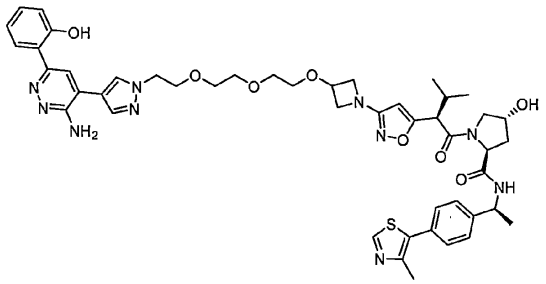
【表１－５４】

１０６		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－アセトアミド－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
１０７		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（４－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

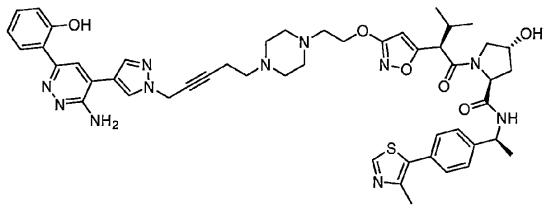
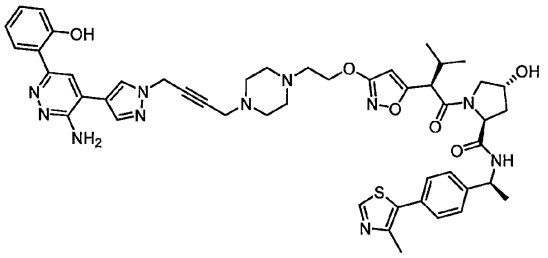
【表１－５５】

１０８		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１０９		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（２－（１－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

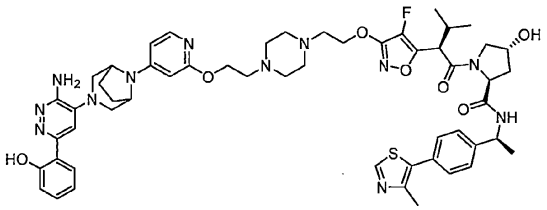
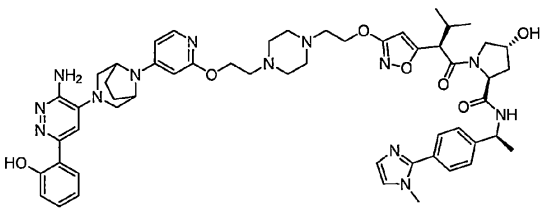
【表１－５６】

１１０		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（３－（２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１１１		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（３－（２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）アゼチジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

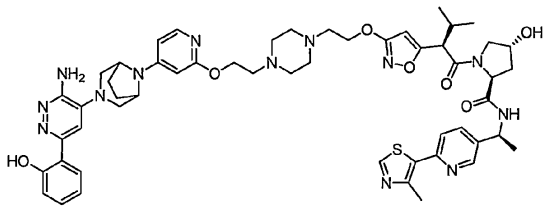
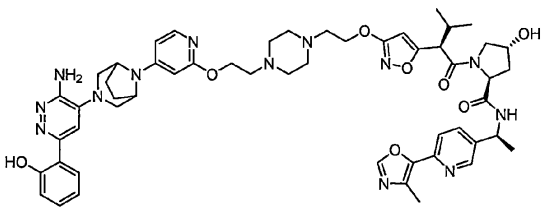
【表１－５７】

１１２		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（５－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ペント－３－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１１３		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタ－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

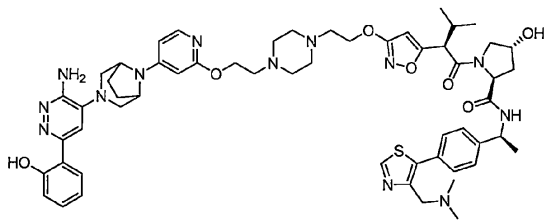
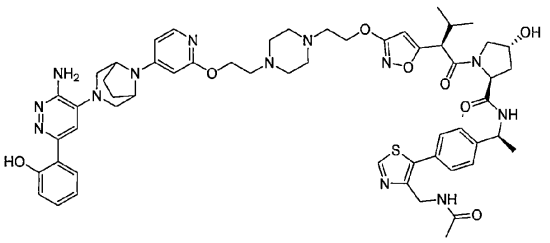
【表１－５８】

１１４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－４－フルオロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１１５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

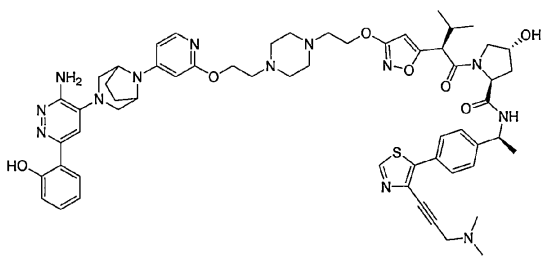
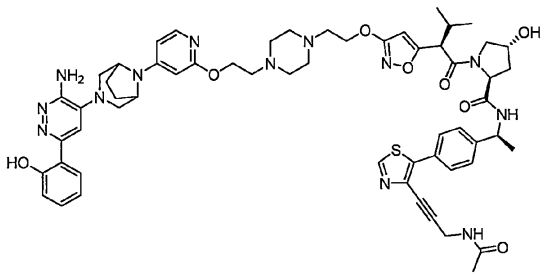
【表１－５９】

１１６		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１１７		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

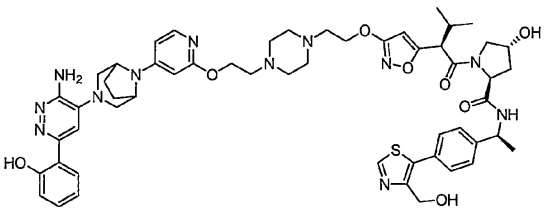
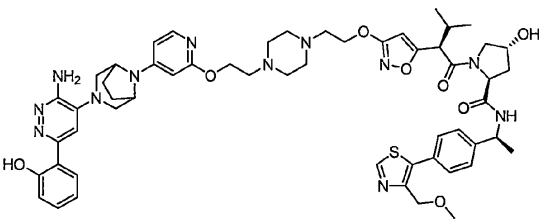
【表１－６０】

１１８		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
１１９		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（アセトアミドメチル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

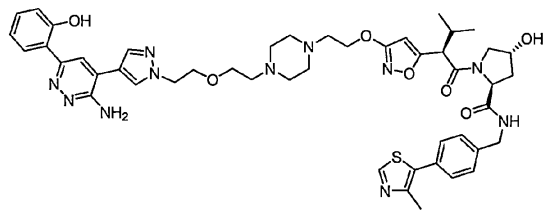
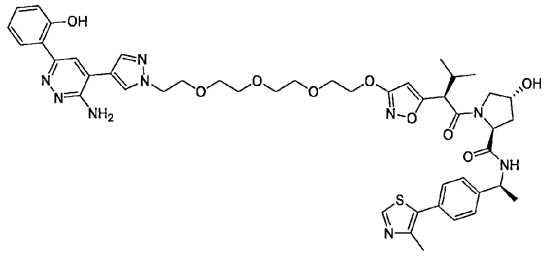
【表１－６１】

１２０		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
１２１		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（３－アセトアミドプロパ－１－イン－１－イル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

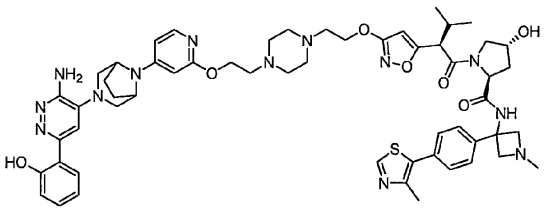
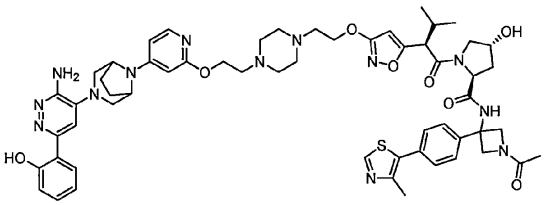
【表１－６２】

１２２		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（ヒドロキシメチル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１２３		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（メトキシメチル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

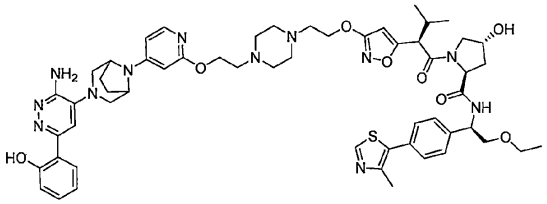
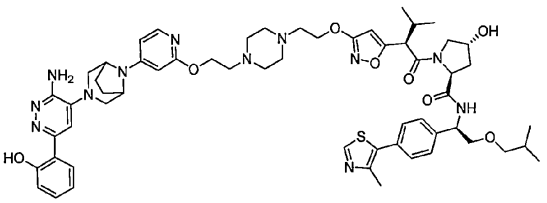
【表１－６３】

１２４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１２５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

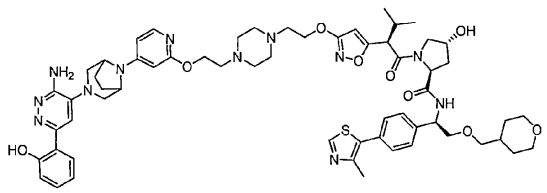
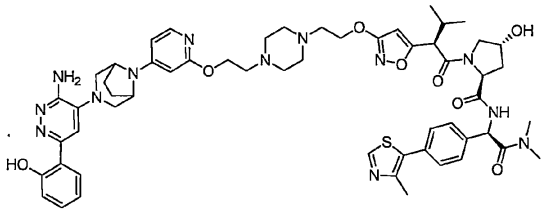
【表１－６４】

１２６		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（１－メチル－３－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）アゼチジン－３－イル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１２７		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（１－アセチル－３－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）アゼチジン－３－イル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

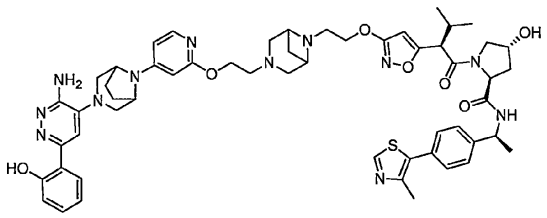
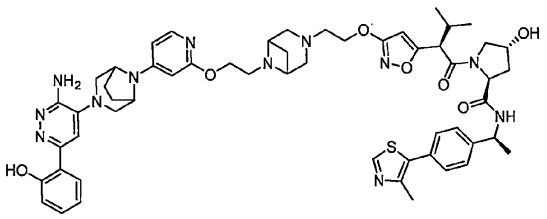
【表１－６５】

１２８		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－エトキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
１２９		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－イソブトキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

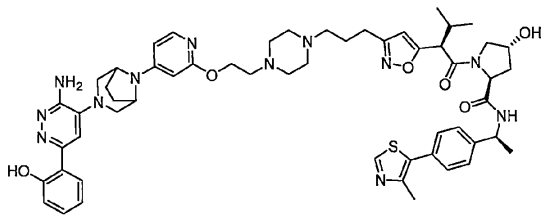
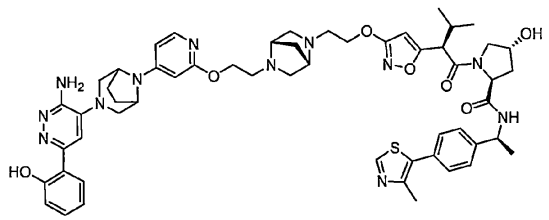
【表１－６６】

１３０		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１３１		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

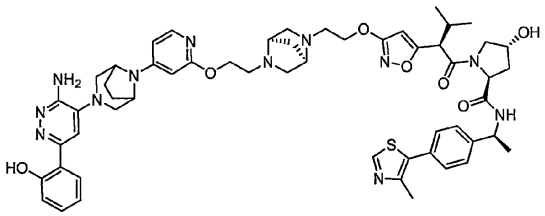
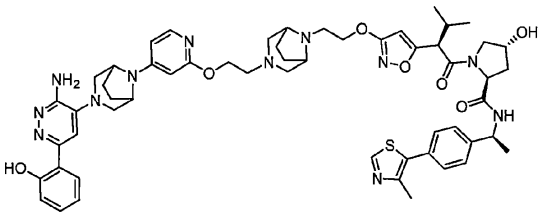
【表１－６７】

１３２		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（３－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１３３		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（６－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

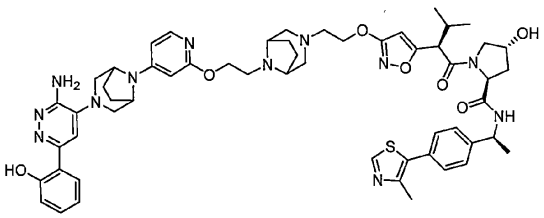
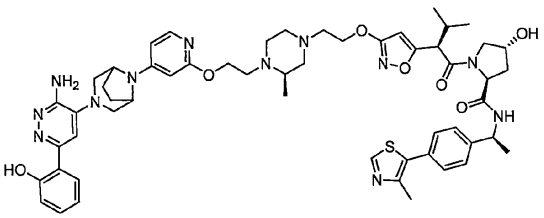
【表１－６８】

１３４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１３５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（１Ｓ，４Ｓ）－５－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

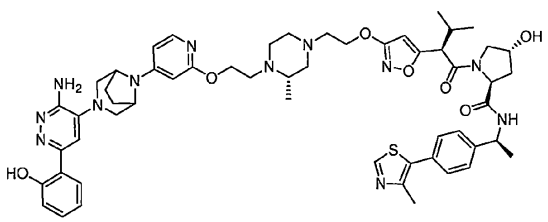
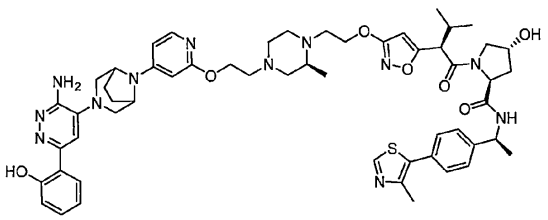
【表１－６９】

１３６		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（１Ｒ，４Ｒ）－５－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１３７		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（３－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

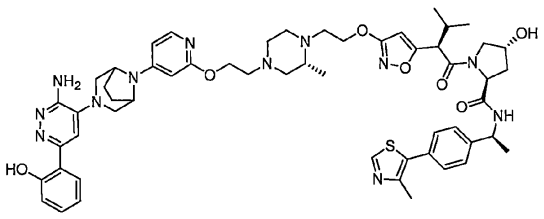
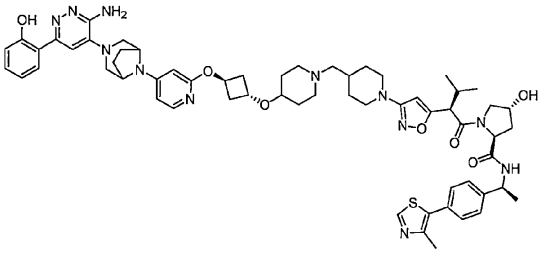
【表１－７０】

１３８		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（８－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１３９		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

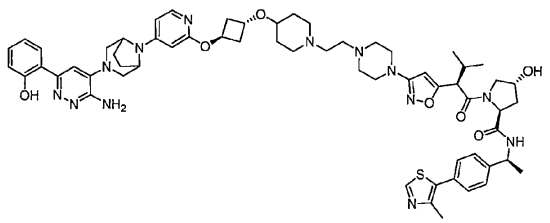
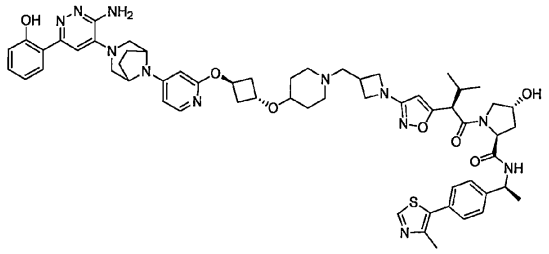
【表１－７１】

１４０		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３Ｓ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－３－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１４１		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｓ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

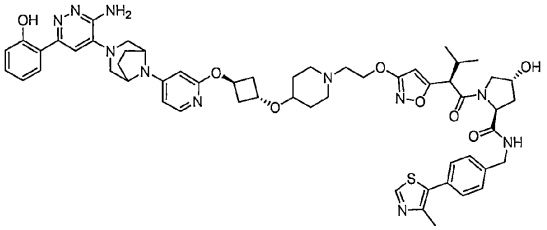
【表１－７２】

１４２		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１４３		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

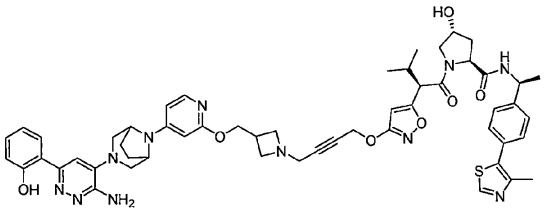
【表１－７３】

１４４		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
１４５		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

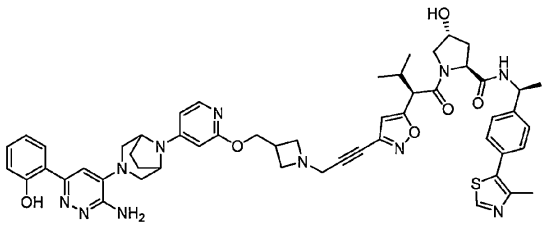
【表１－７４】

146		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

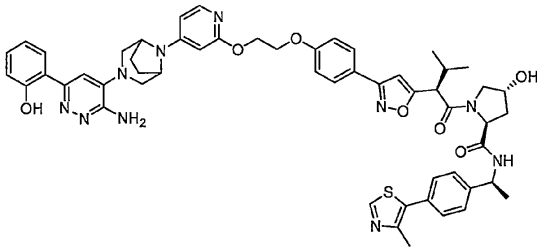
【表１－７５】

147		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（４－（３－（（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）アゼチジン－１－イル）ブタ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

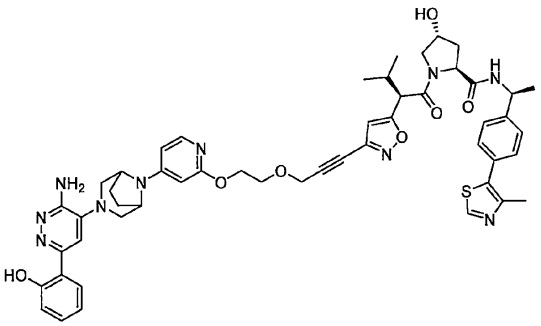
【表１－７６】

148		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（３－（（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）アゼチジン－１－イル）プロパ－１－イン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

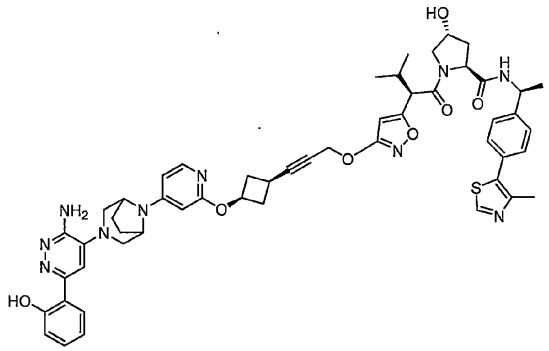
【表１－７７】

149		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）フェニル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

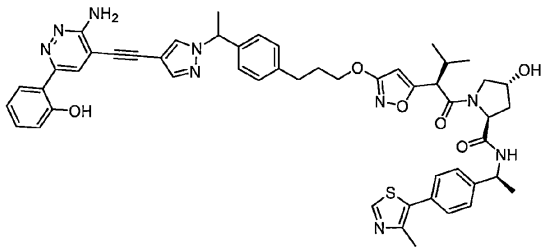
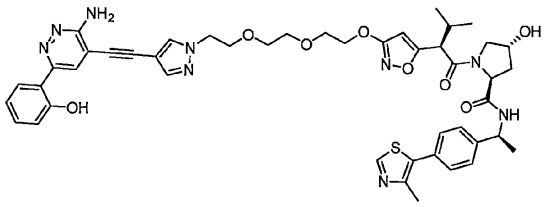
【表１－７８】

１５０		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

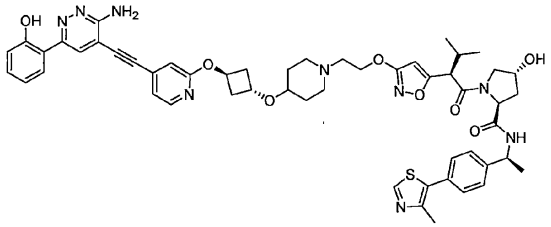
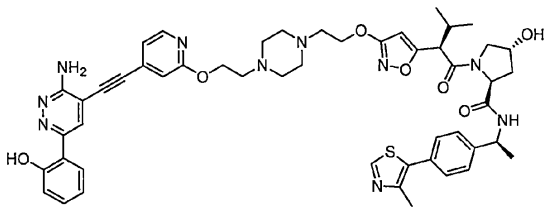
【表１－７９】

１５１		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（（１ｓ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表１－８０】

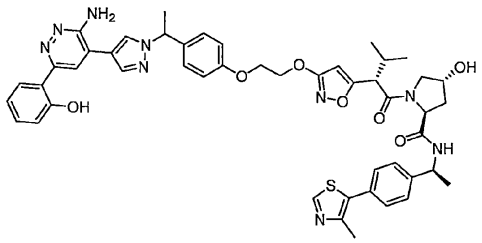
152		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（４－（１－（４－（（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）フェニル）プロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
153		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（２－（２－（４－（（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表１－８１】

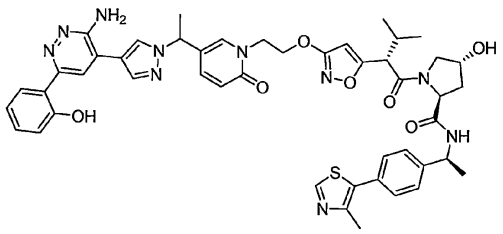
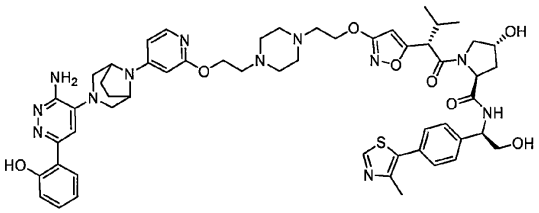
1554		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）エチニル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
1555		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）エチニル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１】

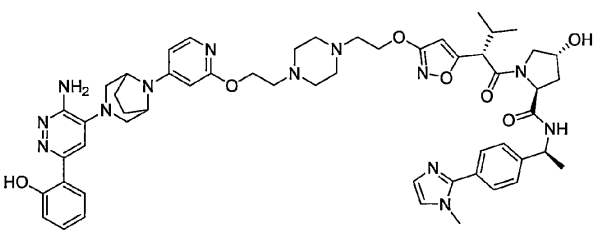
表１Ｂ。本開示の例示的な二官能性分解化合物

実施例番号	構造	化合物の名称
156		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）フェノキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

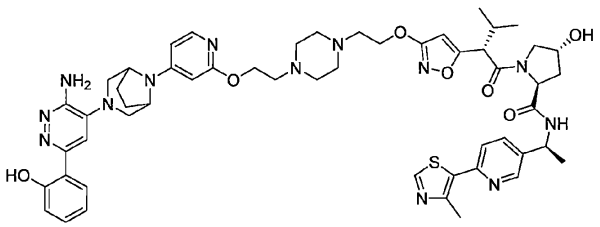
【表２－２】

157		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（５－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
158		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

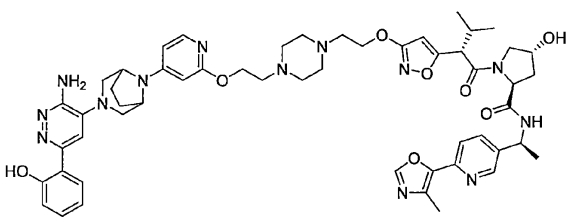
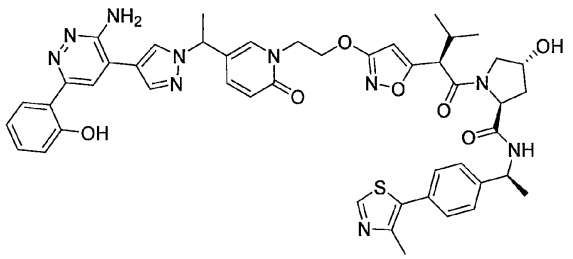
【表２－３】

159		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

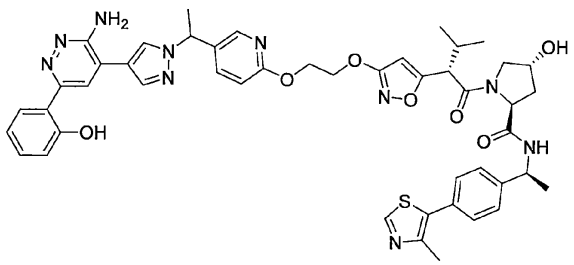
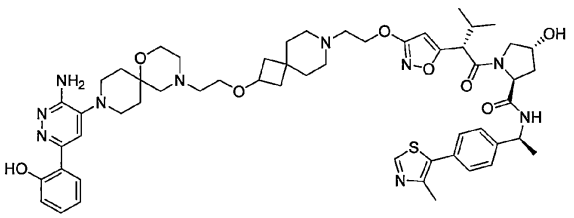
【表２－４】

160		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

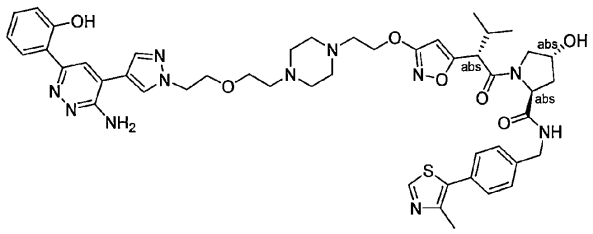
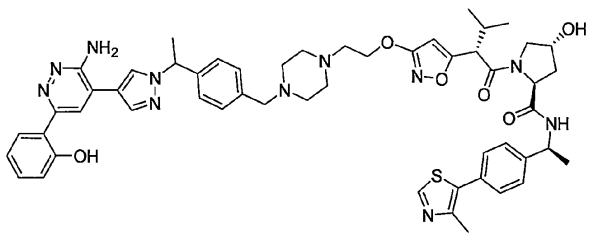
【表２－５】

161		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
162		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（５－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）－２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

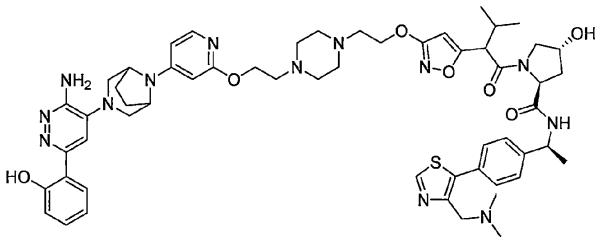
【表２－６】

163		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（５－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
164		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２－（２－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）エトキシ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

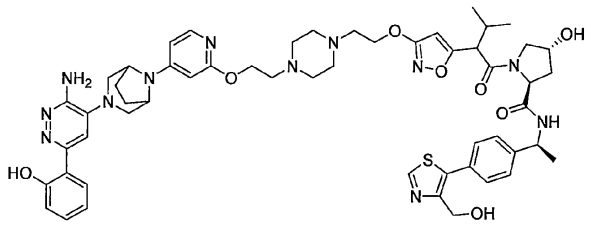
【表２－７】

165		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
166		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ベンジル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

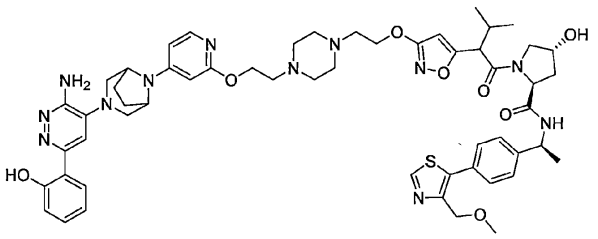
【表２－８】

167		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

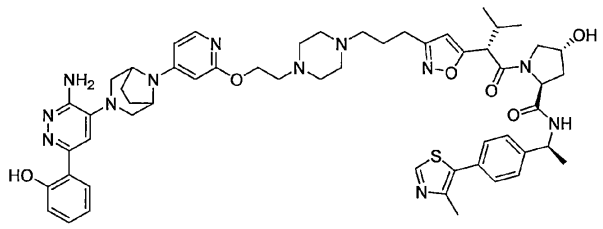
【表２－９】

168		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（ヒドロキシメチル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

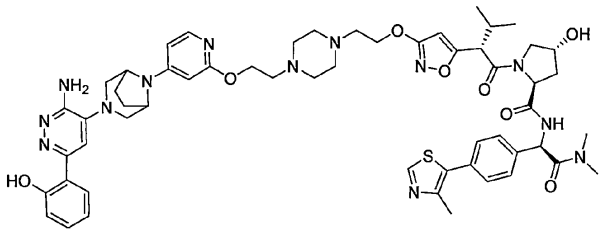
【表２－１０】

169		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（メトキシメチル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

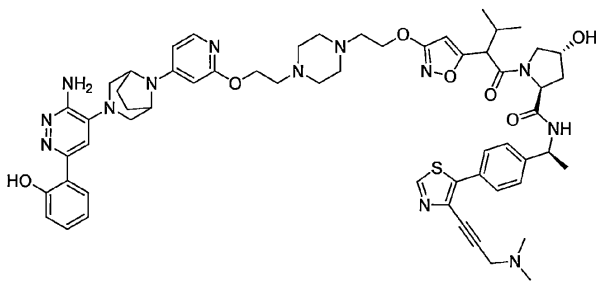
【表２－１１】

170		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（３－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

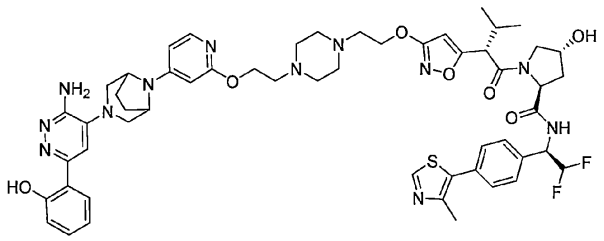
【表２－１２】

171		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

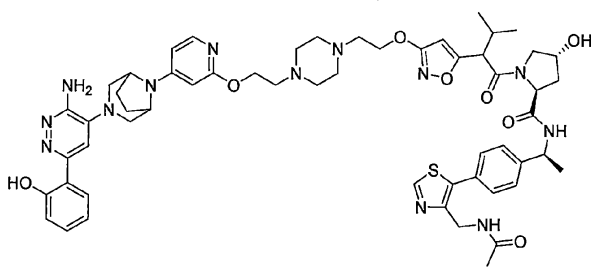
【表２－１３】

172		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（３－（ジメチルアミノ）プロパ－１－イン－１－イル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

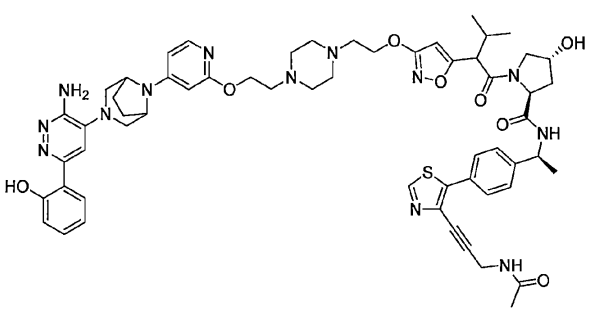
【表２－１４】

173		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

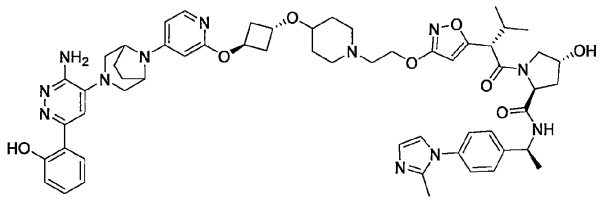
【表２－１５】

174		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（アセトアミドメチル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１６】

175		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（３－アセトアミドプロパ－１－イン－１－イル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１７】

176		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

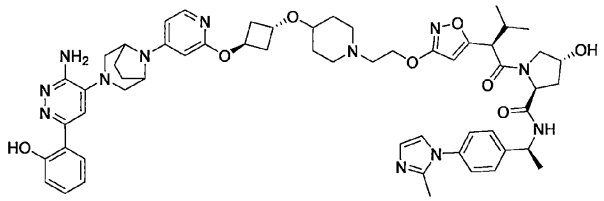
20

30

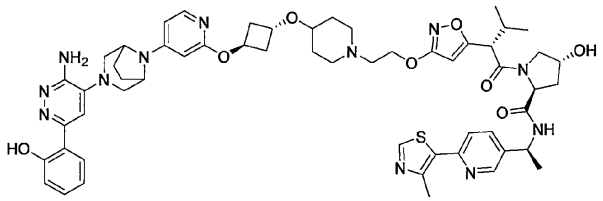
40

50

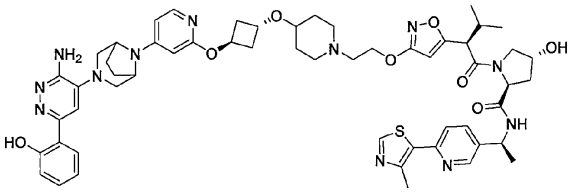
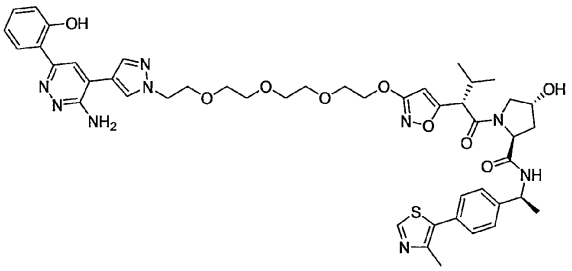
【表２－１８】

178		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

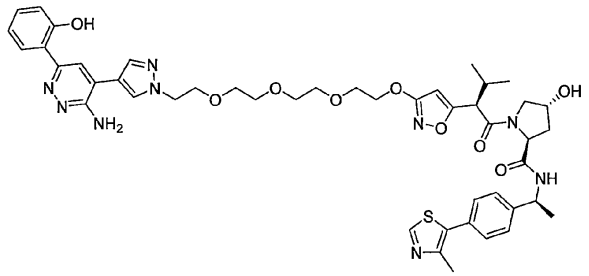
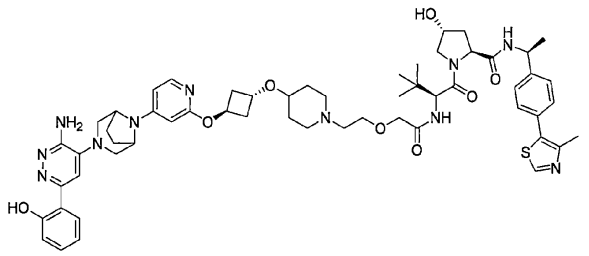
【表２－１９】

179		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

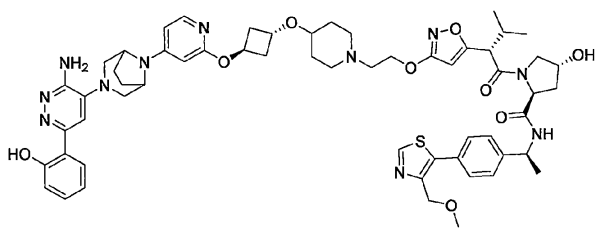
【表２－２０】

180		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
181		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

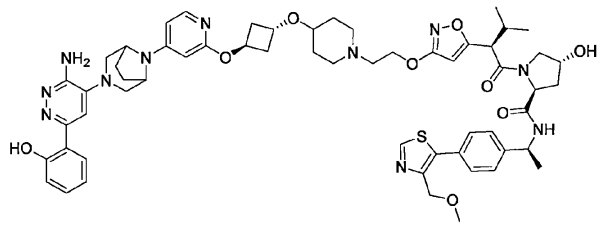
【表２－２１】

182		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
183		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

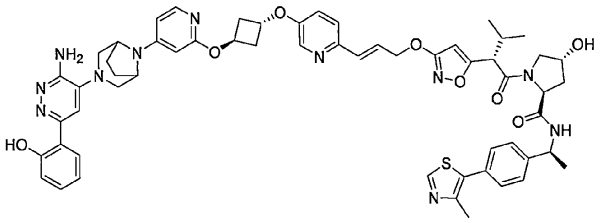
【表２－２２】

184		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（メトキシメチル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－２３】

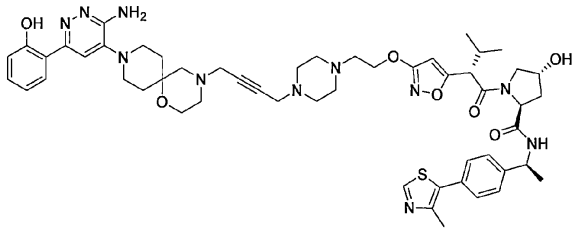
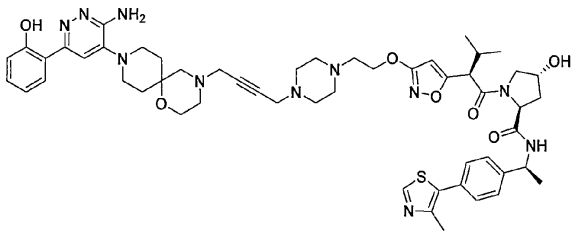
185		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（メトキシメチル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－２４】

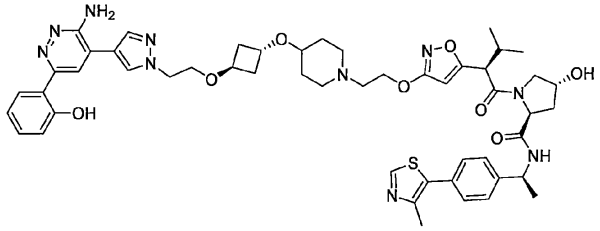
186		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（（Ｅ）－３－（５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）アリル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10 20 30 40 50

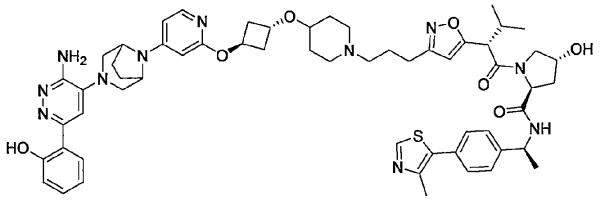
【表２－２５】

187		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（４－（４－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）ブタ－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
188		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（４－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）ブタ－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

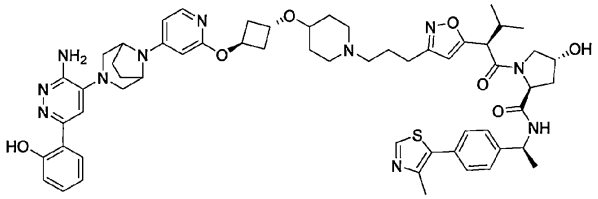
【表２－２６】

189		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－２７】

190		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（３－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－２８】

191		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

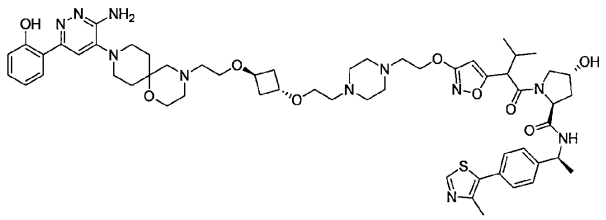
20

30

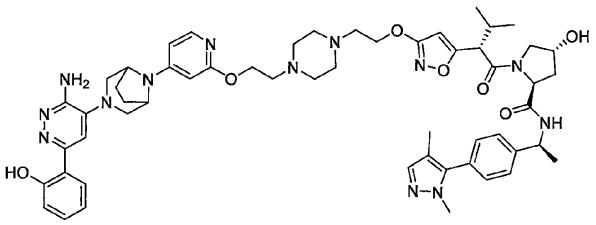
40

50

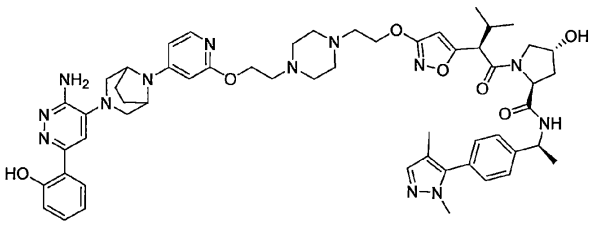
【表２－２９】

192		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（４－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（２－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）エトキシ）シクロブトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

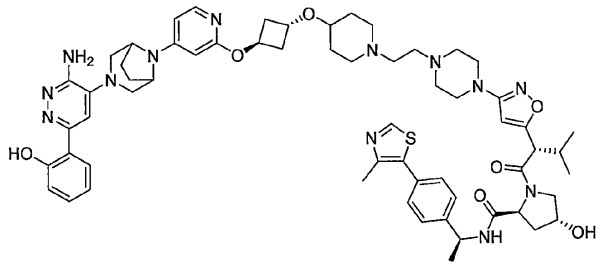
【表２－３０】

193		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

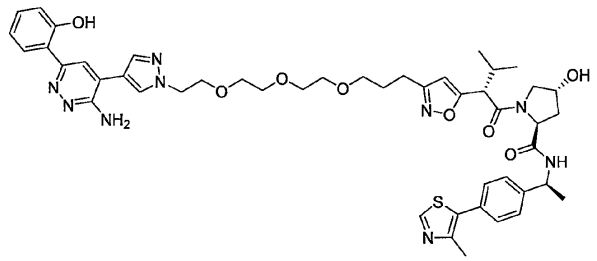
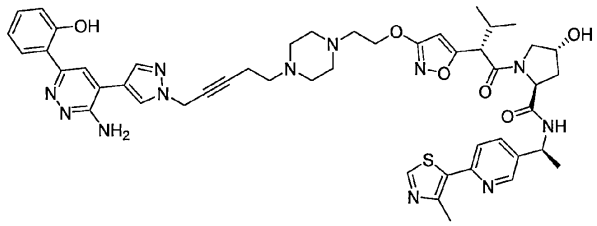
【表２－３１】

194		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

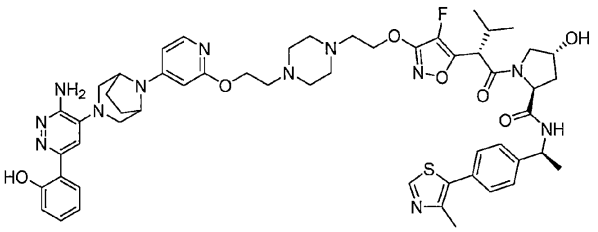
【表２－３２】

195		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

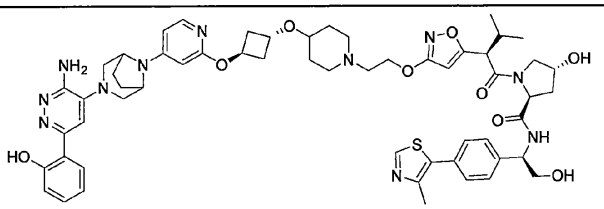
【表２－３３】

196		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（３－（２－（２－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロピル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
197		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（４－（５－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ペント－３－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

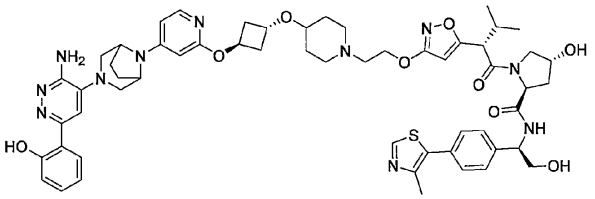
【表２－３４】

198		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－４－フルオロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

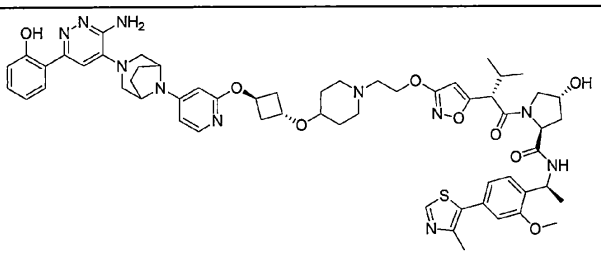
【表２－３５】

199		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

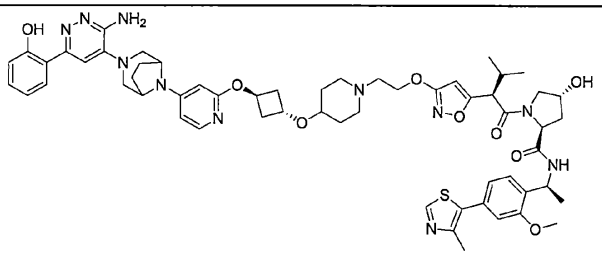
【表２－３６】

200		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

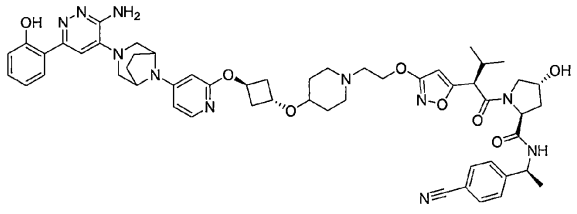
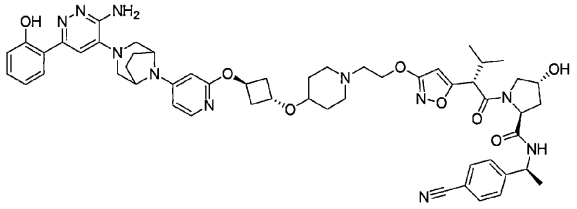
【表２－３７】

201		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－メトキシ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

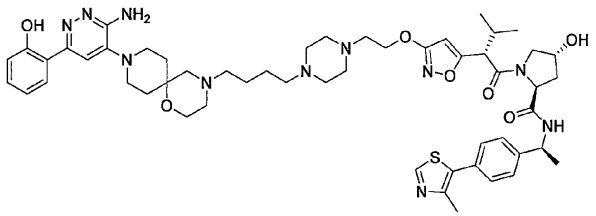
【表２－３８】

202		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－メトキシ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

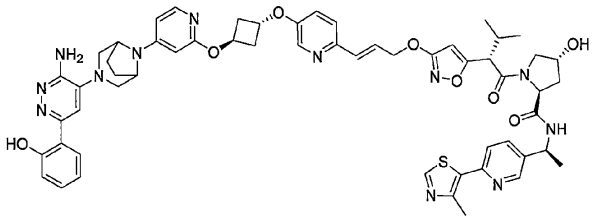
【表２－３９】

203		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
204		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

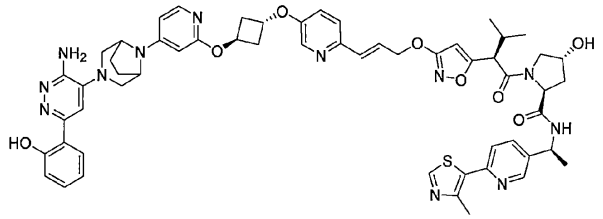
【表２－４０】

205		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（４－（４－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）ブチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

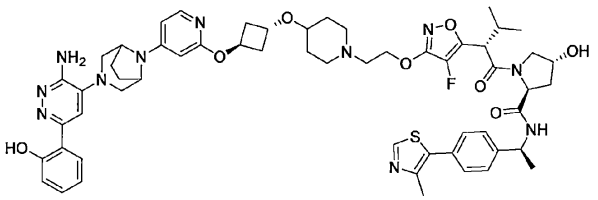
【表２－４１】

206		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（（Ｅ）－３－（５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）アリル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

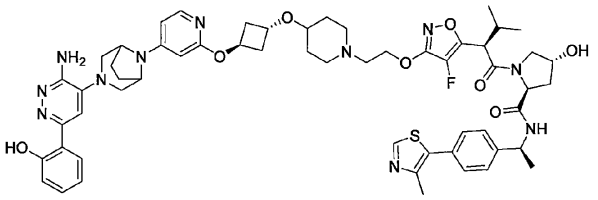
【表２－４２】

207		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（（Ｅ）－３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）アリル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

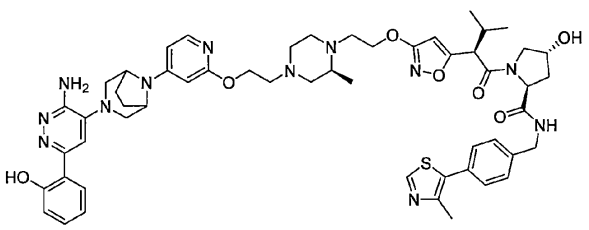
【表２－４３】

208		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－４－フルオロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

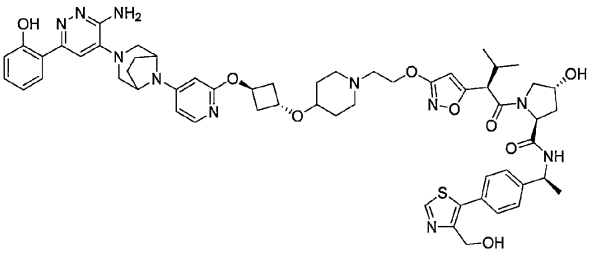
【表２－４４】

209		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－４－フルオロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

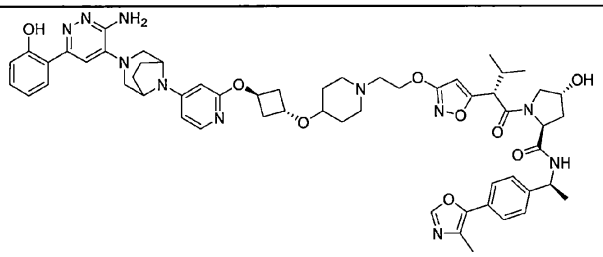
【表２－４５】

210		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｓ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

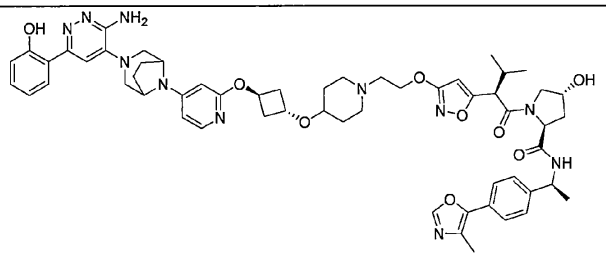
【表２－４６】

211		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（ヒドロキシメチル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

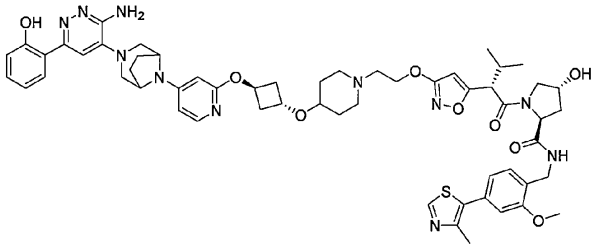
【表２－４７】

212		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルオキサゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

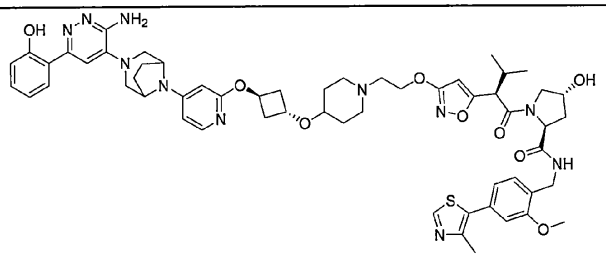
【表２－４８】

213		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルオキサゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

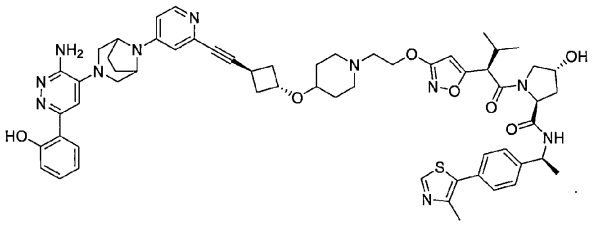
【表２－４９】

214		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（２－メトキシ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

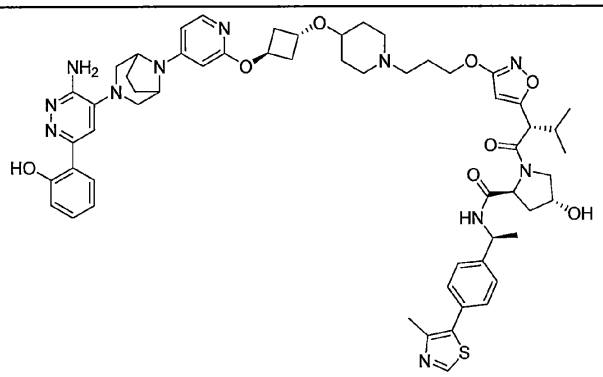
【表２－５０】

215		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（２－メトキシ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

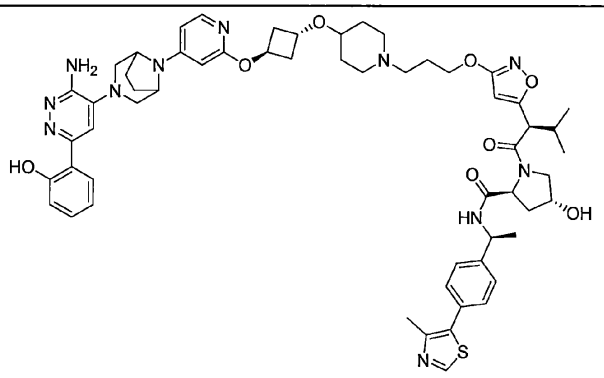
【表２－５１】

216		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）エチニル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－５２】

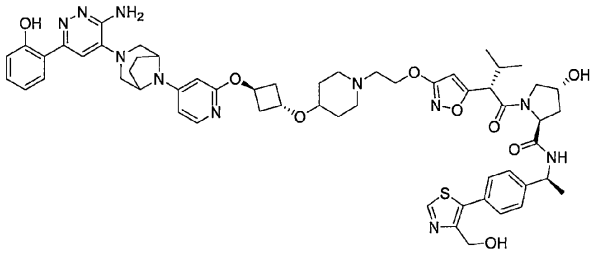
217		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（３－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－５３】

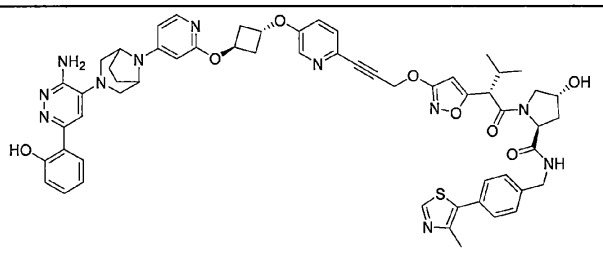
218		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10 20 30 40 50

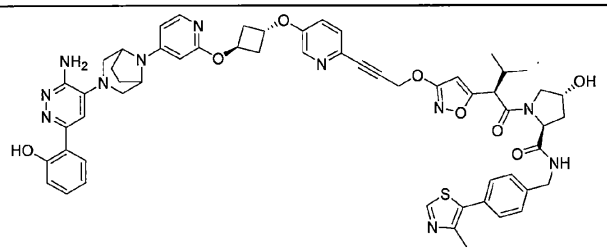
【表２－５４】

219		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（ヒドロキシメチル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－５５】

220		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－５６】

221		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

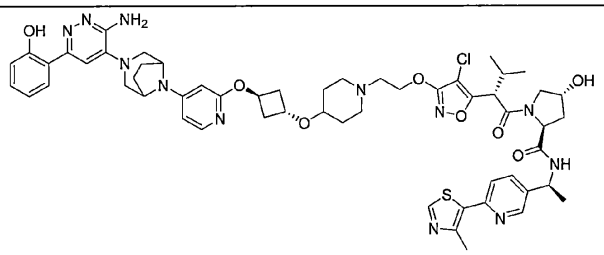
20

30

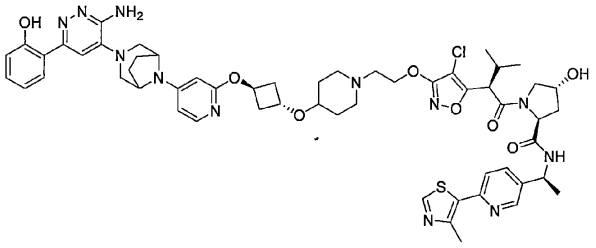
40

50

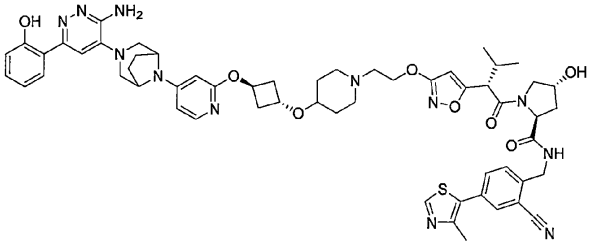
【表２－５７】

222		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－４－クロロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

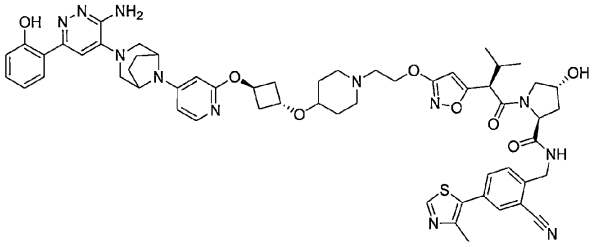
【表２－５８】

223		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－４－クロロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

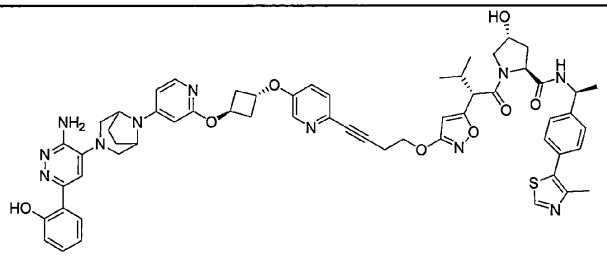
【表２－５９】

224		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（２－シアノ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－６０】

225		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（２－シアノ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－６１】

226		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（４－（５－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）ブタ－３－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

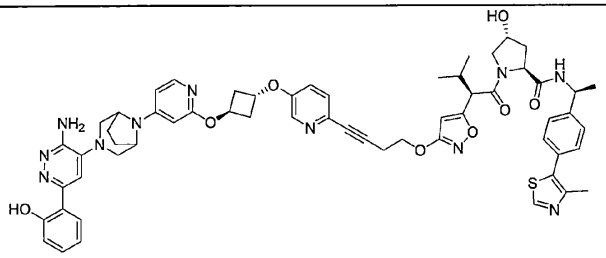
20

30

40

50

【表２－６２】

227		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（４－（５－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）ブタ－３－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

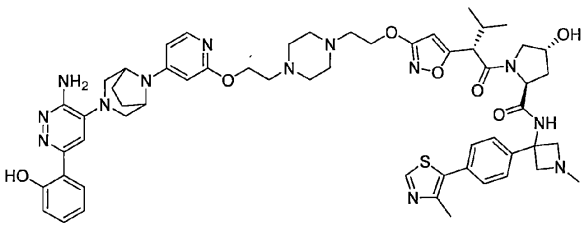
20

30

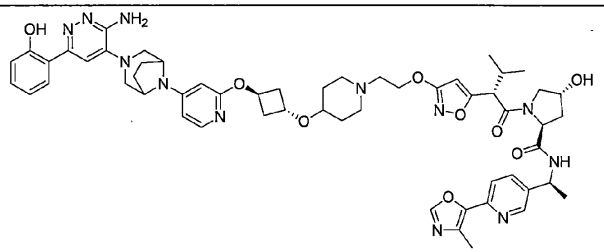
40

50

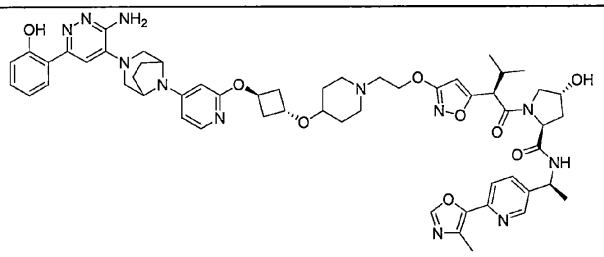
【表２－６３】

228		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（１－メチル－３－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）アゼチジン－３－イル）ピロリジン－２－カルボキサミド

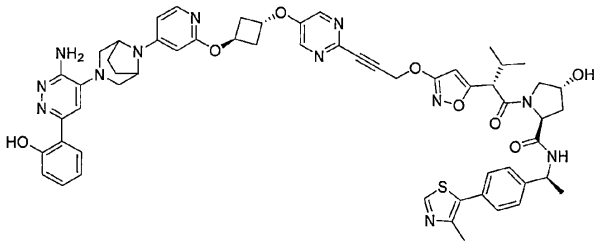
【表２－６４】

229		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－６５】

230		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－６６】

231		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

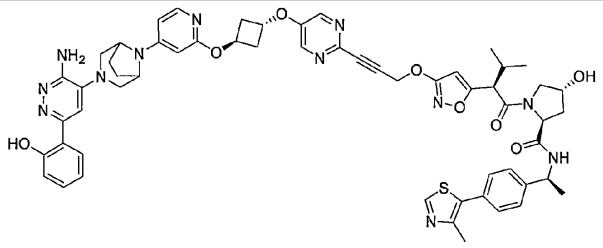
20

30

40

50

【表２－６７】

232		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

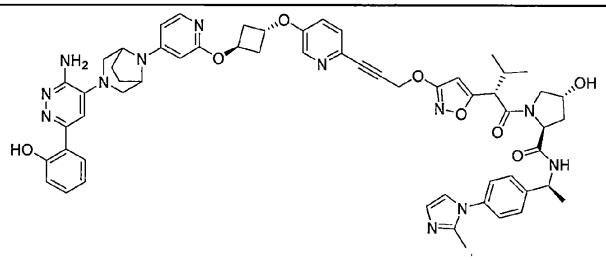
20

30

40

50

【表２－６８】

233		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

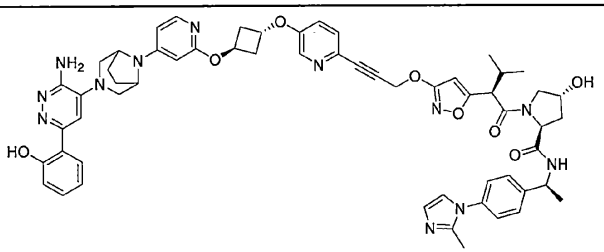
20

30

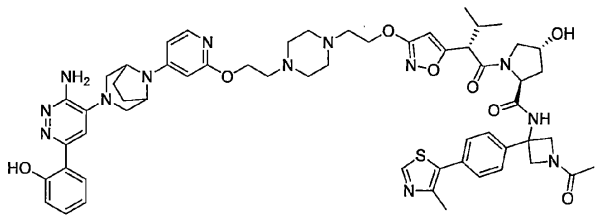
40

50

【表２－６９】

234		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－７０】

235		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（１－アセチル－３－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）アゼチジン－３－イル）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

10

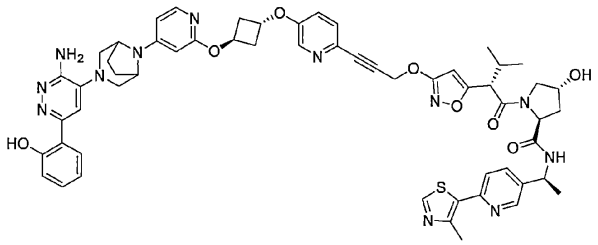
20

30

40

50

【表２－７１】

236		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

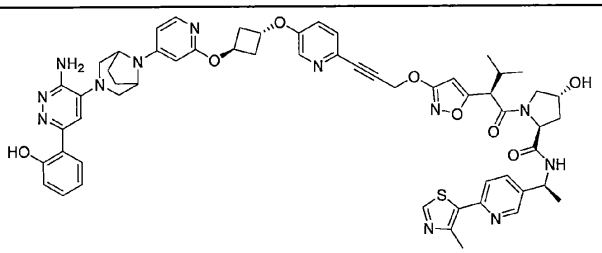
20

30

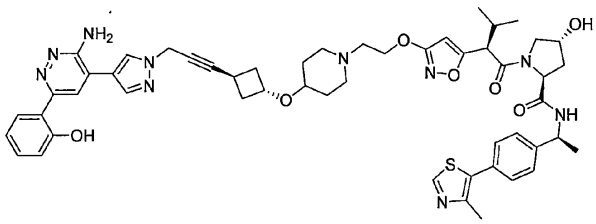
40

50

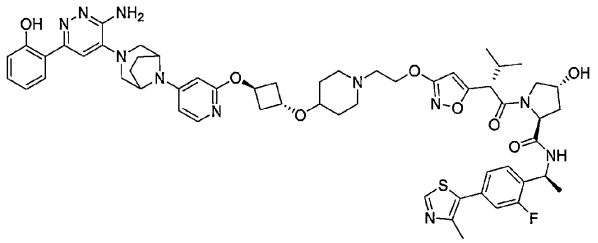
【表２－７２】

237		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

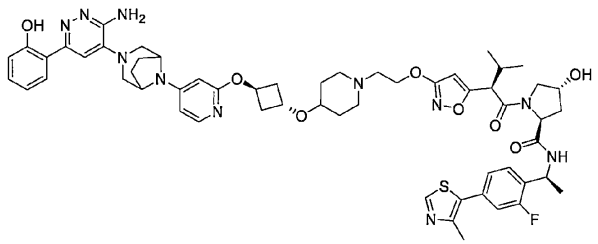
【表２－７３】

238		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

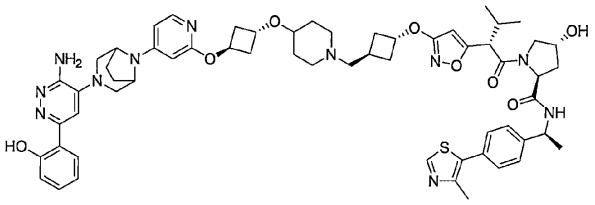
【表２－７４】

239		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－フルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－７５】

240		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－フルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－７６】

241		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

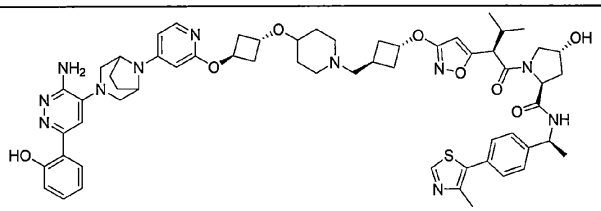
20

30

40

50

【表２－７７】

242		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

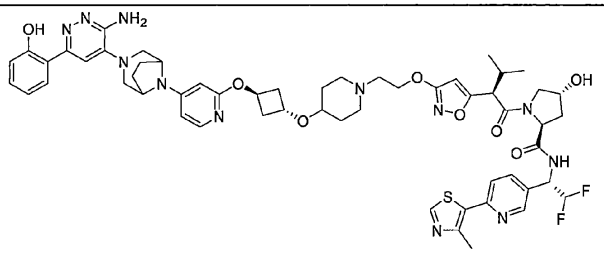
20

30

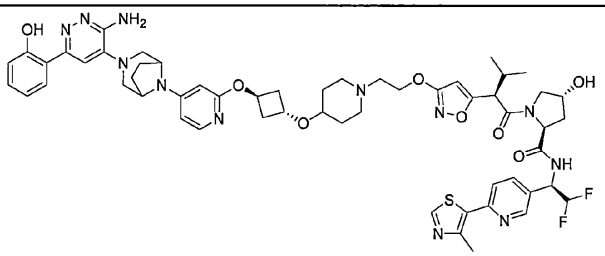
40

50

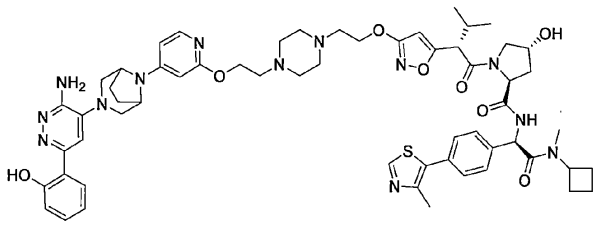
【表２－７８】

243		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－７９】

244		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－８０】

245		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（シクロブチル（メチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

10

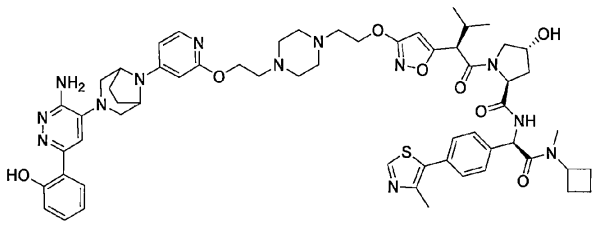
20

30

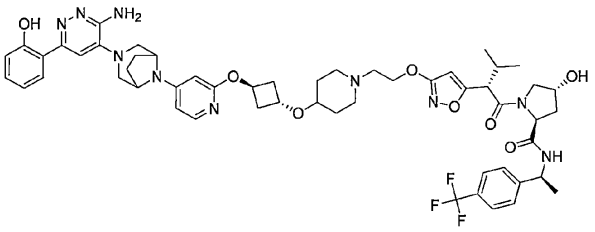
40

50

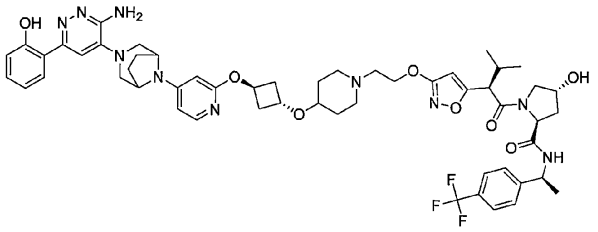
【表２－８１】

246		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（シクロブチル（メチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

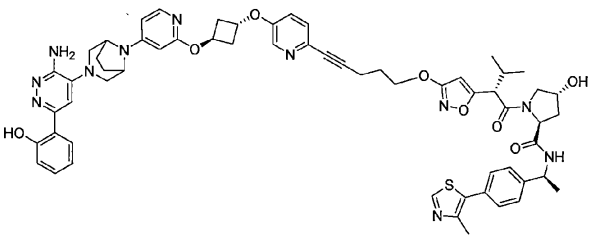
【表２－８２】

247		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

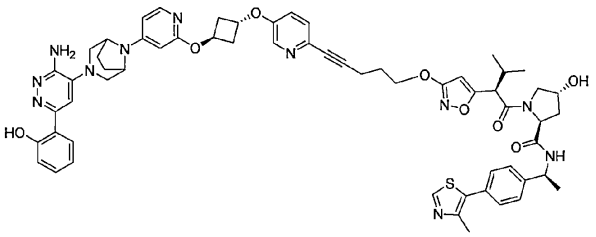
【表２－８３】

248		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－８４】

249		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（５－（５－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）ペント－４－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－８５】

250		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（５－（５－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）ペント－４－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

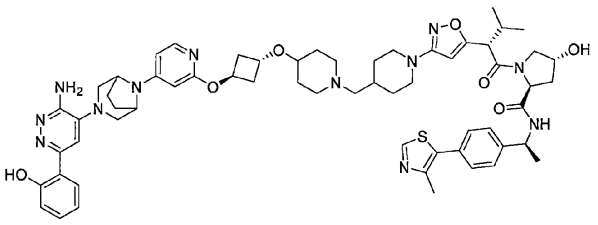
20

30

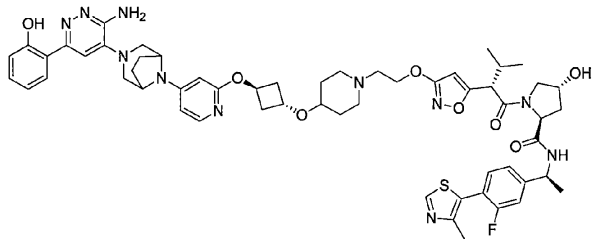
40

50

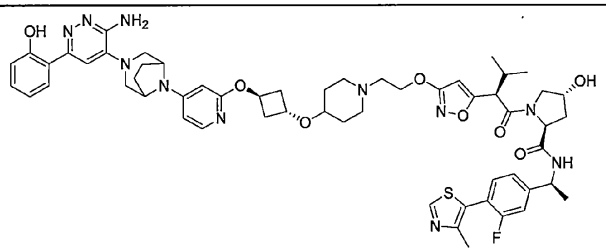
【表２－８６】

251		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

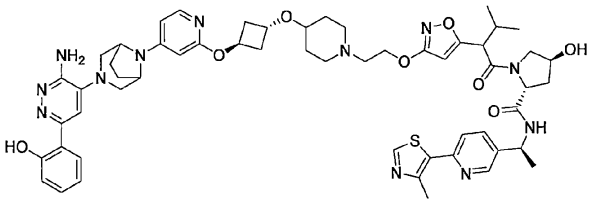
【表２－８７】

252		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（３－フルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

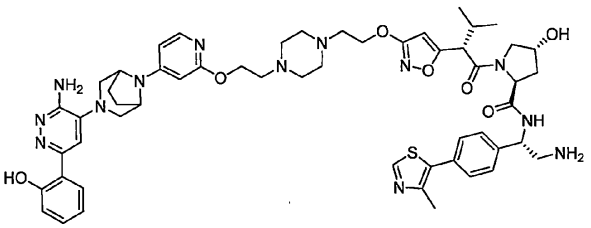
【表２－８８】

253		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（３－フルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

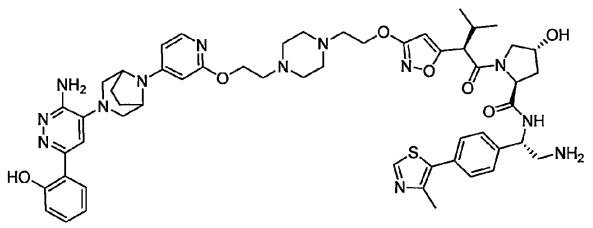
【表２－８９】

254		（２Ｒ，４Ｓ）－１－（２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

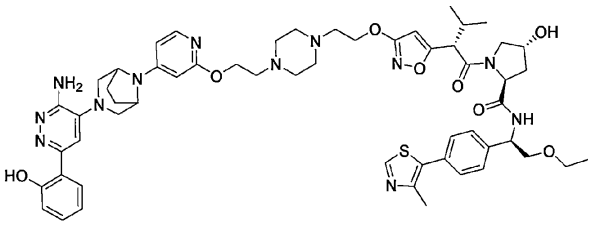
【表２－９０】

255		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－アミノ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

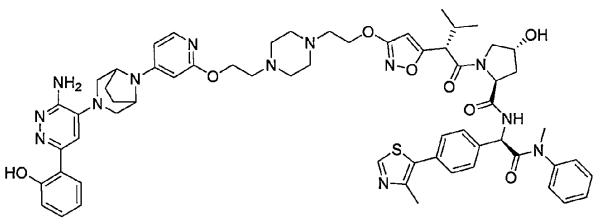
【表２－９１】

256		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－アミノ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－９２】

257		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－エトキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－９３】

258		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－（メチル（フェニル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－オキソエチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

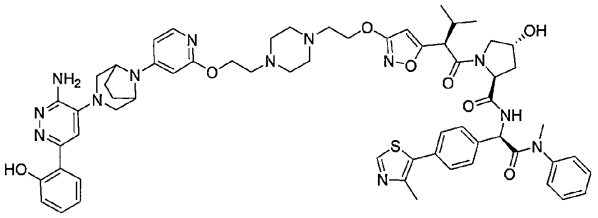
20

30

40

50

【表２－９４】

259		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－（メチル（フェニル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－オキソエチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

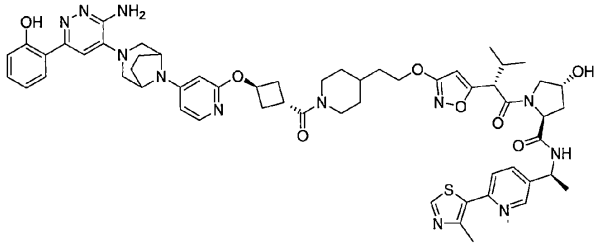
20

30

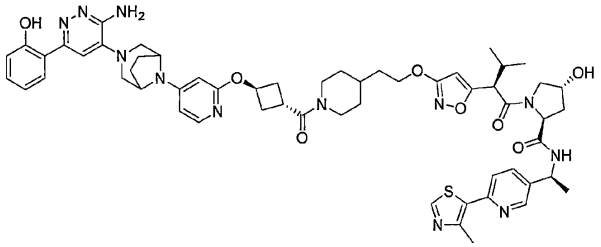
40

50

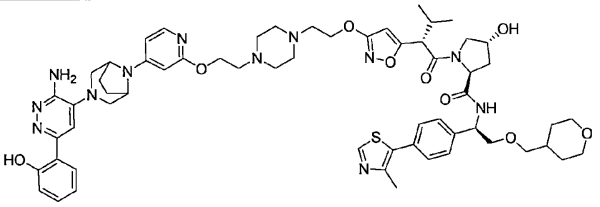
【表２－９５】

260		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

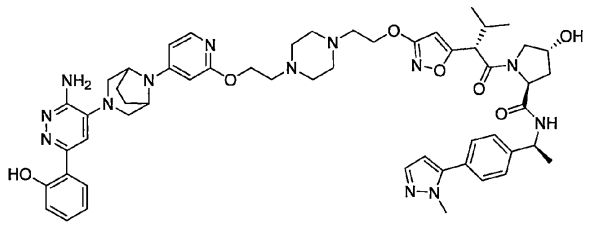
【表２－９６】

261		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

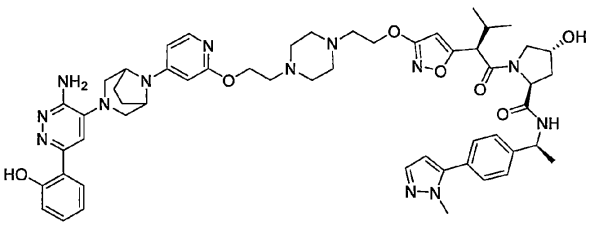
【表２－９７】

262		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

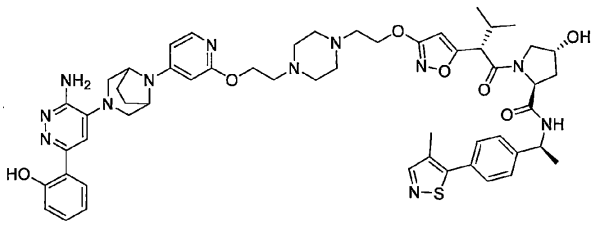
【表２－９８】

263		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

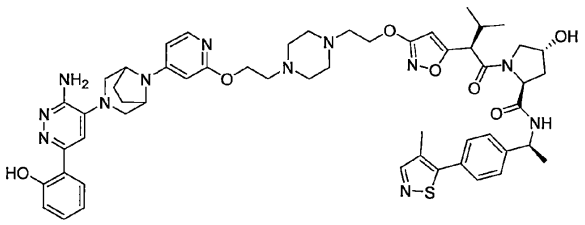
【表２－９９】

264		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

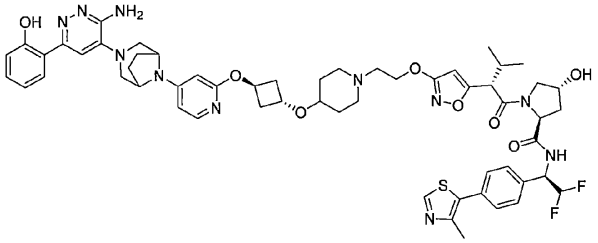
【表２－１００】

265		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルイソチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

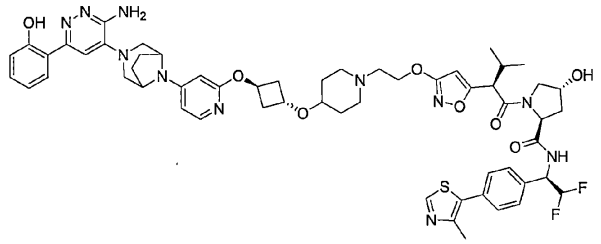
【表２－１０１】

266		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルイソチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

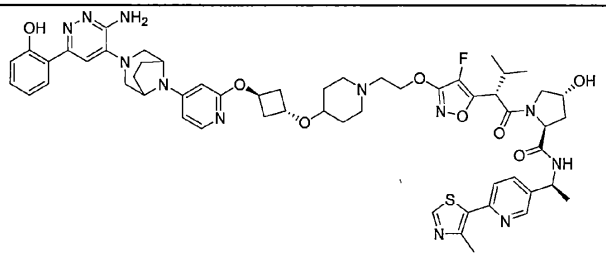
【表２－１０２】

267		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

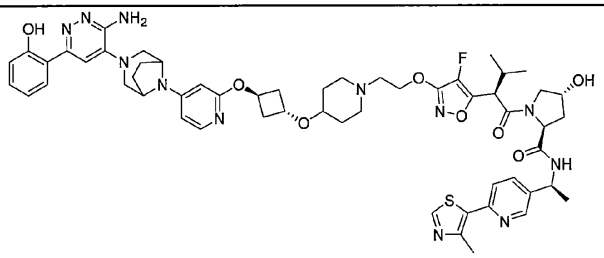
【表２－１０３】

268		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

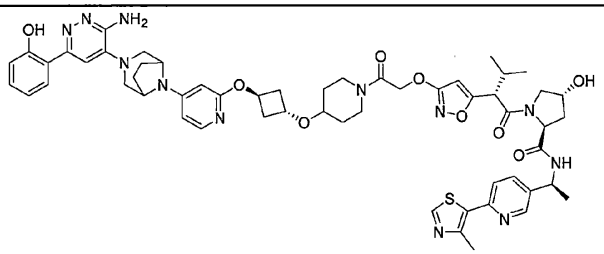
【表２－１０４】

269		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－４－フルオロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

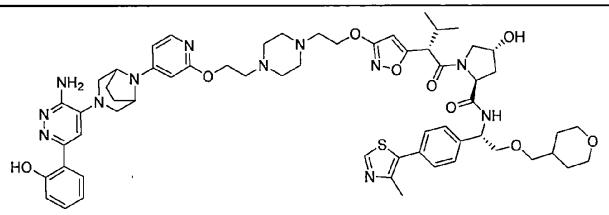
【表２－１０５】

270		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－４－フルオロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１０６】

271		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１０７】

272		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

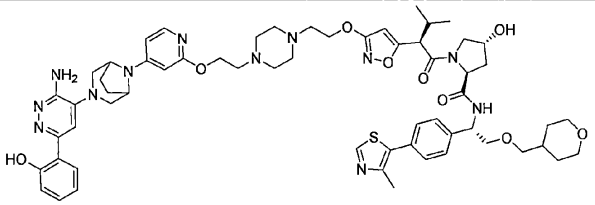
20

30

40

50

【表２－１０８】

273		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

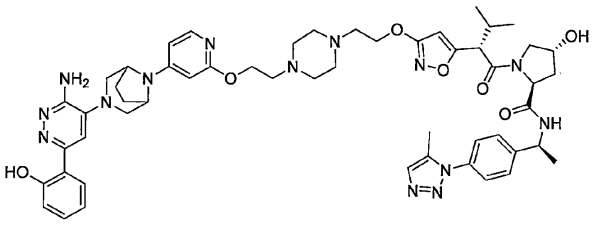
20

30

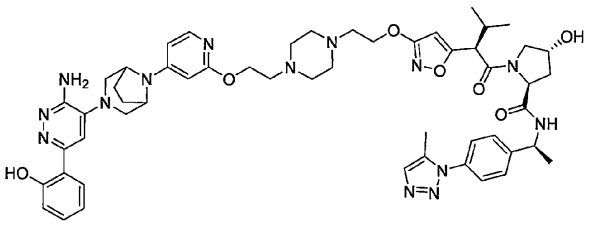
40

50

【表２－１０９】

274		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（５－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１１０】

275		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（５－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

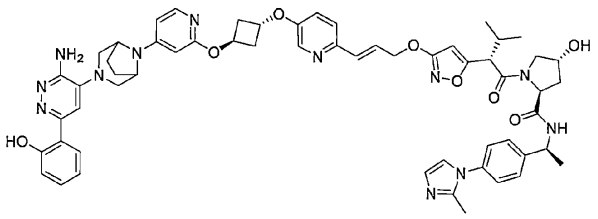
20

30

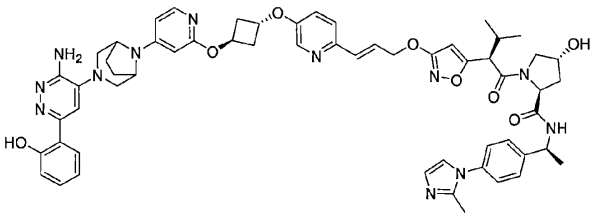
40

50

【表２－１１１】

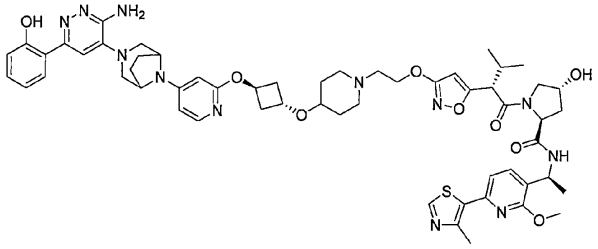
276		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（（Ｅ）－３－（５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）アリル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１１２】

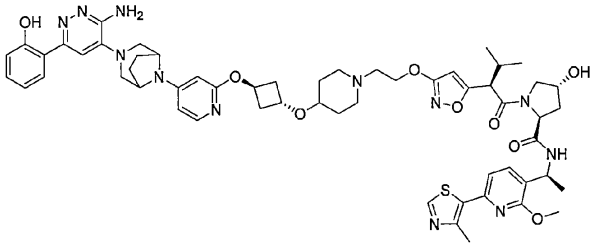
277		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（（Ｅ）－３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）アリル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10 20 30 40 50

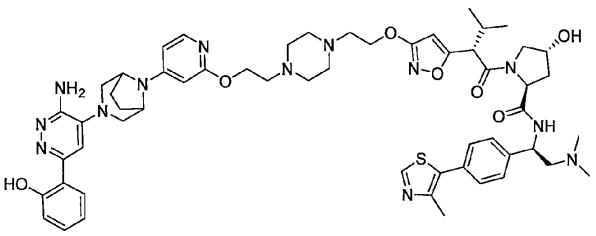
【表２－１１３】

278		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－メトキシ－６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

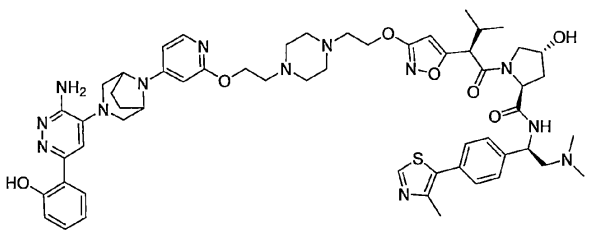
【表２－１１４】

279		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－メトキシ－６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１１５】

280		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１１６】

281		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

10

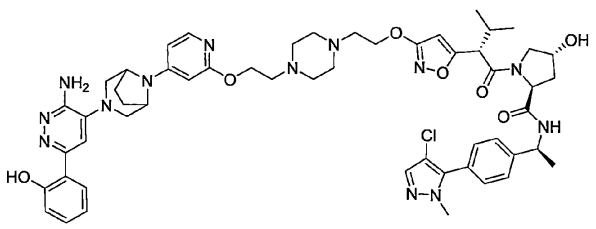
20

30

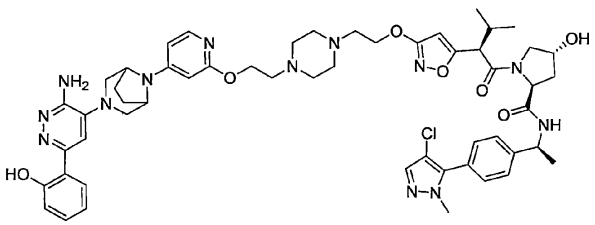
40

50

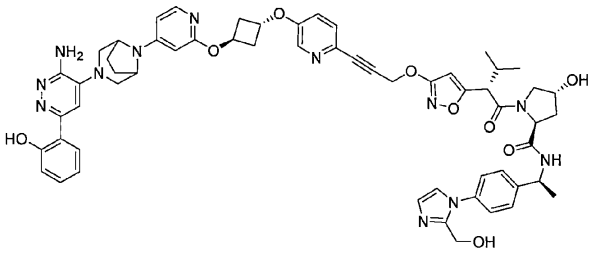
【表２－１１７】

282		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１１８】

283		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１１９】

284		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

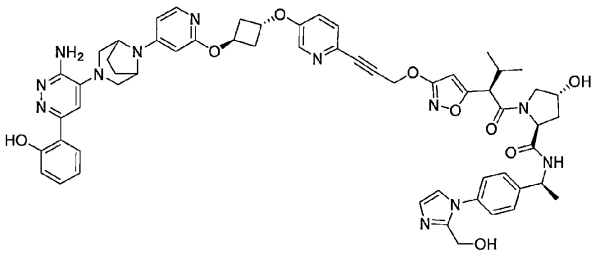
20

30

40

50

【表２－１２０】

285		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

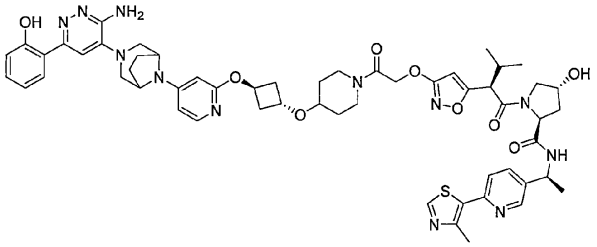
20

30

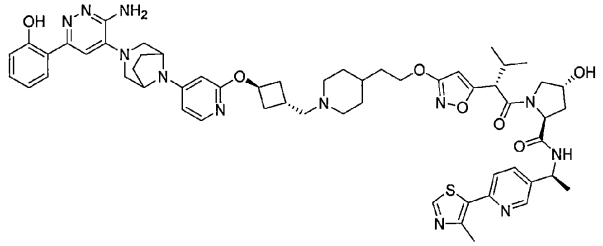
40

50

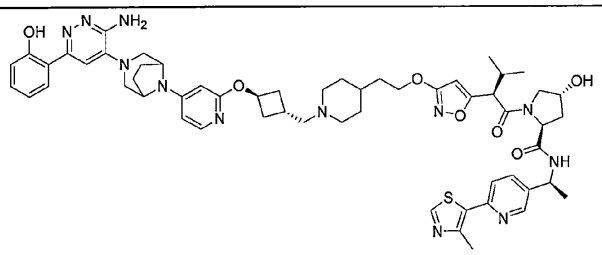
【表２－１２１】

286		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

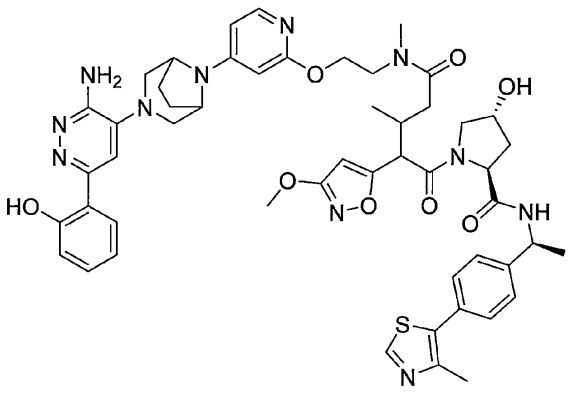
【表２－１２２】

287		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

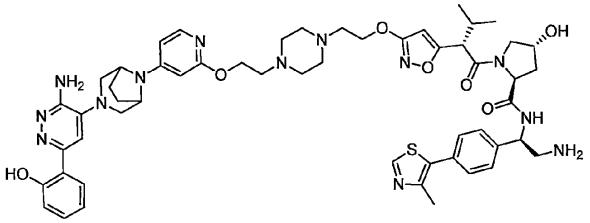
【表２－１２３】

288		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

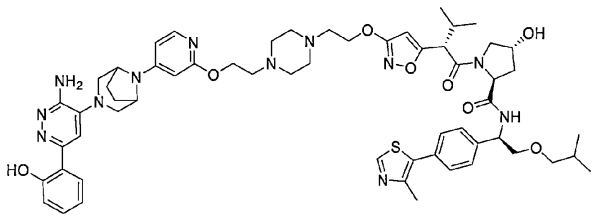
【表２－１２４】

289		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－（（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）（メチル）アミノ）－２－（３－メトキシイソキサゾール－５－イル）－３－メチル－５－オキソペンタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

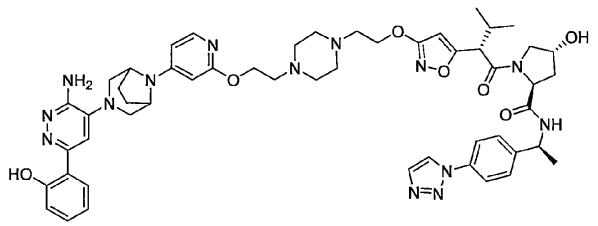
【表２－１２５】

290		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－アミノ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

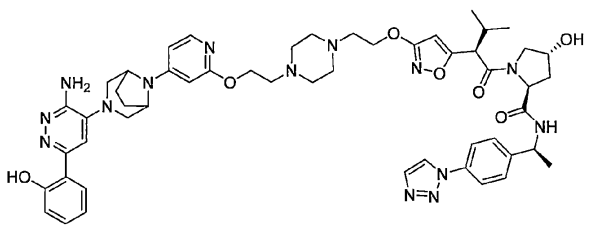
【表２－１２６】

291		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－イソブトキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

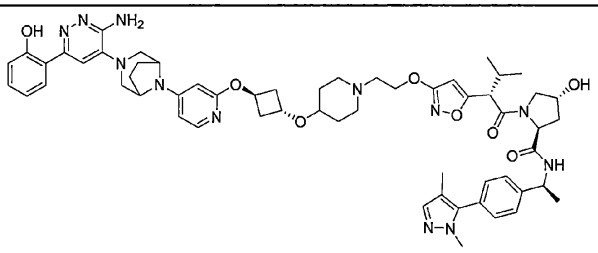
【表２－１２７】

292		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

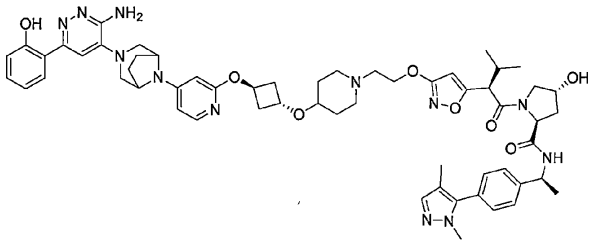
【表２－１２８】

293		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

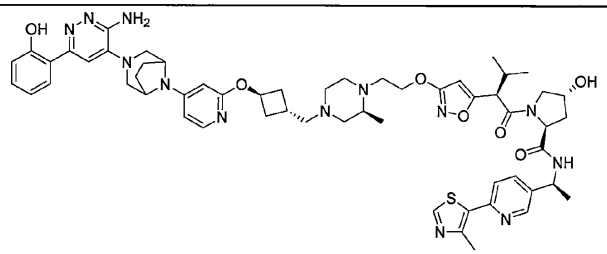
【表２－１２９】

294		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

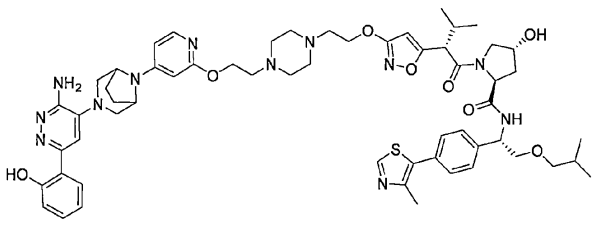
【表２－１３０】

295		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

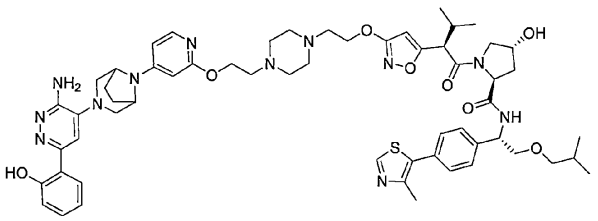
【表２－１３１】

296		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｓ）－４－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

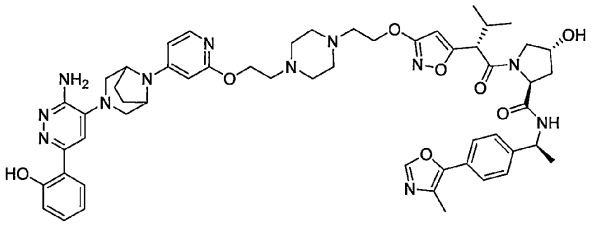
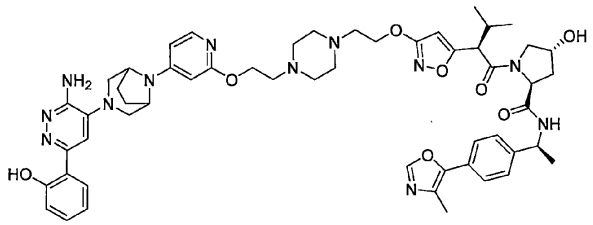
【表２－１３２】

297		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（４－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）アゼト－２－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－２－イソブトキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

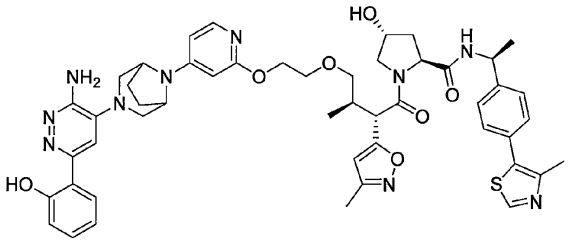
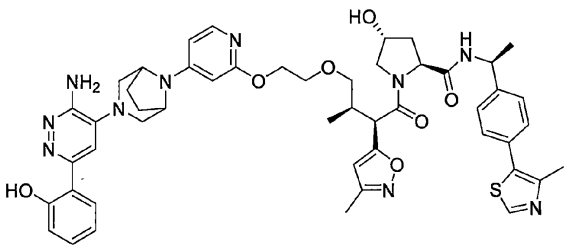
【表２－１３３】

298		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－２－イソブトキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

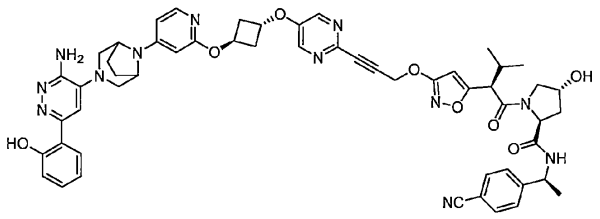
【表２－１３４】

299		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルオキサゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
300		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルオキサゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

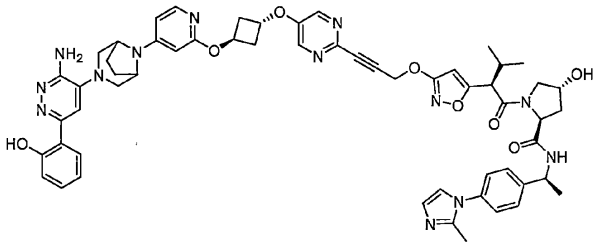
【表２－１３５】

301		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ，３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
302		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

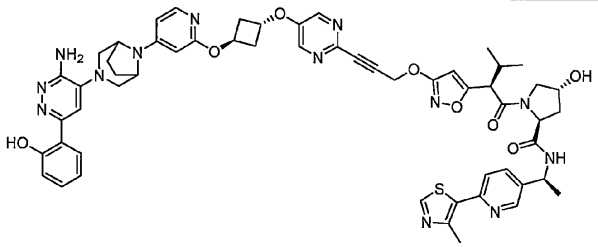
【表２－１３６】

303		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

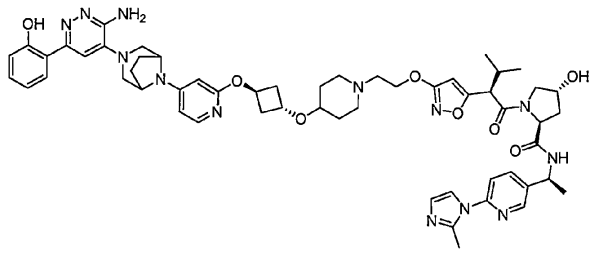
【表２－１３７】

304		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

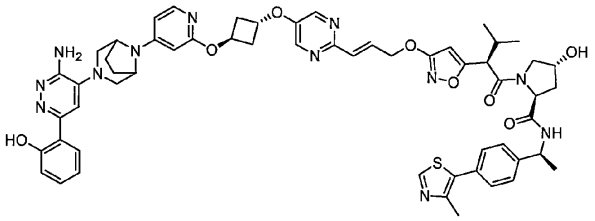
【表２－１３８】

305		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

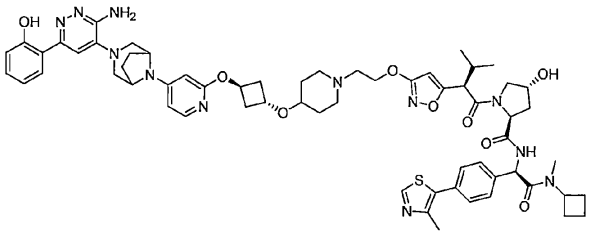
【表２－１３９】

306		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

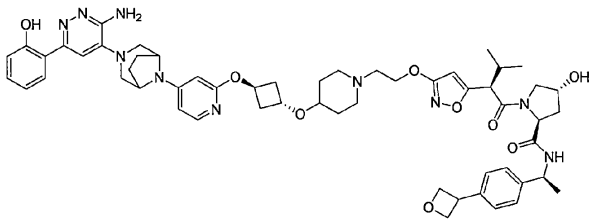
【表２－１４０】

307		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（（Ｅ）－３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）アリル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

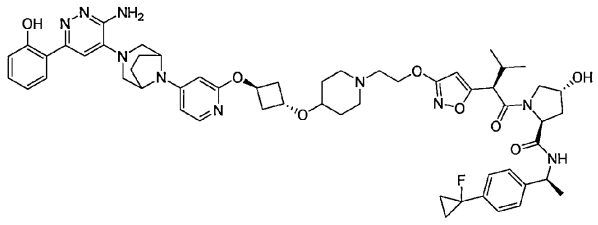
【表２－１４１】

308		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（シクロブチル（メチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

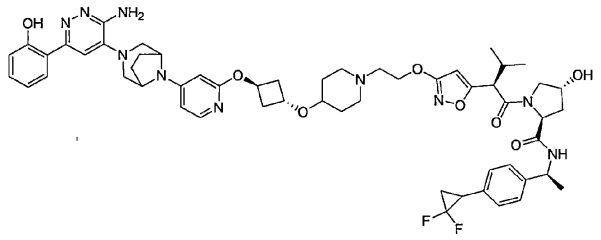
【表２－１４２】

309		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（オキセタン－３－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

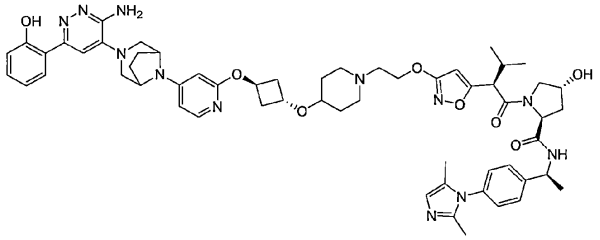
【表２－１４３】

310		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１－フルオロシクロプロピル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

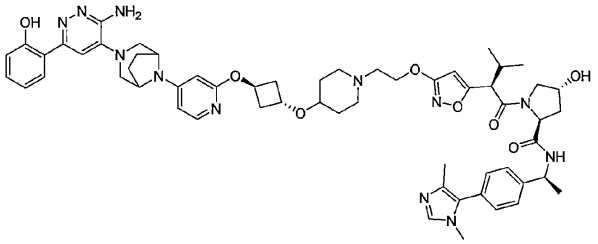
【表２－１４４】

311		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（１Ｓ）－１－（４－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

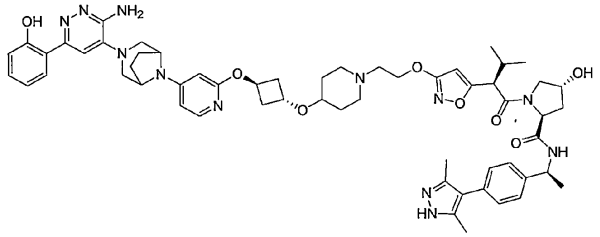
【表２－１４５】

312		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

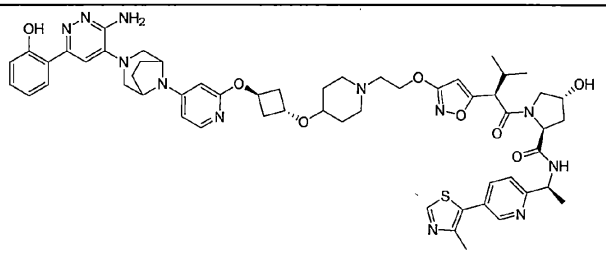
【表２－１４６】

313		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

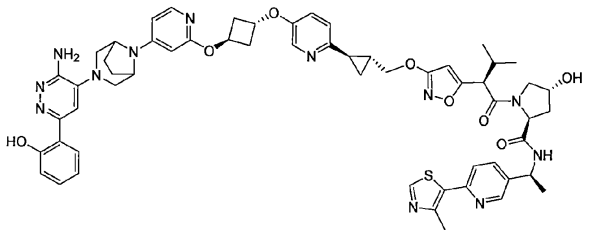
【表２－１４７】

314		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

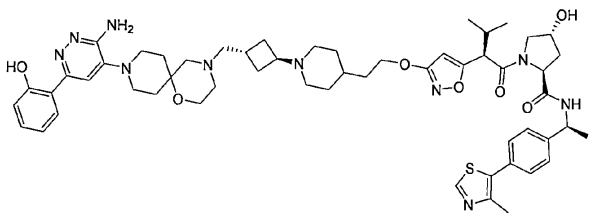
【表２－１４８】

315		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（５－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

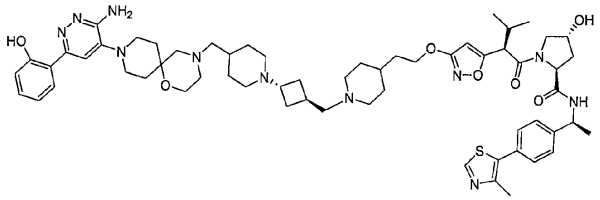
【表２－１４９】

316		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）シクロプロピル）メトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１５０】

317		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）メチル）シクロブチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１５１】

318		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（４－（（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

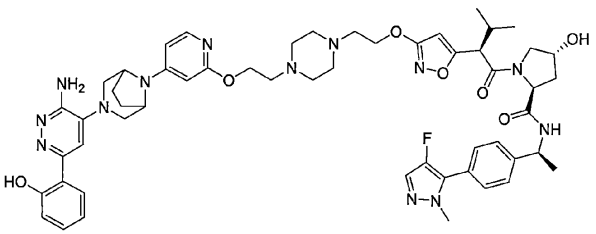
20

30

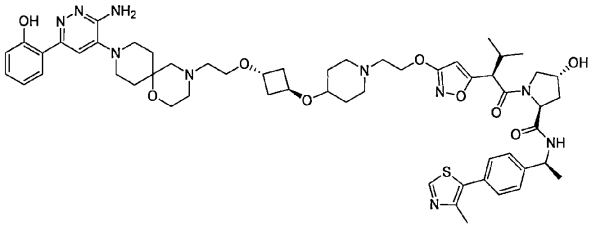
40

50

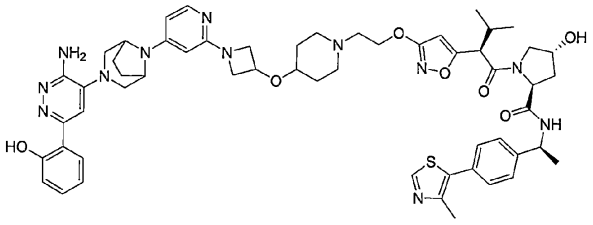
【表２－１５２】

319		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

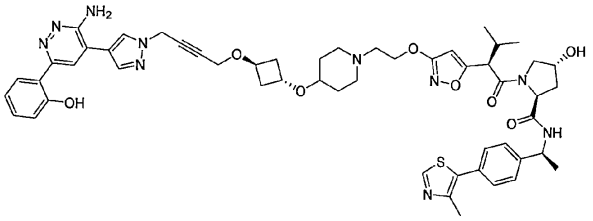
【表２－１５３】

320		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（２－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）エトキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

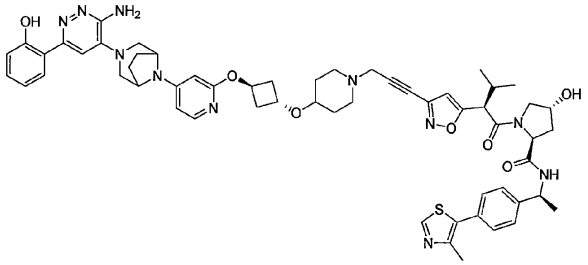
【表２－１５４】

321		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１５５】

322		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタ－２－イン－１－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１５６】

323		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）プロパ－１－イン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

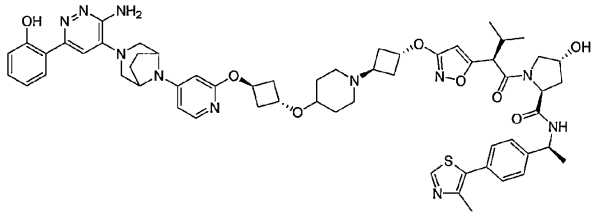
20

30

40

50

【表２－１５７】

324		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）シクロブトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

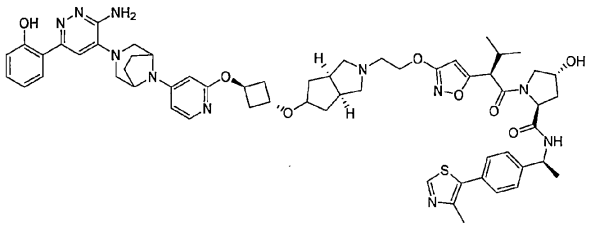
20

30

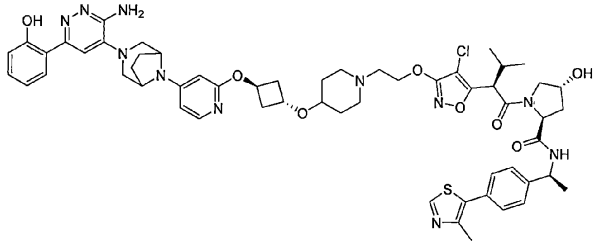
40

50

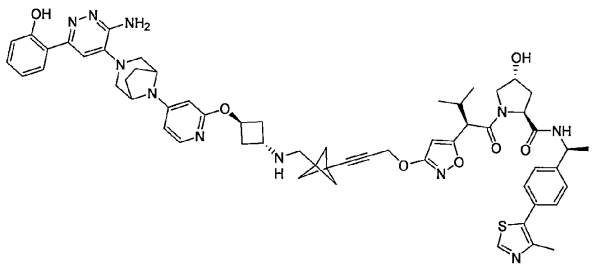
【表２－１５８】

325		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１５９】

326		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－４－クロロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１６０】

327		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（３－（（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）アミノ）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

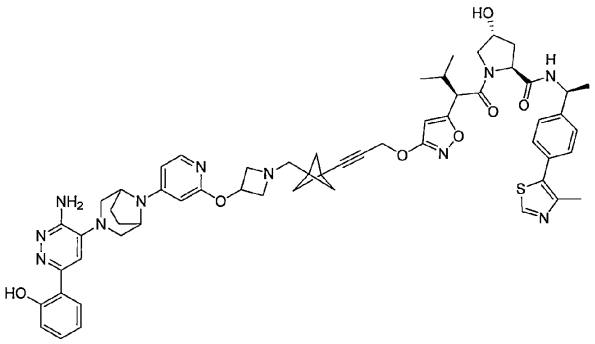
20

30

40

50

【表２－１６１】

328		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（３－（（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

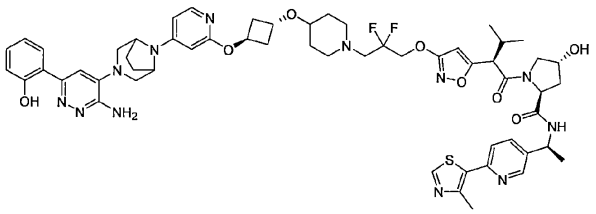
20

30

40

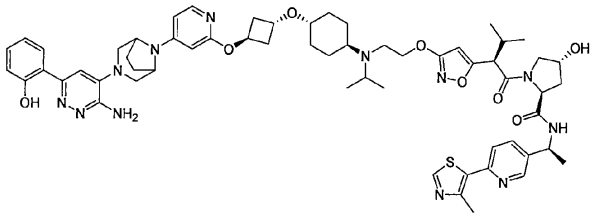
50

【表２－１６２】

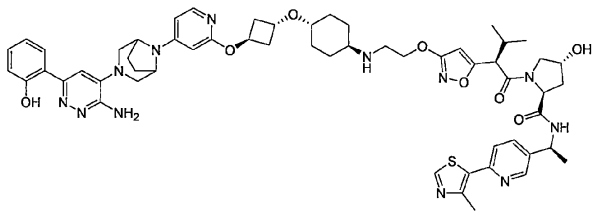
329		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10 20 30 40 50

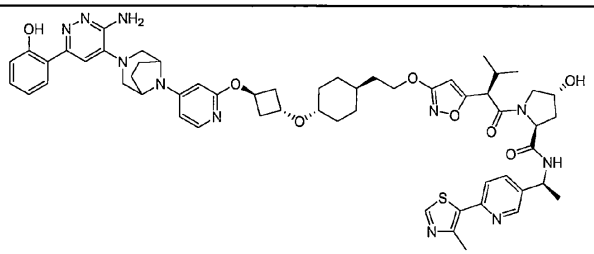
【表２－１６３】

330		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）シクロヘキシル）（イソプロピル）アミノ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

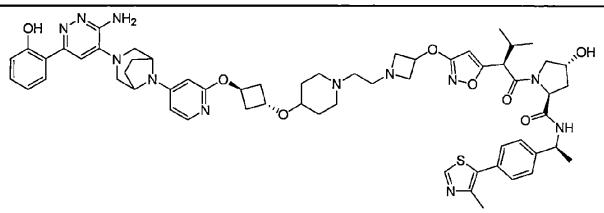
【表２－１６４】

331		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）シクロヘキシル）アミノ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１６５】

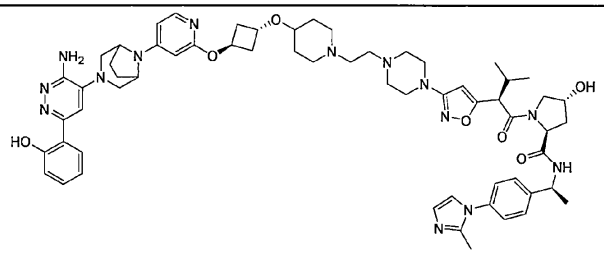
332		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）シクロヘキシル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１６６】

333		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（１－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）アゼチジン－３－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10 20 30 40 50

【表２－１６７】

334		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

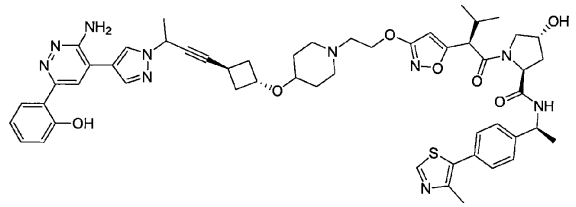
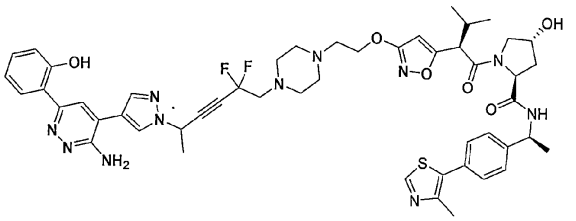
20

30

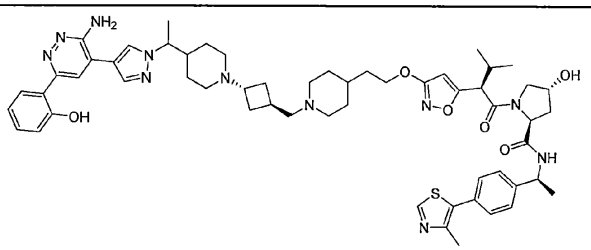
40

50

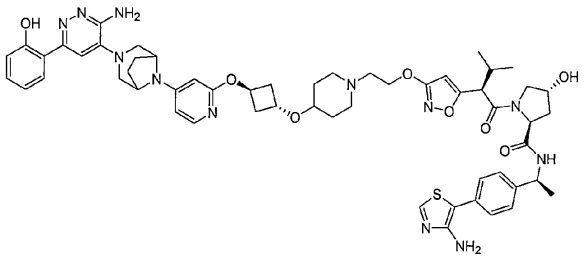
【表２－１６８】

335		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
336		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（５－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２，２－ジフルオロヘキサ－３－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

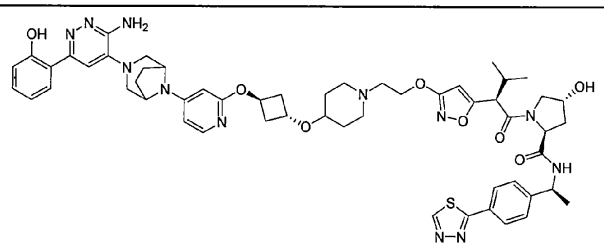
【表２－１６９】

337		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

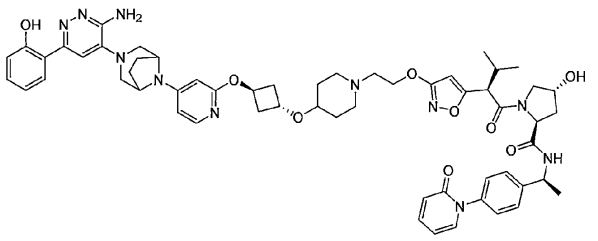
【表２－１７０】

338		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－アミノチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

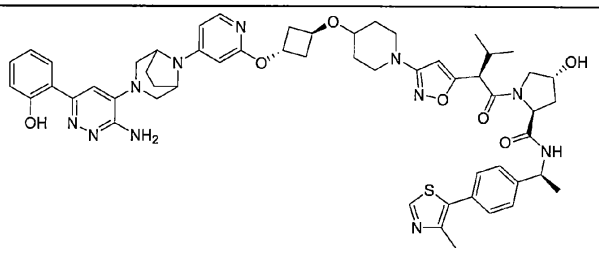
【表２－１７１】

339		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

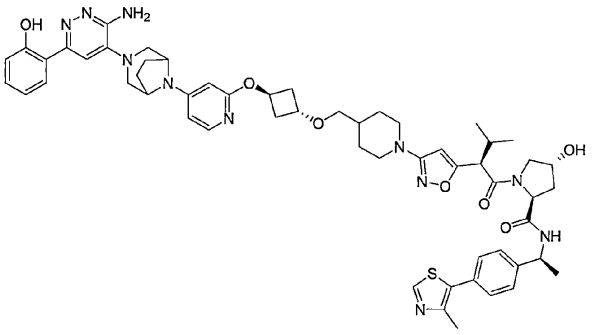
【表２－１７２】

340		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

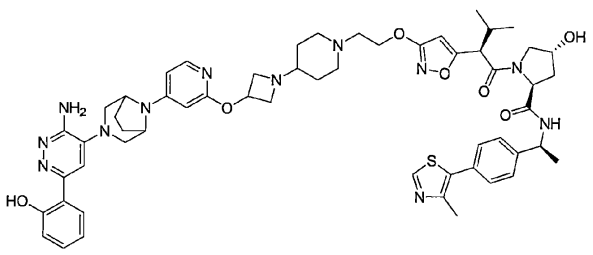
【表２－１７３】

341		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１７４】

342		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１７５】

343		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

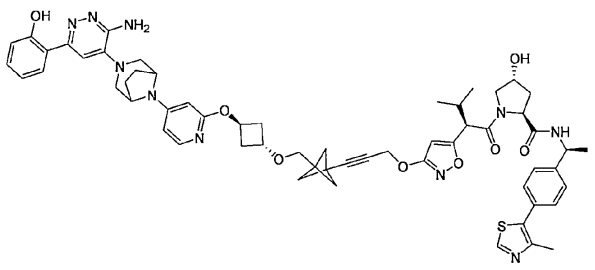
20

30

40

50

【表２－１７６】

344		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（３－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

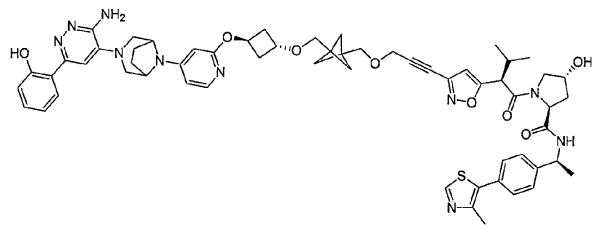
20

30

40

50

【表２－１７７】

345		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（（３－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）メトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

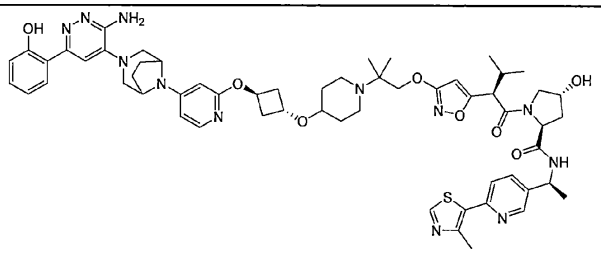
20

30

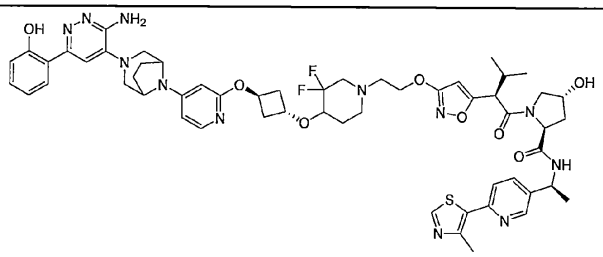
40

50

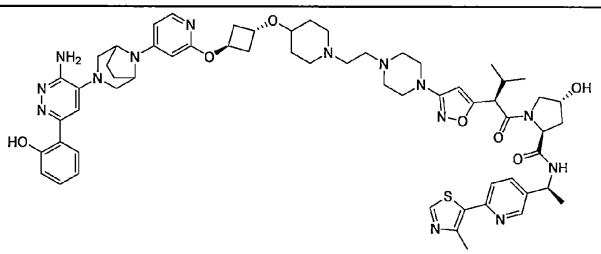
【表２－１７８】

346		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）－２－メチルプロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

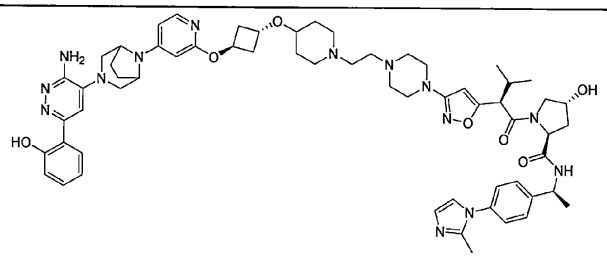
【表２－１７９】

347		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

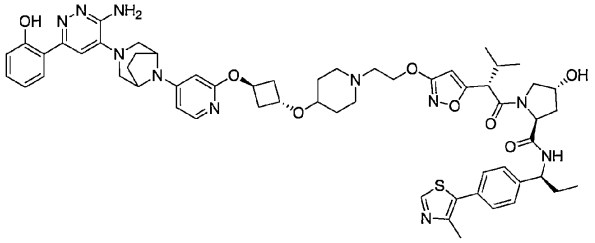
【表２－１８０】

348		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

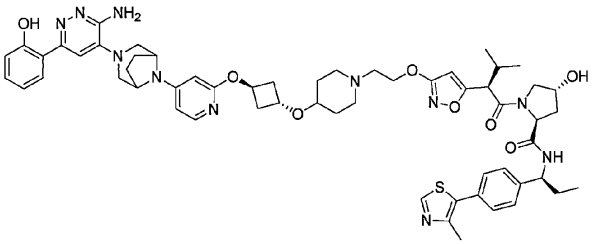
【表２－１８１】

349		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

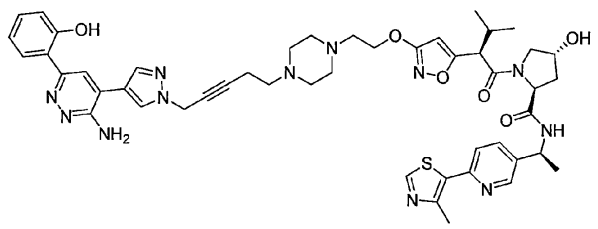
【表２－１８２】

350		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロピル）ピロリジン－２－カルボキサミド

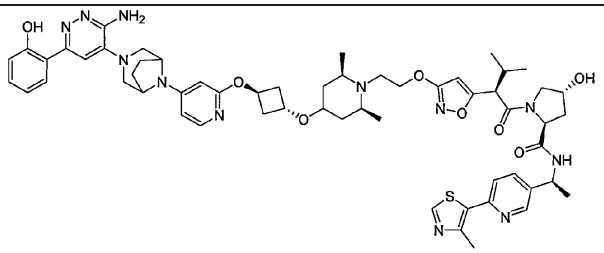
【表２－１８３】

351		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロピル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１８４】

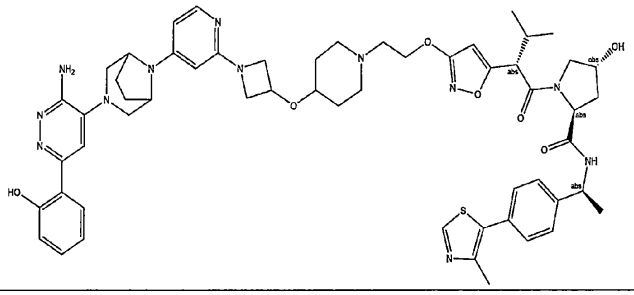
352		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（５－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ペント－３－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表２－１８５】

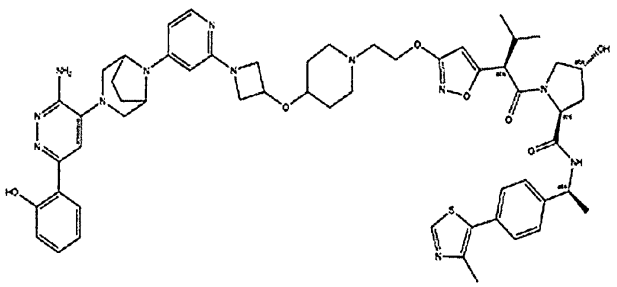
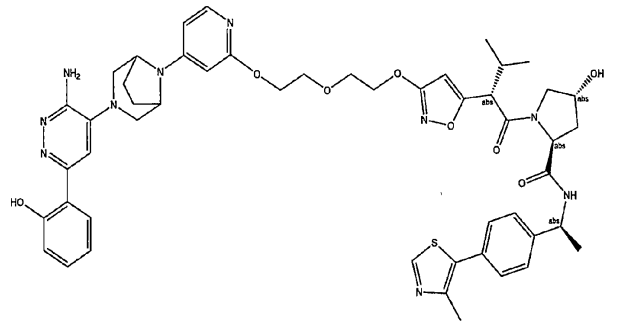
353		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｓ，６Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）－２，６－ジメチルピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表３－１】

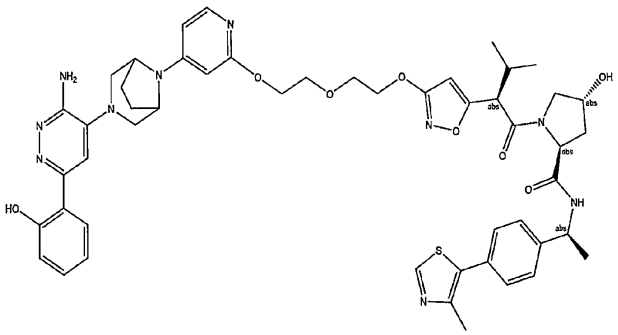
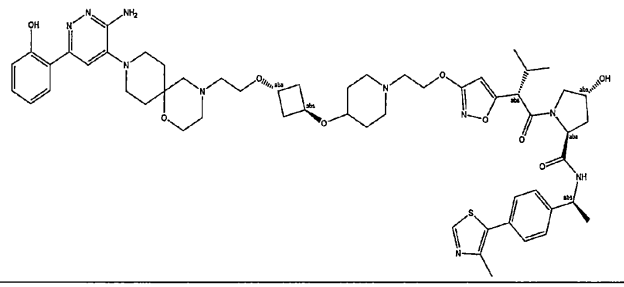
表１Ｃ。本開示の例示的な二官能性分解化合物

実施例番号	化合物の名称	化学構造
354	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

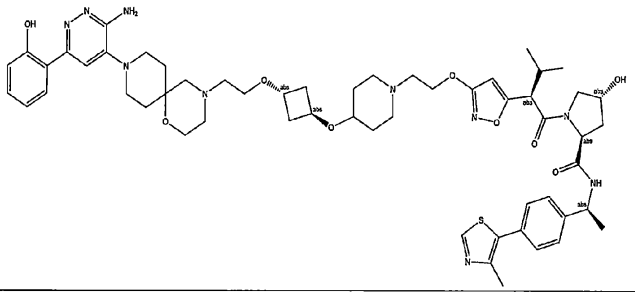
【表３－２】

355	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	
356	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

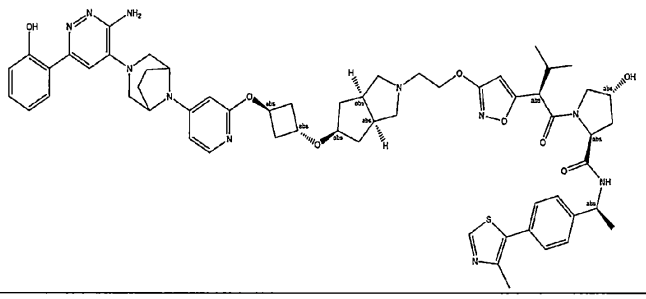
【表３－３】

357	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	
358	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（２－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）エトキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

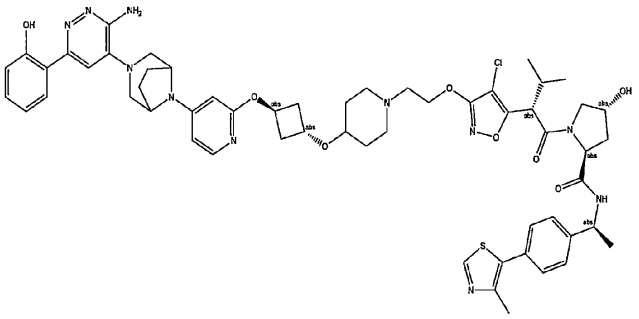
【表３－４】

3 5 9	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（２－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）エトキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

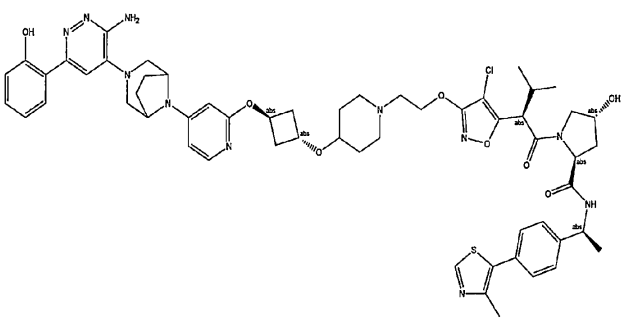
【表３－５】

360	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３ａＲ，５Ｒ，６ａＳ）－５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

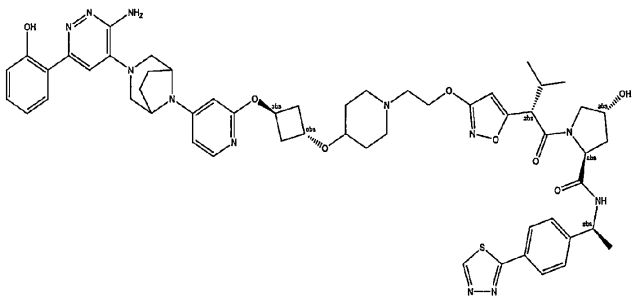
【表３－６】

361	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－４－クロロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

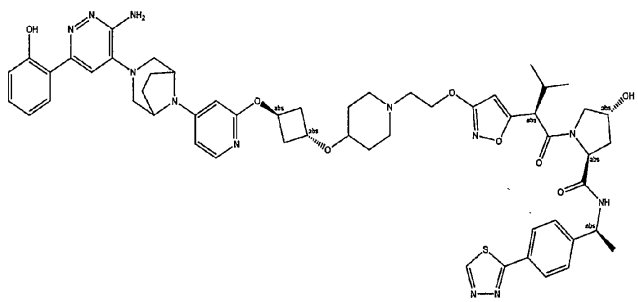
【表３－７】

362	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）－４－クロロイソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

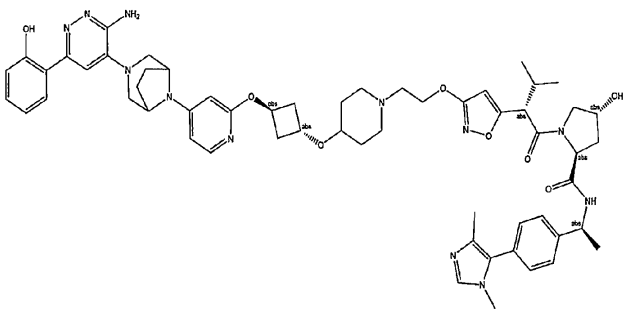
【表３－８】

363	（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

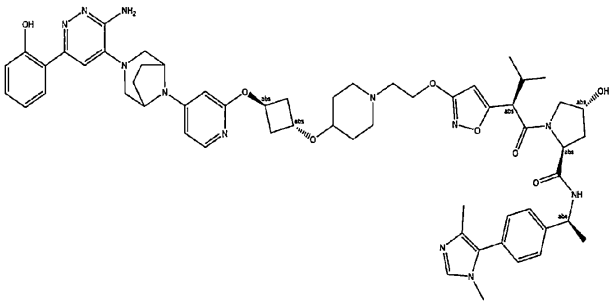
【表３－９】

364	（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

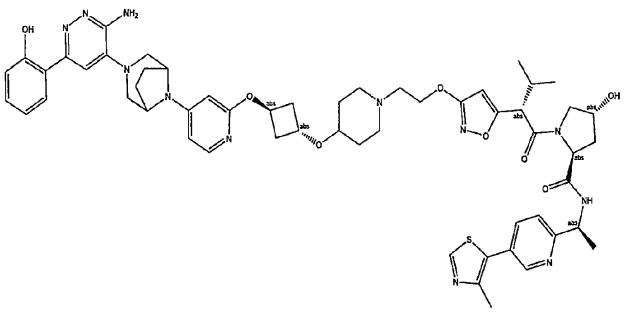
【表３－１０】

365	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

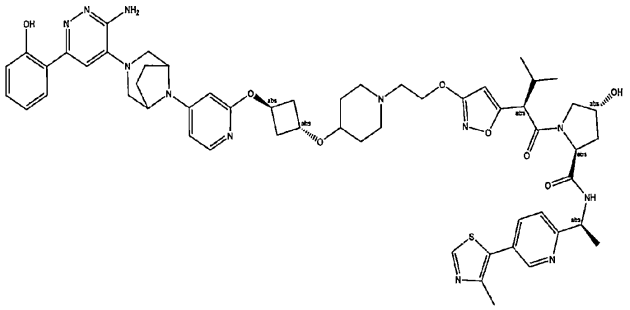
【表３－１１】

366	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

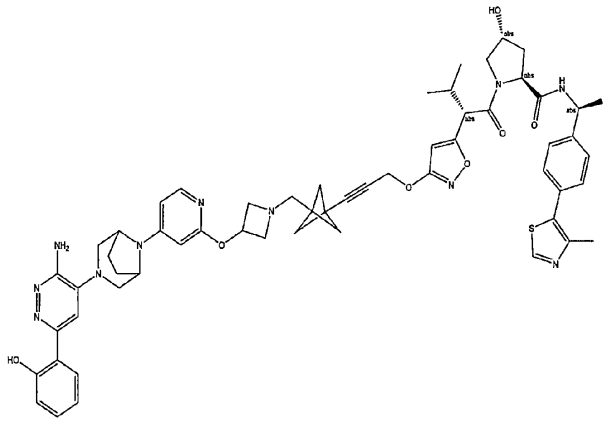
【表３－１２】

367	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（５－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

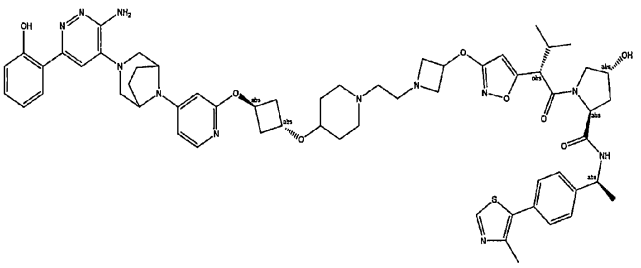
【表３－１３】

368	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（５－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

【表３－１４】

369	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（３－（３－（（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

【表３－１５】

370	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（１－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）アゼチジン－３－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

10

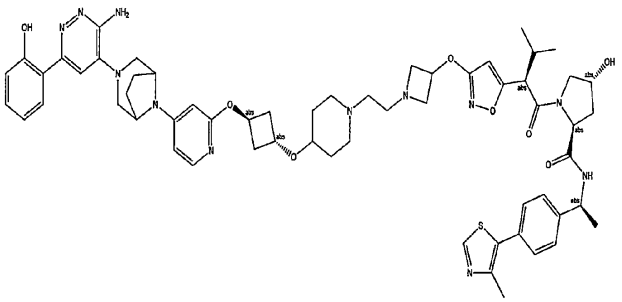
20

30

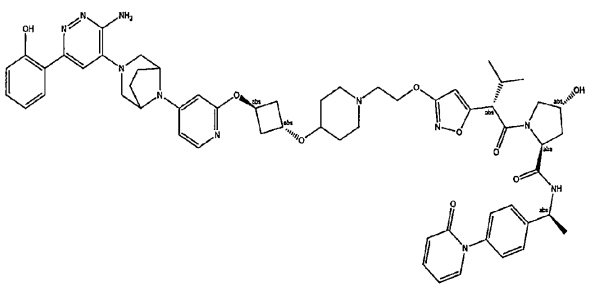
40

50

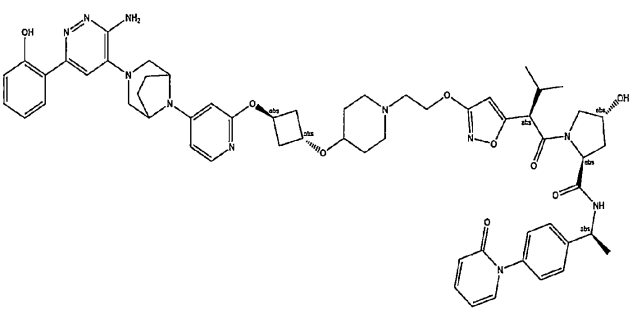
【表３－１６】

371	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（１－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）アゼチジン－３－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

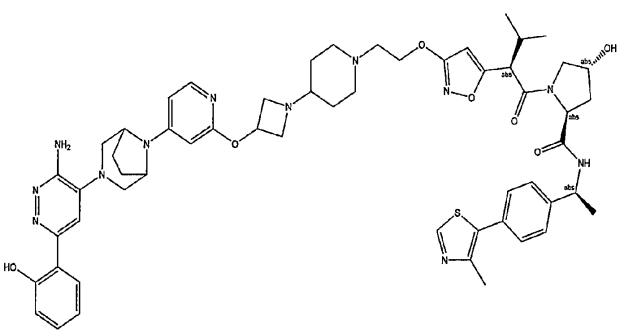
【表３－１７】

372	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

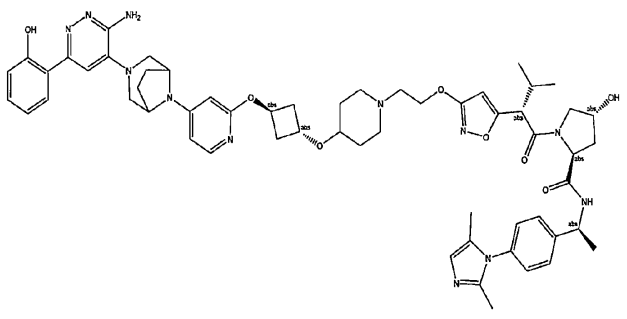
【表３－１８】

373	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

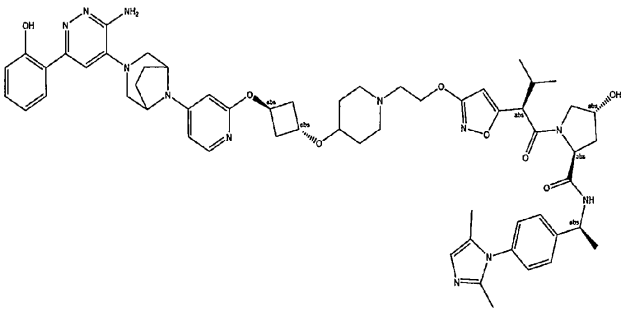
【表３－１９】

374	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

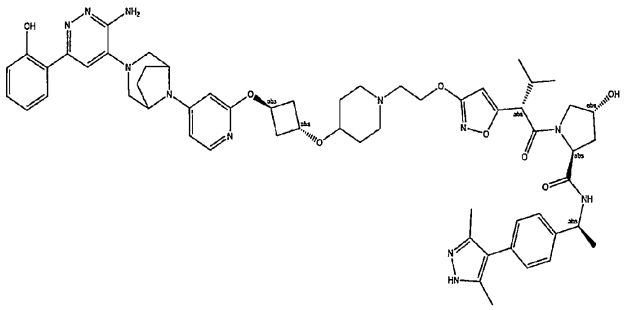
【表３－２０】

375	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

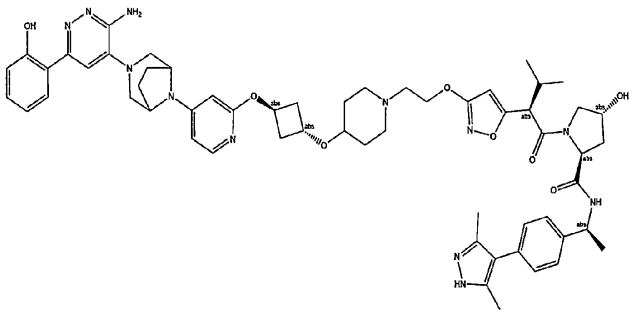
【表３－２１】

376	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

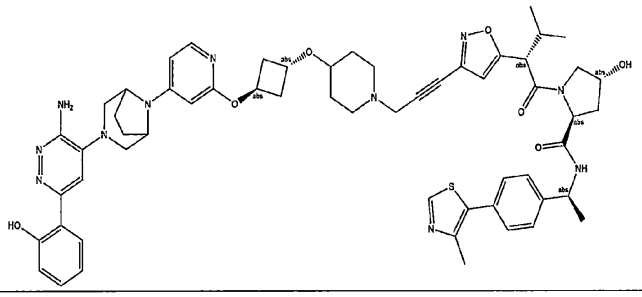
【表３－２２】

377	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

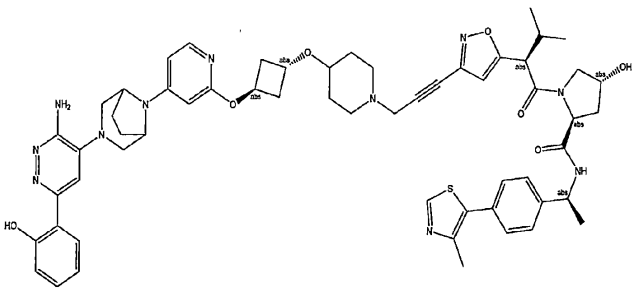
【表３－２３】

378	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

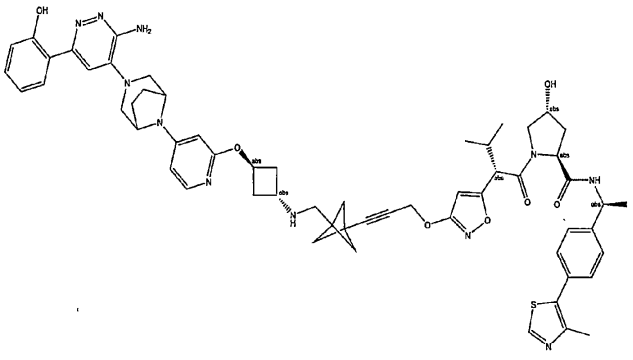
【表３－２４】

379	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（３－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）プロパ－１－イン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

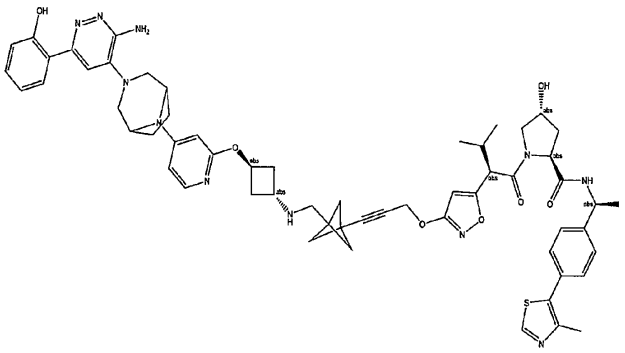
【表３－２５】

380	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）プロパ－１－イン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

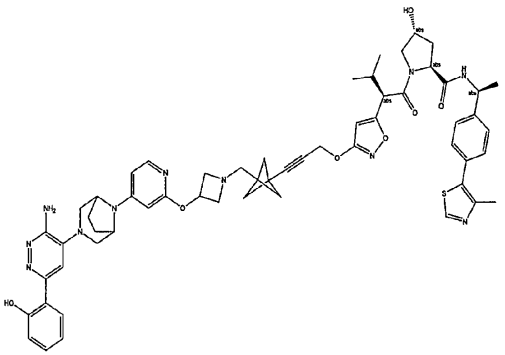
【表３－２６】

381	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（３－（３－（（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）アミノ）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

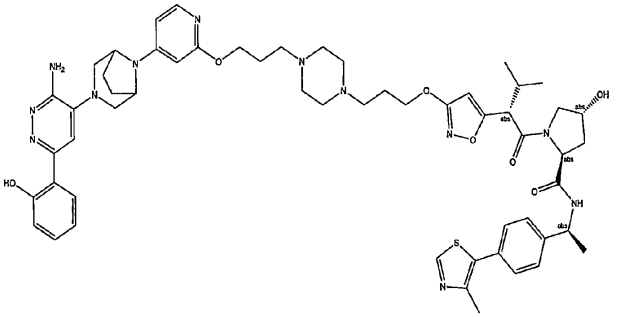
【表３－２７】

382	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（３－（（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）アミノ）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

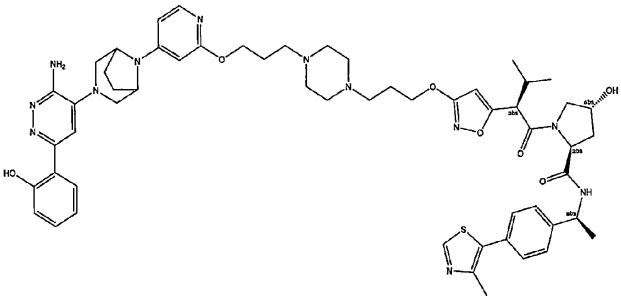
【表３－２８】

383	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（３－（（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）メチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

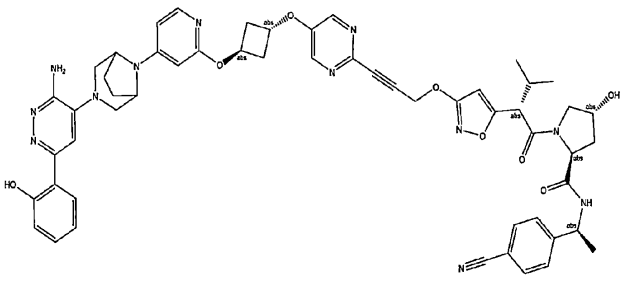
【表３－２９】

384	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（３－（４－（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

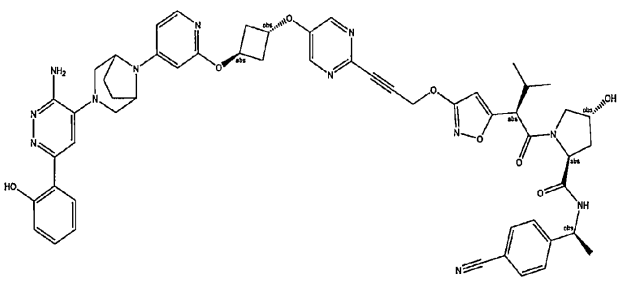
【表３－３０】

385	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（４－（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

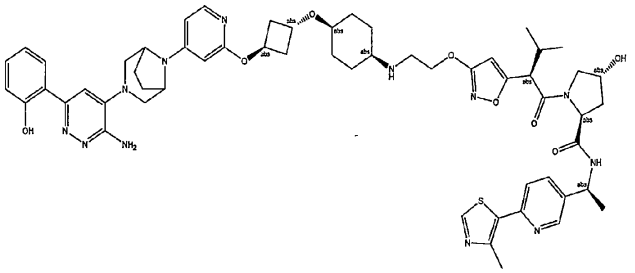
【表３－３１】

386	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

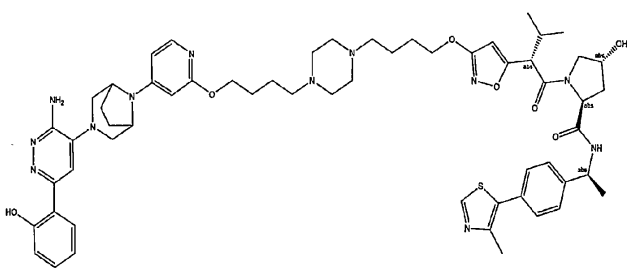
【表３－３２】

387	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

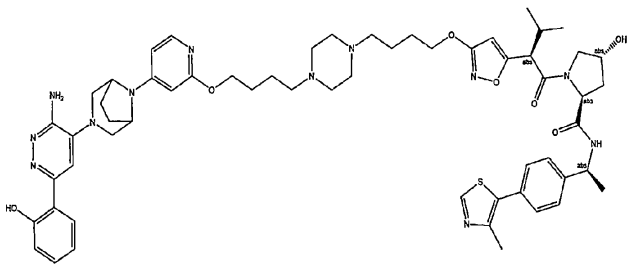
【表３－３３】

388	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（（１Ｓ，４Ｓ）－４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）シクロヘキシル）アミノ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

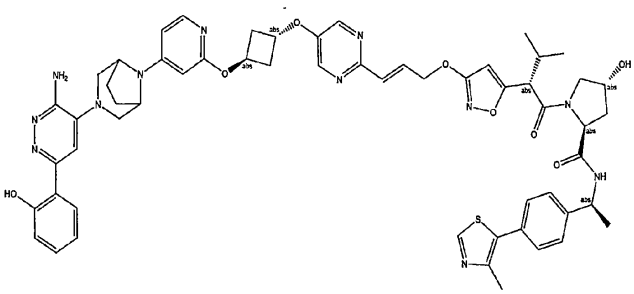
【表３－３４】

389	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（４－（４－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）ブチル）ピペラジン－１－イル）ブトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

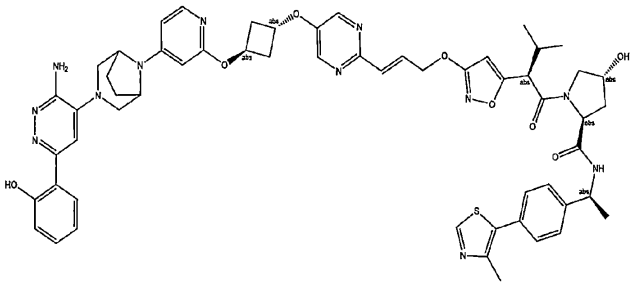
【表３－３５】

390	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（４－（４－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）ブチル）ピペラジン－１－イル）ブトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

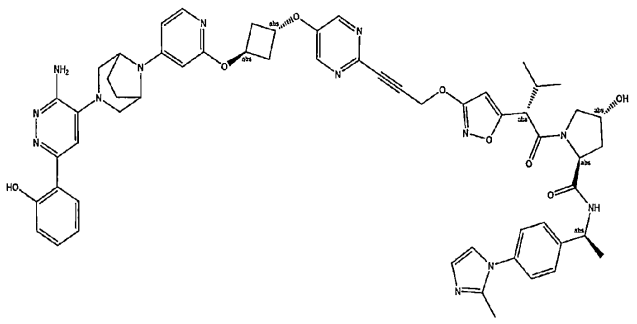
【表３－３６】

391	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（（Ｅ）－３－（５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）アリル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

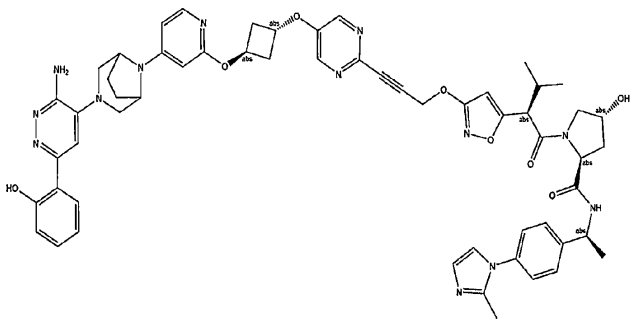
【表３－３７】

392	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（（Ｅ）－３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）アリル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

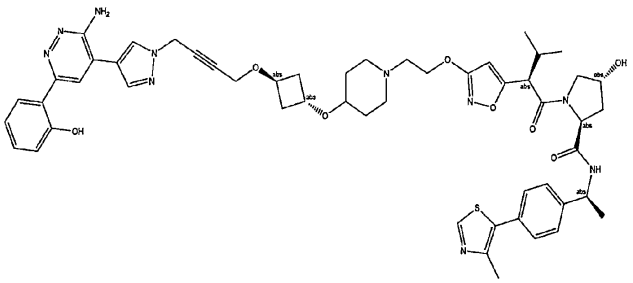
【表３－３８】

393	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

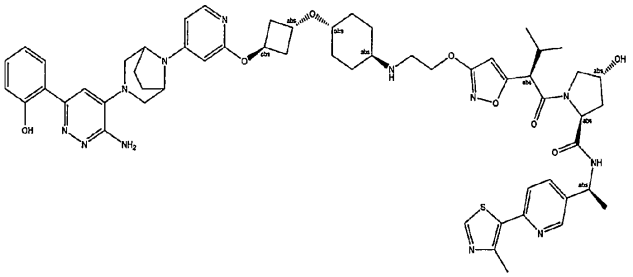
【表３－３９】

3 9 4	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

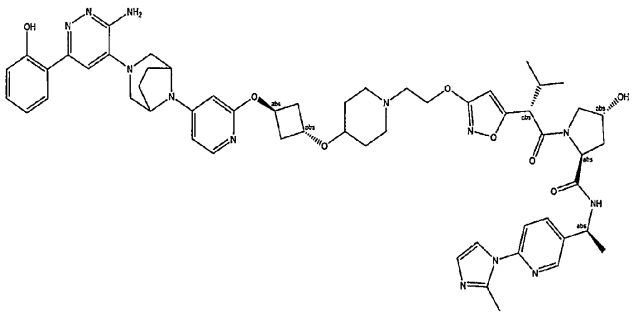
【表３－４０】

3995	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブター２－イン－１－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

【表３－４１】

396	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）シクロヘキシル）アミノ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

【表３－４２】

397	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

10

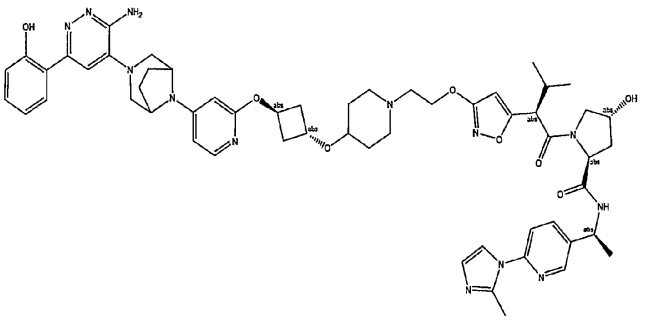
20

30

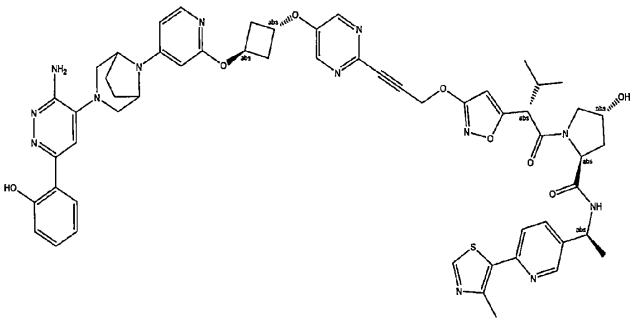
40

50

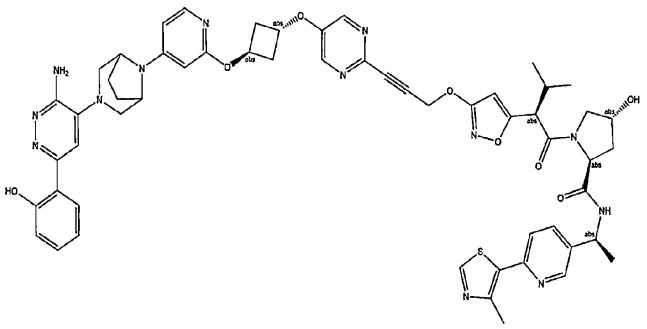
【表３－４３】

398	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

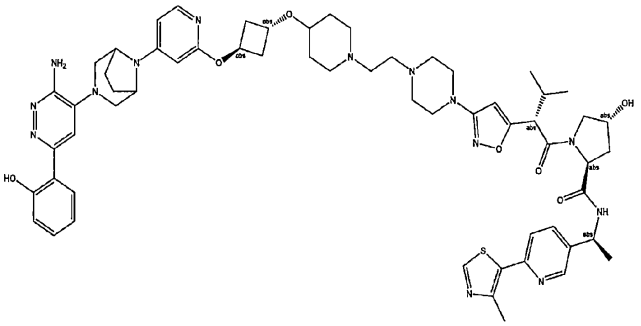
【表３－４４】

399	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

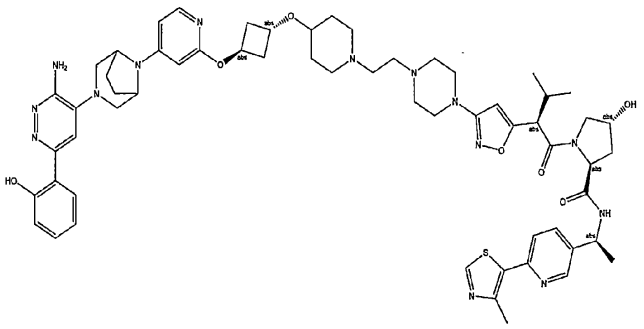
【表３－４５】

400	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

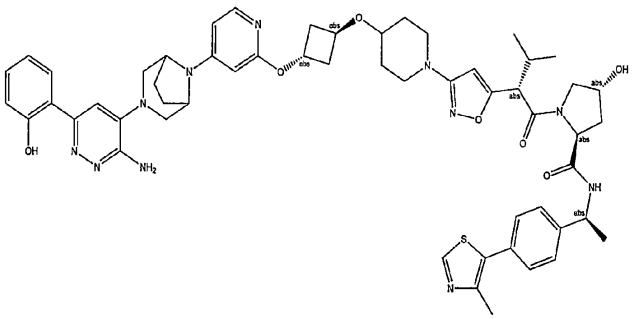
【表３－４６】

401	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

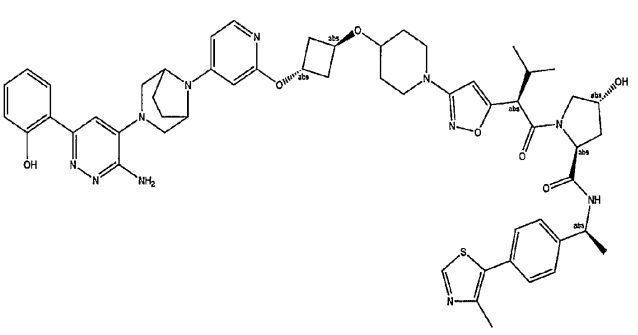
【表３－４７】

402	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

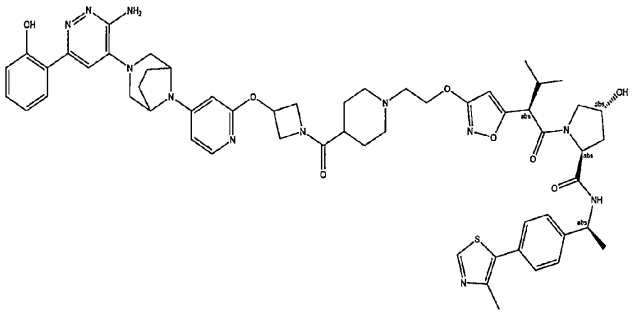
【表３－４８】

403	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

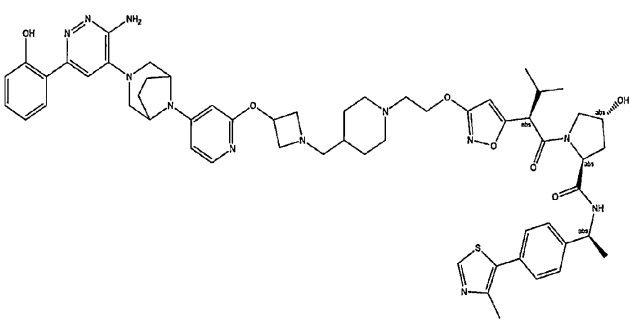
【表３－４９】

404	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

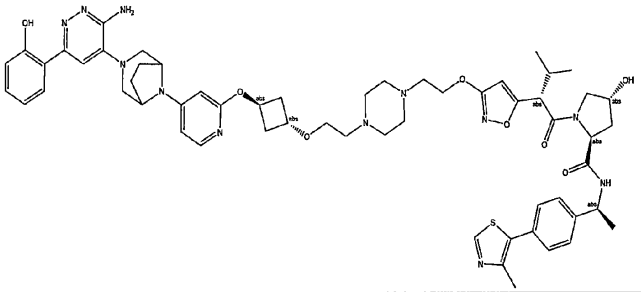
【表３－５０】

405	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボニル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

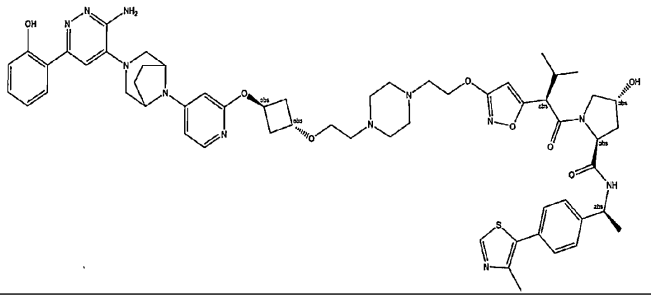
【表３－５１】

406	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

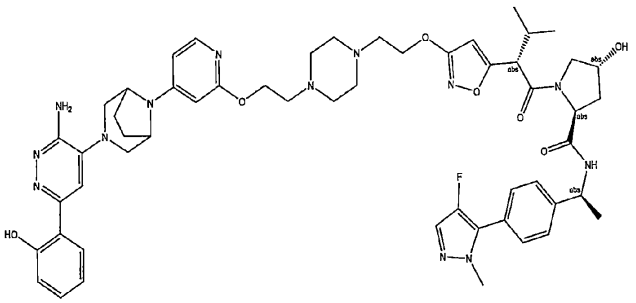
【表３－５２】

407	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

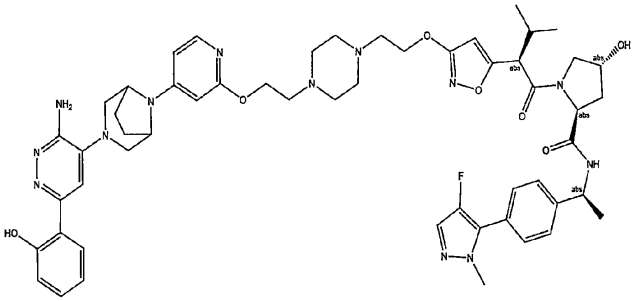
【表３－５３】

408	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

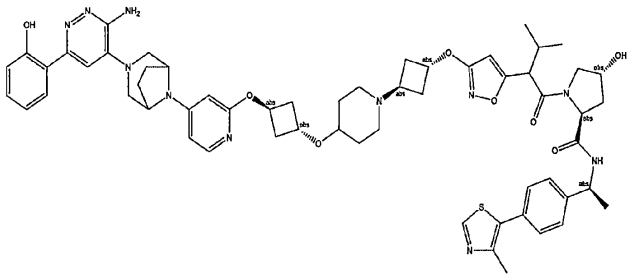
【表３－５４】

409	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

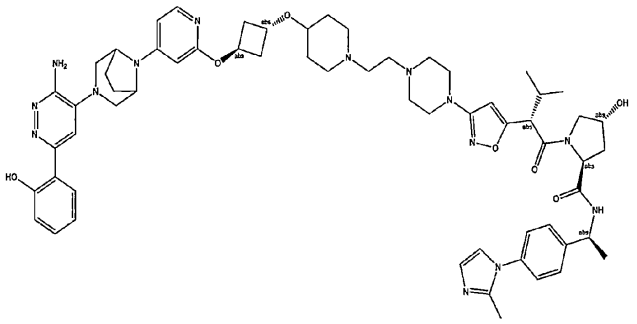
【表３－５５】

410	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

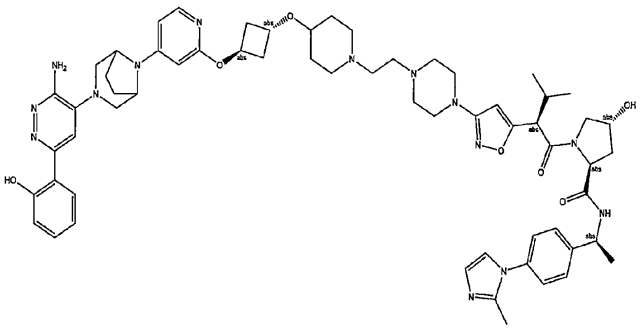
【表３－５６】

411	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）シクロブトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

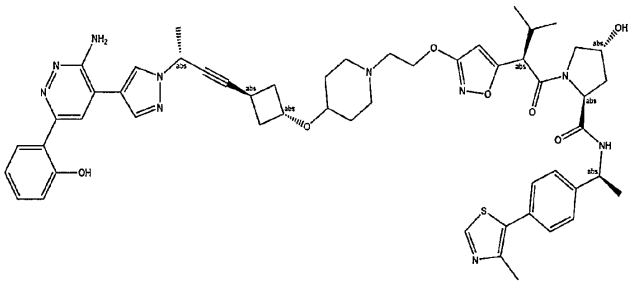
【表３－５７】

412	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

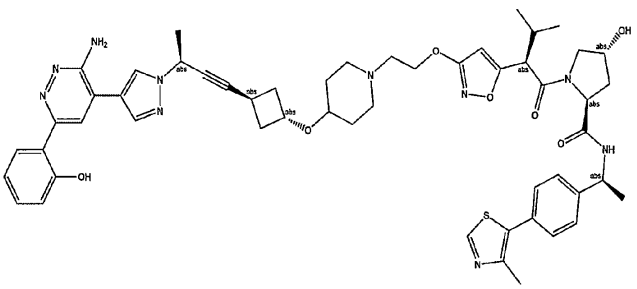
【表３－５８】

413	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

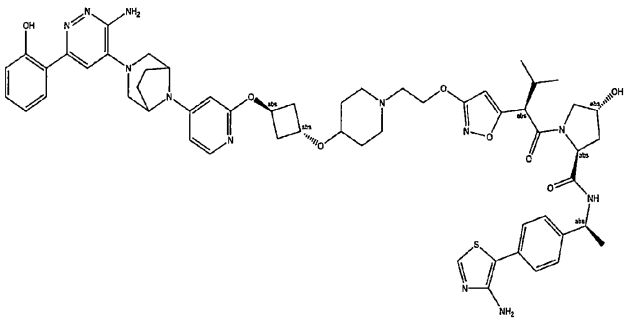
【表３－５９】

414	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（Ｒ）－３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

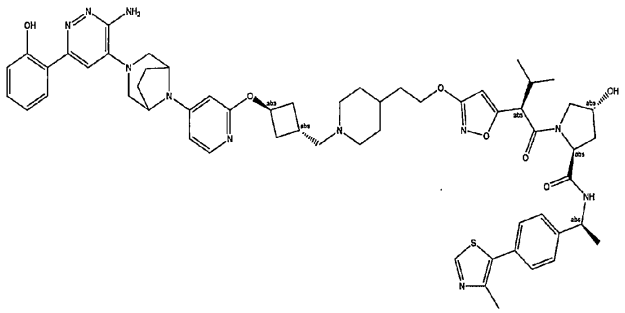
【表３－６０】

415	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（Ｓ）－３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

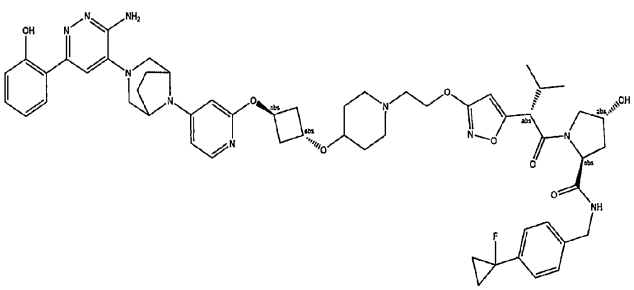
【表３－６１】

416	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－アミノチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

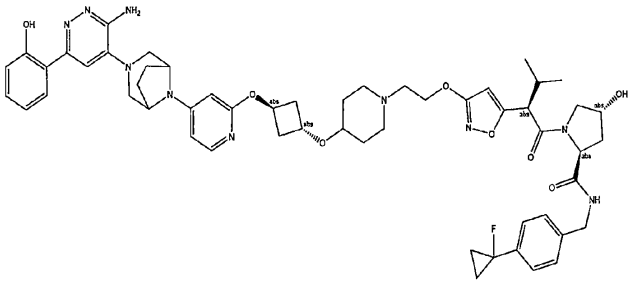
【表３－６２】

417	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

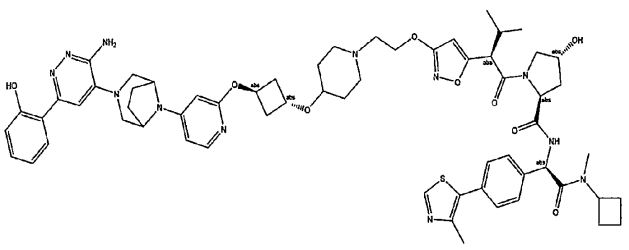
【表３－６３】

418	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（４－（１－フルオロシクロプロピル）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

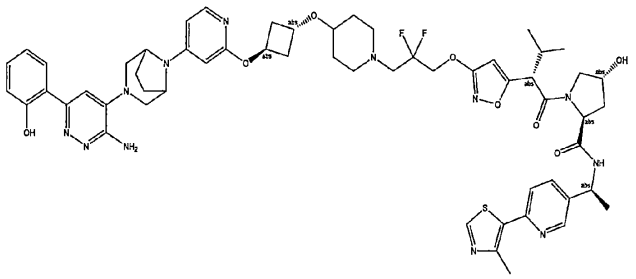
【表３－６４】

419	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（４－（１－フルオロシクロプロピル）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

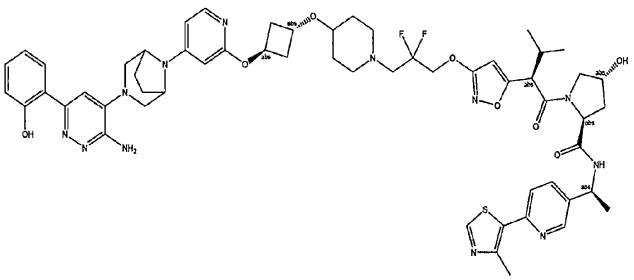
【表３－６５】

420	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（シクロブチル（メチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

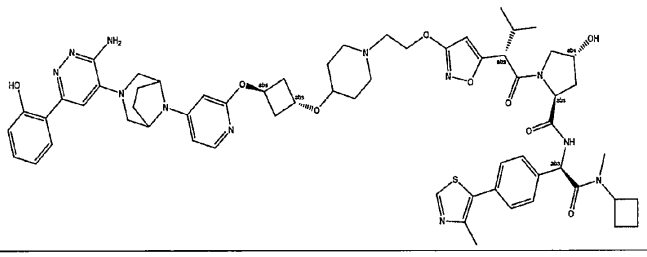
【表３－６６】

421	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（３－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

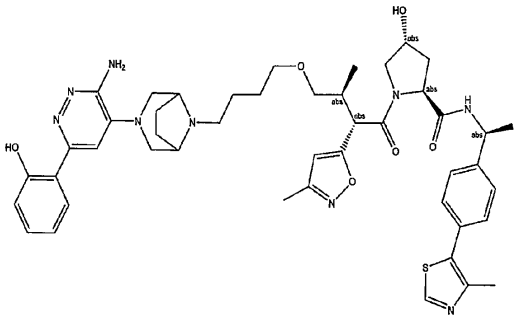
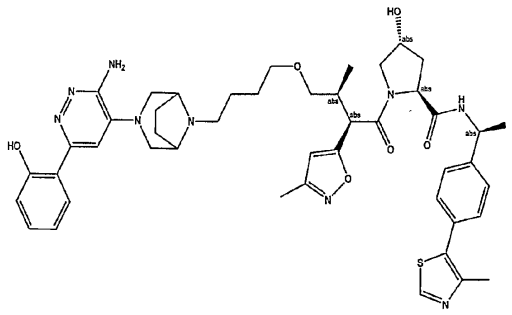
【表３－６７】

422	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

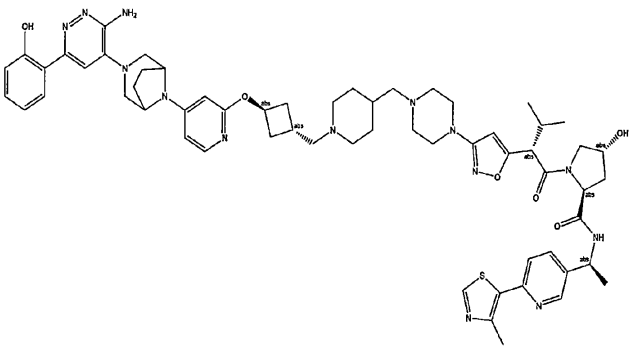
【表３－６８】

423	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（シクロブチル（メチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

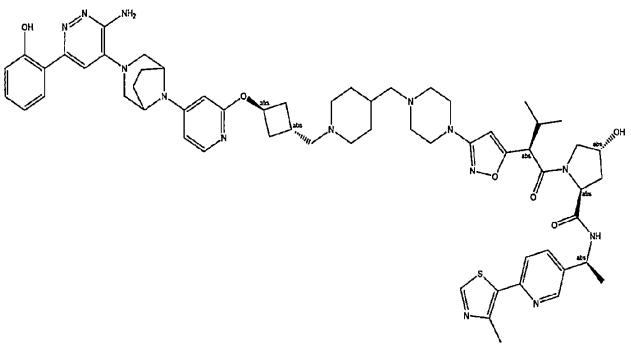
【表３－６９】

424	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ，３Ｓ）－４－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ブトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	
425	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｓ）－４－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ブトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

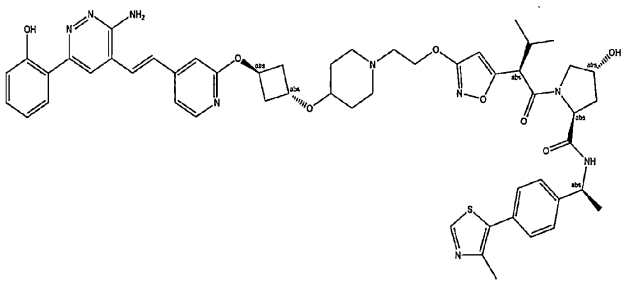
【表３－７０】

426	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

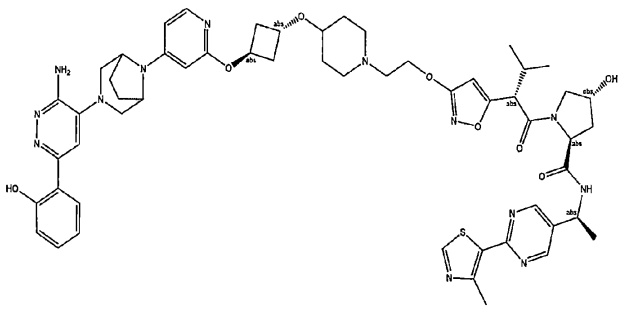
【表３－７１】

427	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

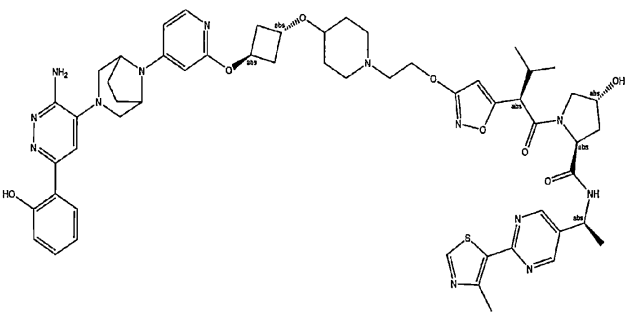
【表３－７２】

428	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（（Ｅ）－２－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ビニル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

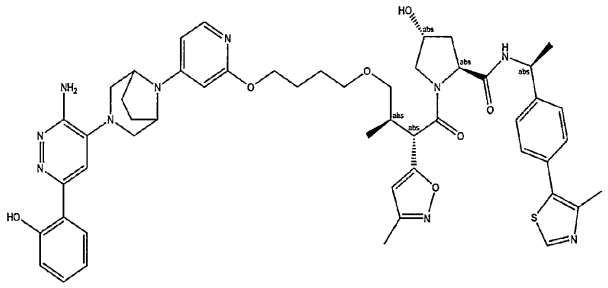
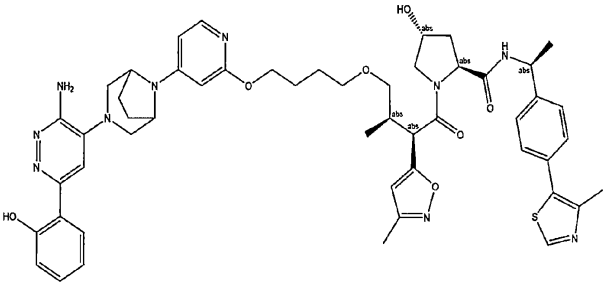
【表３－７３】

429	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

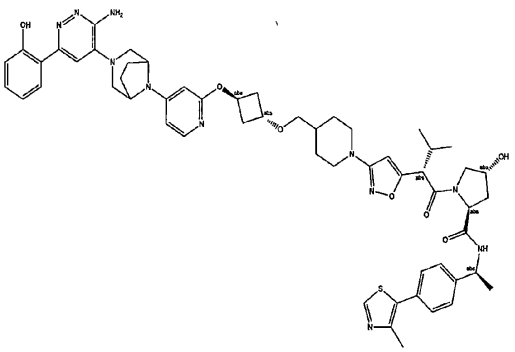
【表３－７４】

430	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリミジン－５－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

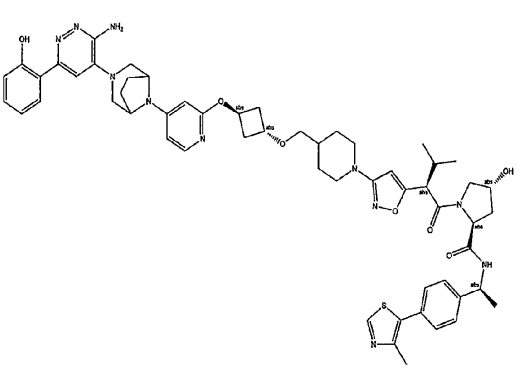
【表３－７５】

431	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ，３Ｒ）－４－（４－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）ブトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	
432	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－４－（４－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）ブトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

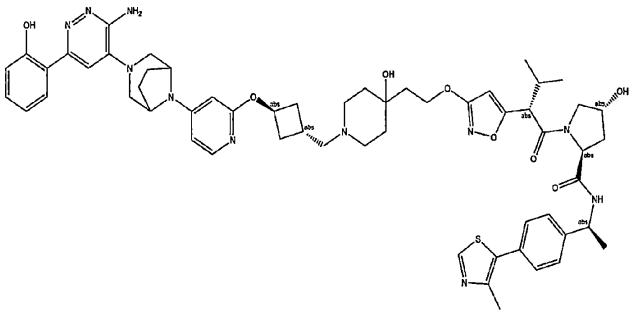
【表３－７６】

433	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

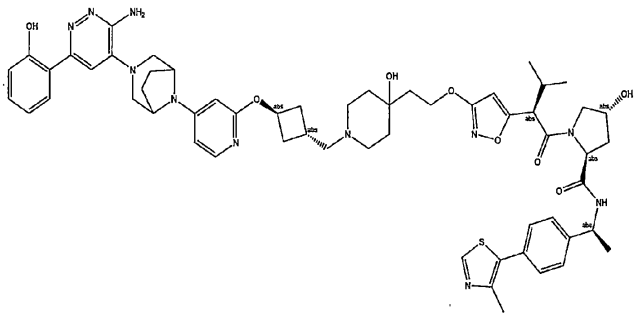
【表３－７７】

434	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

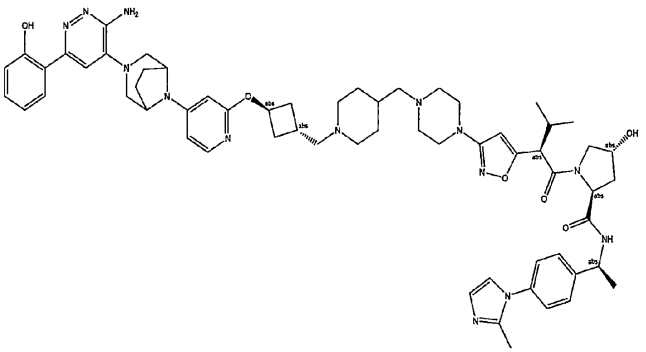
【表３－７８】

435	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

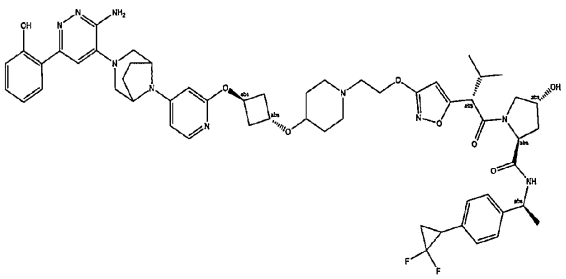
【表３－７９】

436	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

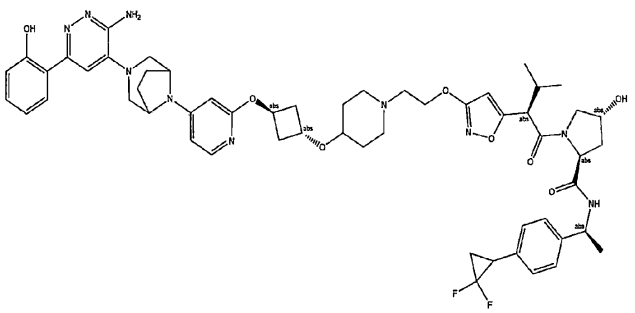
【表３－８０】

437	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

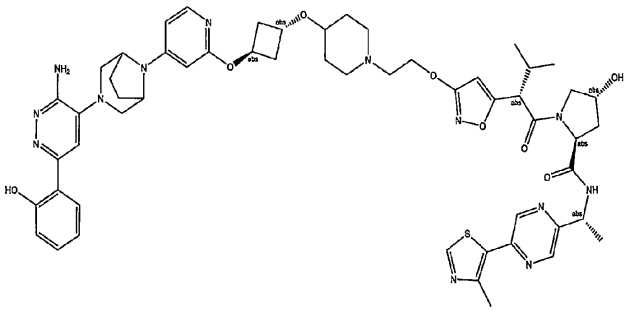
【表３－８１】

438	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（１Ｓ）－１－（４－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

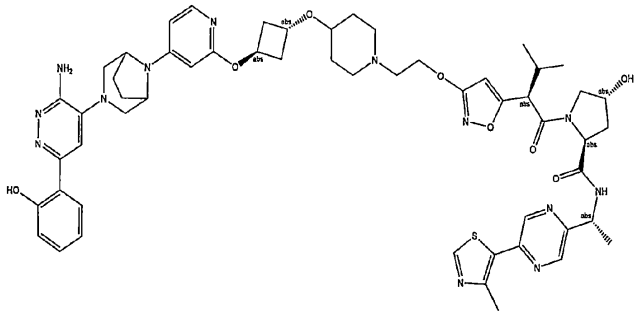
【表３－８２】

439	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（１Ｓ）－１－（４－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

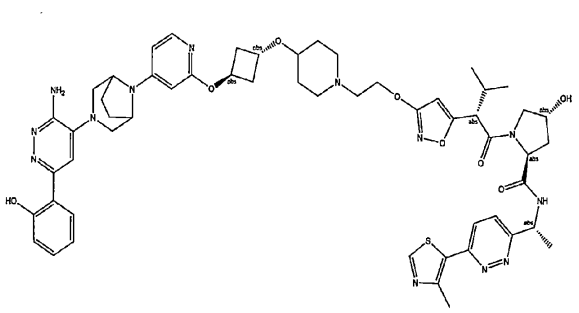
【表３－８３】

440	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－１－（５－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピラジン－２－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

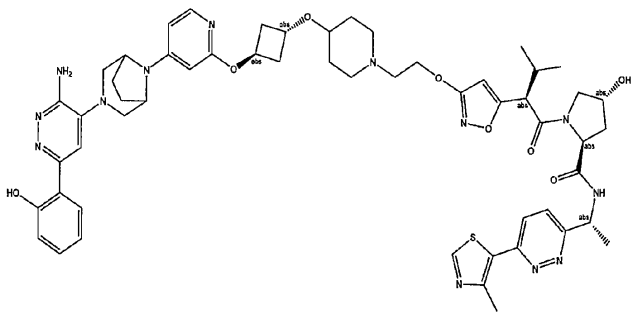
【表３－８４】

441	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－１－（５－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピラジン－２－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

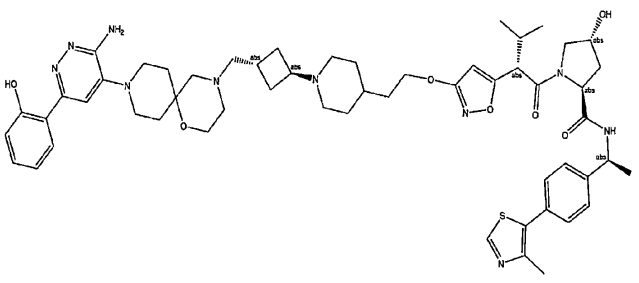
【表３－８５】

442	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

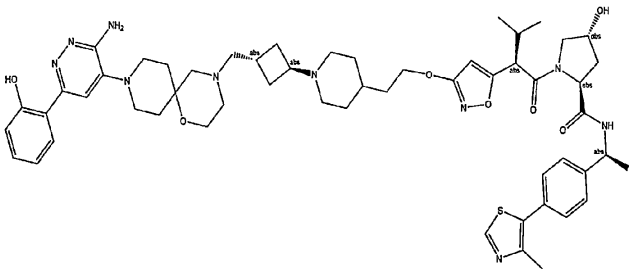
【表３－８６】

443	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

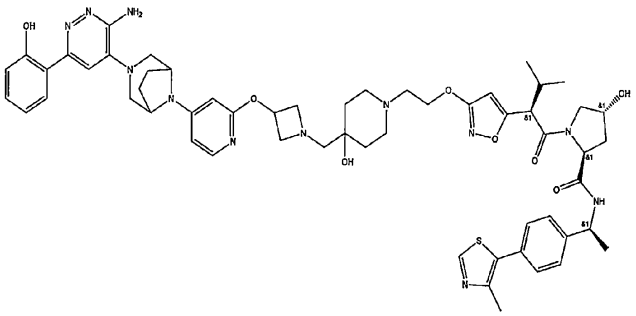
【表３－８７】

444	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）メチル）シクロブチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

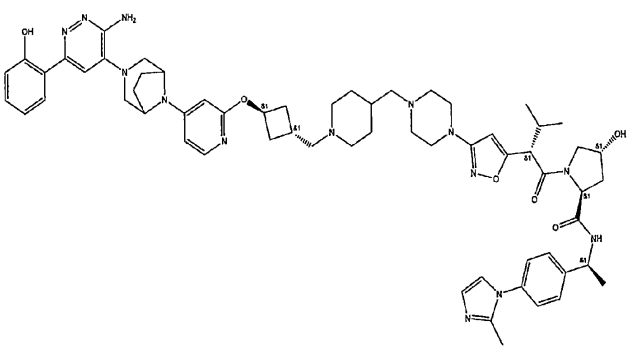
【表３－８８】

445	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）メチル）シクロブチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

【表３－８９】

446	ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－１－((２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（(３－((４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）メチル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－((Ｒ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

【表３－９０】

447	ｒａｃ－（２Ｒ，４Ｓ）－１－((２Ｒ）－２－（３－（４－((１－(((１ｒ，３ｒ）－３－((４－(３－(３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－((Ｒ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

10

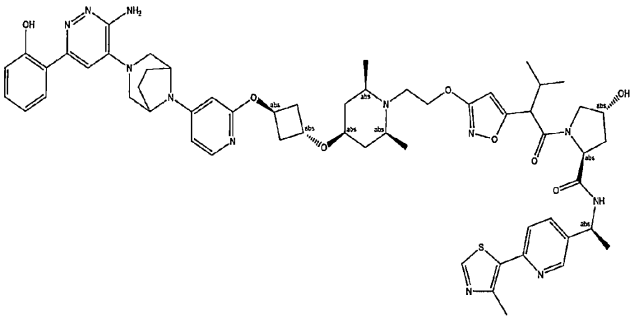
20

30

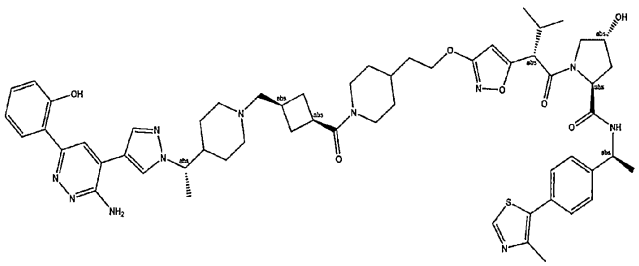
40

50

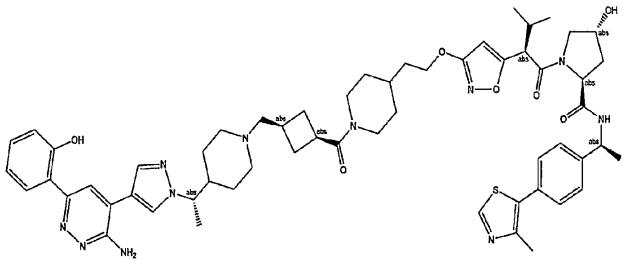
【表３－９１】

448	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（（２Ｓ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）－２，６－ジメチルピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

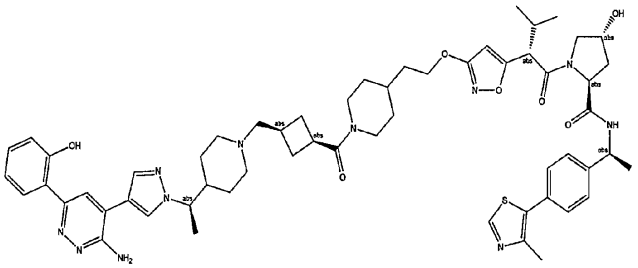
【表３－９２】

449	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（（Ｓ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

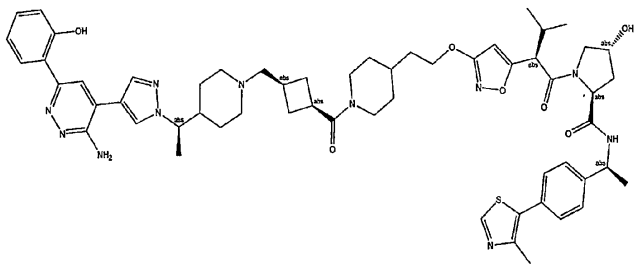
【表３－９３】

450	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（（Ｓ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

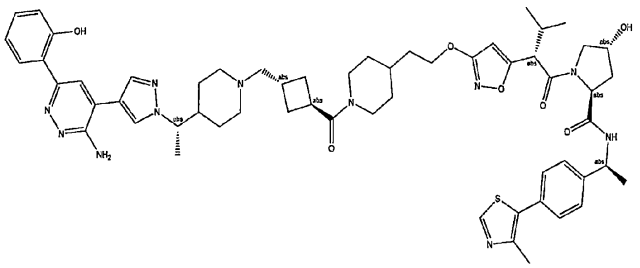
【表３－９４】

451	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（４－（（Ｒ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

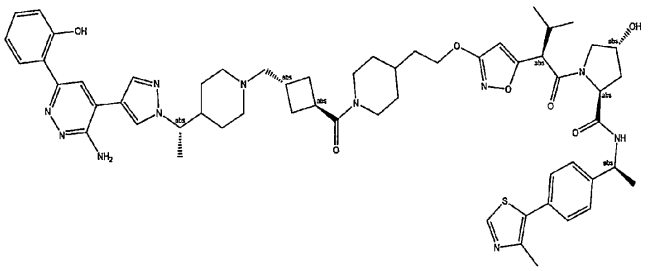
【表３－９５】

452	（２Ｓ，４Ｒ）－１－((Ｒ)－２－（３－（２－（１－((１Ｓ，３Ｓ)－３－((４－((Ｒ)－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－((Ｓ)－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

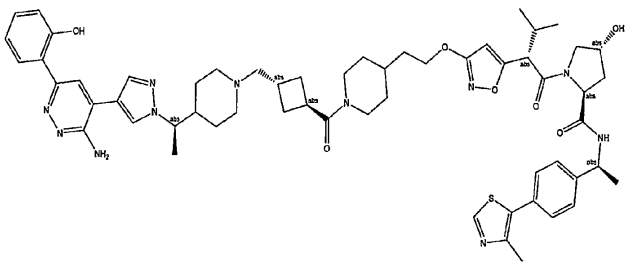
【表３－９６】

453	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（（４－（（Ｓ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

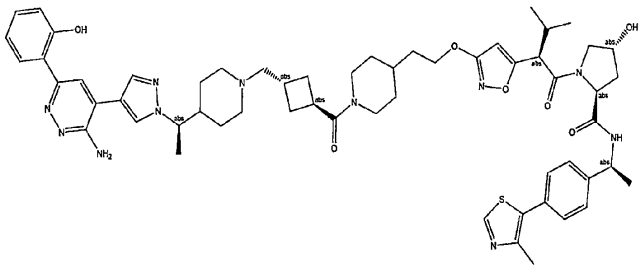
【表３－９７】

454	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（（４－（（Ｓ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

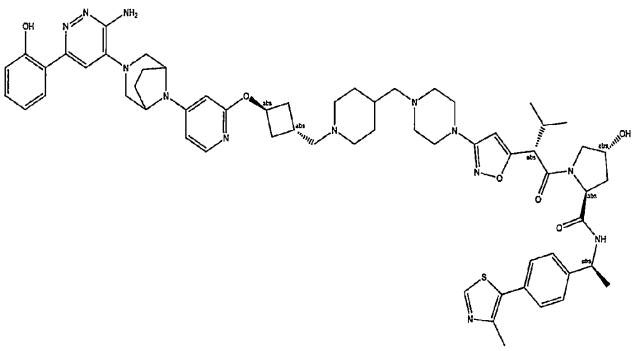
【表３－９８】

455	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（（Ｒ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

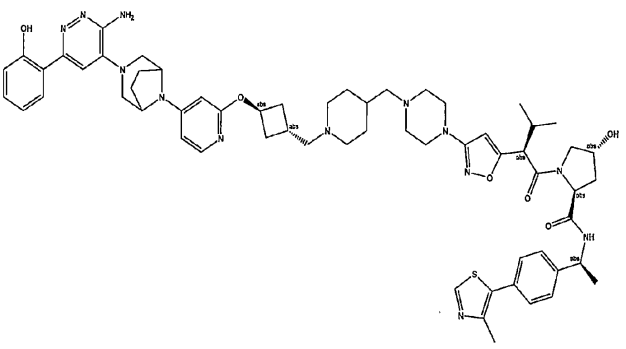
【表３－９９】

456	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（（Ｒ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

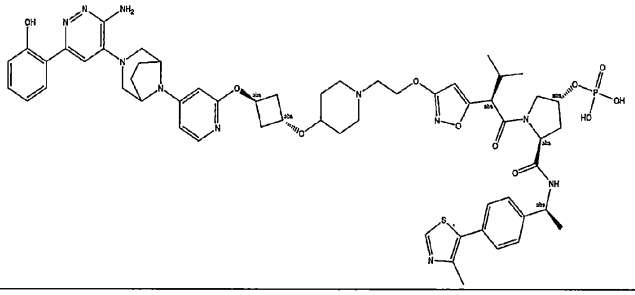
【表３－１００】

4 5 7	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

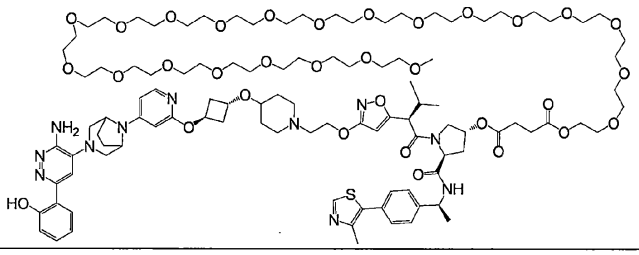
【表３－１０１】

458	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

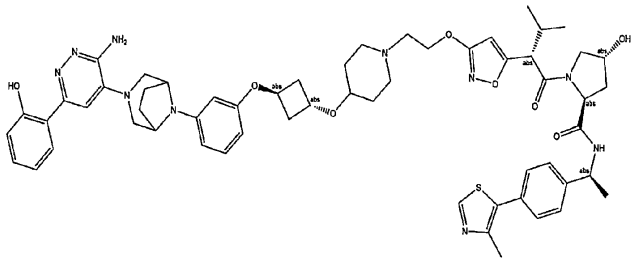
【表３－１０２】

459	（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルリン酸二水素	

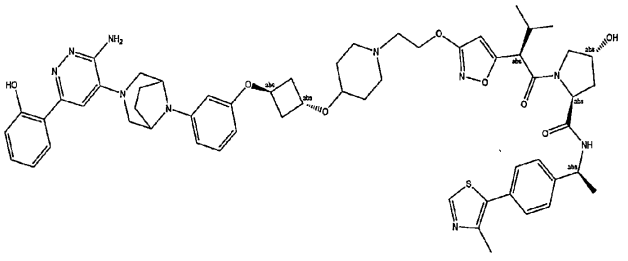
【表３－１０３】

460	（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－ｙｌ（２，５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６，２９，３２，３５，３８，４１，４４，４７，５０，５３，５６，５９，６２，６５－ドコサオキサヘプタヘキサコタン－６７－イル）コハク酸塩	

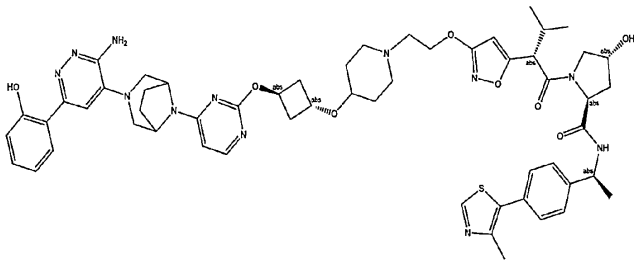
【表３－１０４】

461	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（３－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェノキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

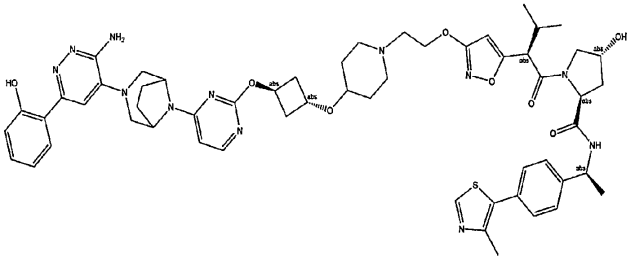
【表３－１０５】

462	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（３－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェノキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

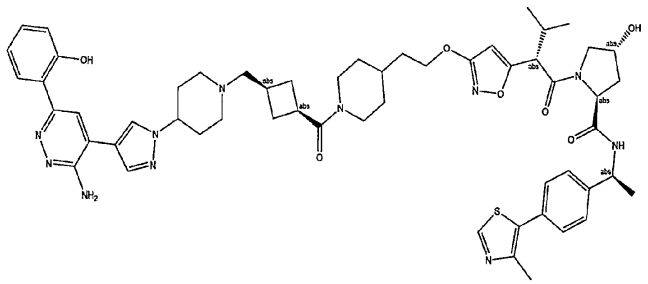
【表３－１０６】

463	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

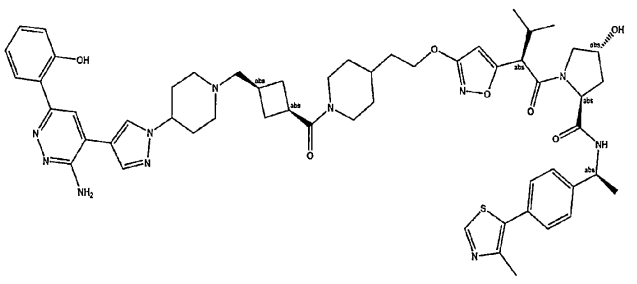
【表３－１０７】

464	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリミジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

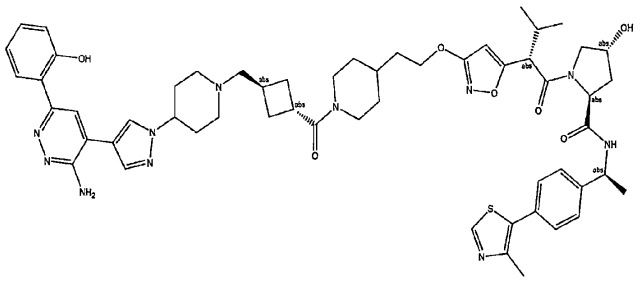
【表３－１０８】

465	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（１ｓ，３Ｒ）－３－（（４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

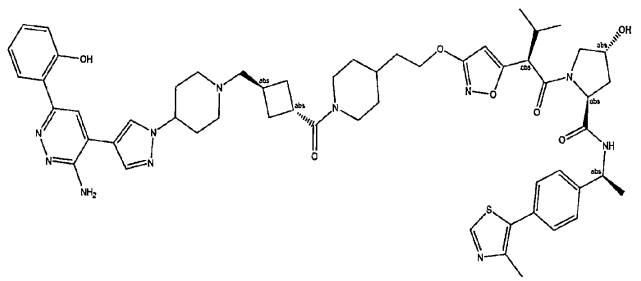
【表３－１０９】

466	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（１ｓ，３Ｓ）－３－（（４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

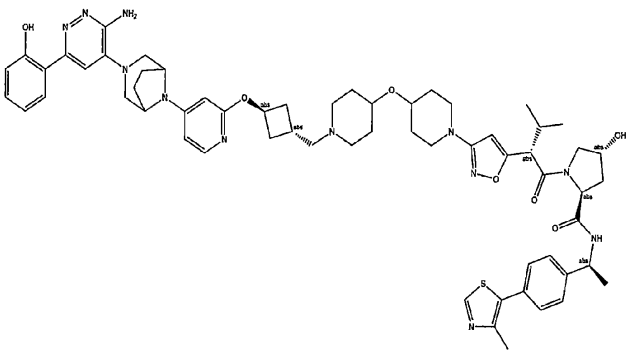
【表３－１１０】

466	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

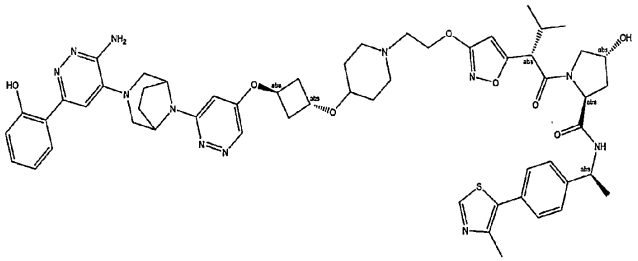
【表３－１１１】

468	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

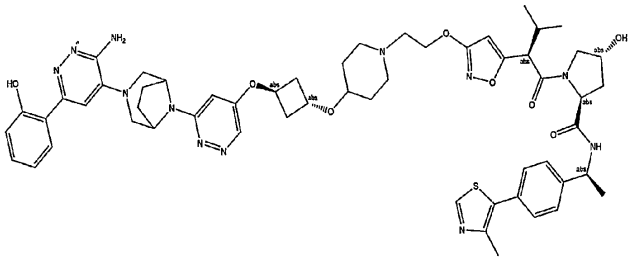
【表３－１１２】

469	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

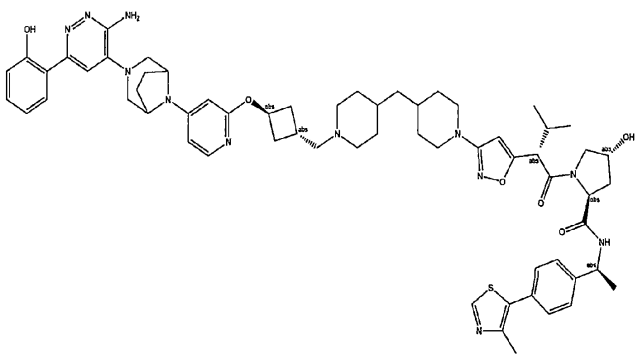
【表３－１１３】

470	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（６－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリダジン－４－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

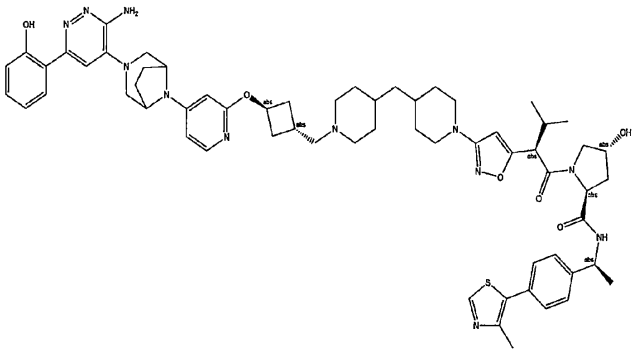
【表３－１１４】

471	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（６－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリダジン－４－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

【表３－１１５】

472	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

【表３－１１６】

473	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

10

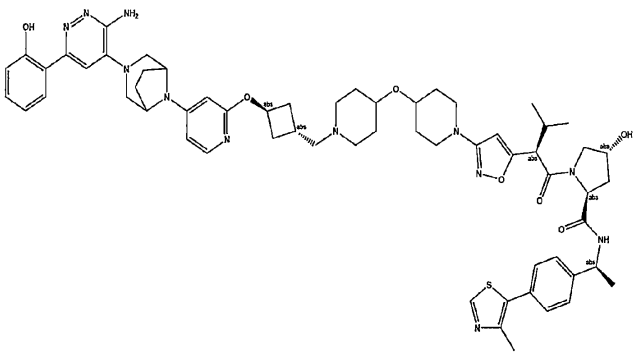
20

30

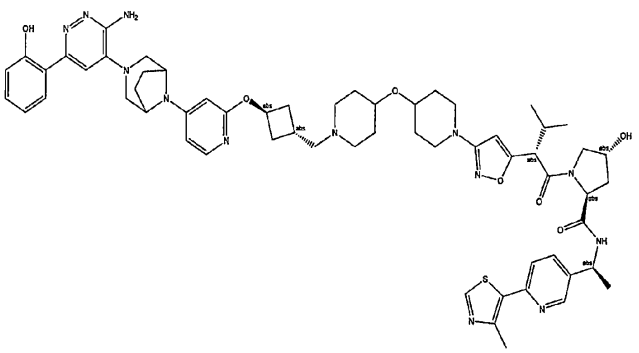
40

50

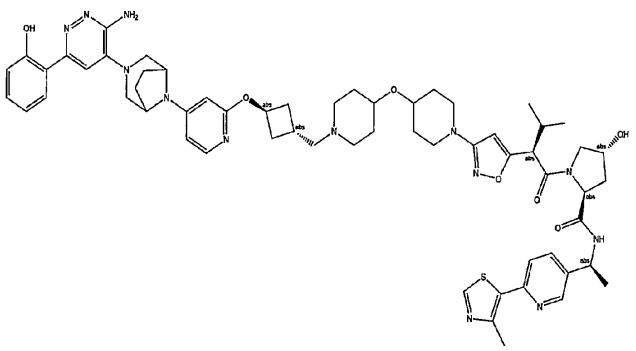
【表３－１１７】

474	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

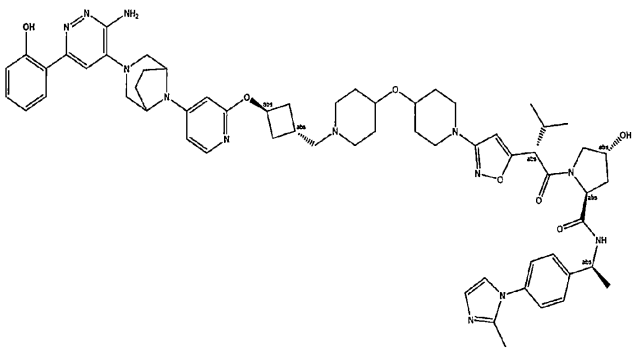
【表３－１１８】

475	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

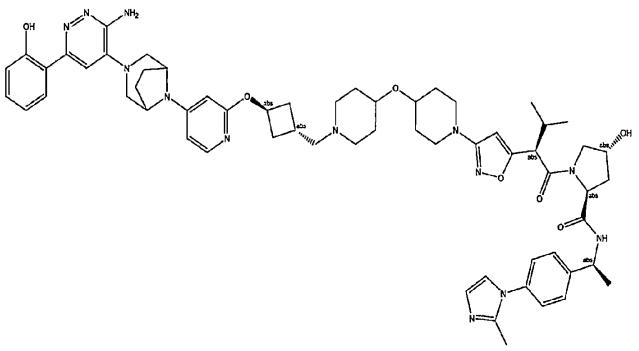
【表３－１１９】

476	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

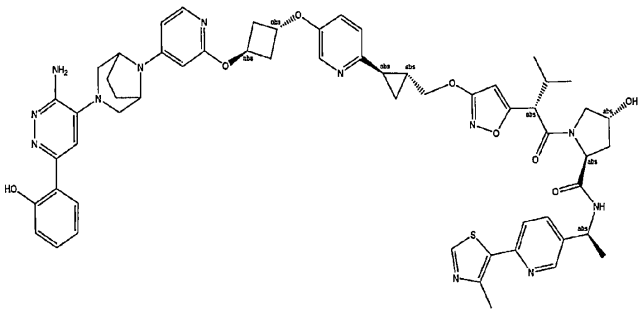
【表３－１２０】

477	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

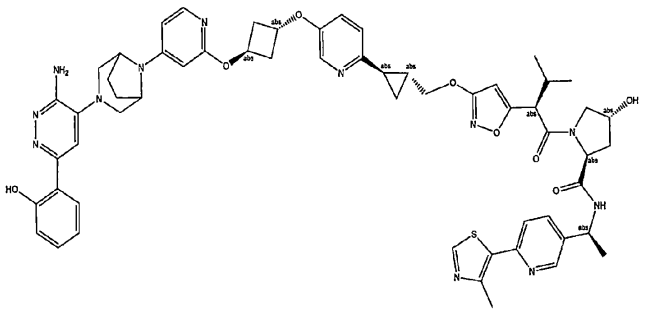
【表３－１２１】

478	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

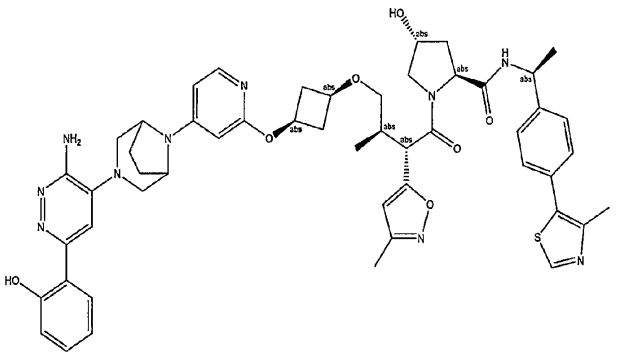
【表３－１２２】

4 7 9	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）シクロプロピル）メトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

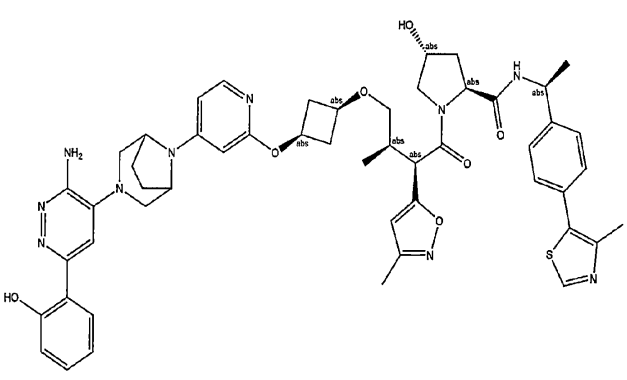
【表３－１２３】

480	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－２－イル）シクロプロピル）メトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

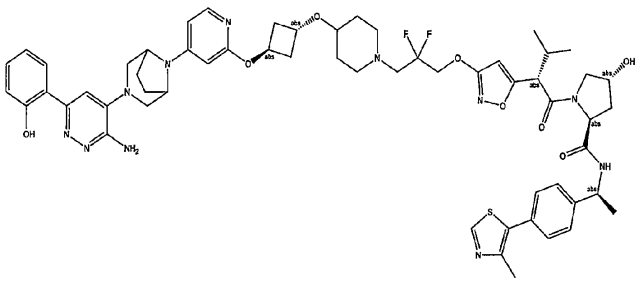
【表３－１２４】

481	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ，３Ｒ）－４－（（１ｓ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

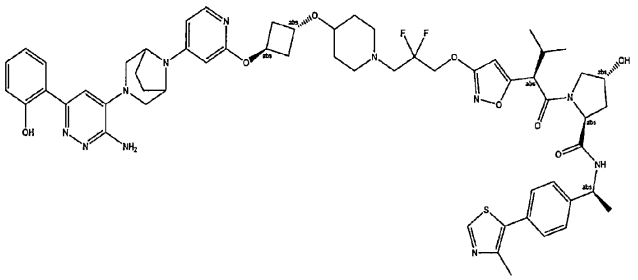
【表３－１２５】

482	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－４－（（１ｓ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

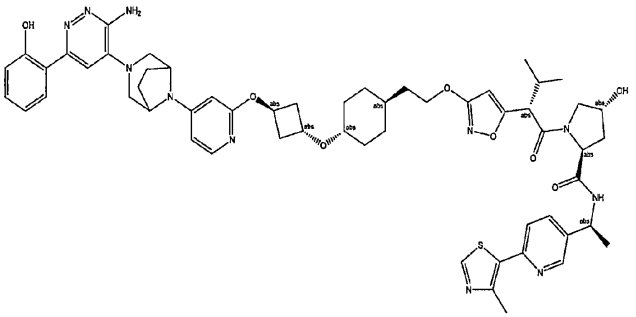
【表３－１２６】

483	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（３－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

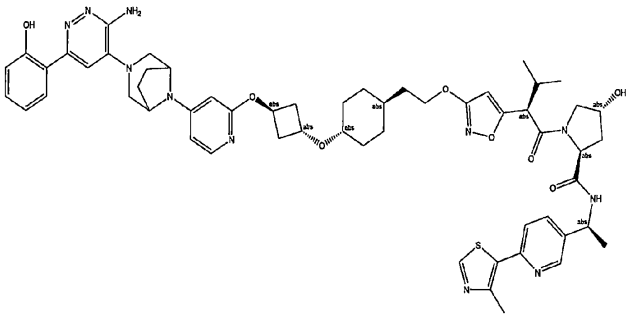
【表３－１２７】

484	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

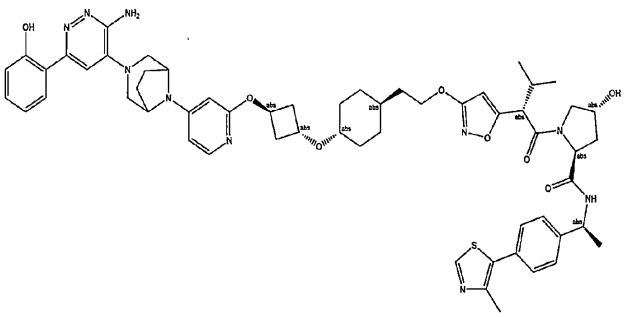
【表３－１２８】

485	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）シクロヘキシル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

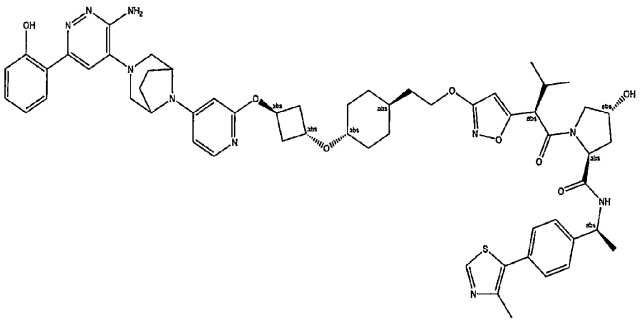
【表３－１２９】

486	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）シクロヘキシル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

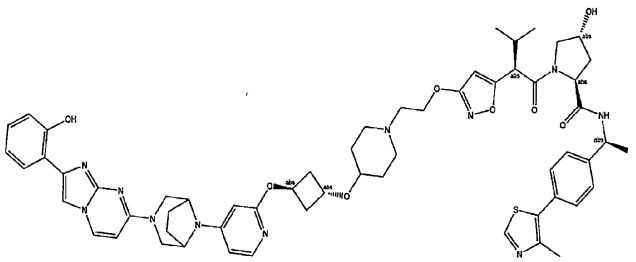
【表３－１３０】

487	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（１Ｒ，４Ｓ）－４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）シクロヘキシル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

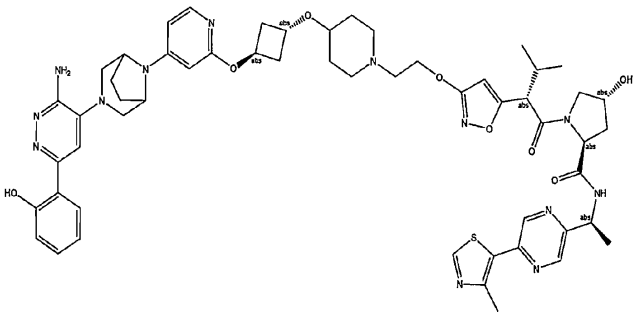
【表３－１３１】

488	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）シクロヘキシル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

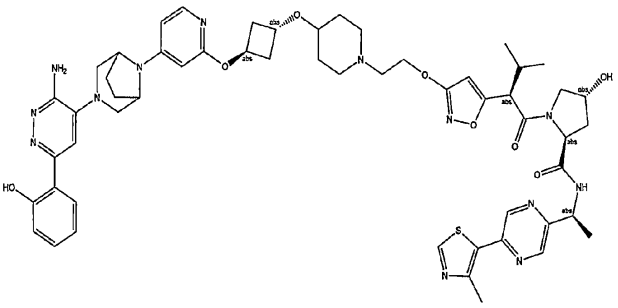
【表３－１３２】

489	（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－((２Ｒ)－２－（３－（２－（４－((１ｒ，３Ｒ)－３－((４－(３－（２－（２－ヒドロキシフェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－７－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－((Ｓ)－１－(４－(４－メチルチアゾール－５－イル)フェニル)エチル)ピロリジン－２－カルボキサミド	

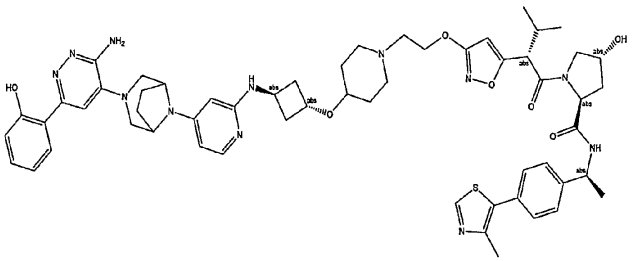
【表３－１３３】

490	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（５－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピラジン－２－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

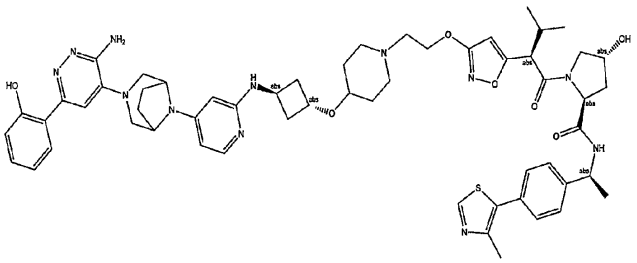
【表３－１３４】

491	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（５－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピラジン－２－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

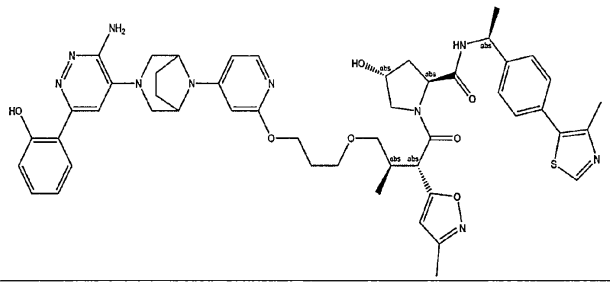
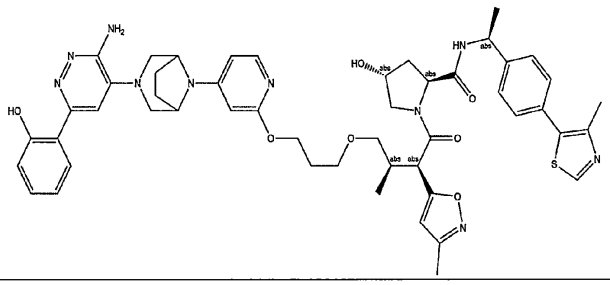
【表３－１３５】

492	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

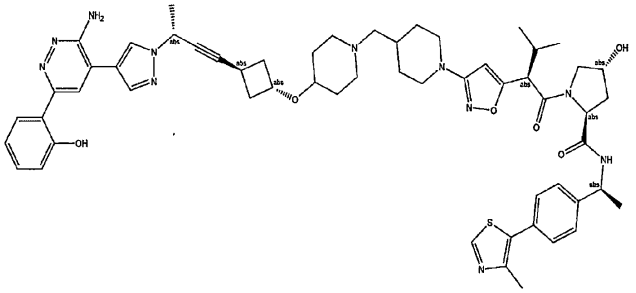
【表３－１３６】

493	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

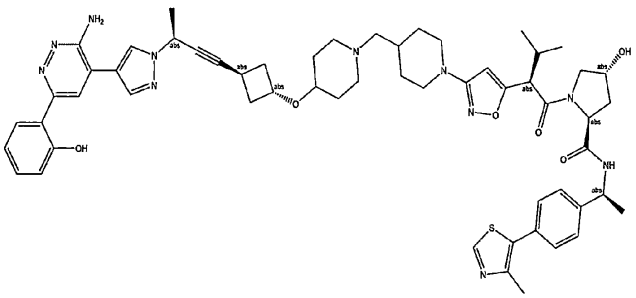
【表３－１３７】

494	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ，３Ｒ）－４－（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）プロポキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	
495	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｒ）－４－（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）プロポキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

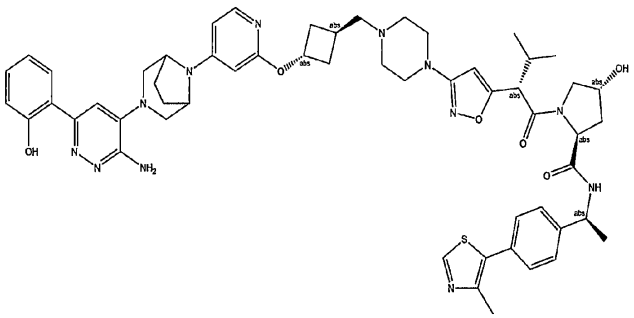
【表３－１３８】

4 9 6	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１Ｒ，３ｒ）－３－（（Ｒ）－３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

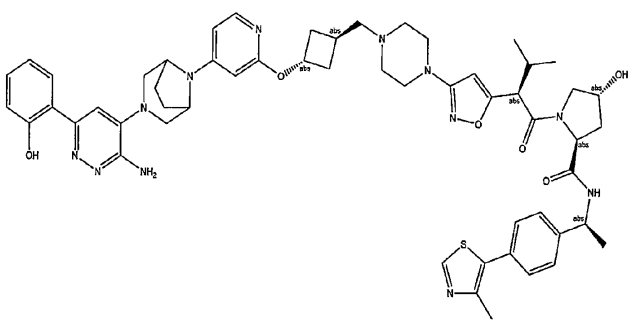
【表３－１３９】

4 9 7	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１Ｓ，３ｒ）－３－（（Ｓ）－３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

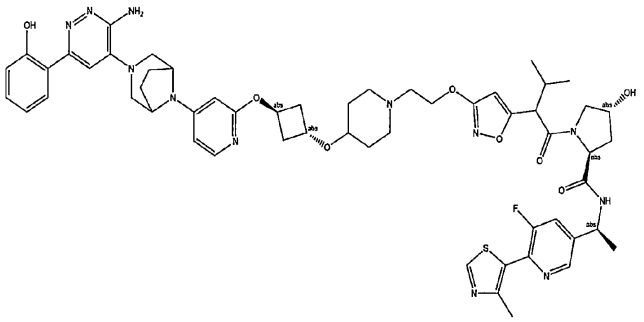
【表３－１４０】

498	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

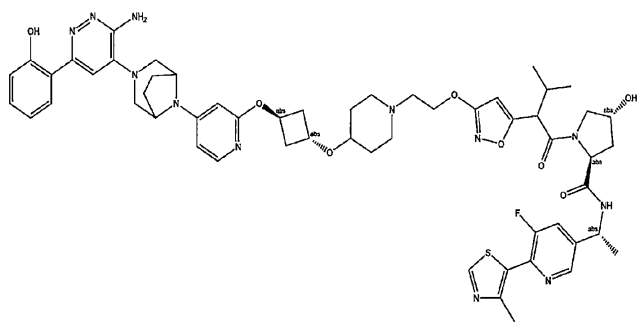
【表３－１４１】

499	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

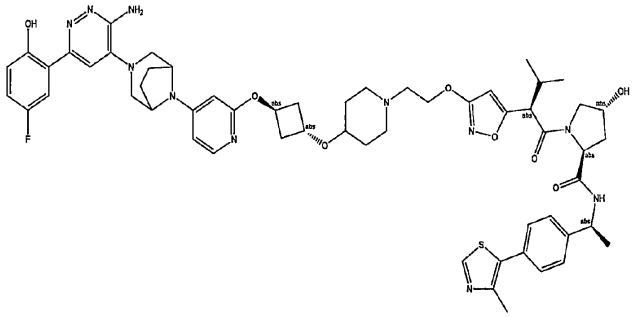
【表３－１４２】

500	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（５－フルオロ－６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

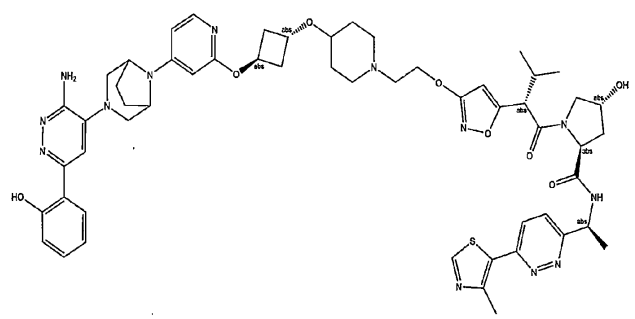
【表３－１４３】

501	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（５－フルオロ－６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

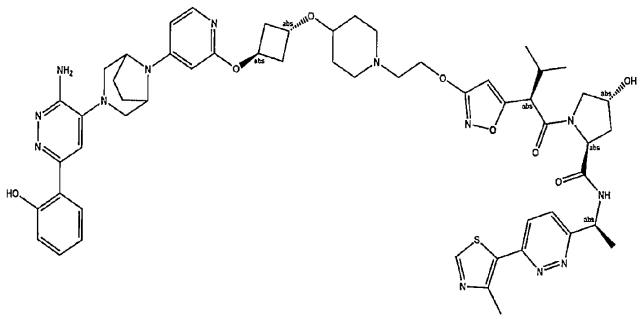
【表３－１４４】

502	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

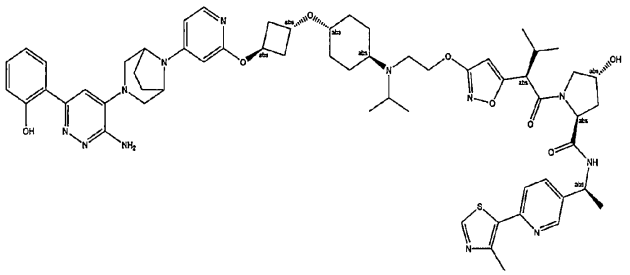
【表３－１４５】

503	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

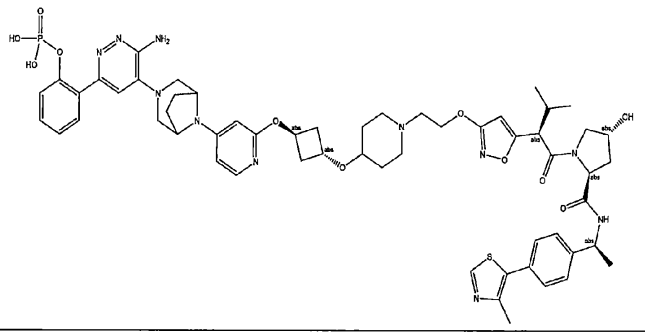
【表３－１４６】

504	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

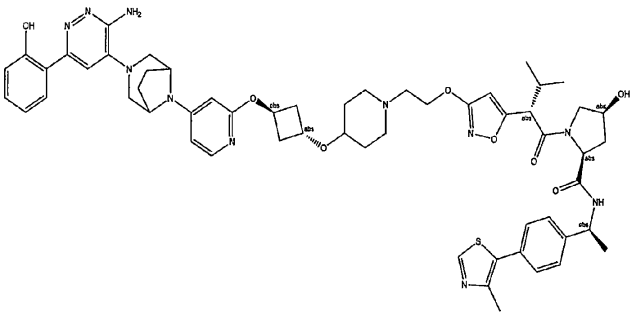
【表３－１４７】

505	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（（１Ｒ，４Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）シクロヘキシル）（イソプロピル）アミノ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

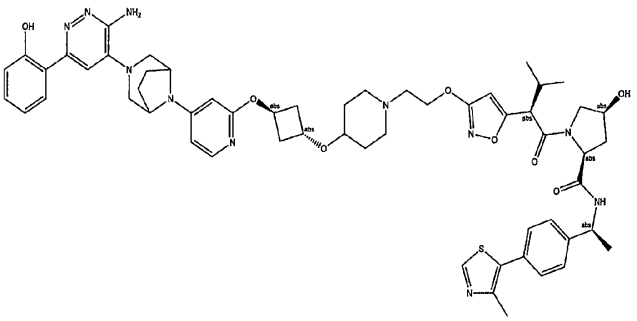
【表３－１４８】

506	２－（６－アミノ－５－（８－（２－（（１Ｒ，３ｒ）－３－（（１－（２－（（５－（（Ｒ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）イソキサゾール－３－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピリダジン－３－イル）フェニルリン酸二水素	

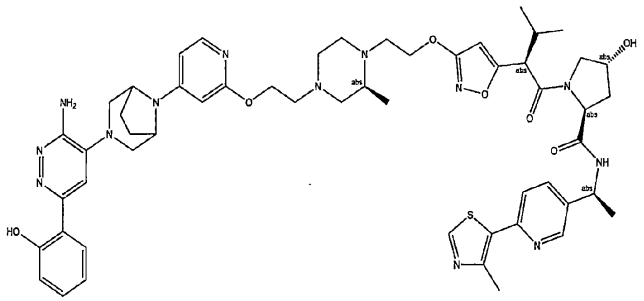
【表３－１４９】

507	（２Ｓ，４Ｓ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

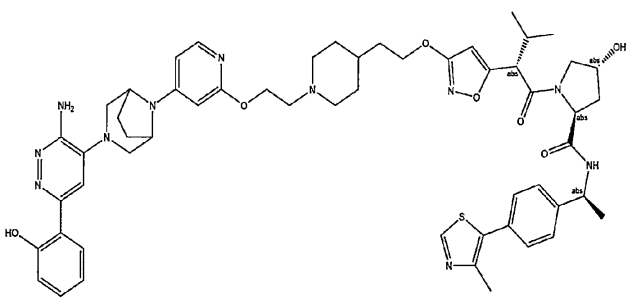
【表３－１５０】

508	（２Ｓ，４Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

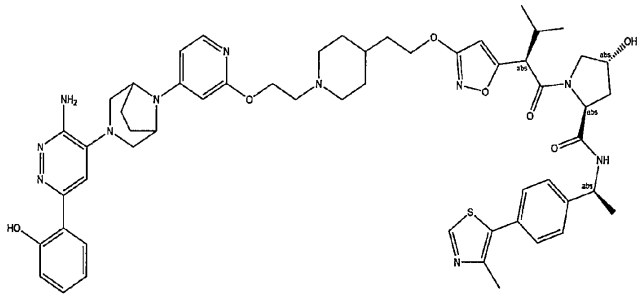
【表３－１５１】

509	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｓ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

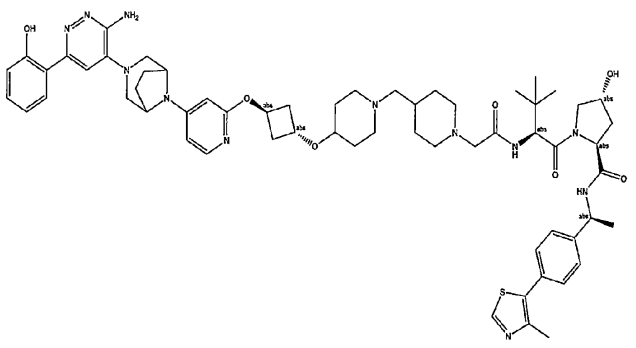
【表３－１５２】

510	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（１－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

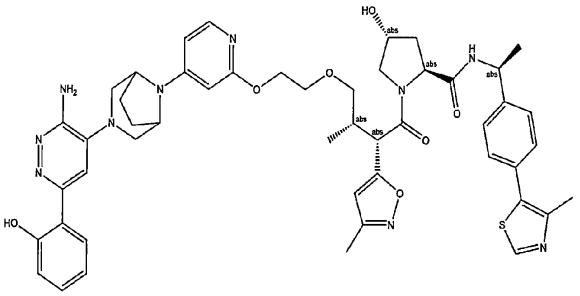
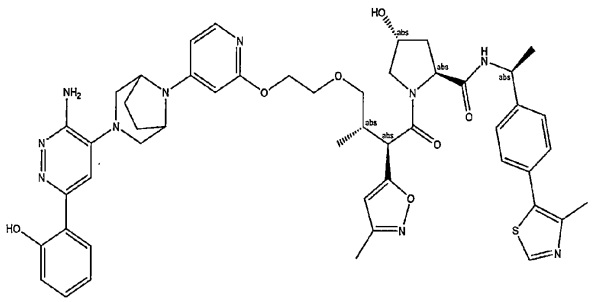
【表３－１５３】

511	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（１－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

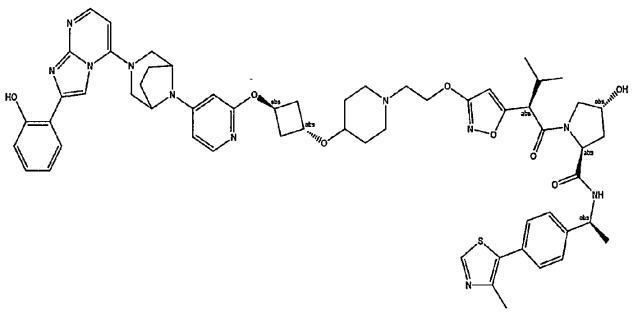
【表３－１５４】

512	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

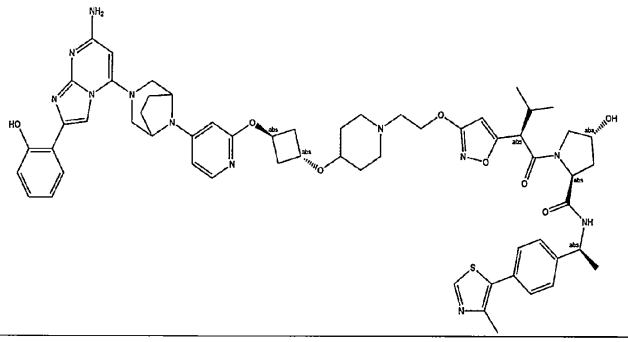
【表３－１５５】

513	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ，３Ｓ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	
514	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｓ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

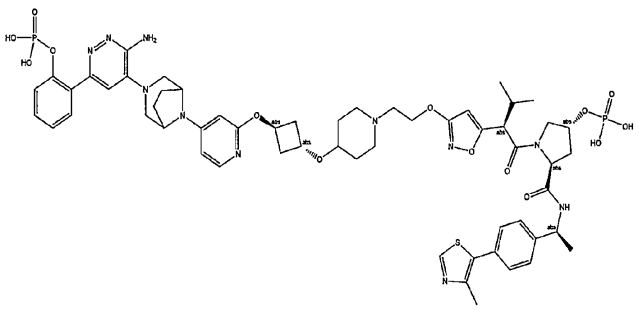
【表３－１５６】

515	（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－((２Ｒ)－２－（３－（２－（４－((１ｒ，３Ｒ)－３－((４－(３－（２－（２－ヒドロキシフェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－５－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－((Ｓ)－１－(４－(４－メチルチアゾール－５－イル)フェニル)エチル)ピロリジン－２－カルボキサミド	

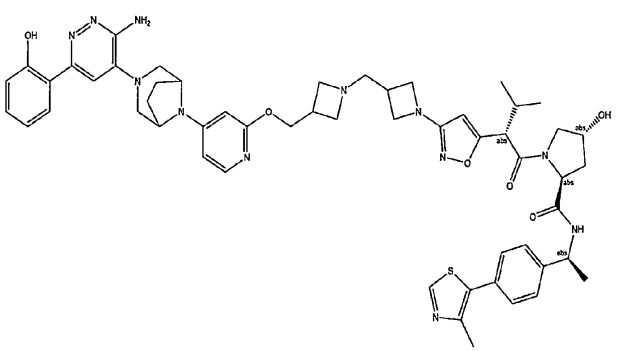
【表３－１５７】

516	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（７－アミノ－２－（２－ヒドロキシフェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－５－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

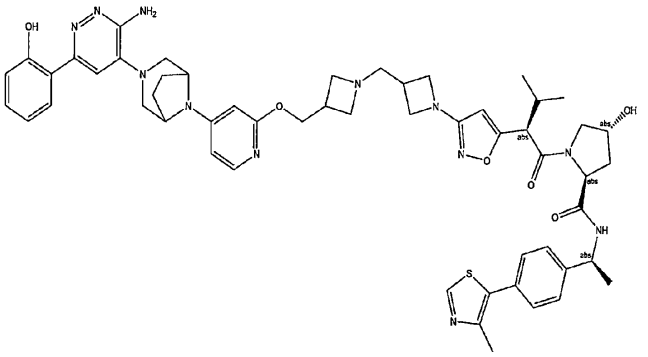
【表３－１５８】

517	（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－（ホスホノオキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－５－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルリン酸二水素	

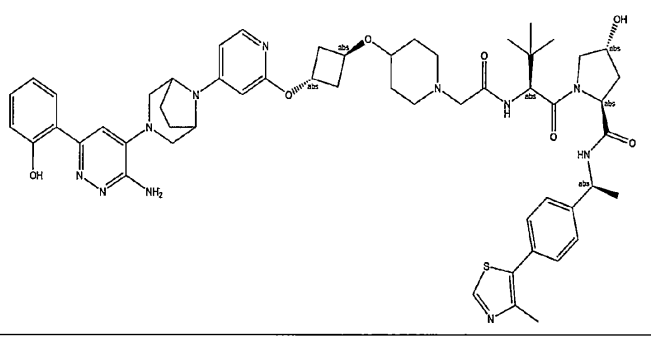
【表３－１５９】

518	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（３－（（３－（（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）アゼチジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

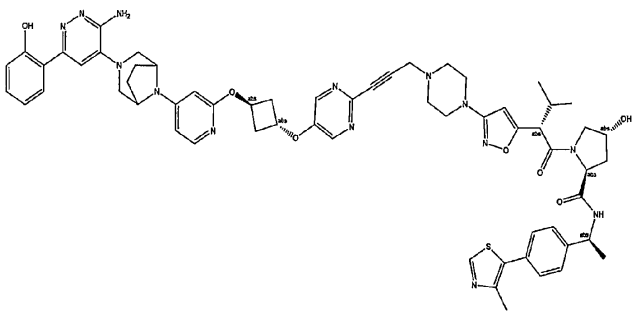
【表３－１６０】

519	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（（３－（（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）アゼチジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

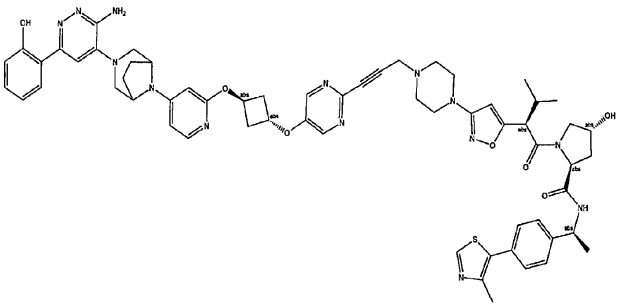
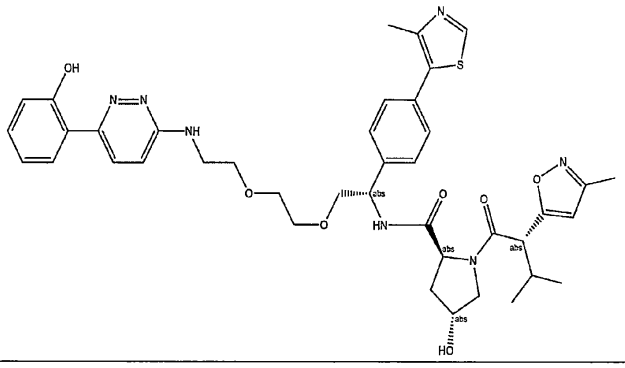
【表３－１６１】

520	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

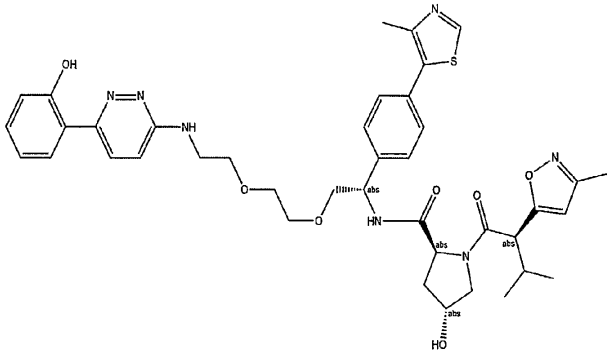
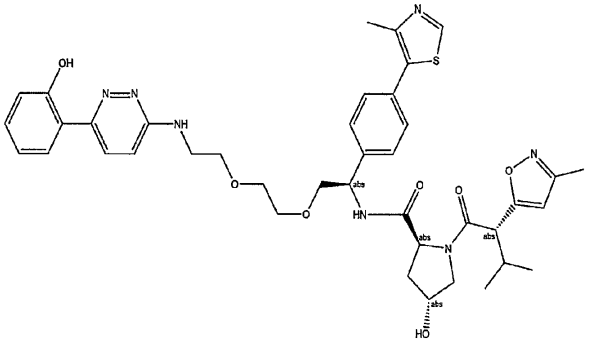
【表３－１６２】

521	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（３－（５－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

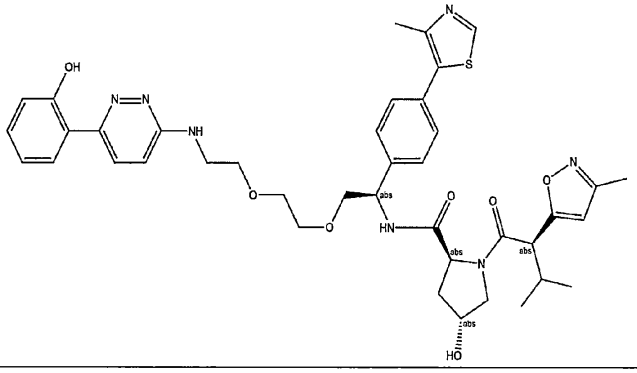
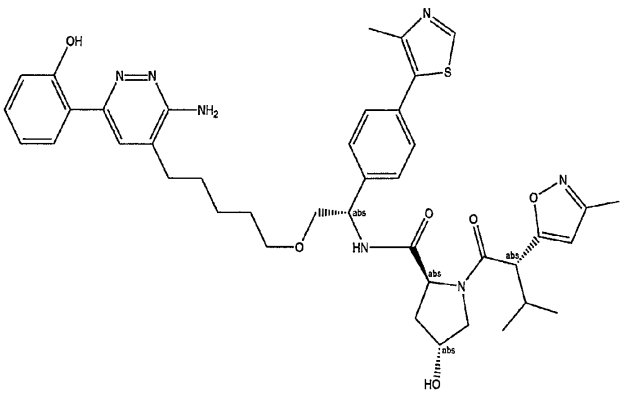
【表３－１６３】

522	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（３－（５－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロパ－２－イン－１－イル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	
523	（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－２－（２－（２－（（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－３－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

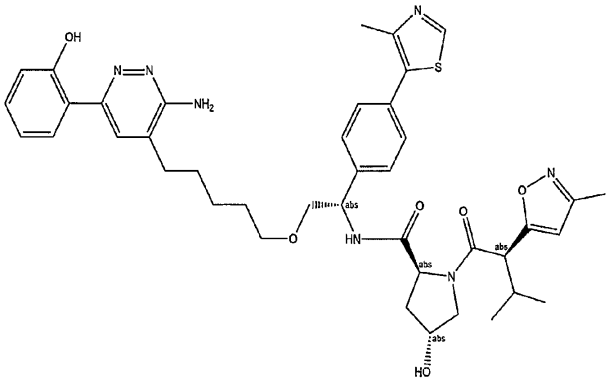
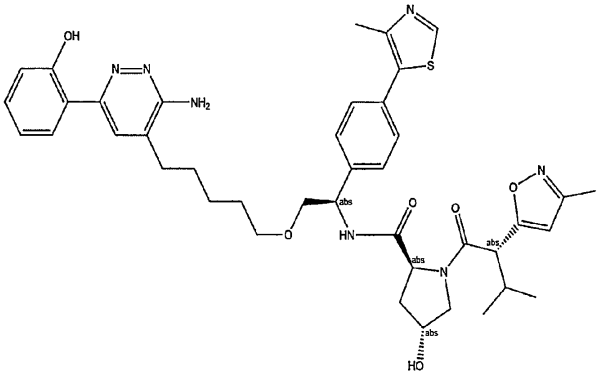
【表３－１６４】

524	（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－２－（２－（２－（（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－３－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド	
525	（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－（２－（２－（（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－３－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

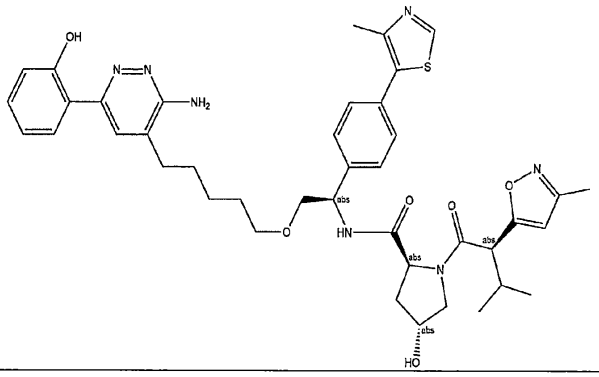
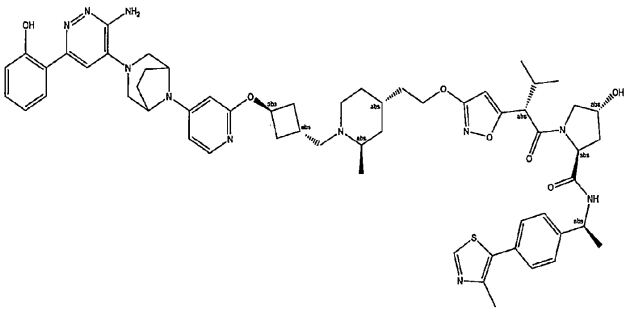
【表３－１６５】

526	（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－（２－（２－（（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－３－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド	
527	（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－（（５－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ペンチル）オキシ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

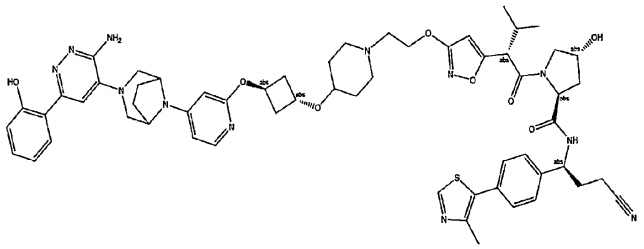
【表３－１６６】

528	（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－（（５－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ペンチル）オキシ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド	
529	（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（（５－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ペンチル）オキシ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

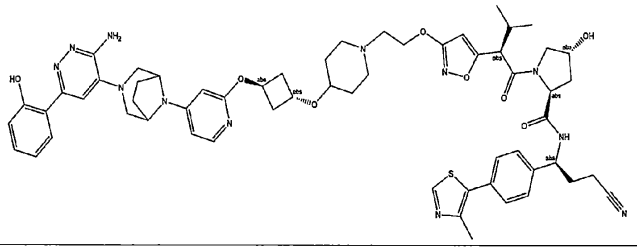
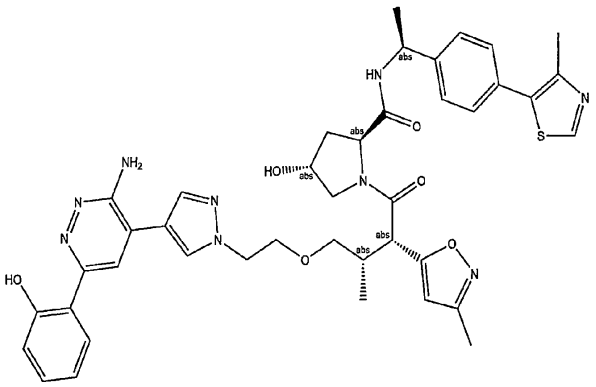
【表３－１６７】

530	（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－((Ｒ)－２－((５－(３－アミノ－６－(２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ペンチル）オキシ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシ－１－((Ｒ)－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド	
531	（２Ｓ，４Ｒ）－１－((２Ｓ)－２－(３－(２－((２Ｒ，４Ｓ）－１－(((１ｒ，３Ｒ）－３－((４－(３－(３－アミノ－６－(２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－((Ｓ)－１－(４－(４－メチルチアゾール－５－イル)フェニル)エチル)ピロリジン－２－カルボキサミド	

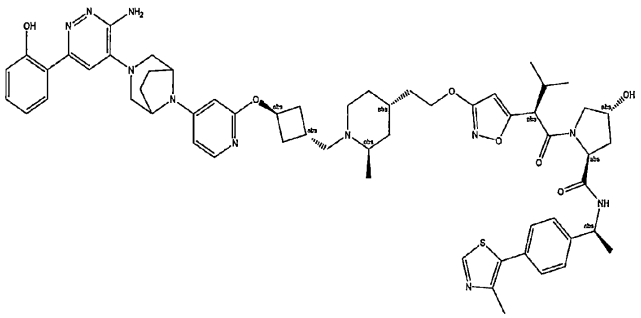
【表３－１６８】

532	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－３－シアノ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロピル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	

【表３－１６９】

533	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－３－シアノ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロピル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド	
534	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ，３Ｓ）－４－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

【表３－１７０】

535	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｒ，４Ｓ）－１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド	

10

20

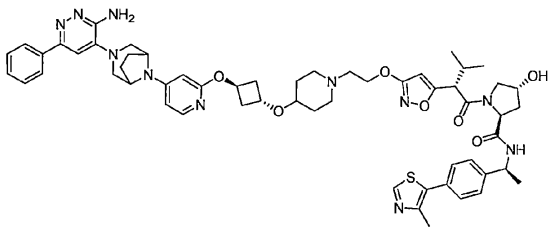
30

40

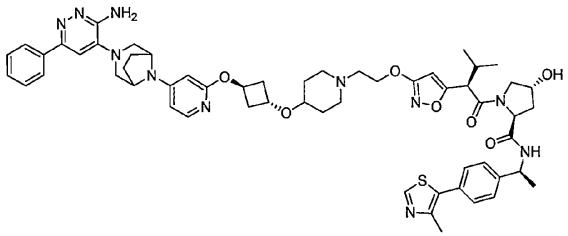
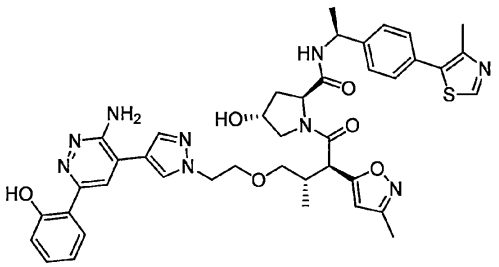
50

【表４－１】

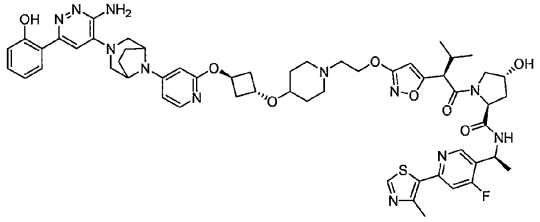
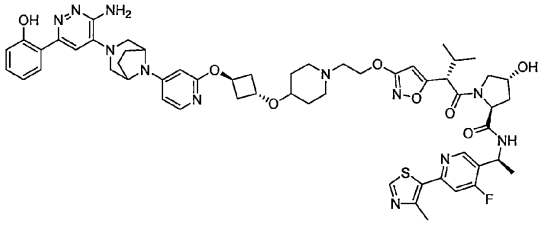
表１Ｄ。本開示の例示的な二官能性分解化合物

実施例番号	構造	名称
536		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－フェニルピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

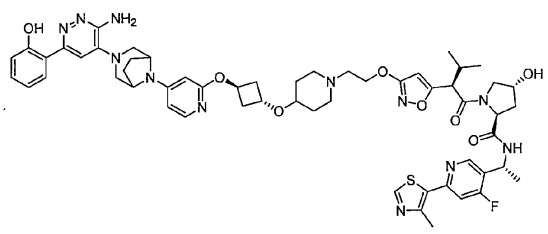
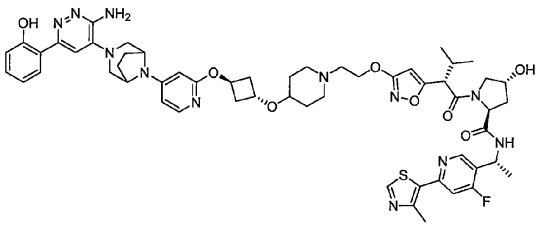
【表４－２】

537		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－フェニルピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
538		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｓ）－４－（２－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

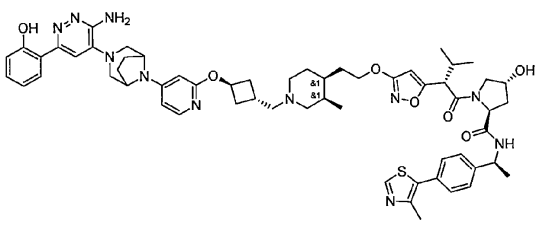
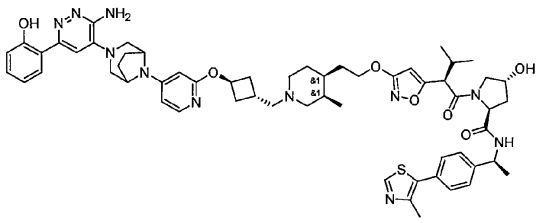
【表４－３】

539		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－フルオロ－６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
540		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－フルオロ－６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

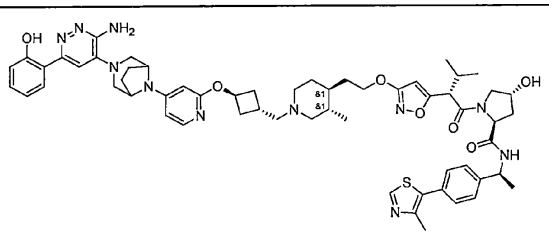
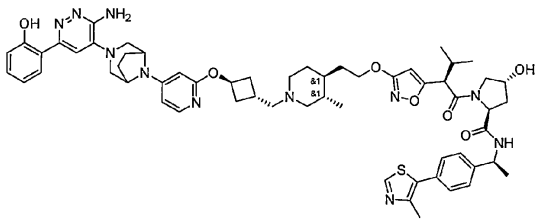
【表４－４】

541		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（４－フルオロ－６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
542		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（４－フルオロ－６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

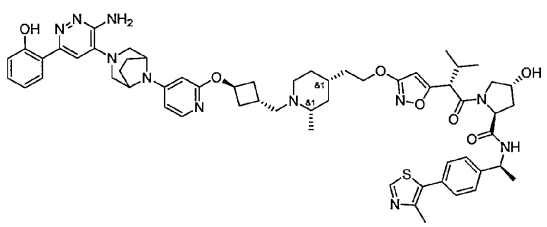
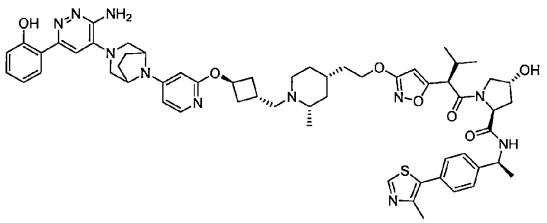
【表４－５】

543		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－３－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
544		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－３－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

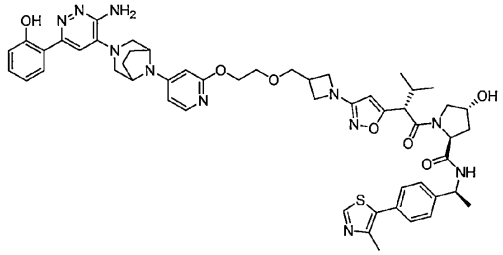
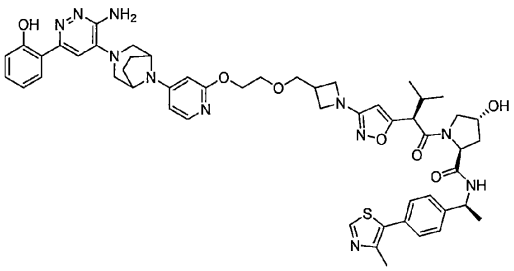
【表４－６】

545		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－３－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
546		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－３－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

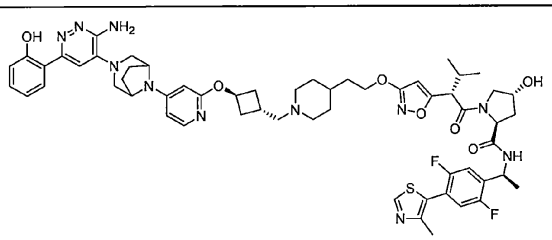
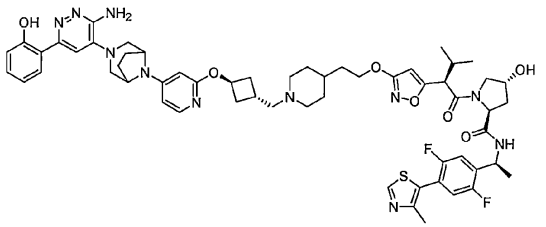
【表４－７】

547		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
548		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

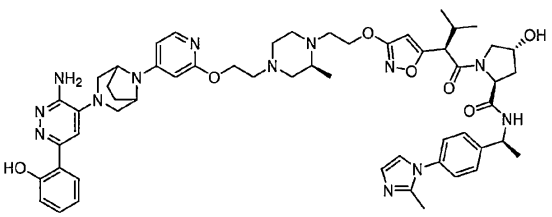
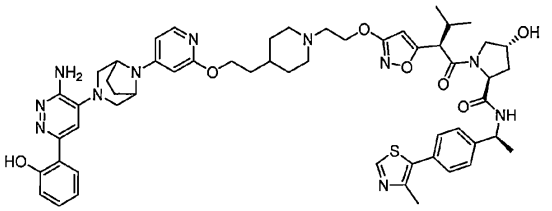
【表４－８】

549		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（３－（（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）メチル）アゼチジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
550		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エトキシ）メチル）アゼチジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

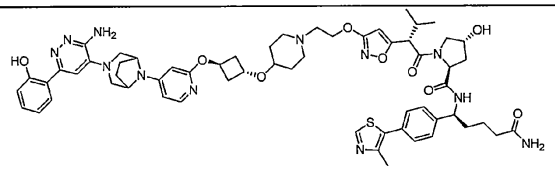
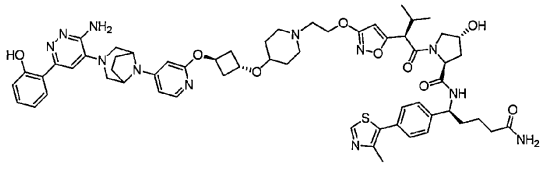
【表４－９】

551		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２，５－ジフルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
552		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２，５－ジフルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

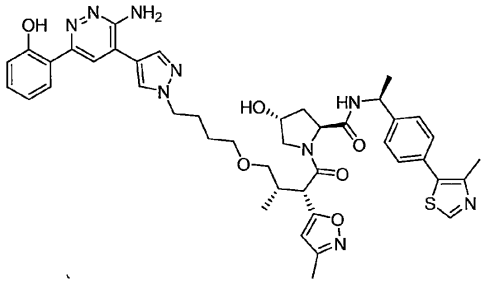
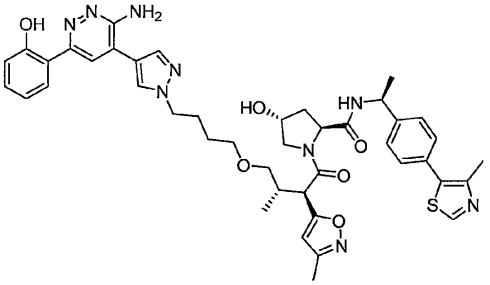
【表４－１０】

553		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｓ）－４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）－２－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
554		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

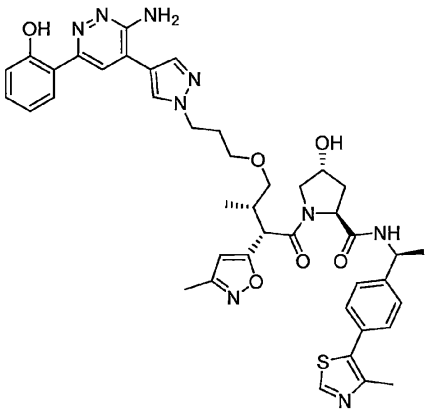
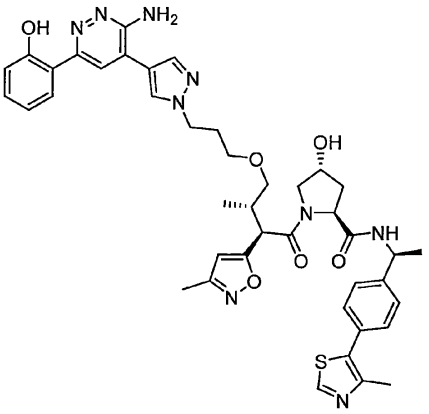
【表４－１１】

555		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－５－アミノ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－５－オキソペンチル）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
556		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－５－アミノ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－５－オキソペンチル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

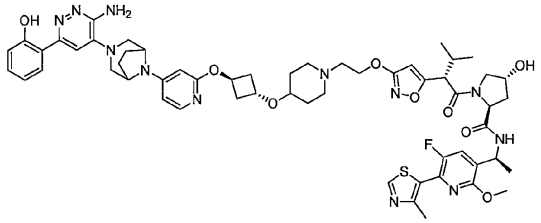
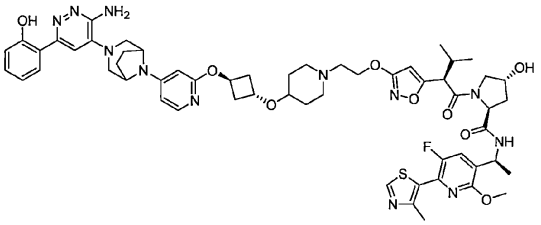
【表４－１２】

557		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ，３Ｓ）－４－（４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
558		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｓ）－４－（４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブトキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

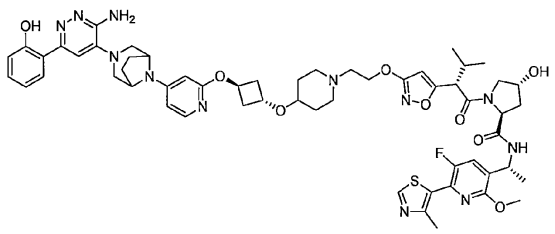
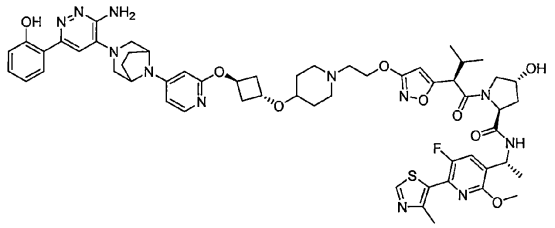
【表４－１３】

559		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ，３Ｓ）－４－（３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロポキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
560		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ，３Ｓ）－４－（３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロポキシ）－３－メチル－２－（３－メチルイソキサゾール－５－イル）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

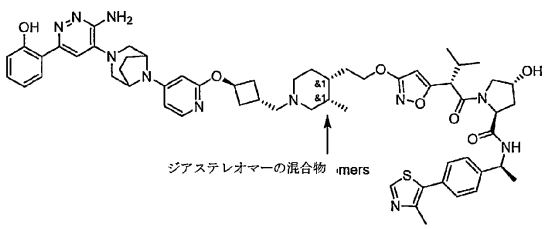
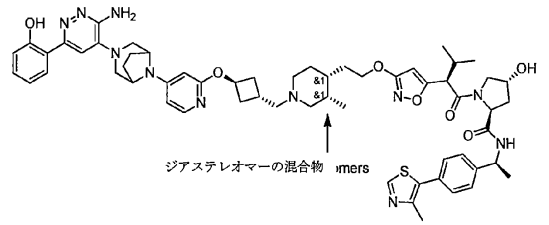
【表４－１４】

561		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（５－フルオロ－２－メトキシ－６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
562		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（５－フルオロ－２－メトキシ－６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

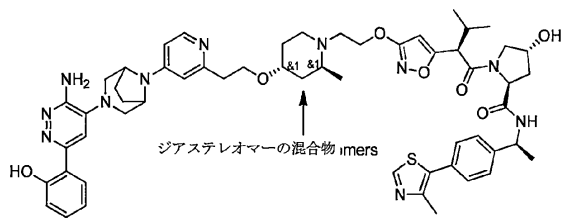
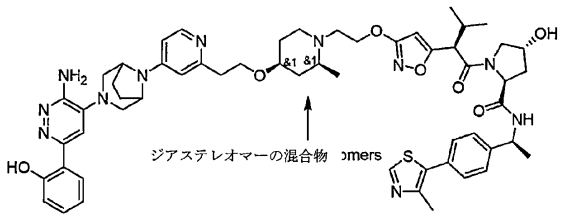
【表４－１５】

563		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（５－フルオロ－２－メトキシ－６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
564		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（５－フルオロ－２－メトキシ－６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

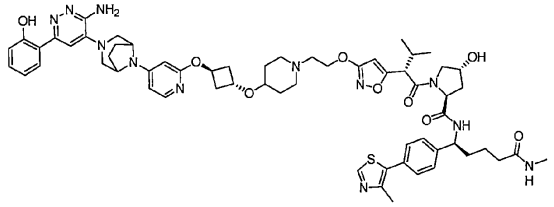
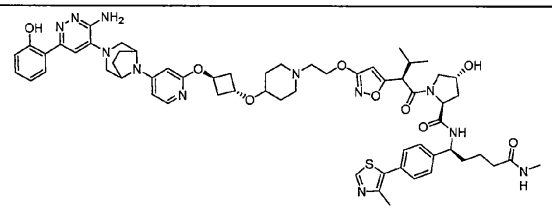
【表４－１６】

565		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－３－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
566		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－３－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

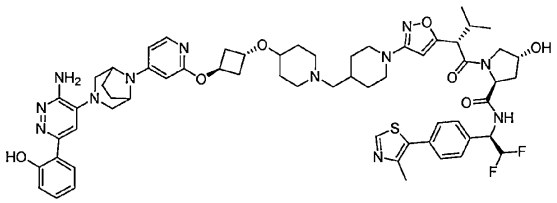
【表４－１７】

567		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（２－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）エトキシ）－２－メチルピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
568		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）エトキシ）－２－メチルピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

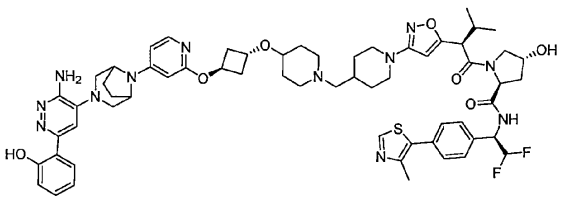
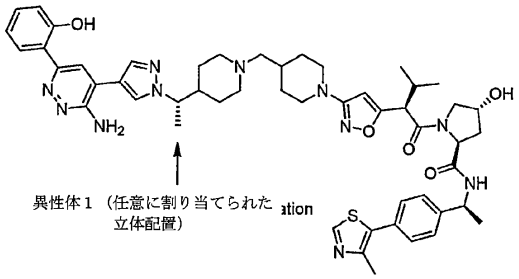
【表４－１８】

569		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－５－（メチルアミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－５－オキソペンチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
570		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－５－（メチルアミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－５－オキソペンチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

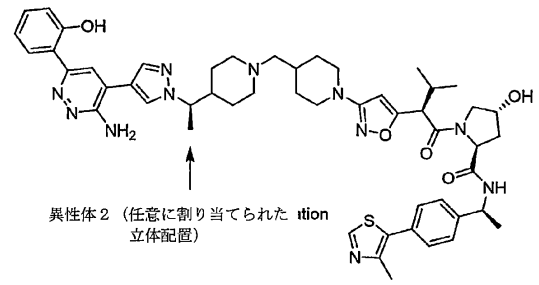
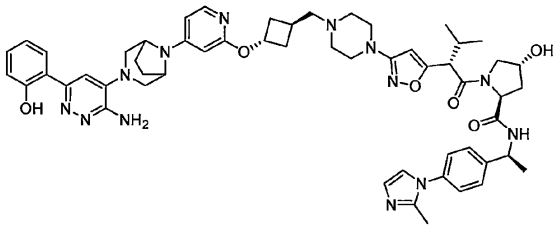
【表４－１９】

571		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

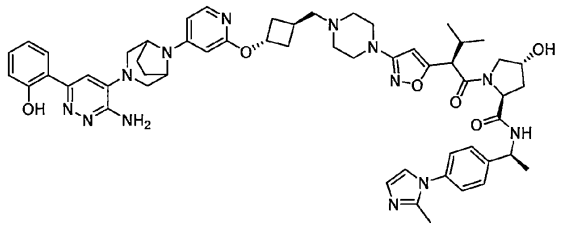
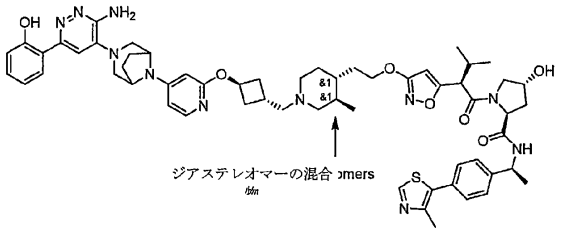
【表４－２０】

572		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
573		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（Ｓ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

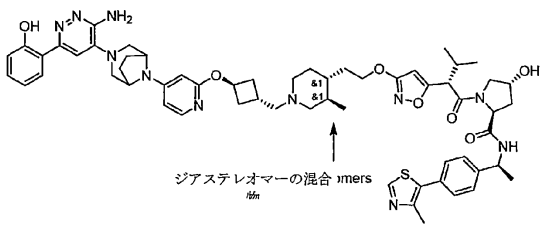
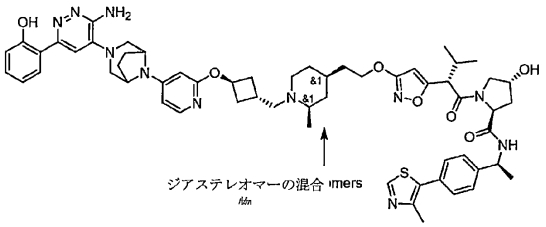
【表４－２１】

574		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（Ｒ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
575		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

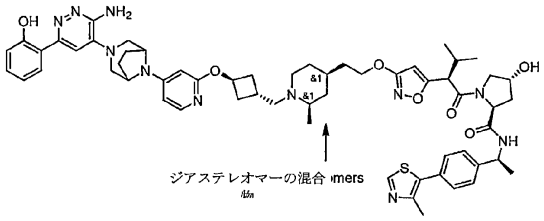
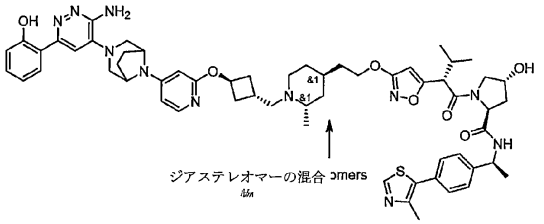
【表４－２２】

576		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
577		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－３－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

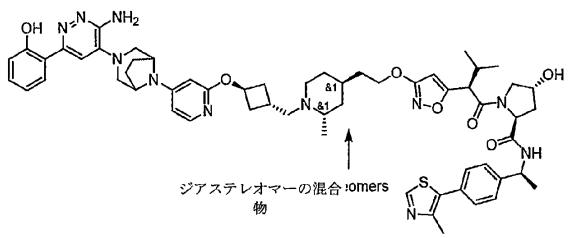
【表４－２３】

578		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－３－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
579		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（２Ｒ，４Ｒ）－１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

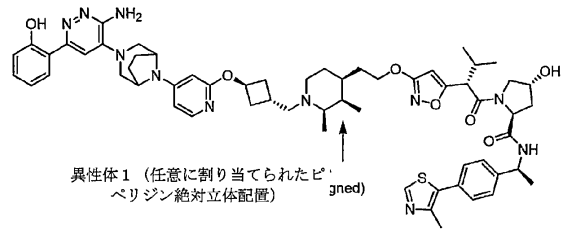
【表４－２４】

580		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｒ，４Ｒ）－１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
581		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

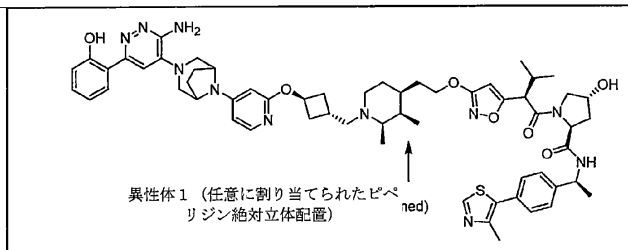
【表４－２５】

582		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

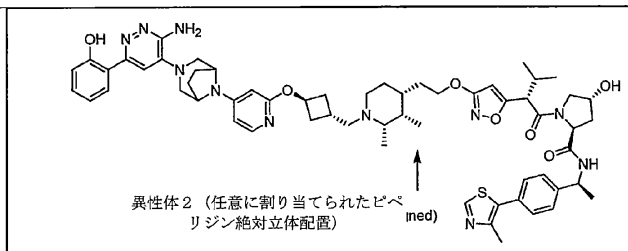
【表４－２６】

583		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２，３－ジメチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

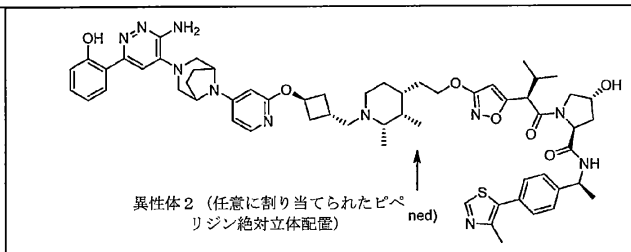
【表４－２７】

584		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２，３－ジメチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

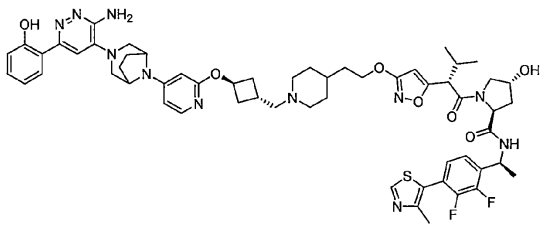
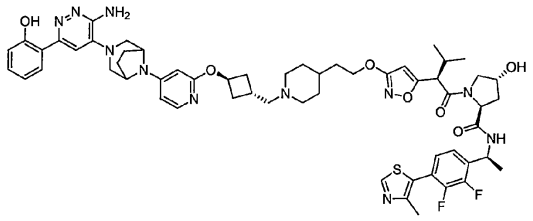
【表４－２８】

585		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２，３－ジメチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

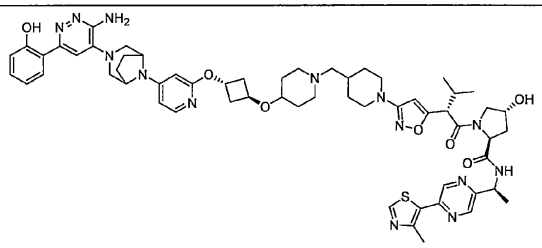
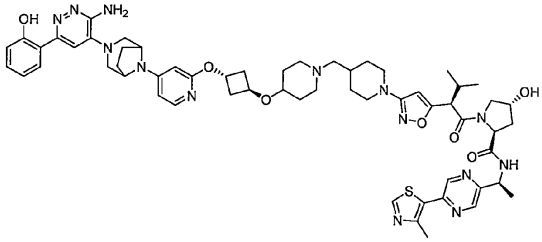
【表４－２９】

586		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２，３－ジメチルピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

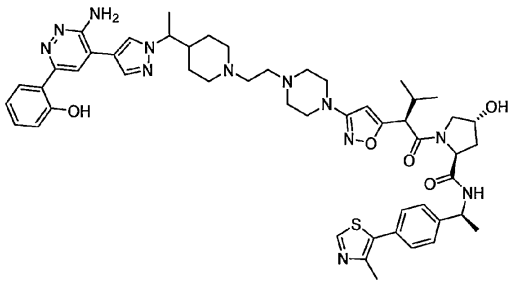
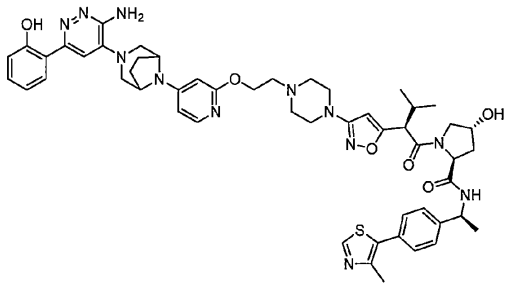
【表４－３０】

587		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２，３－ジフルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
588		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２，３－ジフルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

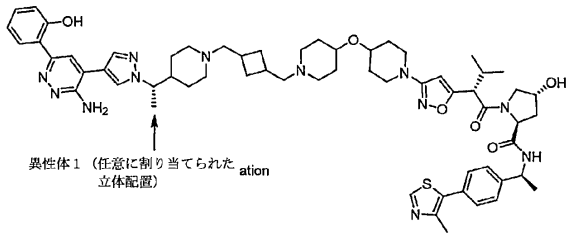
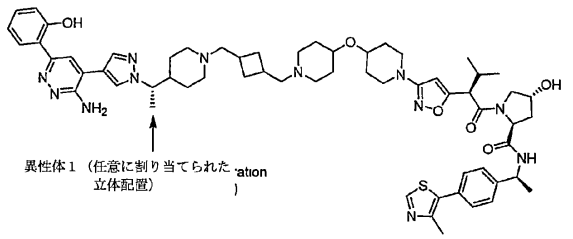
【表４－３１】

589		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（５－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピラジン－２－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
590		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（５－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピラジン－２－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

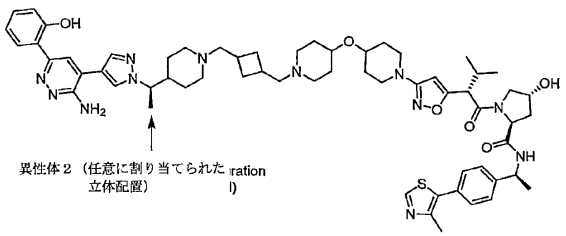
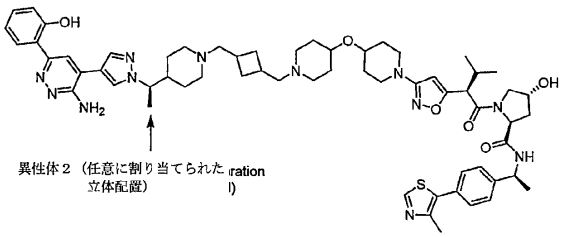
【表４－３２】

591		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（２－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
592		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

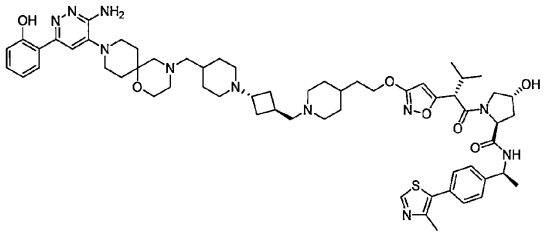
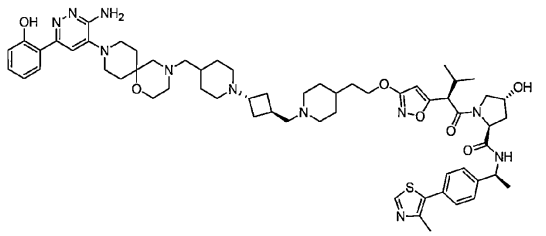
【表４－３３】

593		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（１－（（３－（（４－（（Ｓ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
594		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（１－（（３－（（４－（（Ｓ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

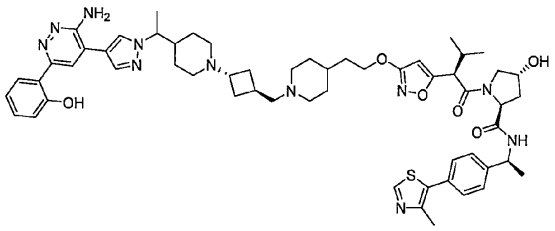
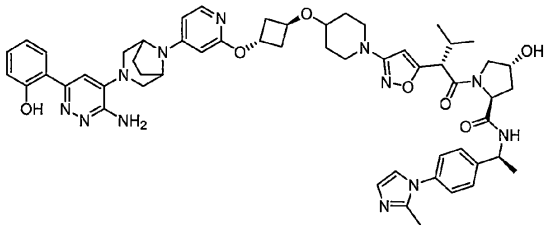
【表４－３４】

5959		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（１－（（３－（（４－（（Ｒ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
5959		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（１－（（３－（（４－（（Ｒ）－１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

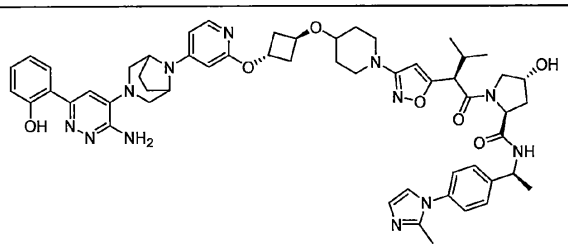
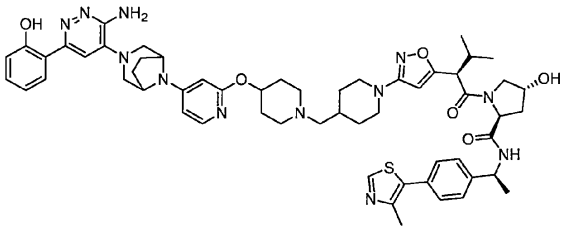
【表４－３５】

597		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（４－（（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
598		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（４－（（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

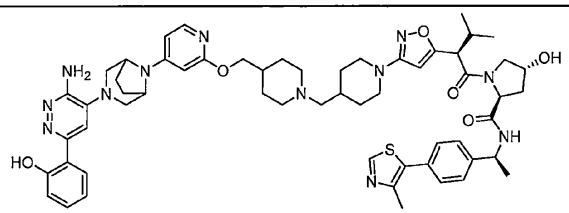
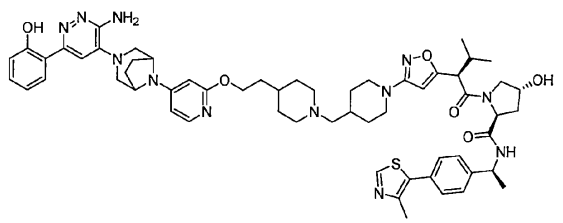
【表４－３６】

599		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
600		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

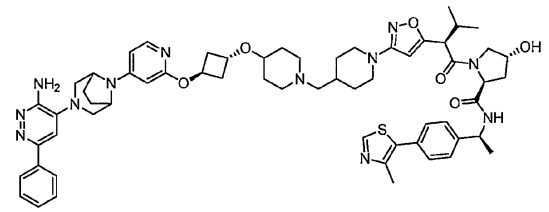
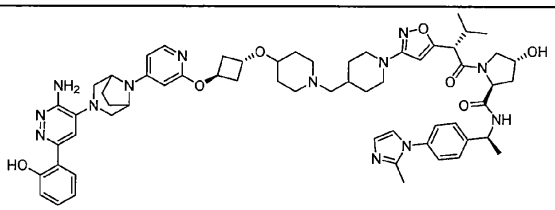
【表４－３７】

601		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
602		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

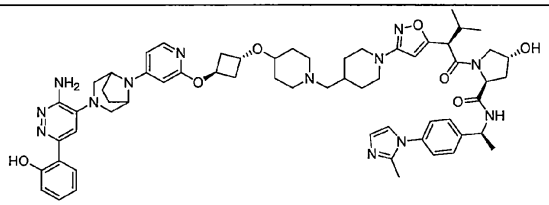
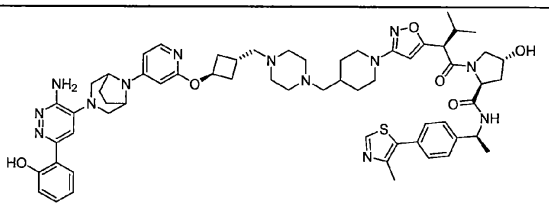
【表４－３８】

603		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
604		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

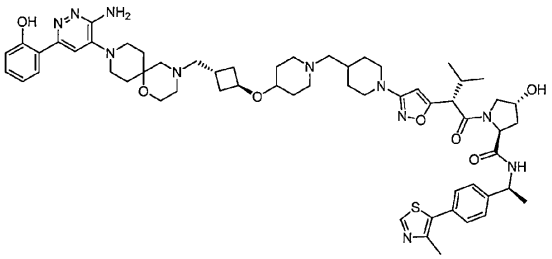
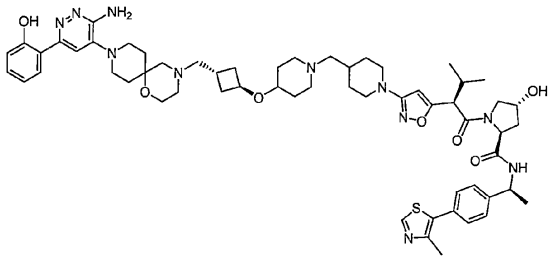
【表４－３９】

6005		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－フェニルピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
6006		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

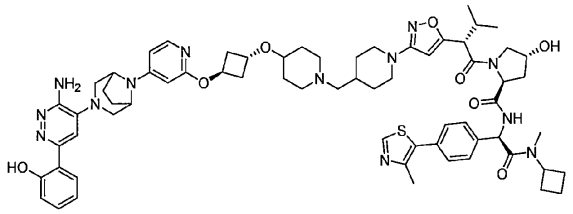
【表４－４０】

607		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
608		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－４１】

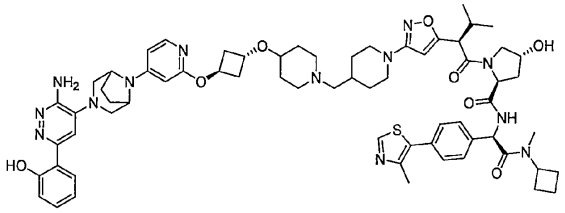
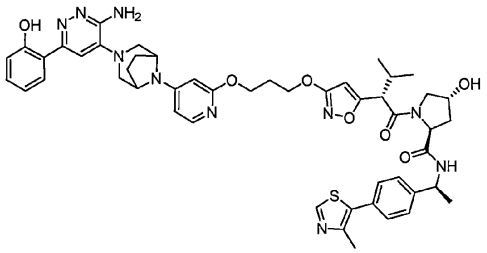
609		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）メチル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
610		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）メチル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－４２】

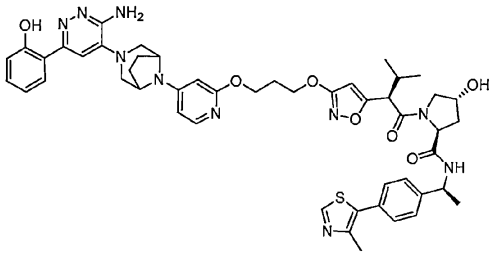
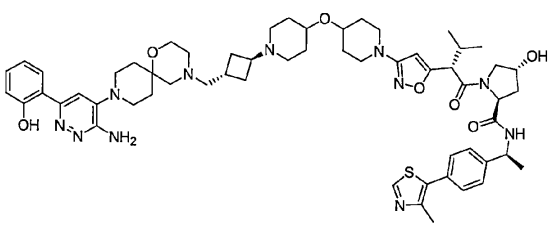
611		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（シクロブチル（メチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

10 20 30 40 50

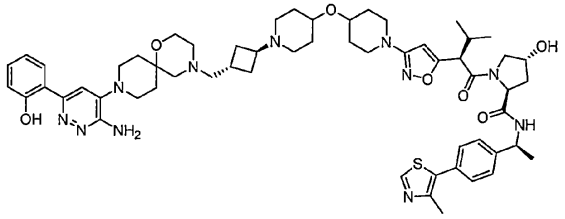
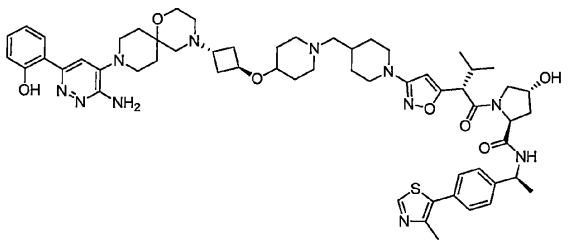
【表４－４３】

612		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（シクロブチル（メチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２－オキソエチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
613		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）プロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

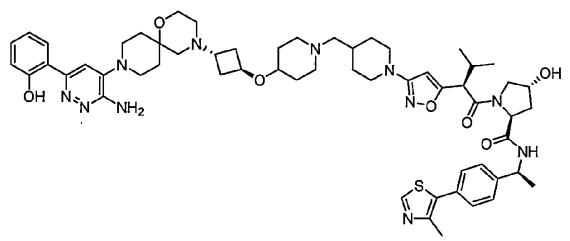
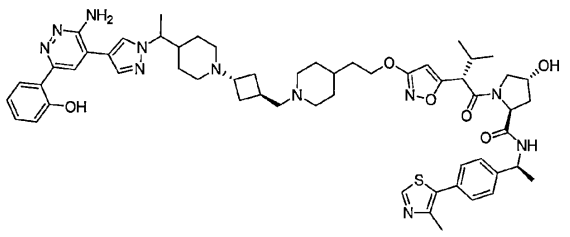
【表４－４４】

614		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）プロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
615		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（１－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）メチル）シクロブチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

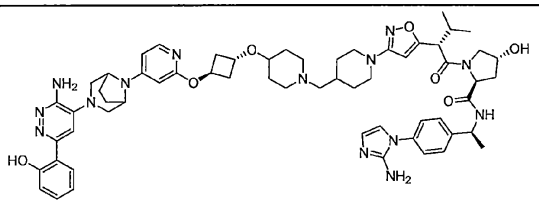
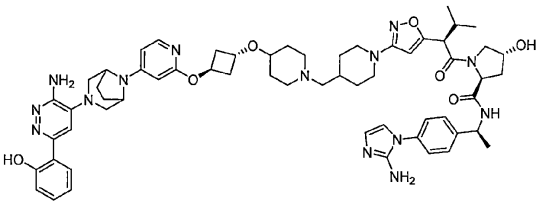
【表４－４５】

616		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（１－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）メチル）シクロブチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
617		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

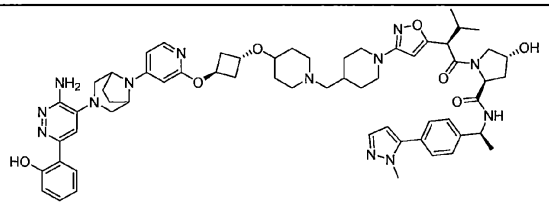
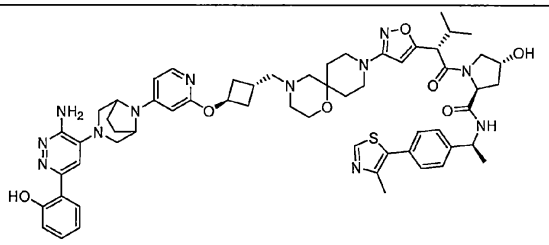
【表４－４６】

618		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
619		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

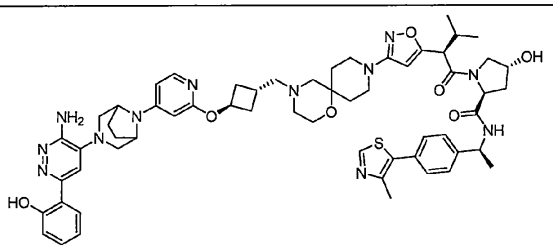
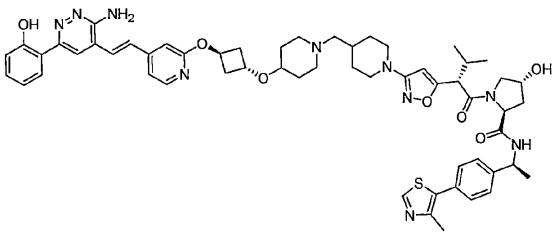
【表４－４７】

620		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－アミノ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
621		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－アミノ－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

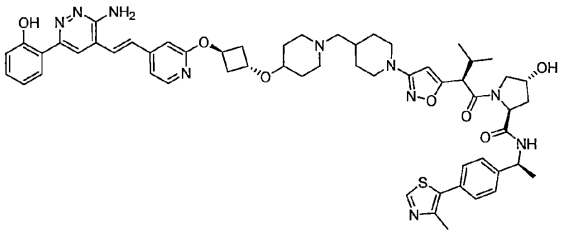
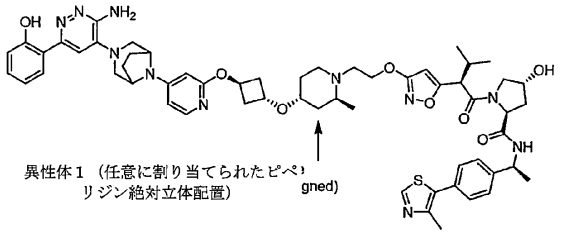
【表４－４８】

622		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
623		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

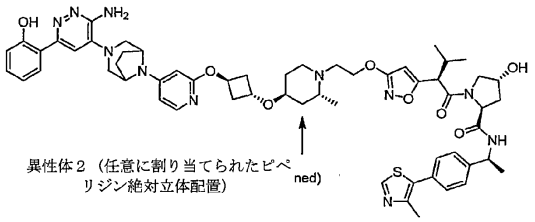
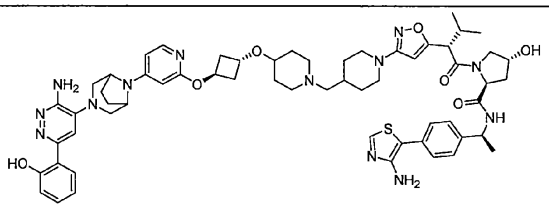
【表４－４９】

624		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
625		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（（Ｅ）－２－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ビニル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

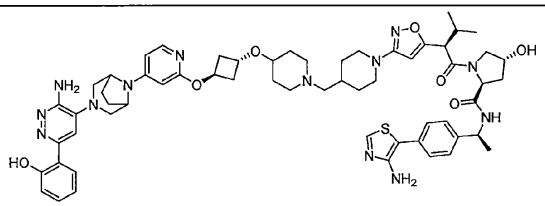
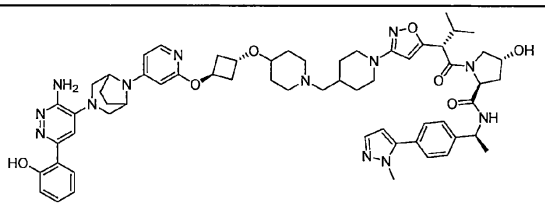
【表４－５０】

626		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（（Ｅ）－２－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ビニル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
627		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）－２－メチルピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

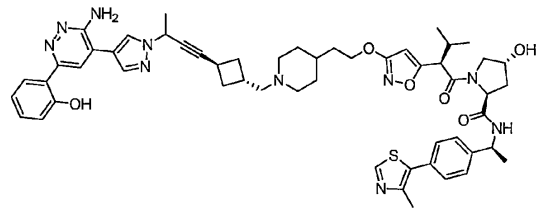
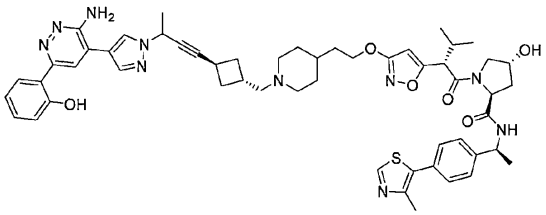
【表４－５１】

628		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）－２－メチルピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
629		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－アミノチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

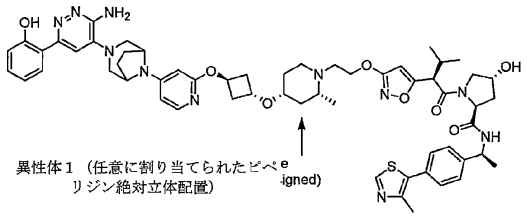
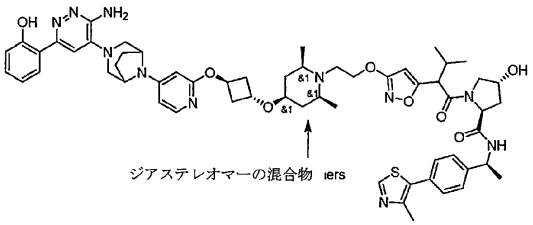
【表４－５２】

630		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－アミノチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
631		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

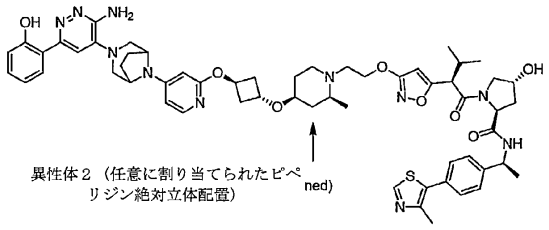
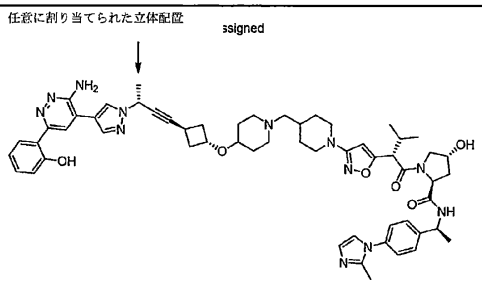
【表４－５３】

632		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
633		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

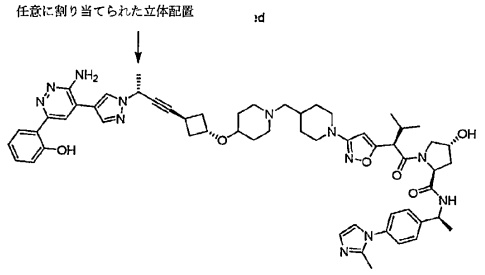
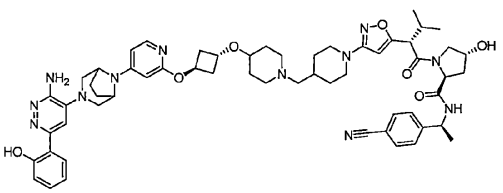
【表４－５４】

634		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｒ，４Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）－２－メチルピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
635		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（（２Ｓ，４Ｓ，６Ｒ）－４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）－２，６－ジメチルピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

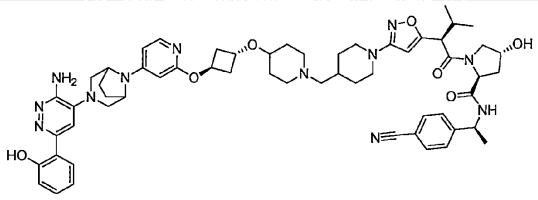
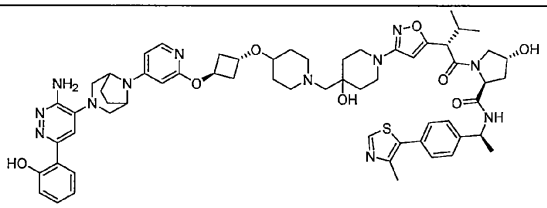
【表４－５５】

636		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）－２－メチルピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
637		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１Ｒ，３ｒ）－３－（（Ｒ）－３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

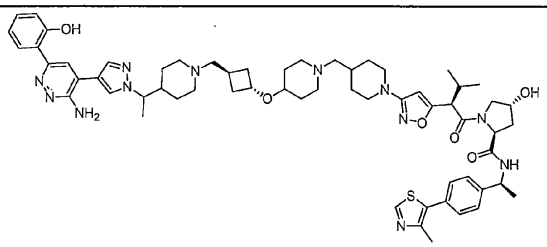
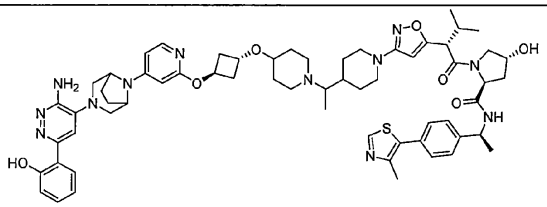
【表４－５６】

638		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１Ｒ，３ｒ）－３－（（Ｒ）－３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
639		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

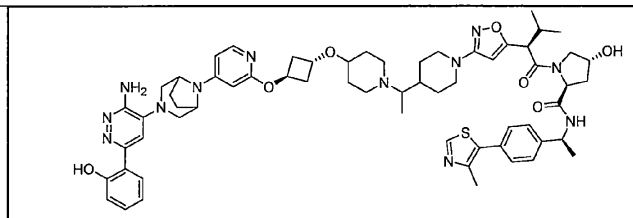
【表４－５７】

640		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
641		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

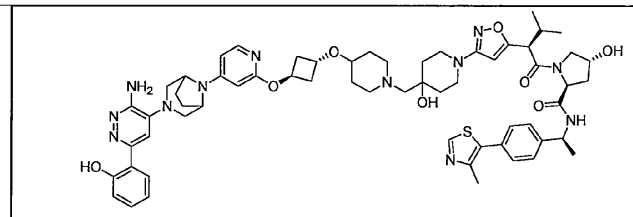
【表４－５８】

642		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
643		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（１－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

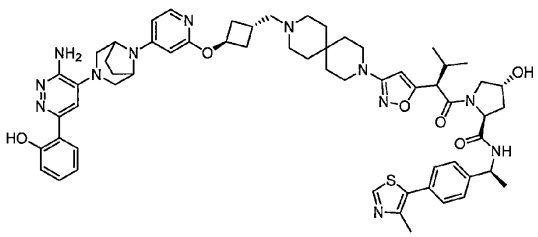
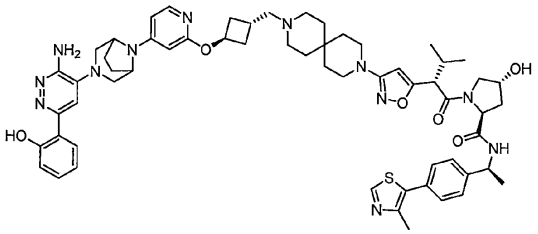
【表４－５９】

644		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（１－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

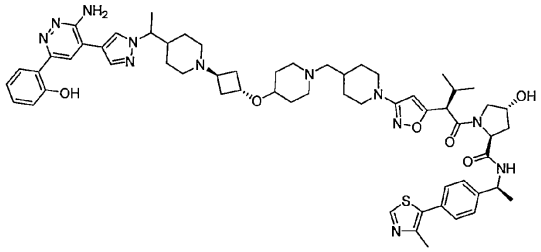
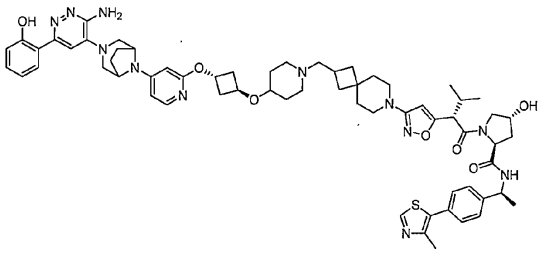
【表４－６０】

645		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

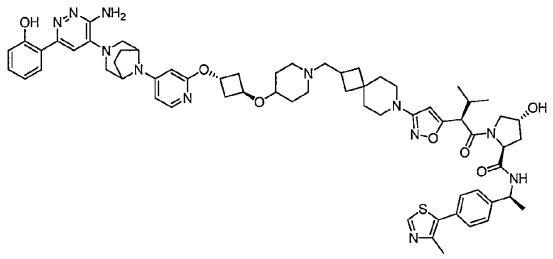
【表４－６１】

646		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（９－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
647		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（９－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

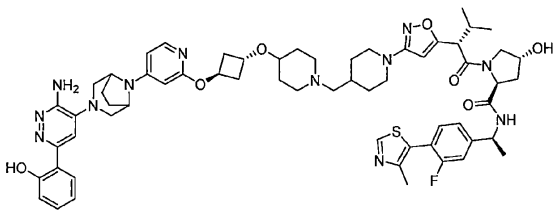
【表４－６２】

648		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
649		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

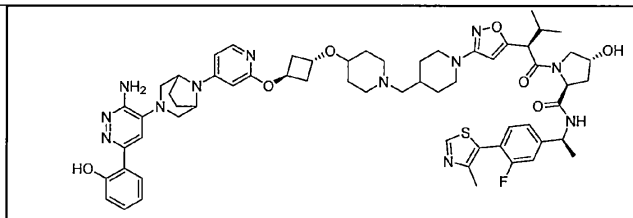
【表４－６３】

650		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

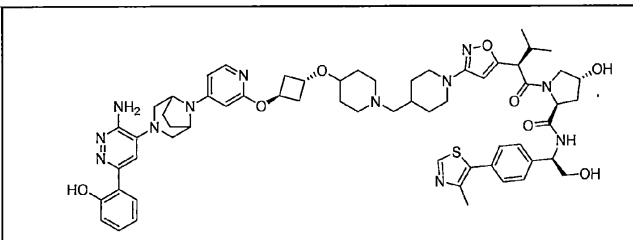
【表４－６４】

651		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（３－フルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

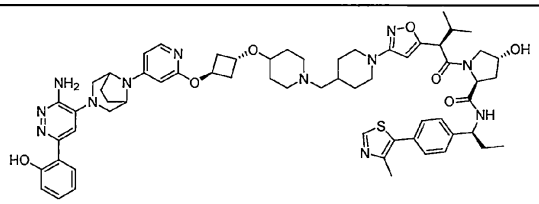
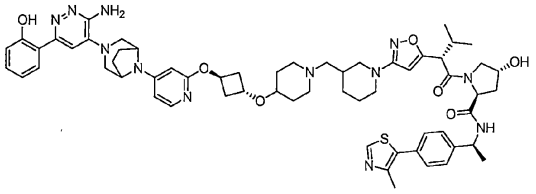
【表４－６５】

652		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（３－フルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

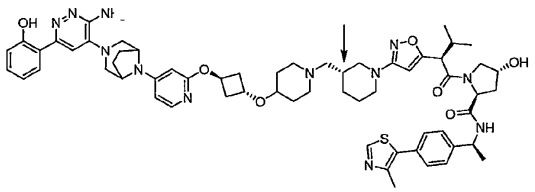
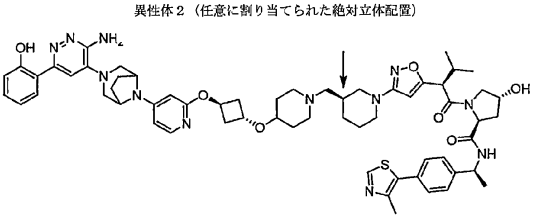
【表４－６６】

653		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

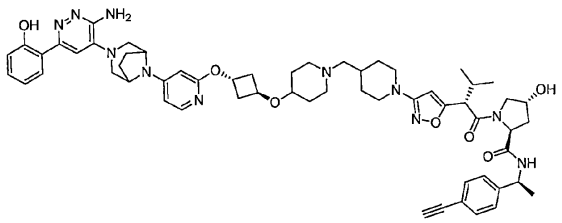
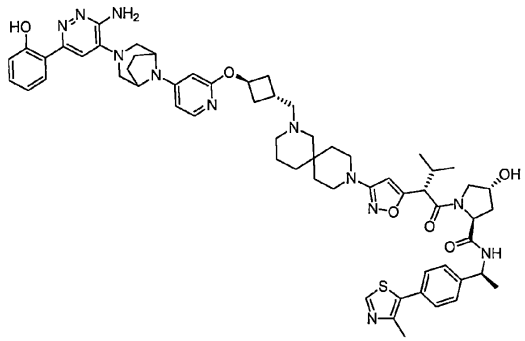
【表４－６７】

654		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロピル）ピロリジン－２－カルボキサミド
655		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（３－（（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

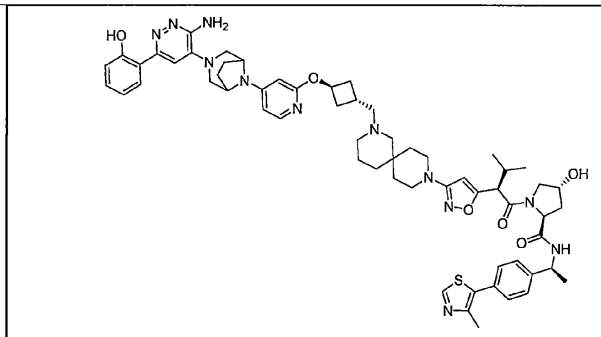
【表４－６８】

656	異性体１（任意に割り当てられた絶対立体配置） 	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３Ｒ）－３－（（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
657	異性体２（任意に割り当てられた絶対立体配置） 	（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（３Ｓ）－３－（（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

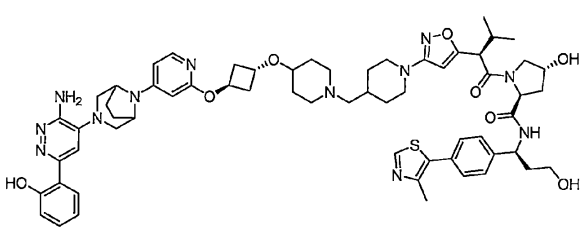
【表４－６９】

658		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－エチニルフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
659		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

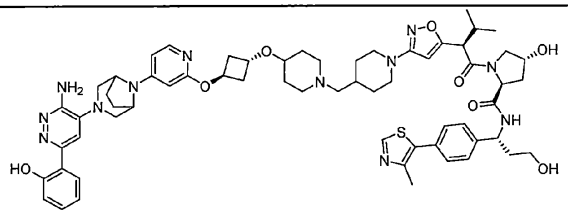
【表４－７０】

660		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－７１】

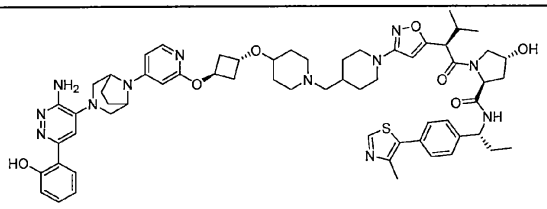
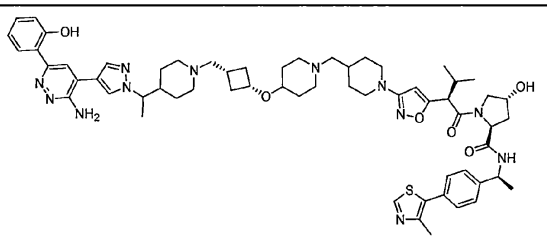
661		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロピル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－７２】

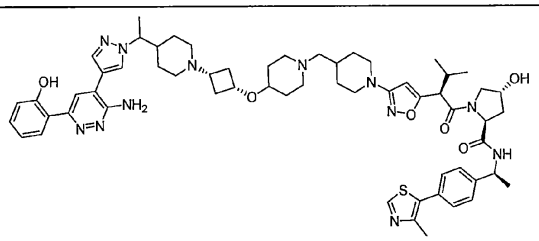
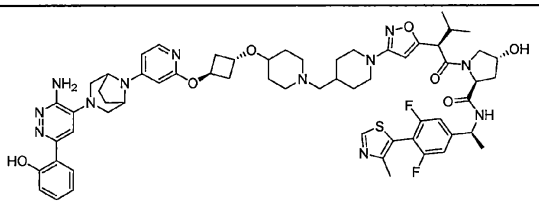
662		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロピル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10 20 30 40 50

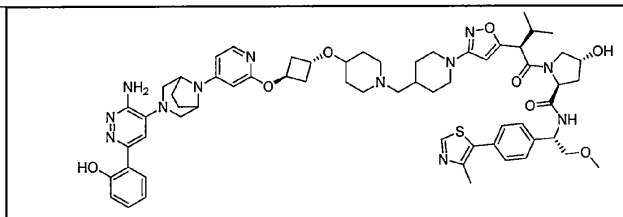
【表４－７３】

663		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロピル）ピロリジン－２－カルボキサミド
664		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｓ，３ｓ）－３－（（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

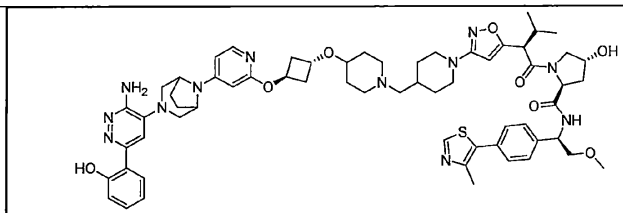
【表４－７４】

665		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｓ，３ｓ）－３－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
666		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（３，５－ジフルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

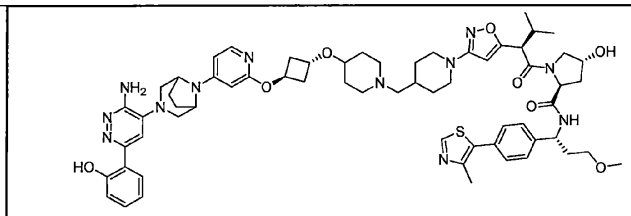
【表４－７５】

667		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－２－メトキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

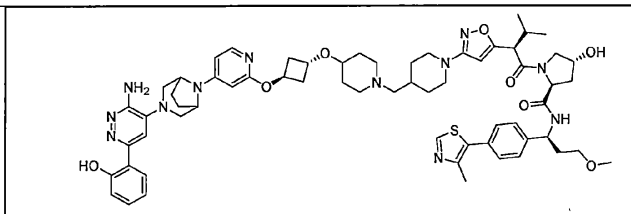
【表４－７６】

668		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－２－メトキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

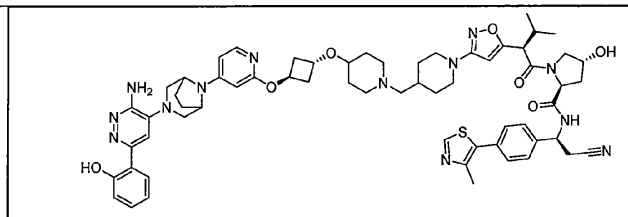
【表４－７７】

669		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｒ）－３－メトキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロピル）ピロリジン－２－カルボキサミド

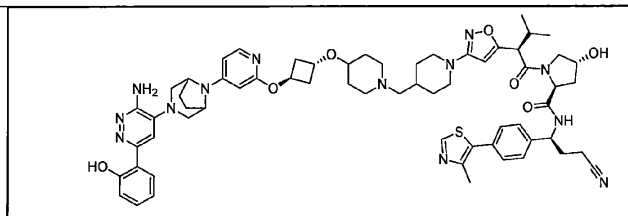
【表４－７８】

670		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－３－メトキシ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロピル）ピロリジン－２－カルボキサミド

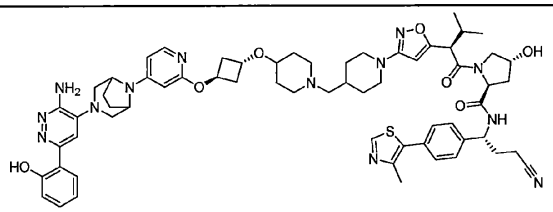
【表４－７９】

671		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－シアノ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－８０】

672		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－３－シアノ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロピル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－８１】

673		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－３－シアノ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロピル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

10

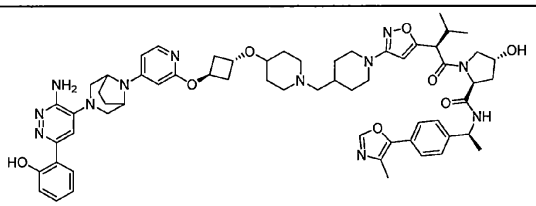
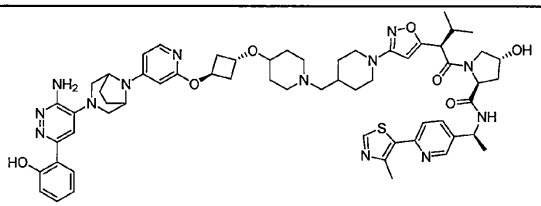
20

30

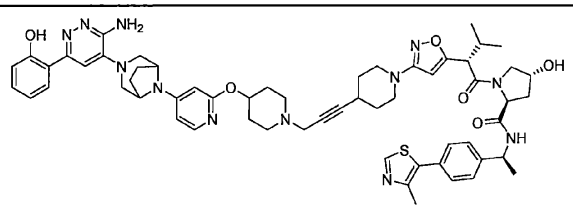
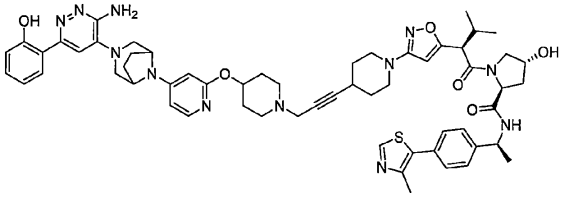
40

50

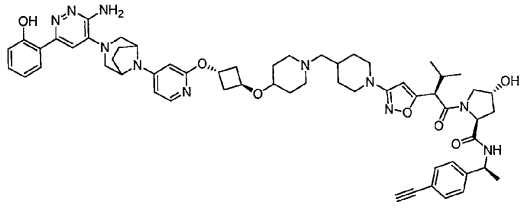
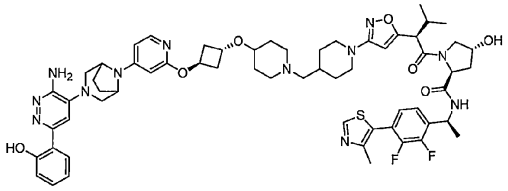
【表４－８２】

674		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルオキサゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
675		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（６－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

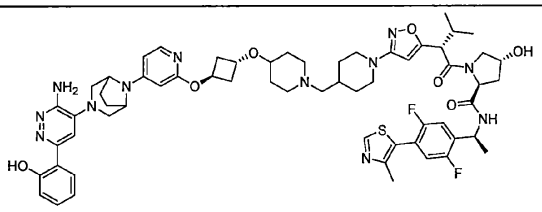
【表４－８３】

676		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（３－（４－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロパ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
677		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（３－（４－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロパ－１－イン－１－イル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

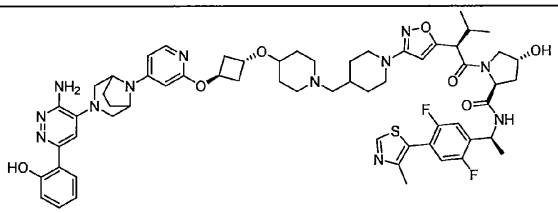
【表４－８４】

678		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－エチニルフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
679		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２，３－ジフルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

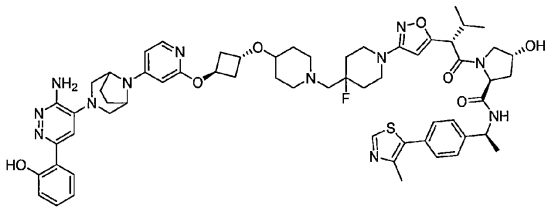
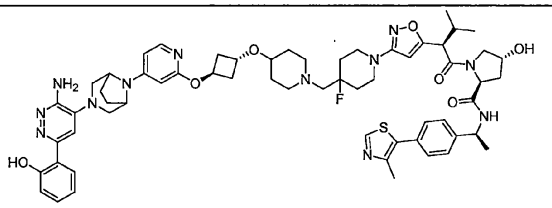
【表４－８５】

680		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２，５－ジフルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

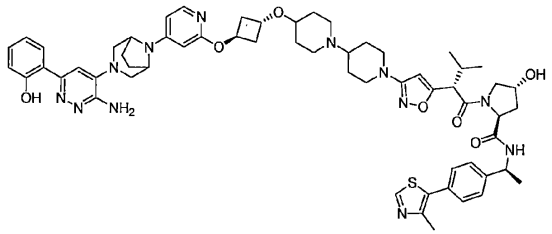
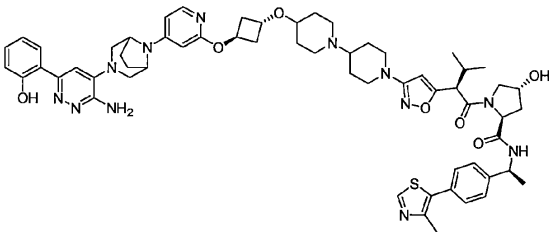
【表４－８６】

681		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２，５－ジフルオロ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

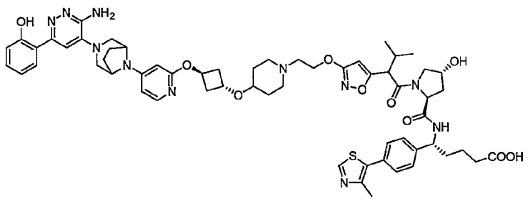
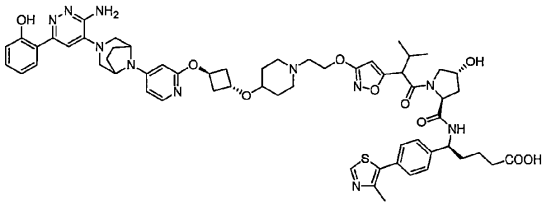
【表４－８７】

682		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－４－フルオロピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
683		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－４－フルオロピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

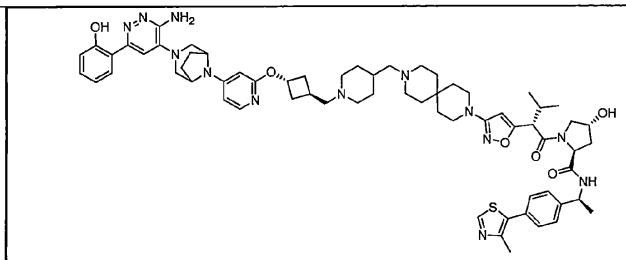
【表４－８８】

684		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
685		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

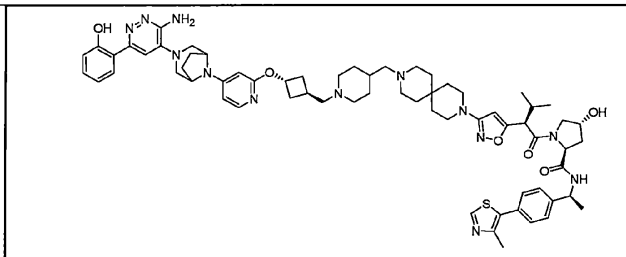
【表４－８９】

686		（５Ｒ）－５－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド）－５－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）ペンタン酸
687		（５Ｓ）－５－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド）－５－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）ペンタン酸

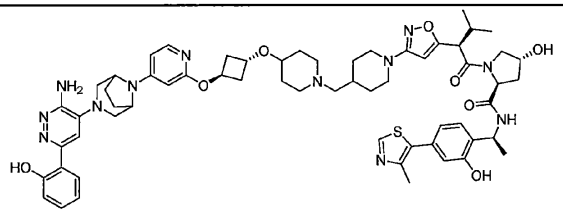
【表４－９０】

6888		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（９－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

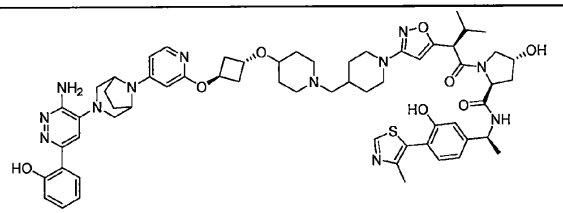
【表４－９１】

6889		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（９－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）－３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－３－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

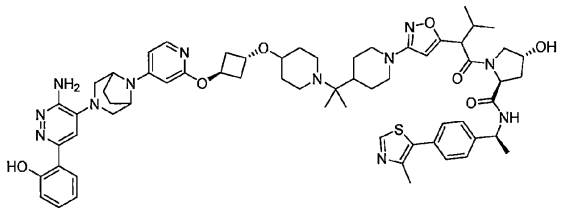
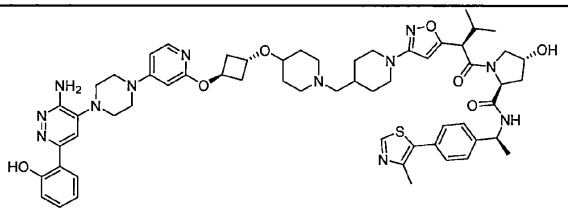
【表４－９２】

690		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－ヒドロキシ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

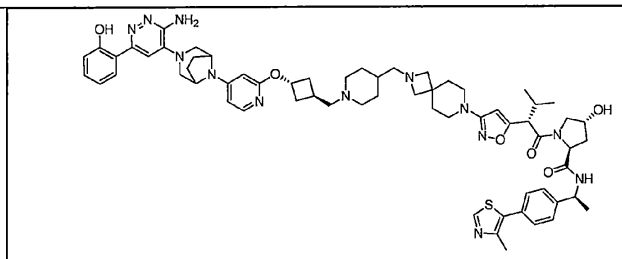
【表４－９３】

691		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（３－ヒドロキシ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

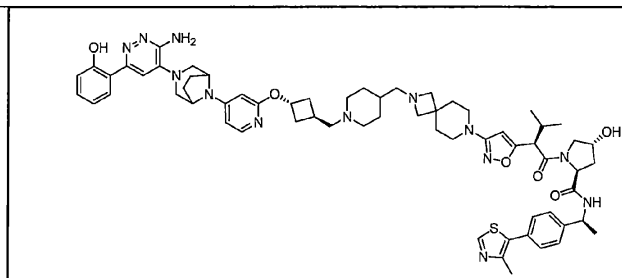
【表４－９４】

692		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（４－（２－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
693		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

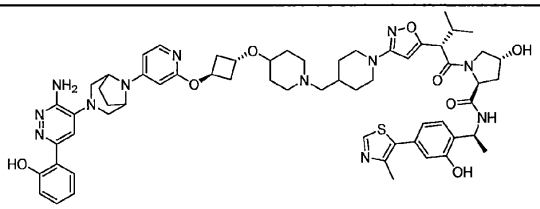
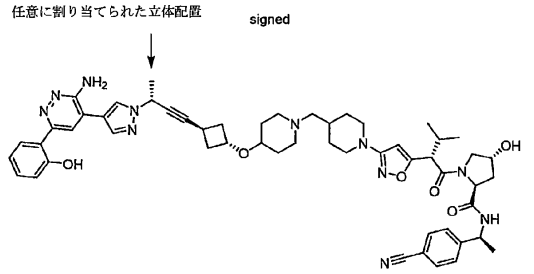
【表４－９５】

694		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

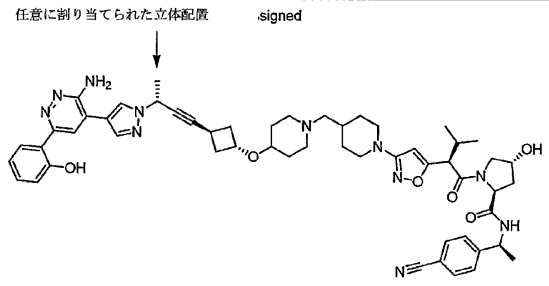
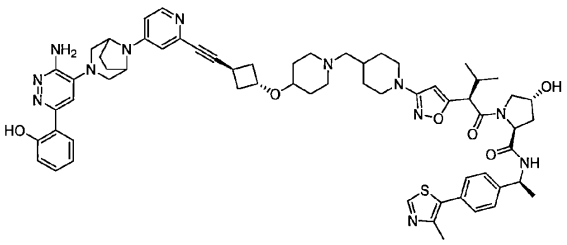
【表４－９６】

695		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

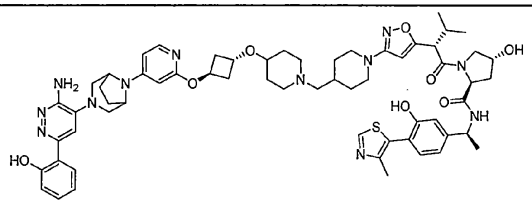
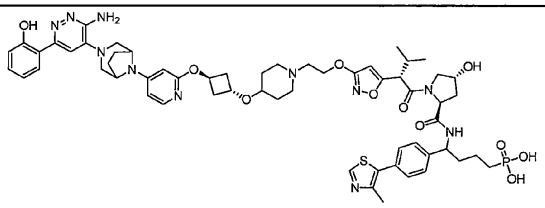
【表４－９７】

696		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－ヒドロキシ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
697		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１Ｒ，３ｒ）－３－（（Ｒ）－３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

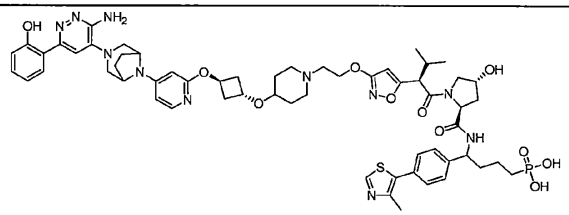
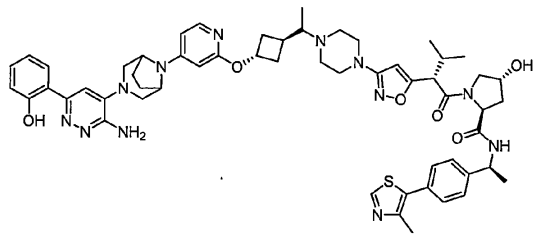
【表４－９８】

698		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１Ｒ，３ｒ）－３－（（Ｒ）－３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
699		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）エチニル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

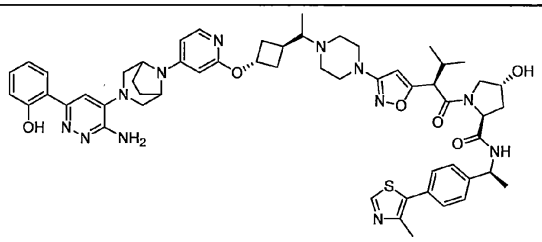
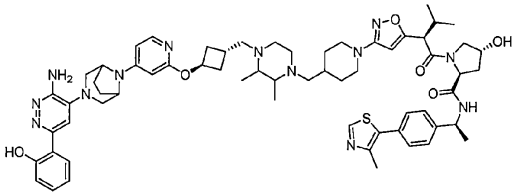
【表４－９９】

700		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（３－ヒドロキシ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
701		（４－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド）－４－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）ブチル）ホスホン酸

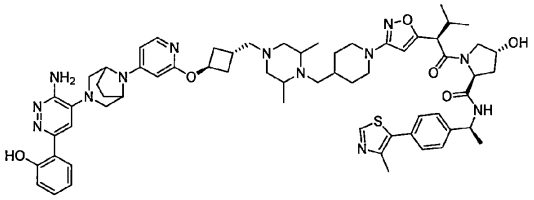
【表４－１００】

702		（４－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド）－４－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）ブチル）ホスホン酸
703		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（１Ｓ）－１－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

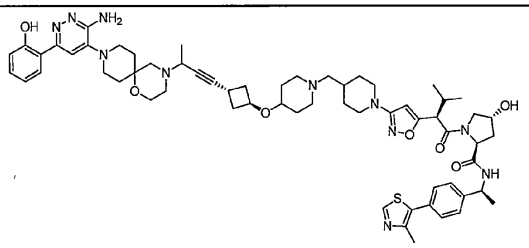
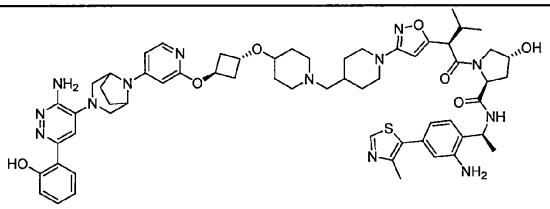
【表４－１０１】

704		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１Ｓ）－１－（（１ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
705		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２，３－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

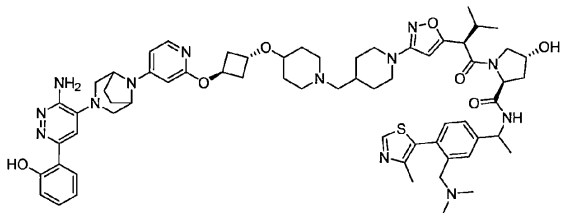
【表４－１０２】

706		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－１０３】

707		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（３－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）ブター１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
708		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－アミノ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－１０４】

709		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（１－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

10

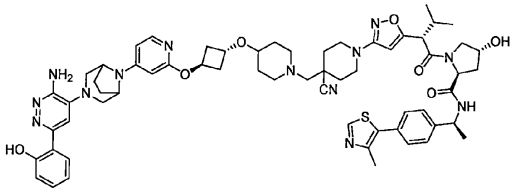
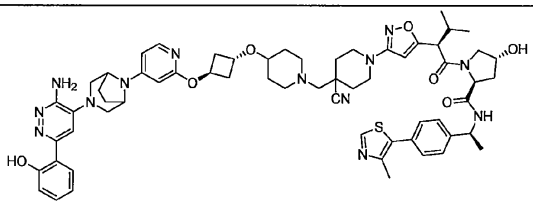
20

30

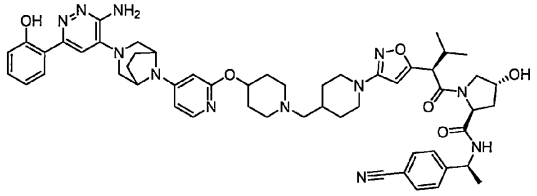
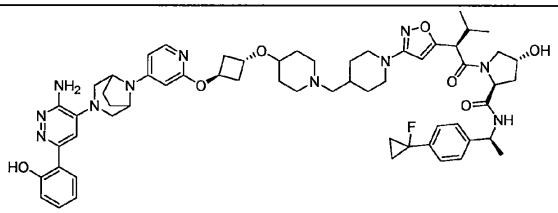
40

50

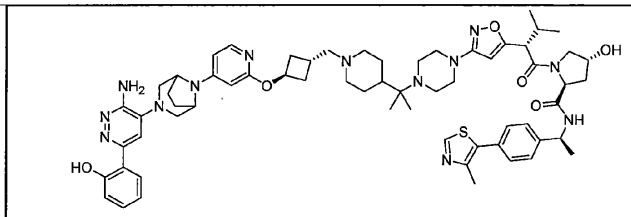
【表４－１０５】

710		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－４－シアノピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
711		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－４－シアノピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

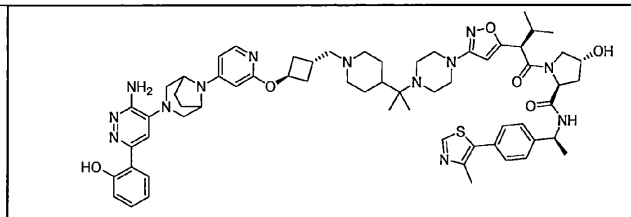
【表４－１０６】

712		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
713		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１－フルオロシクロプロピル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

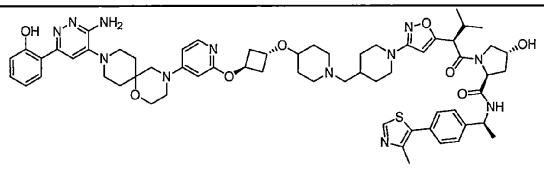
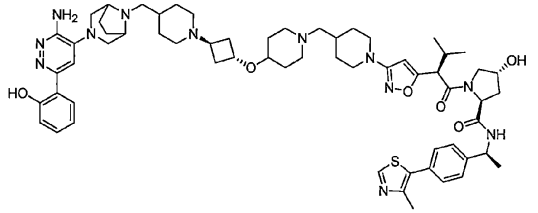
【表４－１０７】

714		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｓ）－２－（３－（４－（２－（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

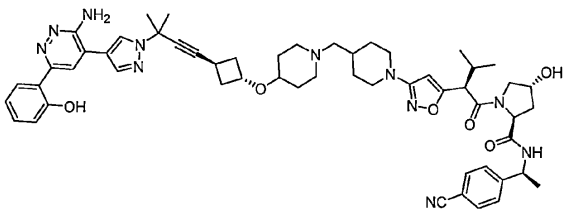
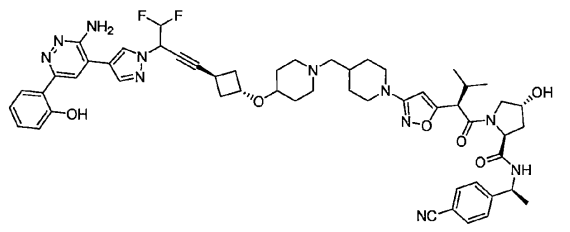
【表４－１０８】

715		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（２－（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

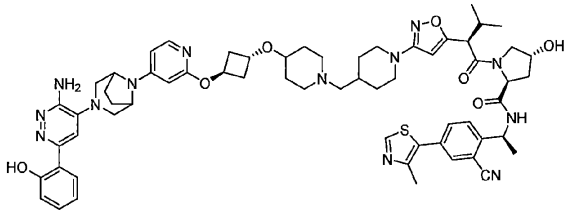
【表４－１０９】

716		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
717		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

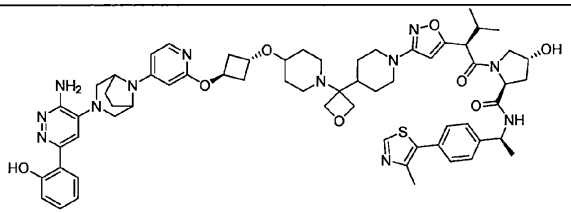
【表４－１１０】

718		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
719		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（３－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－４，４－ジフルオロブタ－１－イン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

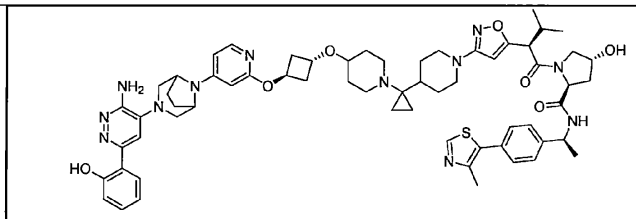
【表４－１１１】

720		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－シアノ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

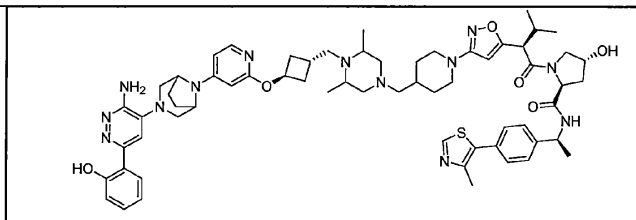
【表４－１１２】

721		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（３－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）オキセタン－３－イル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

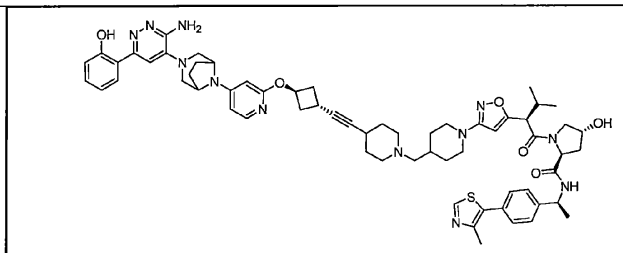
【表４－１１３】

722		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（１－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）シクロプロピル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

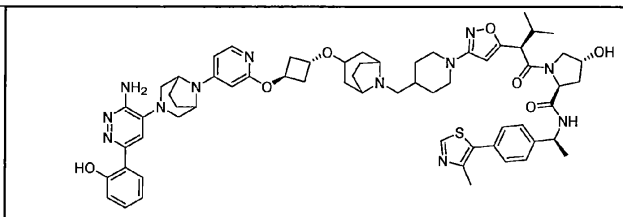
【表４－１１４】

723		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

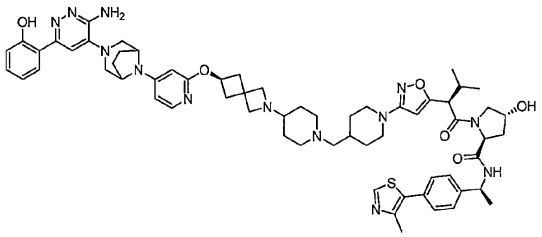
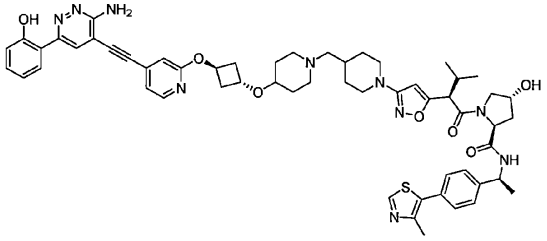
【表４－１１５】

724		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）エチニル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

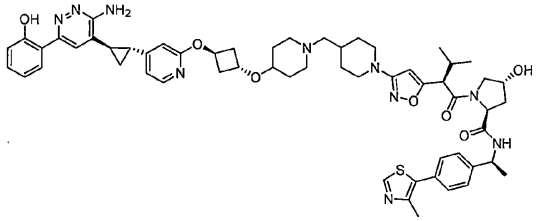
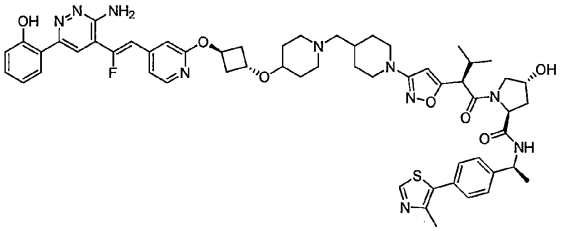
【表４－１１６】

725		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（３－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

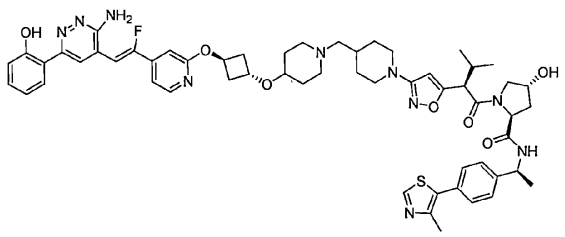
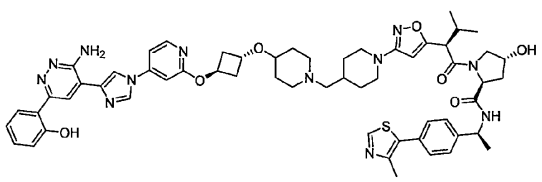
【表４－１１７】

726		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（６－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
727		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）エチニル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

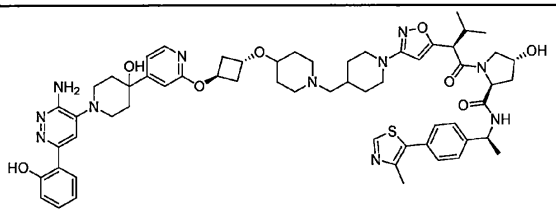
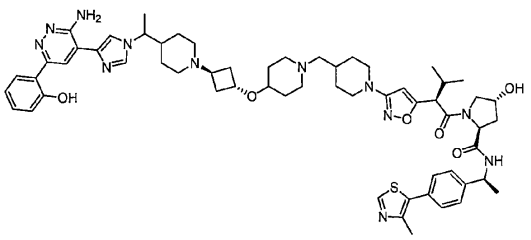
【表４－１１８】

728		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１Ｒ，３ｒ）－３－（（４－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）シクロプロピル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
729		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（（Ｚ）－２－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－２－フルオロビニル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

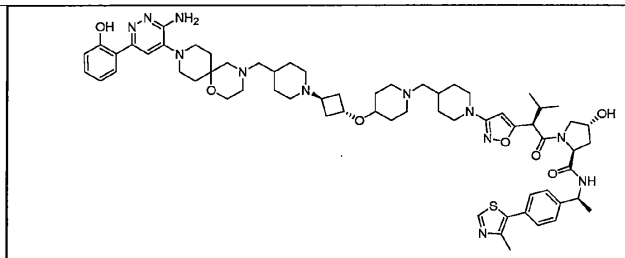
【表４－１１９】

730		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（（Ｚ）－２－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－フルオロビニル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
731		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

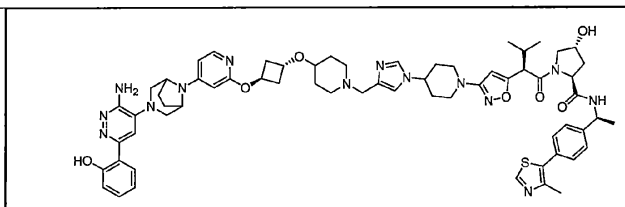
【表４－１２０】

732		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（１－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
733		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（１－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

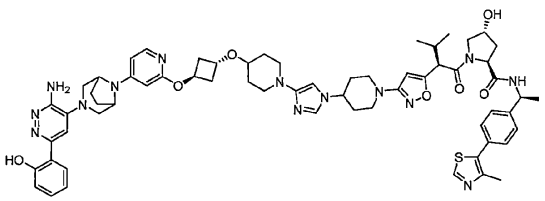
【表４－１２１】

734		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－１２２】

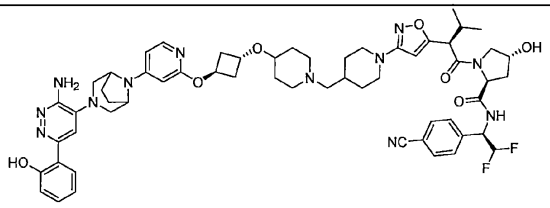
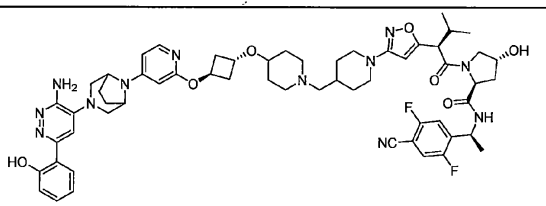
735		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－１２３】

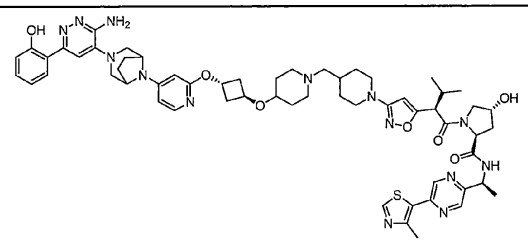
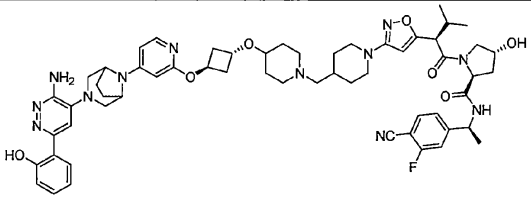
736		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（４－（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10 20 30 40 50

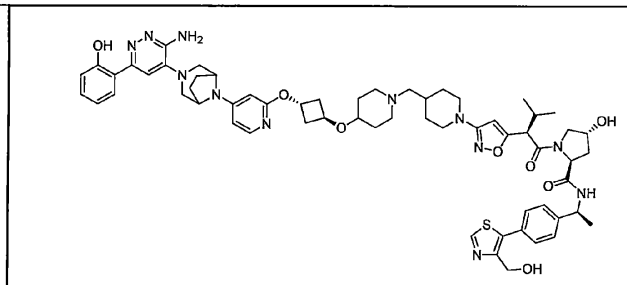
【表４－１２４】

7373		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（４－シアノフェニル）－２，２－ジフルオロエチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
7378		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノ－２，５－ジフルオロフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

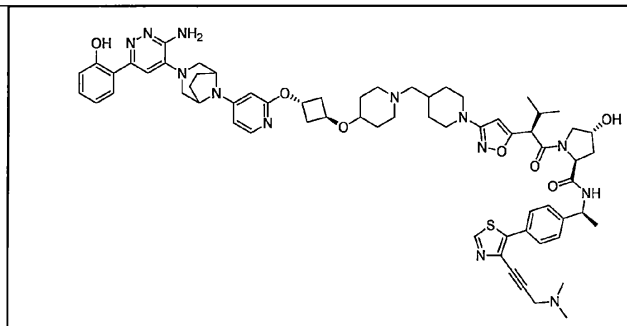
【表４－１２５】

739		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（５－（４－メチルチアゾール－５－イル）ピラジン－２－イル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
740		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノ－３－フルオロフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

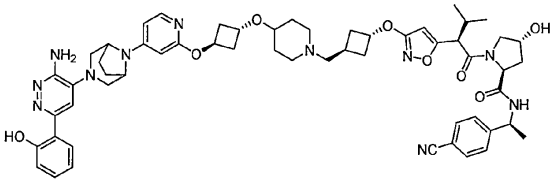
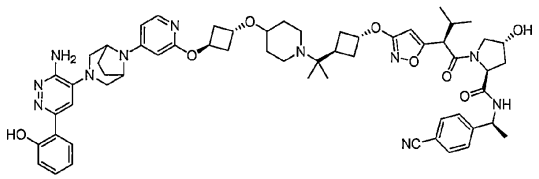
【表４－１２６】

741		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（ヒドロキシメチル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

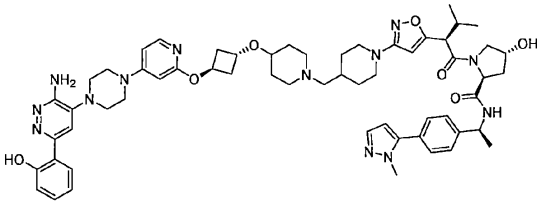
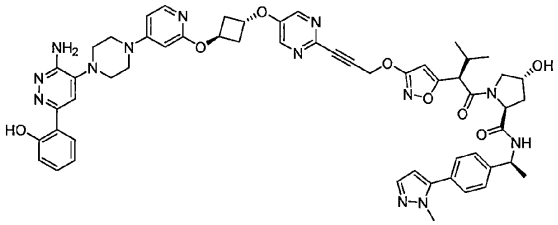
【表４－１２７】

742		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（３－（ジメチルアミノ）プロプ－１－イン－１－イル）チアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

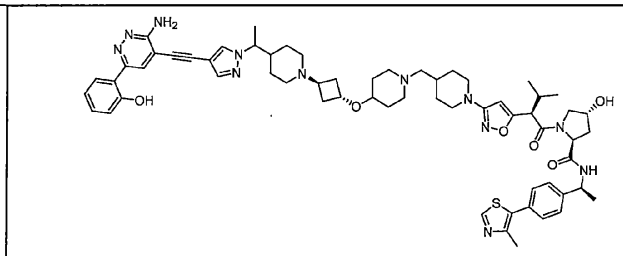
【表４－１２８】

7443.		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド
7444		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（２－（４－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）プロパン－２－イル）シクロブトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

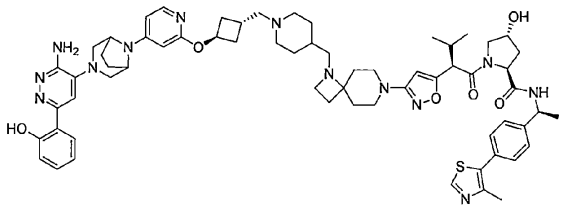
【表４－１２９】

7 4 5		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
7 4 6		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（（３－（５－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（４－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピリミジン－２－イル）プロプ－２－イン－１－イル）オキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

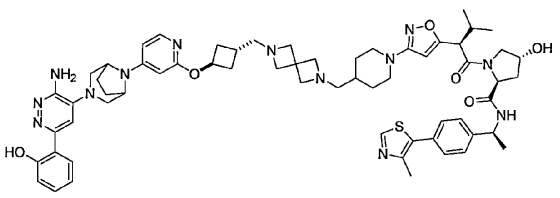
【表４－１３０】

747		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（４－（１－（４－（（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）ピペリジン－１－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

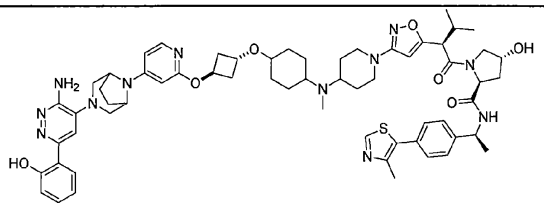
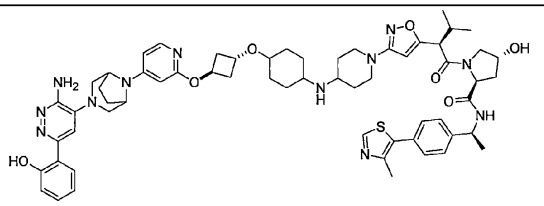
【表４－１３１】

748		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（１－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）－１，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

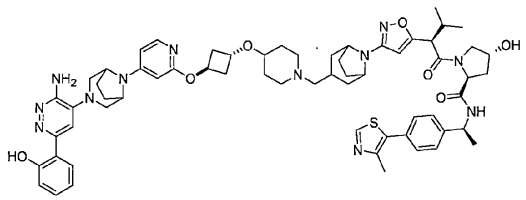
【表４－１３２】

749		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（６－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

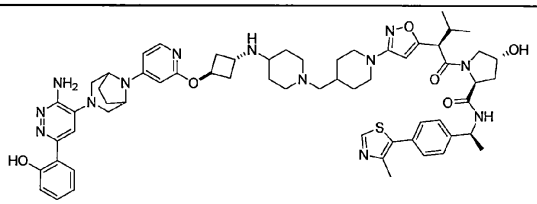
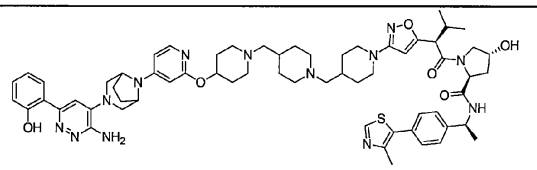
【表４－１３３】

750		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
751		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）シクロヘキシル）アミノ）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

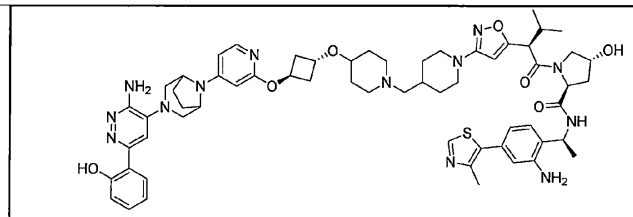
【表４－１３４】

752		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（３－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

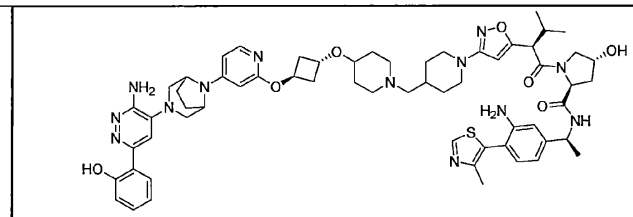
【表４－１３５】

753		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド
754		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（４－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

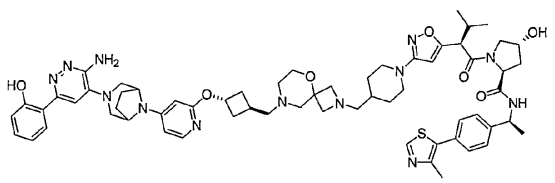
【表４－１３６】

755		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（２－アミノ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－１３７】

756		（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（３－アミノ－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－１３８】

757		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（８－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－５－オキサ－２，８－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

10

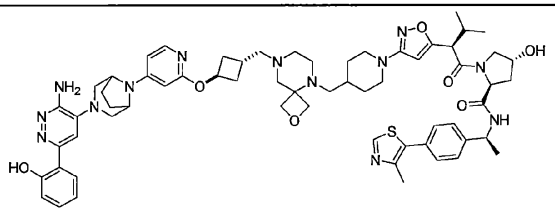
20

30

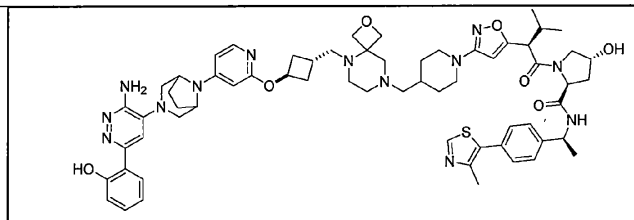
40

50

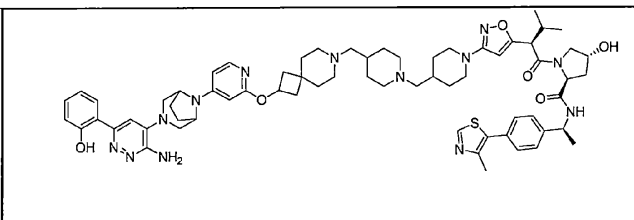
【表４－１３９】

758		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（８－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２－オキサ－５，８－ジアザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

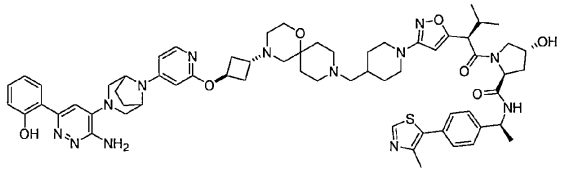
【表４－１４０】

759		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（５－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－２－オキサ－５，８－ジアザスピロ［３．５］ノナン－８－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

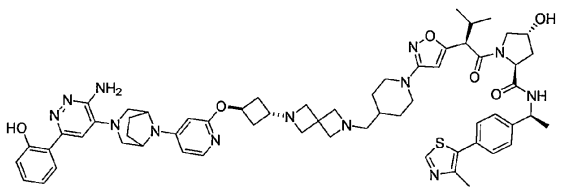
【表４－１４１】

760		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（２－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

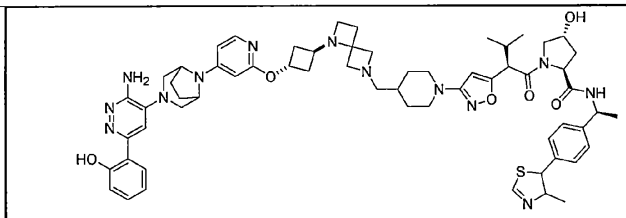
【表４－１４２】

761		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－９－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

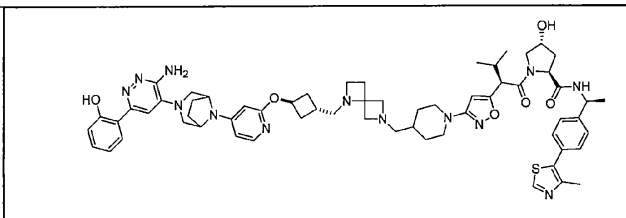
【表４－１４３】

762		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（６－（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

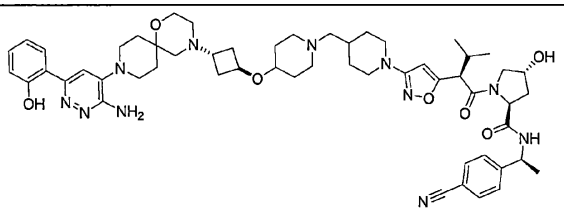
【表４－１４４】

763		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１－（（１ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）－１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（１Ｓ）－１－（４－（４－メチル－４，５－ジヒドロチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－１４５】

764		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（２Ｒ）－２－（３－（４－（（１－（（（１ｒ，３ｒ）－３－（（４－（３－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ピリジン－２－イル）オキシ）シクロブチル）メチル）－１，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【表４－１４６】

765		（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（３－（４－（（４－（（１ｒ，３ｒ）－３－（９－（３－アミノ－６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）－１－オキサ－４，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン－４－イル）シクロブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－シアノフェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド

&1立体化学フラグは、印が付いた原子の中で、図示されるように同じ相対配置を示すが、同じ量の反対の立体異性体が存在する（印が付いた原子では反対の絶対配置）。

【表５－１】

表２Ａ。表１Ａの例示的な二官能性分解化合物を介した標的タンパク質分解

実施例番号	＊ＤＣ$_{50}$（ｎＭ）	＊＊Ｄ$_{最大}$（％）†	ＭＨ＋	ＮＭＲ転写産物
1	Ｄ	Ａ	８５６．５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）：δ９．１２（ｓ、１Ｈ）、８．３８～８．３２（ｍ、２Ｈ）、８．０６（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８～７．４５（ｍ、５Ｈ）、７．０７～７．０３（ｍ、２Ｈ）、４．８６～４．３５（ｍ、７Ｈ）、４．００～３．８０（ｍ、６Ｈ）、３．６０（ｓ、９Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ）、２．３０～２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．１８～２．０３（ｍ、１Ｈ）、１．０４（ｓ、９Ｈ）。
2	Ｄ	Ａ	９００．５	^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ３）：δ８．５８（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｓ、１Ｈ）、７．７６（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｓ、１Ｈ）、７．６４（ｓ、１Ｈ）、７．５５（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４～７．５４（ｍ、４Ｈ）、６．９３（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．４９（ｓ、１Ｈ）、４．６９（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８～４．５１（ｍ、３Ｈ）、４．２８～４．３１（ｍ、３Ｈ）、３．８～３．９８（ｍ、４Ｈ）、３．５９～３．６５（ｍ、１６Ｈ）、２．４３（ｓ、３Ｈ）、２．１２～２．１８（ｍ、１Ｈ）、１．３９～１．４３（ｍ、４Ｈ）、０．９０（ｓ、９Ｈ）。

【表５－２】

3	D	A	988.6	^{1}H NMR（400MHz、$CDCl_3$）：δ8.64（s、1H）、8.03（s、1H）、7.79（s、1H）、7.72（s、1H）、7.54～7.58（m、2H）、7.19～7.26（m、4H）、6.95（d、J＝7.6Hz、1H）、6.84（t、J＝6.8Hz、1H）、5.42（s、2H）、4.65～4.67（m、1H）、4.44～4.48（m、3H）、4.32～4.38（m、3H）、3.81～3.99（m、5H）、3.49～3.51（m、22H）、2.42～2.49（m、4H）、2.10～2.15（m、1H）、0.89（s、9H）。
4	D	A	944.6	^{1}H NMR（400MHz、CDCl3）：δ8.84（s、1H）、8.31（s、1H）、8.09（s、1H）、8.04（s、1H）、7.84（d、J＝7.6Hz、1H）、7.37～7.45（m、4H）、7.26（d、J＝7.2Hz、1H）、6.93（d、J＝8.0Hz、2H）、4.67（s、1H）、4.49～4.59（m、3H）、4.31～4.42（m、3H）、3.98（d、J＝6.0Hz、1H）、3.79～3.89（m、3H）、3.52～3.61（m、17H）、2.46（s、3H）、2.08～2.21（m、2H）、1.02（s、9H）。
5	D	A	1032.6	^{1}H NMR（400MHz、CD_3OD）：δ8.85（s、1H）、8.59（s、1H）、8.31（s、1H）、8.09（s、1H）、8.05（s、1H）、7.84（d、J＝7.6Hz、1H）、7.64（d、J＝7.2Hz、1H）、7.37～7.45（m、4H）、7.26（m、1H）、6.93～6.95（m、2H）、4.68（d、J＝9.2Hz、1H）、4.55～4.60（m、1H）、4.45～4.59（s、2H）、4.41（m、2H）、4.30～4.36（m、1H）、4.00（m、2H）、3.90（m、3H）、3.82（m、1H）、3.55（m、25H）、2.45（s、3H）、2.23（m、1H）、2.10（m、1H）、1.03（s、9H）。

【表５－３】

6	C	A	993.6	^{1}HNMR（４００MHz、MeOD）：δ８．８２（ｓ、１H）、７．７６～７．７４（ｍ、２H）、７．４２～７．３４（ｍ、５H）、７．２２～７．１８（ｍ、１H）、６．８９～６．８６（ｍ、２H）、６．５３～６．５２（ｍ、１H）、６．１６（ｓ、１H）、４．６６～４．２８（ｍ、９H）、４．０１～４．００（ｍ、２H）、３．８２～３．６０（ｍ、１２H）、３．３１～３．２９（ｍ、１H）、３．１０～３．０８（ｍ、２H）、２．５１～２．５０（ｍ、１H）、２．４９（ｓ、３H）、２．２９～２．０５（ｍ、６H）、２．４２～２．２９（ｍ、２H）、１．０１（ｓ、９H）。
7	B	A	1037．6	^{1}H NMR（４００MHz、MeOD）：δ８．８３（ｓ、１H）、７．７７～７．７６（ｍ、２H）、７．４４～７．３５（ｍ、５H）、７．２８～７．２０（ｍ、１H）、６．９０～６．８８（ｍ、２H）、６．５７～６．５０（ｍ、１H）、６．１９（ｓ、１H）、４．８４～４．２５（ｍ、９H）、４．０１～３．９８（ｍ、２H）、３．８９～３．７０（ｍ、４H）、３．６５～３．６１（ｍ、１２H）、３．３０～３．２８（ｍ、２H、３．１０～３．００（ｍ、２H）、２．３５（ｓ、３H）、２．１８～１．９９（ｍ、６H）、１．０２（ｓ、９H）。
8	C	A	1125．5	^{1}H NMR（４００MHz、MeOD）：δ８．８４（ｓ、１H）、７．７６～７．７５（ｍ、２H）、７．４４～７．３５（ｍ、５H）、７．２９～７．２０（ｍ、１H）、６．９１～６．８８（ｍ、２H）、６．５８～６．５０（ｍ、１H）、６．２０（ｓ、１H）、４．７０～４．２５（ｍ、９H）、４．０２～３．９９（ｍ、２H）、３．９０～３．７１（ｍ、４H）、３．６５～３．６１（ｍ、２１H）、３．１０～３．００（ｍ、２H）、２．４５（ｓ、３H）、２．２３～２．００（ｍ、６H）、１．０２（ｓ、９H）。

【表５－４】

９	Ｂ	Ａ	１０８１．５	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）：δ８．７４（ｓ、１Ｈ）、７．６８～７．６６（ｍ、２Ｈ）、７．３４～７．２８（ｍ、５Ｈ）、７．１８～７．１０（ｍ、１Ｈ）、６．８０～６．７８（ｍ、２Ｈ）、６．４３～６．４０（ｍ、１Ｈ）、６．１０（ｓ、１Ｈ）、４．６０～４．２０（ｍ、９Ｈ）、３．９２～３．８９（ｍ、２Ｈ）、３．８０～３．６４（ｍ、４Ｈ）、３．７１～３．４５（ｍ、１６Ｈ）、３．１０～３．００（ｍ、１Ｈ）、３．００～２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．３７～２．３４（ｍ、１Ｈ）、２．３５（ｓ、３Ｈ）、２．１８～１．９９（ｍ、６Ｈ）、０．９２（ｓ、９Ｈ）。
１０	Ｂ	Ａ	１１６９．６	^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）：δ８．８４（ｓ、１Ｈ）、７．７７～７．７６（ｍ、２Ｈ）、７．４４～７．３８（ｍ、５Ｈ）、７．２９～７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．９１～６．８９（ｍ、２Ｈ）、６．５８～６．５０（ｍ、１Ｈ）、６．１８（ｓ、１Ｈ）、４．７０～４．２５（ｍ、９Ｈ）、４．０２～３．９９（ｍ、２Ｈ）、３．９０～３．７１（ｍ、４Ｈ）、３．６５～３．６１（ｍ、２５Ｈ）、３．１０～３．００（ｍ、２Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．２４～２．００（ｍ、６Ｈ）、１．０２（ｓ、９Ｈ）。
１１	Ｄ	Ａ	８１２．１	^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）：δ８．８３（ｓ、１Ｈ）、８．３２（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３２～７．３４（ｍ、２Ｈ）、７．２８（ｍ、１Ｈ）、６．９５（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ　２Ｈ）、４．６９（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ　１Ｈ）、４．４４～４．５７（ｍ、６Ｈ）、４．２５～４．３５（ｍ、１Ｈ）、３．６０～３．９９（ｍ、１１Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．２３（ｍ、１Ｈ）、２．０８（ｍ、１Ｈ）、１．０１（ｓ、９Ｈ）。

【表５－５】

１２	D	B	９６０．４	^{1}HNMR（４００MHz、MeOD）：δ８．８３（s、１H）、８．２７（s、１H）、８．０１（d、J＝１０．０Hz、２H）、７．７５～７．７７（m、２H）、７．４８～７．５９（m、４H）、７．３６（d、J＝７．６Hz、１H）、７．１８～７．２２（m、１H）、６．８９～７．００（m、４H）、４．３６～４．５８（m、９H）、４．１５～４．１６（m、２H）、３．８３～３．９６（m、６H）、３．４６～３．５６（m、８H）、２．４５（s、３H）、２．４３～２．４４（m、１H）、２．２２～２．２３（m、１H）、２．１０～２．１１（m、１H）、１．０２（d、J＝６．８Hz、３H）、０．８１（d、J＝６．４Hz、３H）。
１３	D	A	１００４．４	^{1}H NMR（４００MHz、MeOD）：δ８．８４（s、１H）、８．２７（s、１H）、８．０３（d、J＝１３．２Hz、２H）、７．７５～７．８６（m、２H）、７．４５～７．６２（m、３H）、７．３５～７．４１（m、１H）、７．１９～７．２６（m、１H）、６．８６～７．０１（m、４H）、４．３４～４．６２（m、９H）、４．０９～４．１７（m、２H）、３．９２～４．００（m、１H）、３．７８～３．９０（m、５H）、３．６２（d、J＝８．０Hz、２H）、３．５６（m、１０H）、２．４６（s、４H）、２．１２～２．２１（m、１H）、１．９８～２．０９（m、１H）、１．０３（d、J＝６．４Hz、３H）、０．８２（d、J＝６．４Hz、３H）。

【表５－６】

１４		C	８５２．３	^{1}H NMR（３００MHz、CD_3OD）：δ８．８２（d、J＝１１．１Hz、１H）、８．２９～８．１８（m、１H）、８．１１～７．８９（m、２H）、７．８０（d、J＝８．２Hz、１H）、７．４８～７．４１（m、１H）、７．３７～７．３０（m、３H）、７．３０～７．１９（m、１H）、６．９５～６．８３（m、２H）、５．８９（s、１H）、４．５９～４．４１（m、２H）、４．４０～４．３０（m、４H）、４．２７～４．１１（m、２H）、３．８６（q、J＝５．３Hz、２H）、３．７５～３．５９（m、６H）、３．５６（s、３H）、２．４２（d、J＝５．０Hz、３H）、２．３６～２．１０（m、２H）、２．０４～２．０１（m、J＝１３．１、８．１、４．７Hz、１H）、１．２６（s、１H）、０．９９（d、J＝６．６Hz、３H）、０．８３（d、J＝６．８Hz、３H）
１５	C	A	８５２．３	^{1}H NMR（３００MHz、CD_3OD）：δ８．８２（d、J＝６．６Hz、１H）、８．２６（dd、J＝３．１、０．８Hz、１H）、８．１０～７．９６（m、２H）、７．８６～７．７５（m、１H）、７．４５～７．３０（m、４H）、７．２５～７．２２（m、１H）、６．９６～６．８４（m、２H）、５．８８（s、１H）、４．７０～４．４２（m、３H）、４．４１～４．３３（m、３H）、４．２８～４．１７（m、２H）、３．８７（t、J＝５．０Hz、３H）、３．８５～３．６３（m、２H）、３．５９～３．５７（m、６H）、２．４１（d、J＝１２．２Hz、３H）、２．３８～２．３３（m、１H）、２．２５～２．１２（m、１H）、２．０６～２．０２（m、１H）、１．２６（s、１H）、０．９７（dd、J＝６．６、１．８Hz、３H）、０．８０（dd、J＝６．６、１．８Hz、３H）。

【表５－７】

１６	D	B	８９ ６．３	^{1}H NMR（３００MHｚ、メタノール－ｄ４）δ８．８３（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、２Ｈ）、８．３２～８．２３（ｍ、２Ｈ）、８．１０～７．９６（ｍ、４Ｈ）、７．８５～７．７５（ｍ、２Ｈ）、７．４４（ｓ、１Ｈ）、７．４０～７．１７（ｍ、８Ｈ）、６．９６～６．８４（ｍ、４Ｈ）、５．８９（ｓ、２Ｈ）、４．５０～４．４８（ｍ、５Ｈ）、４．４１～４．３１（ｍ、７Ｈ）、４．１９～４．０９（ｍ、３Ｈ）、３．８６～３．８４（ｍ、４Ｈ）、３．７５～３．４９（ｍ、２５Ｈ）、２．４３（ｄ、Ｊ＝４．１Ｈｚ、６Ｈ）、２．１８（ｄ、Ｊ＝１１．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．１０～１．９５（ｍ、１Ｈ）、１．００（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、５Ｈ）、０．８５（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、５Ｈ）。
１７	B	A	８９ ６．３	^{1}H NMR（３００MHｚ、メタノール－ｄ４）δ８．８３（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．２８（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０～７．９６（ｍ、２Ｈ）、７．８７～７．７８（ｍ、１Ｈ）、７．４０（ｓ、４Ｈ）、７．２３～７．２１（ｍ、１Ｈ）、６．９６～６．８４（ｍ、２Ｈ）、５．８７（ｓ、１Ｈ）、４．５５～４．３２（ｍ、６Ｈ）、４．２４～４．１４（ｍ、２Ｈ）、３．９１～３．７９（ｍ、３Ｈ）、３．７３～３．５２（ｍ、１２Ｈ）、２．４２（ｄ、Ｊ＝９．１Ｈｚ、３Ｈ）、２．３３～２．３１（ｍ、１Ｈ）、２．２１～１．９９（ｍ、２Ｈ）、０．９８～０．９６（ｍ、３Ｈ）、０．８１（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、３Ｈ）。

【表５－８】

１８	D	B	９４０．３	^{1}H NMR（３００MHz、CD_3OD）：δ８．８２～８．８１（m、１H）、８．３０～８．２６（m、１H）、８．０８～７．９９（m、２H）、７．８２～７．８０（m、１H）、７．４４～７．３０（m、４H）、７．２６～７．１９（m、１H）、６．９２～６．８７（m、２H）、５．９１～５．８９（m、１H）、４．５８～４．４９（m、１H）、４．４８～４．４１（m、１H）、４．４０～４．３１（m、４H）、４．２０～４．１１（m、２H）、３．８８～３．８２（m、２H）、３．７３～３．６０（m、５H）、３．６０～３．５４（m、４H）、３．５４～３．４３（m、８H）、２．４３（s、３H）、２．３７～２．１４（m、２H）、２．０８～１．９８（m、１H）、１．０１～０．８４（m、６H）
１９	C	A	９４０．３	^{1}H NMR（３００MHz、CD_3OD）：δ８．８３（s、１H）、８．２８（s、１H）、８．０７～８．０５（m、２H）、８．０１～７．９９（m、１H）、７．４０～７．３８（m、４H）、７．２３～７．２０（m、１H）、６．９２～６．９０（m、２H）、５．９１～５．８７（m、１H）、４．５０～４．３６（m、６H）、４．２１～４．１８（m、２H）、３．８８～３．８３（m、３H）、３．７１～３．６５（m、２H）、３．６２～３．５２（m、１４H）、２．４４（s、３H）、２．３８～２．２６（m、１H）、２．２３～２．１３（m、１H）、２．１０～２．００（m、１H）、１．００～０．９８（m、３H）、０．８３～０．８１（m、３H）

【表５－９】

２０	D	B	１０４８．４	^{1}HNMR（４００MHz、MeOD）：δ８．８４（s、１H）、８．２８（s、１H）、８．０５（d、J＝１２．４Hz、２H）、７．３８～７．８１（m、６H）、７．３６～７．３７（m、１H）、６．９８～７．００（m、２H）、６．９２（d、J＝７．６Hz、２H）、４．３７～４．５９（m、９H）、４．１５～４．１６（m、２H）、３．８３～３．９６（m、６H）、３．４６～３．５６（m、１６H）、２．４６（s、３H）、２．４４～２．４５（m、１H）、２．２１～２．２２（m、１H）、２．０９～２．１０（m、１H）、１．０３（d、J＝６．４Hz、３H）、０．８２（d、J＝６．４Hz、３H）。
２１		C	９１６．４	^{1}H NMR（４００MHz、MeOD）：δ８．７９（s、１H）、８．２５（s、１H）、７．９８（s、２H）、７．７５（t、J＝１６．０Hz、２H）、７．４６～７．５７（m、３H）、７．３２（d、J＝８．０Hz、１H）、７．２２（t、J＝７．２Hz、１H）、６．９０～６．９４（m、４H）、４．３８～４．５６（m、９H）、４．１２～４．１３（m、２H）、３．９７（s、１H）、３．８４～３．９０（m、５H）、３．６５～３．７１（m、４H）、２．４２（m、４H）、２．１３～２．２１（m、１H）、１．９８～２．０９（m、１H）、１．０２（d、J＝６．８Hz、３H）、０．８０（d、J＝６．８Hz、３H）。

【表５－１０】

２２	D	A	８５０．３	^{1}H－NMR：（４００MHz、CD_3OD）δ８．８９～８．８３（m、１H）、８．３１～８．２６（m、１H）、８．０８～８．０３（m、２H）、７．８５～７．８１（m、１H）、７．４６～７．２１（m、５H）、６．９６～６．８７（m、２H）、６．１５（s、１H）、４．５２～４．４４（m、５H）、４．４１～４．３１（m、３H）、３．９１～３．８０（m、２H）、３．７２～３．６５（m、１H）、３．６１～３．３５（m、６H）、２．６２～２．５１（m、２H）、２．４５～２．３３（m、３H）、２．２２～２．１５（m、１H）、２．１０～２．０１（m、１H）、１．８４～１．７２（m、２H）、１．３０～１．２４（m、１H）、１．０３～０．９７（m、３H）、０．９１～０．７５（m、３H）。
２３	D	A	８９４．６	^{1}H－NMR：（４００MHz、CD_3OD）δ８．８９～８．８３（m、１H）、８．３１～８．２６（m、１H）、８．０８～８．０３（m、２H）、７．８５～７．８１（m、１H）、７．４６～７．２１（m、５H）、６．９６～６．８７（m、２H）、６．１５（s、１H）、４．５２～４．３１（m、６H）、３．９１～３．８０（m、３H）、３．７２～３．６５（m、２H）、３．６１～３．４０（m、９H）、２．６２～２．５１（m、２H）、２．４５～２．３３（m、４H）、２．２２～２．１５（m、１H）、２．１０～２．０１（m、１H）、１．８４～１．７２（m、２H）、１．２８～１．２５（m、１H）、１．０５～１．００（m、３H）、０．８８～０．８３（m、３H）。

【表５－１１】

２４	B	A	８９ ４．６	８．８８（ｓ、１Ｈ）、８．３７（ｓ、１Ｈ）、８．３１（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｓ、１Ｈ）、７．６９～７．６７（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、ｐｐｍ）、７．４３～７．３９（ｍ、５Ｈ）、７．０３～６．９９（ｍ、２Ｈ）、６．２１～６．００（ｍ、１Ｈ）、４．５３～４．４８（ｍ、３Ｈ）、４．４４～４．４０（ｍ、３Ｈ）、３．９２～３．８９（ｍ、３Ｈ）、３．７９～３．７６（ｍ、１Ｈ）、３．６２～３．５４（ｍ、７Ｈ）、３．５０～３．４８（ｍ、２Ｈ）、３．４２～３．４０（ｍ、２Ｈ）、２．６４～２．６１（ｍ、２Ｈ）、２．４６～２．４４（ｍ、４Ｈ）、２．２６～２．１８（ｍ、１Ｈ）、２．１３～２．０４（ｍ、１Ｈ）、１．８２～１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．０５～１．０２（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、０．８５～０．８２（ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）
２５	D	A	９３ ８．４	^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、CD_3OD）δ８．８９～８．８６（ｍ、１Ｈ）、８．３３～８．２９（ｍ、１Ｈ）、８．１１～８．０４（ｍ、２Ｈ）、７．８９～７．８３（ｍ、１Ｈ）、７．４９～７．２３（ｍ、５Ｈ）、６．９９～６．９１（ｍ、２Ｈ）、６．２２（ｓ、１Ｈ）、４．６２～４．５９（ｍ、３Ｈ）、４．５０～４．３７（ｍ、５Ｈ）、３．９５～３．８８（ｍ、３Ｈ）、３．７３～３．６８（ｍ、２Ｈ）、３．６４～３．４１（ｍ、１３Ｈ）、３．３４～３．３１（ｍ、２Ｈ）、２．６２～２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．４１～２．２１（ｍ、２Ｈ）、２．０９～２．０２（ｍ、１Ｈ）、１．８２～１．７４（ｍ、２Ｈ）、１．０９～１．０２（ｍ、３Ｈ）、０．９１～０．８５（ｍ、３Ｈ）

【表５－１２】

２６	C	A	９３ ８．４	^{1}H NMR：（４００MHz、CD_3OD）δ８．８９（ｓ、１H）、８．３１（ｓ、１H）、８．１４～８．０６（m、２H）、７．８９～７．８５（m、１H）、７．４９～７．４１（m、４H）、７．２９～７．２３（m、１H）、６．９９～６．９２（m、２H）、６．２３（ｓ、１H）、４．６２～４．４７（m、４H）、４．４２～４．３７（m、３H）、３．９４～３．９１（m、３H）、３．７９～３．７３（m、１H）、３．６４～３．４２（m、１３H）、３．４１～３．３５（m、２H）、２．６８～２．６１（m、２H）、２．４６（ｓ、３H）、２．２３～２．１６（m、１H）、２．１１～２．０２（m、１H）、１．８６～１．７８（m、２H）、１．０８～１．０２（m、３H）、０．８８～０．８３（m、３H）
２７	D	A	９８ ９．３	^{1}H NMR（４００MHz、CD３OD）：δ８．８５（m、１H）、７．７８～７．７２（m、２H）、７．４７～７．４５（m、２H）、７．４０～７．３４（m、３H）、７．２３～７．２２（m、１H）、６．９２～６．８８（m、２H）、６．５５～６．５３（m、１H）、６．２３（ｓ、１H）、５．９７（ｓ、１H）、４．６４～４．５９（m、２H）、４．５０（ｓ、３H）、４．４０（ｓ、２H）、４．３３～４．２４（m、４H）、３．８１～３．７９（m、２H）、３．７５～３．６５（m、８H）、３．２９（m、１H）、３．１０～３．０７（m、２H）、２．４８～２．４６（m、３H）、２．２３～２．２０（m、１H）、２．１３～２．０６（m、６H）、１．０５（ｓ、１H）、０．９０～０．８９（ｄ、Ｊ＝６．８Hz、３H）、０．７８～０．７６（ｄ、Ｊ＝８Hz、３H）

【表５－１３】

２８	A	A	９８９．３	^{1}H NMR（４００MHz、CD3OD）：δ８．８８（m、１H）、７．７９～７．７５（m、２H）、７．４９～７．３９（m、５H）、７．２４（m、１H）、６．９２～６．９０（m、２H）、６．５６～６．５４（m、１H）、６．２５～６．２４（M、１H）、６．００（s、１H）、４．５３～４．２９（m、１０H）、３．８８～３．８１（m、５H）、３．７０～３．６３（m、６H）、３．３３（m、２H）、３．１４～３．１２（m、２H）、２．４８～２．４４（m、３H）、２．４２～２．２９（m、１H）、２．２５～２．１２（m、６H）、１．０４～１．０２（d、J＝６．４Hz、３H）、０．８８～０．８６（d、J＝６．４Hz、３H）
２９	C	A	１０３３．４	１H NMR（４００MHz、CD_3OD）：δ８．８５（m、１H）、７．７６～７．７４（m、２H）、７．４５～７．４２（m、２H）、７．３８～７．３２（m、３H）、７．２３～７．２２（m、１H）、６．９０～６．８７（m、２H）、６．５５～６．５３（m、１H）、６．２４（s、１H）、５．９６（s、１H）、４．７２～４．４６（m、４H）、４．４１～４．３１（m、４H）、４．２０～４．１６（m、２H）、３．８１～３．７８（m、２H）、３．７４～３．６９（m、５H）、３．６６～３．５７（m、９H）、３．０９～３．０６（m、２H）、２．４５～２．４４（m、３H）、２．４０～２．３０（m、１H）、２．２２～２．２０（m、３H）、２．１８～２．０６（m、３H）、１．２８～１．２４（m、１H）、１．０３～１．０２（d、J＝６．８Hz、３H）、０．８８～０．８７（d、J＝６．４Hz、３H）

【表５－１４】

３０	A	A	１０３３．４	^{1}H NMR（４００MHz、CD_3OD）：δ８．８５（m、１H）、７．７８～７．６６（m、２H）、７．５３（s、１H）、７．４２～７．３９（m、４H）、７．３２～７．２７（m、１H）、６．９４～６．８７（m、２H）、６．７９～６．７４（m、１H）、６．５１～６．５０（m、１H）、５．９８（s、１H）、４．８５～４．７９（m、３H）、４．５６～４．４１（m、５H）、４．３０～４．２４（m、２H）、３．８８～３．８６（m、４H）、３．７７～３．５８（m、１２H）、３．１８～３．１１（m、２H）、２．４５～２．４２（m、３H）、２．３１～２．２９（m、３H）、２．２９～２．２０（m、３H）、２．１６～２．００（m、１H）、１．２９（m、１H）、１．０３～１．０１（d、J＝６．４Hz、３H）、０．８６～０．８４（d、J＝６．８Hz、３H）
３１	C	A	１０９２．４	１H NMR（４００MHz、CD３OD）：δ８．８７（s、１H）、８．２０～８．７０（b、１H）、８．０５～８．００（m、２H）、７．７４～７．７１（m、１H）、７．５３～７．３２（m、５H）、７．２８～７．１７（m、１H）、７．０９～７．００（m、２H）、６．９１～６．８７（m、２H）、６．７６～６．７４（m、１H）、４．６３～４．４７（m、４H）、４．３６～４．３２（m、１H）、３．８５～３．６２（m、５H）、３．５７～３．４１（m、１０H）、３．１４～３．０７（m、２H）、２．９０～２．８８（m、２H）、２．７７～２．６２（m、６H）、２．４６（s、３H）、２．３８～２．２４（m、２H）、２．２３～２．１１（m、３H）、２．０８～１．９６（m、３H）、１．２８（m、１H）、１．００～０．９８（m、９H）

【表５－１５】

３２	D	A	９７９．３	^{1}H NMR：（４００MHz、CD_3OD）δ８．００（s、１H）、７．７７～７．７６（d、J＝７．２Hz、１H）、７．４３～７．３２（m、５H）、７．２３（s、１H）、７．１５（s、１H）、６．９１～６．８７（t、J＝１４．４Hz、２H）、６．００～５．９１（q、J＝１８．８Hz、２H）、４．７９（s、１H）、４．６７（s、１H）、４．５６～４．５０（t、J＝２４．８Hz、３H）、４．３６～４．３０（m、３H）、４．０２～３．９９（t、J＝１１．２Hz、２H）、３．８９～３．８５（q、J＝１５．２Hz、２H）、３．８０～３．７２（m、３H）、３．６３～３．５９（t、J＝１７．２Hz、１０H）、３．４７～３．４５（d、J＝９．２Hz、２H）、２．４５～２．４４（d、J＝６．４Hz、３H）、２．１１～２．０８（m、４H）、１．０２～０．９９（d、J＝９．６Hz、９H）
３３	B	A	８８６．３	^{1}H NMR（３００MHz、メタノール－ｄ４）δ８．７９（s、１H）、８．３５～８．２３（m、１H）、８．０９～７．９７（m、２H）、７．８０（d、J＝７．７Hz、１H）、７．４３～７．３７（m、２H）、７．３１（d、J＝８．１Hz、２H）、７．２４（d、J＝８．１Hz、１H）、７．２０（s、４H）、６．８９（t、J＝７．６Hz、２H）、５．６４～５．５２（m、１H）、４．６６（s、１H）、４．６０～４．４４（m、３H）、４．２７（d、J＝１５．５Hz、１H）、３．９２（d、J＝４．６Hz、２H）、３．８８～３．７４（m、２H）、３．５２（d、J＝６．２Hz、２H）、２．７１（t、J＝７．６Hz、２H）、２．３７（s、３H）、２．１８（d、J＝７．７Hz、１H）、２．０７（ｄｄ、J＝９．４、４．２Hz、１H）、１．８９（ｄｄ、J＝７．３、１．２Hz、６H）、１．２６（s、１H）、１．１０～０．９５（d、J＝１．６Hz、９H）、０．９５～０．９０（m、１H）。

【表５－１６】

３４	D	A	９４ ４．４	^{1}H NMR：(４００MHz、CD_3OD) δ８．８５(s、１H)、７．８２～７．８０(d、J＝８．４Hz、１H)、７．６４(s、１H)、７．４９～７．３９(m、６H)、７．２７～７．２５(m、１H)、６．９６～６．９３(m、２H)、４．７０(s、１H)、４．６０～４．５０(m、４H)、４．４６～４．４４(m、４H)、４．３６～４．３２(m、１H)、４．１０～４．０４(m、４H)、３．９０～３．８２(m、４H)、３．７２～３．６８(m、７H)、２．４７(m、３H)、２．２１～２．１５(m、１H)、２．１３～２．０５(m、３H)、１．９３～１．９０(m、２H)、１．３１(s、２H) １．０５(s、９H)
３５	B	A	１１８ ３．６	^{1}H NMR：(３００MHz、CD_3OD、ｐｐｍ) δ８．８６(s、１H)、７．７９～７．７３(m、２H)、７．４８～７．４１(m、５H)、７．２３～７．２０(m、１H)、６．９１～６．８９(m、２H)、６．５８～６．５５(m、１H)、６．２４(s、１H)、５．０１～４．９９(m、１H)、４．６８(s、１H)、４．５７～４．５３(m、３H)、４．４４～４．３３(m、３H)、４．０３(s、２H)、３．８３～３．８０(m、３H)、３．７６～３．５９(m、２７H)、３．１３～３．０９(m、２H)、２．４６(s、３H)、２．４６～２．１６(m、５H)、２．０３～１．９１(m、１H)、１．５１～１．４９(m、３H)、１．０４(s、９H)。
３６	D	B	９６ ８．４	1H NMR (４００MHz、CD3OD) δ８．８８(d、J＝１．７Hz、１H)、７．７９(ｄｄ、J＝８．３、１．６Hz、１H)、７．５６～７．３６(m、６H)、７．２６(ｄｄｄ、J＝８．６、７．３、１．５Hz、１H)、６．９８～６．８９(m、２H)、６．０１(s、１H)、４．６４～４．４４(m、４H)、４．３０(ｔｑ、J＝１１．０、６．８、５．５Hz、２H)、３．８６～３．４７(m、１２H)、３．２５(m、２H)、３．０７(t、J＝１１．０Hz、２H)、２．４９(d、J＝４．４Hz、２H)、２．４２～２．１９(m、８H)、２．１８～２．０３(m、４H)、１．８９～１．７８(m、２H)、１．６６～１．５８(m、４H)、１．３０(d、J＝１０．２Hz、１H)、１．０６(d、J＝６．６Hz、３H)、０．９２(d、J＝６．７Hz、３H)

【表５－１７】

３７	B	A	９６８．４	1H NMR（４００MHz、CD3OD）δ８．８８（d、J＝１．７Hz、１H）、７．７９（ｄｄ、J＝８．３、１．６Hz、１H）、７．５６～７．３６（m、６H）、７．２６（ｄｄｄ、J＝８．６、７．３、１．５Hz、１H）、６．９８～６．８９（m、２H）、６．０１（s、１H）、４．６４～４．４４（m、４H）、４．３０（ｔｑ、J＝１１．０、６．８、５．５Hz、２H）、３．８６～３．４７（m、１２H）、３．２５（m、２H）、３．０７（t、J＝１１．０Hz、２H）、２．４９（d、J＝４．４Hz、２H）、２．４２～２．１９（m、８H）、２．１８～２．０３（m、４H）、１．８９～１．７８（m、２H）、１．６６～１．５８（m、４H）、１．３０（d、J＝１０．２Hz、１H）、１．０６（d、J＝６．６Hz、３H）、０．９２（d、J＝６．７Hz、３H）
３８	C	A	１０２６．５	1H NMR（３００MHz、メタノール－ｄ４）δ８．８９（s、１H）、７．８５～７．７２（m、２H）、７．５６～７．３６（m、６H）、７．３１～７．１６（m、２H）、６．９７～６．８５（m、２H）、６．５８（ｄｄ、J＝６．２、２．２Hz、１H）、６．２４（d、J＝２．１Hz、１H）、５．０５（q、J＝６．９Hz、１H）、４．６７（d、J＝１０．６Hz、１H）、４．６０～４．４７（m、３H）、４．４６（s、１H）、４．３９（t、J＝５．４Hz、２H）、４．０６（t、J＝５．３Hz、２H）、３．８７（ｄｄ、J＝１０．９、４．２Hz、１H）、３．７６（s、１H）、３．７３～３．５５（m、２H）、３．１９～２．９９（m、２H）、２．９２～２．６９（m、１２H）、２．５０（s、４H）、２．３０～２．１４（m、５H）、１．９８（ｄｄｄ、J＝１３．２、８．７、４．６Hz、１H）、１．５４（d、J＝７．０Hz、３H）、１．４１～１．２６（m、４H）、１．２０（t、J＝７．０Hz、２H）、１．０８（d、J＝６．５Hz、３H）、０．９３（d、J＝４．１Hz、１H）
３９	D	A	１０２６．５	1H NMR（３００MHz、メタノール－ｄ４）δ８．８８（d、J＝１３．８Hz、１H）、７．８５～７．６９（m、２H）、７．５９～７．３０（m、６H）、７．３２～７．１８（m、２H）、６．９７～６．８４（m、２H）、６．５７（ｄｄ、J＝６．１、２．１Hz、１H）、６．２３（t、J＝２．７Hz、１H）、４．９９（q、J＝７．０Hz、１H）、４．７８（d、J＝８．８Hz、１H）、４．６０（t、J＝８．２Hz、１H）、４．５３（s、２H）、４．３７（ｄｄ、J＝６．８、４．１Hz、３H）、４．０４（t、J＝５．３Hz、２H）、３．６４（p、J＝６．７Hz、３H）、３．４０～３．２４（m、１H）、３．１１（ｄｄ、J＝１５．８、４．６Hz、２H）、２．８８～２．６４（m、１２H）、２．４９（d、J＝１３．８Hz、４H）、２．３４～２．１０（m、６H）、２．０６（s、１H）、１．９５（ｔｄ、J＝８．５、４．２Hz、１H）、１．５０（d、J＝７．０Hz、３H）、１．３３（ｔｄ、J＝７．８、７．４、４．４Hz、５H）、１．２０（t、J＝７．０Hz、３H）、１．０８（d、J＝６．７Hz、３H）、０．９３（q、J＝６．８Hz、１H）、０．７４（ｄｄ、J＝１９．３、６．７Hz、３H）

【表５－１８】

40	D	C	1059.4	1H NMR (300MHz、CD3OD):δ8.86 (s、1H)、8.06 (d、J=6.1Hz、1H)、7.73 (dd、J=7.9、1.6Hz、1H)、7.500～7.37 (m、5H)、7.24 (ddd、J=8.3、7.2、1.5Hz、1H)、6.95～6.85 (m、2H)、6.82～6.71 (m、2H)、4.71 (s、1H)、4.64～4.45 (m、5H)、4.37 (d、J=15.5Hz、1H)、4.12～3.98 (m、2H)、3.91～3.76 (m、2H)、3.76～3.60 (m、6H)、3.43～3.33 (m、3H)、3.11 (d、J=11.6Hz、2H)、2.69 (t、J=7.4Hz、2H)、2.61 (t、J=5.7Hz、3H)、2.54 (s、7H)、2.41 (dd、J=9.4、6.2Hz、3H)、2.32～2.05 (m、6H)、1.91 (td、J=14.8、7.2Hz、2H)、1.05 (s、9H)
41	C	A	1013.6	1H NMR (300MHz、DMSO-d6) δ14.11 (s、1H)、8.94 (d、J=2.6Hz、1H)、8.42 (d、J=6.0Hz、1H)、7.88 (d、J=8.0Hz、1H)、7.75 (d、J=5.9Hz、1H)、7.49～7.12 (m、6H)、6.81 (dd、J=10.7、7.9Hz、2H)、6.49 (d、J=5.9Hz、1H)、6.12 (s、1H)、6.03～5.93 (m、3H)、5.09 (d、J=3.7Hz、1H)、4.49～4.31 (m、3H)、4.29～4.07 (m、6H)、3.72 (d、J=8.6Hz、1H)、3.38 (s、6H)、3.18 (s、2H)、2.98 (d、J=11.6Hz、2H)、2.64～2.50 (m、3H)、2.45～2.33 (m、11H)、2.14～1.93 (s、8H)、1.18 (d、J=15.2Hz、1H)、1.07 (d、J=1.3Hz、1H)、0.93～0.63 (d、J=6.6Hz、6H)
42	A	A	1013.6	1H NMR (300MHz、DMSO-d6) δ14.11 (s、1H)、8.94 (d、J=3.6Hz、1H)、8.48 (t、J=5.9Hz、1H)、8.10～7.75 (d、J=6.0Hz、2H)、7.49～7.12 (m、6H)、6.87～6.75 (m、2H)、6.49 (dd、J=6.2、1.9Hz、1H)、6.15～6.03 (m、2H)、5.93 (s、2H)、5.07 (d、J=3.6Hz、1H)、4.46 (s、3H)、4.39～4.29 (m、7H)、4.19 (m、1H)、3.89 (m、1H)、3.79～3.57 (m、2H)、3.24 (d、J=28.1Hz、3H)、2.98 (d、J=11.6Hz、2H)、2.58 (dq、J=11.3、5.5Hz、4H)、2.41 (d、J=3.4Hz、10H)、2.30～2.11 (m、3H)、2.07～1.81 (m、4H)、1.01～0.76 (d、J=6.7Hz、6H)。

【表５－１９】

４３		C	１０１１．５	1H NMR（４００MHz、CD3OD）：δ８．８４（s、１H）、８．０４～８．０３（d、J＝６．０Hz、１H）、７．７１～７．６９（d、J＝６．８Hz、１H）、７．４６～７．３４（m、５H）、７．２１～７．１８（m、１H）、６．８９～６．７４（m、４H）、５．９７（s、１H）、４．６１～４．５０（m、３H）、４．４８（s、１H）、４．３９～４．３８（d、J＝２．４Hz、２H）、４．２４（s、２H）、３．７７～３．７０（m、２H）、３．３８～３．３１（m、２H）、３．０９～３．０７（m、２H）、２．７１～２．０３（m、２４H）、１．９０～１．８５（m、２H）、１．０５～１．０３（d、J＝６．４Hz、３H）、０．９１～０．８９（d、J＝６．４Hz、３H）
４４	C	A	１０１１．５	1H NMR（４００MHz、CD3OD）：δ８．８６（s、１H）、８．０４～８．０３（d、J＝６．０Hz、１H）、７．７１～７．６９（d、J＝６．８Hz、１H）、７．４６～７．４１（m、５H）、７．２２～７．１８（m、１H）、６．８９～６．７２（m、４H）、５．９９（s、１H）、４．５９～４．５０（m、２H）、４．４８～４．４３（m、４H）、４．３１～４．２８（m、２H）、３．８８～３．８１（m、１H）、３．６８～３．６６（m、２H）、３．３７～３．３１（m、２H）、３．１１～３．０８（m、２H）、２．７７～２．７４（m、２H）、２．６９～２．６６（m、３H）、２．５６～２．３８（m、１３H）、２．２６～２．１４（m、７H）、１．８９～１．８５（m、２H）、１．０５～１．０３（d、J＝６．４Hz、３H）、０．９１～０．８９（d、J＝６．４Hz、３H）
４５	D	A	１０５９．１	1H NMR（３００MHz、CD3OD）：δ８．８８～８．６６（m、１H）、８．０９～７．８８（m、１H）、７．７６～７．５７（m，１H）、７．５２～７．０１（m、６H）、６．９２～６．６２（m、４H）、４．６６～４．２１（m、６H）、３．９４～３．７２（m、２H）、３．６９～３．３３（m、１２H）、３．１４～２．８９（m、４H）、２．８１～２．３４（m、１４H）、２．３２～１．７８（m、８H）、１．３２～０．７４（m、１２H）。
４６	D	B	１０２７．６	1H NMR（３００MHz、DMSO－d６）δ１４．１０（s、１H）、８．９９～８．８３（m、１H）、８．２５（d、J＝７．８Hz、１H）、７．９２～７．８３（m、２H）、７．７５～７．１２（m、６H）、６．８１（td、J＝８．４、２．２Hz、２H）、６．４９（dd、J＝６．１、２．０Hz、１H）、６．１５～５．９３（m、４H）、５．０６（d、J＝３．６Hz、１H）、４．９８～４．７９（m、１H）、４．３８（t、J＝７．７Hz、３H）、４．１９（dt、J＝２１．０、５．６Hz、５H）、３．９８（m、１H）、３．７１（d、J＝８．６Hz、２H）、３．５７～３．３４（m、２H）、３．３３～３．１５（m、２H）、２．９７（d、J＝１１．６Hz、４H）、２．５７～２．４０（d、J＝８．０Hz、１１H）、２．３１～２．０７（m、１H）、２．０６～１．９７（m、２H）、１．９１～１．６６（m、３H）、１．４２（d、J＝７．０Hz、１H）、１．３１（d、J＝７．０Hz、３H）、０．９２～０．６７（m、６H）。

【表５－２０】

４７	A	A	１０２７．７	1H NMR (３００MHz、DMSO－ｄ６) δ１４．１１ (ｓ、１H)、８．９５ (ｓ、１H)、８．３７ (ｄ、Ｊ＝７．６Hz、１H)、７．８８～７．７５ (ｄ、Ｊ＝５．９Hz、２H)、７．４９～７．２８ (ｍ、６H)、７．１８ (ｄｄｄ、Ｊ＝８．３、７．０、１．６Hz、１H)、６．８８～６．７５ (ｍ、２H)、６．４９ (ｄｄ、Ｊ＝６．２、２．０Hz、１H)、６．１６～６．０２ (ｍ、２H)、５．９３ (ｓ、２H)、５．０５ (ｄ、Ｊ＝３．７Hz、１H)、５．００～４．８１ (ｍ、１H)、４．４６ (ｓ、２H)、４．３９～４．１３ (ｍ、６H)、３．７２～３．５５ (ｍ、２H)、３．４５～３．３５ (ｍ、１H)、３．２１ (ｄ、Ｊ＝１１．７Hz、２H)、２．９８ (ｄ、Ｊ＝１１．６Hz、２H)、２．５９ (ｑ、Ｊ＝６．５Hz、４H)、２．４２ (ｓ、６H)、２．１７ (ｄｄ、Ｊ＝２０．０、８．３Hz、３H)、１．９４ (ｓ、４H)、１．７５ (ｔ、Ｊ＝９．６Hz、１H)、１．３７ (ｄｄ、Ｊ＝２０．９、７．０Hz、３H)、１．１７ (ｄ、Ｊ＝１４．９Hz、１H)、１．０５～０．８７ (ｍ、３H)、０．７７ (ｄｄ、Ｊ＝１０．６、６．７Hz、３H)。
４８	D	A	１０９２．９	1H NMR (３００MHz、CD3OD、ｐｐｍ)：δ８．８０ (ｓ、１H)、８．０４ (ｄ、Ｊ＝６．１Hz、１H)、７．９６ (ｄ、Ｊ＝２．３Hz、１H)、７．６７ (ｄｄ、Ｊ＝７．９、１．６Hz、１H)、７．４９～７．４０ (ｍ、４H)、７．３５ (ｄ、Ｊ＝８．４Hz、２H)、７．２２ (ｄｄｄ、Ｊ＝８．５、７．３、１．５Hz、１H)、６．９５～６．８０ (ｍ、２H)、６．７１ (ｄｄ、Ｊ＝８．４、５．０Hz、２H)、６．６０ (ｄ、Ｊ＝２．４Hz、１H)、４．６８～４．５５ (ｍ、２H)、４．５０ (ｄ、Ｊ＝８．３Hz、４H)、４．３２ (ｄ、Ｊ＝１５．４Hz、１H)、３．８９ (ｄ、Ｊ＝１１．２Hz、１H)、３．８０ (ｄｄ、Ｊ＝１０．９、３．７Hz、１H)、３．６５～３．４１ (ｍ、８H)、３．２８ (ｓ、３H)、３．０７ (ｔ、Ｊ＝３．５Hz、３H)、３．０２ (ｄ、Ｊ＝３．２Hz、１H)、２．７６～２．５７ (ｍ、８H)、２．４１ (ｓ、３H)、２．２２ (ｑ、Ｊ＝５．３、４．２Hz、３H)、２．１１ (ｄｔ、Ｊ＝７．８、３．８Hz、３H)、１．９３ (ｐ、Ｊ＝６．５Hz、２H)、１．０３ (ｄ、Ｊ＝８．４Hz、９H)、０．８９ (ｓ、１H)。
４９	D	B	１０８４．９	1H NMR (３００MHz、CD3OD) δ８．８４ (ｓ、１H)、８．０２ (ｄ、Ｊ＝６．０Hz、１H)、７．７１ (ｄ、Ｊ＝７．７Hz、１H)、７．４７～７．３３ (ｍ、５H)、７．２１ (ｔ、Ｊ＝７．６Hz、１H)、６．８６ (ｔ、Ｊ＝８．０Hz、２H)、６．７７～６．６４ (ｍ、２H)、４．６６ (ｓ、１H)、４．５４ (ｍ、３H)、４．４１ (ｓ、１H)、４．２２ (ｓ、１H)、３．９８～３．６９ (ｍ、２H)、３．７０ (ｔ、Ｊ＝７．３Hz、２H)、３．５ (ｍ、２H)、３．３３ (ｄ、Ｊ＝１１．８Hz、３H)、３．０８ (ｄ、Ｊ＝１１．４Hz、４H)、２．６２ (ｄｔ、Ｊ＝１３．２、７．３Hz、４H)、２．４８～２．１０ (ｍ、７H)、２．３０ (ｍ、５H)、２．２０～２．０２ (ｍ、５H)、１．８８ (ｓ、３H)、１．５１ (ｄｄ、Ｊ＝１６．３、７．１Hz、３H)、１．２６ (ｓ、３H)、１．００ (ｄ、Ｊ＝５．７Hz、９H)、０．８７ (ｓ、１H)。

【表５－２１】

５０	C	A	１１０６．９	1H NMR（３００MHz、CD3OD）：δ８．８５（ｓ、１H）、８．１０～８．００（ｍ、２H）、７．８０～７．１０（ｍ、８H）、６．９０～６．７５（ｍ、５H）、５．００（ｍ、１H）、４．６０～４．３０（ｍ、５H）、３．９０～３．３０（ｍ、１４H）、３．１０～３．００（ｍ、２H）、２．８０～２．４０（ｍ、１１H）、２．３０～１．９０（ｍ、８H）、１．５０～１．４０（ｍ、３H）、１．３０～１．４０（ｓ、１H）、１．０２（ｍ、９H）
５１	C	A	９８６．８	1H NMR（３００MHz、CD3OD）：δ８．８５（ｓ、１H）、７．７８～７．７５（ｍ、１H）、７．５１（ｓ、１H）、７．４１～７．３５（ｍ、４H）、７．２７～７．２０（ｍ、１H）、６．９２～６．９０（ｍ、２H）、５．１３～４．９８（ｍ、１H）、４．６８（ｓ、１H）、４．６０～４．５３（ｍ、１H）、４．５５～４．３４（ｍ、１H）、４．１０～４．００（ｍ、２H）、３．８６～３．８２（ｍ、１H）、３．８０～３．７４（ｍ、２H）、３．７３～３．６４（ｍ、６H）、３．６４～３．５９（ｍ、２H）、３．５２～３．４９（ｍ、２H）、３．２９～３．２０（ｍ、２H）、３．１１～３．０１（ｍ、２H）、２．４６（ｓ、３H）、２．４２（ｓ、２H）、２．３８～２．３０（ｍ、４H）、２．２１～２．１０（ｍ、３H）、２．０１～１．９１（ｍ、１H）、２．８６～２．７８（ｍ、２H）、２．７０～２．５３（ｍ、５H）、１．５０（ｄ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、３H）、１．０５（ｓ、９H）
５２	C	A	１０３３．８	1H NMR（３００MHz、CD3OD）：δ８．８３（ｓ、１H）、８．１１～８．０５（ｍ、１H）、７．７５～７．７１（ｍ、１H）、７．４８～７．３８（ｍ、５H）、７．２８～７．１７（ｍ、１H）、６．９４～６．８６（ｍ、３H）、６．７７～６．６３（ｍ、３H）、４．８２（ｓ、１H）、４．６７～４．５３（ｍ、３H）、４．５０～４．４２（ｍ、２H）、４．３８～４．２７（ｍ、１H）、４．２３～４．１７（ｍ、２H）、４．０５～３．９９（ｍ、２H）、３．８５～３．７２（ｍ、２H）、３．７２～３．５９（ｍ、１２H）、３．３９～３．３５（ｍ、１H）、３．１４～３．０６（ｍ、２H）、２．４５（ｓ、３H）、２．２８～２．０２（ｍ、６H）、１．２９（ｍ、１H）、１．０４～０．９８（ｍ、９H）
５３	B	A	１０３５．８	1H NMR（３００MHz、CD3OD）：δ８．８４（ｓ、１H）、８．１３～８．０３（ｍ、１H）、７．７５～７．７１（ｍ、１H）、７．４８～７．３７（ｍ、５H）、７．２８～７．１３（ｍ、１H）、６．９３～６．６６（ｍ、４H）、４．８３（ｓ、１H）、４．６７～４．５０（ｍ、３H）、４．５０～４．３５（ｍ、１H）、４．３８～４．２９（ｍ、１H）、４．０５～３．９９（ｍ、１H）、３．８６～３．７８（ｍ、２H）、３．７０～３．５２（ｍ、１１H）、３．５１～３．４０（ｍ、２H）、３．１４～３．０５（ｍ、２H）、２．８８～２．７９（ｍ、１H）、２．７８～２．６４（ｍ、２H）、２．４５（ｓ、２H）、２．２８～２．０２（ｍ、５H）、１．９８～１．８７（ｍ、２H）、１．４９～１．２０（ｍ、６H）、１．０８～０．９８（ｍ、９H）、０．９６～０．８８（ｍ、１H）

【表５－２２】

５４	D	A	１０６１．７１０６３．７	1H NMR（３００MHz、DMSO－ｄ６）δ１４．１１（ｓ、１H）、８．９４（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１H）、８．２２（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１H）、７．８８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１H）、７．７５（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１H）、７．４９～７．３３（ｍ、５H）、７．３１～７．１２（ｍ、１H）、６．８１（ｄｄ、Ｊ＝１０．２、７．８Ｈｚ、２H）、６．４９（ｄ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、１H）、６．１２（ｄ、Ｊ＝１．９Ｈｚ、１H）、５．９３（ｓ、２H）、５．０８（ｄ、Ｊ＝３．５Ｈｚ、１H）、４．８０（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１H）、４．４９～４．３３（ｍ、３H）、４．２４（ｑ、Ｊ＝７．０、６．０Ｈｚ、５H）、３．９８（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、１H）、３．５８（ｄ、Ｊ＝１１．０Ｈｚ、１H）、３．５０～３．３３（ｍ、２H）、３．２１（ｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２H）、２．９７（ｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２H）、２．６１（ｄｔ、Ｊ＝２１．６、６．２Ｈｚ、４H）、２．６１（ｄｔ、Ｊ＝２１．６、６．２Ｈｚ、３H）、２．４１（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、８H）、２．１８～２．０７（ｍ、６H）、１．９３（ｓ、３H）、１．２３０．６５（ｍ、６H）
５５	A	A	１０６１．７１０６３．７	1H NMR（３００MHz、DMSO－ｄ６）δ１４．１０（ｓ、１H）、８．９５（ｓ、１H）、８．３７（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１H）、７．９３～７．８３（ｍ、１H）、７．７５（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１H）、７．４９～７．２８（ｍ、５H）、７．１８（ｔ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１H）、６．８１（ｔ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、２H）、６．５０（ｄｄ、Ｊ＝６．２、２．１Ｈｚ、１H）、６．１２（ｄ、Ｊ＝１．９Ｈｚ、１H）、５．９４（ｓ、２H）、５．０８（ｄ、Ｊ＝３．９Ｈｚ、１H）、４．８６（ｑ、Ｊ＝８．０、７．６Ｈｚ、１H）、４．４６（ｓ、２H）、４．３８～４．１８（ｍ、６H）、３．９１（ｔ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、２H）、３．７１（ｔ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、２H）、３．２１（ｄ、Ｊ＝１１．５Ｈｚ、２H）、２．９８（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、５H）、２．６３（ｄｔ、Ｊ＝２４．３、５．９Ｈｚ、３H）、２．４３（ｄ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、８H）、２．１４（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２H）、１．９３（ｓ、３H）、１．８０（ｓ、１H）、１．３４（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３H）、１．２０（ｓ、１H）、０．９５（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３H）、０．７４（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、３H）。
５６	A	A	１０６０．７	1H NMR（３００MHz、メタノール－ｄ４）：δ８．８４（ｄ、Ｊ＝１９．７Ｈｚ、１H）、８．１０（ｔ、Ｊ＝３．３Ｈｚ、１H）、７．７６（ｄｄ、Ｊ＝１０．９、６．９Ｈｚ、２H）、７．５８～７．３２（ｍ、６H）、７．３０～７．１８（ｍ、２H）、６．９５～６．８３（ｍ、２H）、６．８３～６．５０（ｍ、３H）、６．１８（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１H）、６．０５（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１H）、５．３３～５．２３（ｍ、１H）、５．０５～４．９５（ｍ、１H）、４．８８～４．８３（ｍ、２H）、４．６５～４．４０（ｍ、３H）、４．４０～４．３０（ｍ、１H）、３．９６～３．５９（ｍ、３H）、３．３６（ｓ、１H）、３．１２（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２H）、２．６６（ｔ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、４H）、２．４７（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、４H）、２．２９－１．９９（ｍ，６H）、１．３２（ｄ、Ｊ＝１３．０Ｈｚ、２H）、１．０５（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、３H）、０．９１（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、３H）。

【表５－２３】

５７		C	１０１３．７	1H NMR（３００MHz、DMSO－ｄ６）δ１４．１７（ｓ、１H）、８．９９（ｄ、Ｊ＝３．６Hz、１H）、８．５２（ｄ、Ｊ＝１５．４Hz、１H）、７．９３（ｄ、Ｊ＝８．１Hz、１H）、７．７９（ｄ、Ｊ＝５．９Hz、１H）、７．５１～７．０３（ｔ、Ｊ＝７．８Hz、６H）、６．９２～６．７９（ｍ、２H）、６．５４（ｄ、Ｊ＝６．１Hz、１H）、６．２０～６．０４（ｍ、２H）、５．９９（ｓ、２H）、５．１４（ｔ、Ｊ＝４．２Hz、１H）、４．７１～４．１４（ｍ、１０H）、３．８２（ｄｄ、Ｊ＝２９．２、９．３Hz、２H）、３．５７～３．２５（ｄ、Ｊ＝１１．４Hz、２H）、３．０２（ｄ、Ｊ＝１１．７Hz、２H）、２．６０～２．４３（ｍ、４H）、２．３９（ｄ、Ｊ＝７．１Hz、１０H）、２．１８（ｓ、４H）、２．０５（ｓ、４H）、０．９６（ｔ、Ｊ＝６．３Hz、３H）、０．８２～０．６７（ｄ、Ｊ＝６．７Hz、３H）、０．５８（ｄ、Ｊ＝６．８Hz、１H）。
５８	D	B	１１３４．８	
５９	D	A	８９６．６	1H NMR（３００MHz、DMSO－D６）：δ１３．８４（ｓ、１H）、９．０４～８．８６（ｍ、１H）、８．６１（ｓ、１H）、８．３０（ｄ、Ｊ＝７．９Hz、１H）、８．２１（ｄ、Ｊ＝１０．８Hz、２H）、８．０７～７．９７（ｍ、１H）、７．５４～７．３７（ｍ、３H）、７．３７～７．１２（ｍ、７H）、６．９４（ｄ、Ｊ＝７．６Hz、２H）、６．５１（ｓ、２H）、６．１２～６．１０（ｍ、１H）、５．７０～５．５６（ｍ、１H）、５．２１～４．７９（ｍ、２H）、４．５６～４．３８（ｍ、１H）、４．２８（ｓ、１H）、４．２０～４．１０（ｍ、２H）、３．７６（ｄ、Ｊ＝８．５Hz、１H）、３．６０～３．３５（ｍ、２H）、２．６６（ｔ、Ｊ＝８．１Hz、２H）、２．４７～２．４０（ｍ、３H）、２．３７～２．１３（ｍ、１H）、２．１３～１．９１（ｍ、３H）、１．９２～１．７４（ｍ、４H）、１．５０～１．４１（ｍ、３H）、０．９７（ｄ、Ｊ＝６．６Hz、２H）、０．８４（ｄ、Ｊ＝６．６Hz、３H）、０．７７（ｄ、Ｊ＝６．７Hz、１H）。
６０	A	A	８９６．６	1H NMR（３００MHz、DMSO－D６）：δ１３．８４（ｂｒｓ、１H）、９．０４～８．８６（ｍ、１H）、８．６１（ｓ、１H）、８．３５～８．４５（ｍ、１H）、８．２５～８．１５（ｍ、２H）、８．０７～７．９７（ｍ、１H）、７．５４～７．４０（ｍ、２H）、７．４０～７．３０（ｍ、２H）、７．３０～７．１５（ｍ、５H）、６．９５～６．８５（ｍ、２H）、６．５１（ｓ、２H）、６．１５～５．８０（ｍ、１H）、５．７５～５．６５（ｍ，１H）、５．１５～５．０５（ｍ、１H）、５．０５～４．８５（ｍ、１H）、４．５６～４．２０（ｍ、２H）、４．２０～４．０５（ｍ、２H）、３．８０～３．５５（ｍ、２H）、３．６０～３．３５（ｍ、１H）、２．７５～２．６０（ｍ、２H）、２．４５～２．３５（ｍ、３H）、２．３０～２．１３（ｍ、１H）、２．１０～１．９５（ｍ、３H）、１．９５～１．７０（ｍ、４H）、１．５０～１．３０（ｍ、３H）、１．３０～１．２０（ｍ、１H）、１．００～０．９０（ｍ、３H）、０．９０～０．７０（ｍ、３H）。

【表５－２４】

６１	C	A	９０１．６	1H NMR（４００MHz、CD3OD）：δ８．８５（s、１H）、８．４７～８．４２（m、２H）、８．１２（d、J＝４．９Hz、２H）、７．８３（d、J＝７．９Hz、１H）、７．７８（dd、J＝８．２、２．５Hz、１H）、７．４２（dt、J＝１４．０、８．０Hz、５H）、７．３４～７．２５（m、１H）、６．９２（t、J＝７．８Hz、２H）、５．７５（d、J＝７．３Hz、１H）、４．９８～４．８６（m、１H）、４．６９（s、１H）、４．６６～４．５５（m、１H）、４．４５（s、１H）、４．０１～３．９１（m、２H）、３．８１～３．７５（m、１H）、３．７３～３．６０（m、１H）、３．６５～３．５６（m、２H）、２．９４（t、J＝７．６Hz、２H）、２．４６（s、３H）、２．１９～２．０６（m、１H）、２．１２～１．９８（m、５H）、１．５７～１．４９（m、３H）、１．３３（d、J＝１７．４Hz、１H）、１．０４（s、９H）
６２	B	A	９３４．７	1H NMR（４００MHz、DMSO－D６）：δ９．０５～８．７７（m、１H）、８．５０～８．３７（m、２H）、８．２７（s、１H）、８．２０～８．１８（m、２H）、８．０７～７．９３（m、１H）、７．５１～７．４１（m、２H）、７．４１～７．３３（m、２H）、７．３１～７．２１（m、１H）、６．９８～６．８６（m、２H）、６．４９（s、２H）、６．１２～５．８４（m、１H）、４．９８～４．８５（m、１H）、４．４３～４．３１（m、３H）、４．２９（s、１H）、４．１５～４．１２（m、２H）、３．８３～３．８０（m、２H）、３．７２～３．７０（m、３H）、３．６７～３．６５（m、４H）、２．４３～２．４０（m、３H）、２．３８～２．２９（、７H）、２．２７～２．２０（m、２H）、２．１１～１．９８（m、１H）、１．８２～１．７５（m、１H）、１．４８～１．３３（m、３H）、１．０１～０．９１（m、３H）、０．８７～０．７５（m、３H）。
６３	B	A	１０６８．８	1H NMR（３００MHz、CD3OD）：δ８．８４（s、１H）、７．７６～７．７０（m、２H）、７．４５～７．３３（m、５H）、７．２１～７．１５（m、１H）、６．８９～６．８７（m、２H）、６．５２～６．５１（m、１H）、６．１１～６．０２（m、２H）、５．１０～５．００（m、１H）、４．９９～４．９７（m、１H）、４．５６～４．４２（m、３H）、４．３７～４．２７（m、４H）、３．７７～３．６６（m、３H）、３．４０～３．３１（m、３H）、３．１１～３．０７（m、２H）、２．８１～２．７２（m、４H）、２．４８（s、３H）、２．４５～２．１４（m、１２H）、２．００～１．８２（m、３H）、１．５９～１．５０（m、３H）、１．４７（d、J＝６．９Hz、２H）、１．０４（d、J＝６．６Hz、３H）、０．９０（d、J＝６．９Hz、３H）

【表５－２５】

６４	A	A	１０６８．８	1H NMR (300MHz、CD3OD):δ8.86 (s、1H)、7.76～7.71 (m、2H)、7.46～7.38 (m、5H)、7.22～7.15 (m、1H)、6.90～6.88 (m、2H)、6.53～6.51 (m、1H)、6.12～6.00 (m、2H)、5.11～4.97 (m、2H)、4.54～4.43 (m、3H)、4.39～4.30 (m、4H)、3.80～3.61 (m、3H)、3.40～3.35 (m、2H)、3.12～3.09 (m、2H)、2.82～2.72 (m、4H)、2.48 (s、3H)、2.47～2.15 (m、12H)、2.00～1.82 (m、4H)、1.62～1.50 (m、5H)、1.04 (d、J=6.6Hz、3H)、0.90 (d、J=6.9Hz、3H)
６５	D	該当なし	９２４．７	1H NMR (300MHz、CD3OD):δ8.88 (d、J=8.0Hz、1H)、7.77 (d、J=7.5Hz、1H)、7.49～7.40 (m、2H)、7.37 (d、J=8.2Hz、2H)、7.25 (t、J=8.0Hz、1H)、6.91 (d、J=7.9Hz、3H)、6.05 (s、1H)、5.00 (d、J=6.9Hz、1H)、4.57 (t、J=8.0Hz、1H)、4.43 (s、1H)、4.36～4.26 (m、6H)、3.81 (t、J=4.6Hz、2H)、3.75 (d、J=9.2Hz、1H)、3.70～3.63 (m、4H)、3.60 (s、1H)、3.59 (s、5H)、3.51 (d、J=6.2Hz、2H)、3.36 (s、2H)、2.61 (s、2H)、2.49 (d、J=6.2Hz、3H)、2.20 (d、J=7.6Hz、1H)、1.59 (d、J=7.4Hz、4H)、1.49 (d、J=7.0Hz、3H)、1.33 (d、J=16.4Hz、7H)、1.05 (d、J=6.6Hz、3H)、0.98～0.82 (m、4H)。
６６	D	A	９２４．７	1H NMR (300MHz、CD3OD):δ8.88 (d、J=3.3Hz、1H)、7.78 (d、J=8.4Hz、1H)、7.48～7.35 (m、4H)、7.25 (t、J=8.2Hz、1H)、6.96～6.87 (m、3H)、6.01 (d、J=16.6Hz、1H)、5.04 (d、J=7.1Hz、1H)、4.52 (t、J=8.2Hz、1H)、4.44 (s、1H)、4.34 (s、1H)、4.34 (d、J=9.3Hz、1H)、4.29 (d、J=6.0Hz、4H)、3.87～3.79 (m、3H)、3.72～3.58 (m、5H)、3.56 (s、6H)、3.52 (d、J=6.0Hz、1H)、3.36 (s、1H)、3.22 (s、2H)、2.60 (s、2H)、2.48 (d、J=2.7Hz、3H)、2.17 (d、J=10.3Hz、1H)、1.97 (ddd、J=13.7、8.8、4.8Hz、1H)、1.59 (d、J=7.1Hz、1H)、1.52 (d、J=7.0Hz、3H)、1.49 (s、2H)、1.35 (s、1H)、1.31 (s、1H)、1.20 (s、7H)、1.05 (d、J=6.5Hz、3H)、0.90 (dd、J=10.9、6.7Hz、3H)。

【表５－２６】

６７	D	該当なし	９８０．７	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8．88（d、J＝5．1Hz、1H）、7．84～7．75（m、1H）、7．53（s、1H）、7．50～7．34（m、4H）、7．26（t、J＝7．1Hz、1H）、6．98～6．88（m、2H）、6．02（d、J＝13．4Hz、1H）、5．01（q、J＝6．8Hz、1H）、4．58（t、J＝7．9Hz、1H）、4．43（s、1H）、4．36～4．28（m、1H）、3．89～3．71（m、3H）、3．67（d、J＝3．8Hz、4H）、3．68～3．49（m、5H）、3．37（s、0H）、3．13（s、5H）、2．58～2．35（m、11H）、2．20（d、J＝7．9Hz、1H）、2．04～1．92（m、1H）、1．74（s、4H）、1．64（d、J＝16．5Hz、10H）、1．50（d、J＝7．0Hz、3H）、1．31（s、2H）、1．06（d、J＝6．6Hz、3H）、1．02～0．82（m、4H）。
６８	B	A	９８０．７	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8．88（s、1H）、7．80（dd、J＝8．1、1．6Hz、1H）、7．53（d、J＝5．0Hz、1H）、7．49～7．34（m、4H）、7．31～7．20（m、1H）、6．93（ddd、J＝7．3、3．8、2．6Hz、2H）、6．03（s、1H）、5．04（q、J＝6．9Hz、1H）、4．53（t、J＝8．1Hz、1H）、4．42（d、J＝16．8Hz、1H）、4．37～4．29（m、2H）、3．88～3．74（m、3H）、3．73～3．45（m、8H）、3．37（s、0H）、3．14（t、J＝5．4Hz、5H）、2．55（s、4H）、2．49（s、6H）、2．08～1．90（m、1H）、1．75（s、4H）、1．70～1．48（m、13H）、1．33（d、J＝12．4Hz、4H）、1．06（d、J＝6．5Hz、3H）、0．91（t、J＝7．2Hz、4H）。
６９	C	A	１０７２．７	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ14．14（s、1H）、8．97（d、J＝12．9Hz、1H）、8．33（d、J＝7．8Hz、1H）、8．20（s、1H）、7．91（d、J＝7．9Hz、1H）、7．77（d、J＝5．8Hz、1H）、7．48～7．34（d、J＝8．1Hz、4H）、7．32～7．17（m、3H）、6．85（m、2H）、6．54（d、J＝6．1Hz、1H）、6．18（d、J＝5．0Hz、2H）、5．98（s、2H）、5．45～4．72（m、6H）、4．60～4．11（m、4H）、3．78（d、J＝8．6Hz、1H）、3．57（s、1H）、3．23（s、2H）、3．01（d、J＝11．8Hz、2H）、2．60（m、4H）、2．50（m、3H）、2．26～1．75（m、8H）、1．45～1．22（m、4H）、0．96～0．76（m、6H）。

【表５－２７】

７０	A	A	１０７ ２．７	1H NMR (400MHz、DMSO-D6):δ14.14 (s、1H)、8.98 (s、1H)、8.43 (d、J=7.6Hz、1H)、8.21 (d、J=2.9Hz、1H)、7.91 (d、J=7.9Hz、1H)、7.77 (d、J=5.9Hz、1H)、7.50～7.19 (m、7H)、6.85 (m、2H)、6.58～6.51 (m、1H)、6.19 (d、J=11.0Hz、2H)、5.98 (s、2H)、5.31 (t、J=6.1Hz、1H)、5.13 (d、J=10.0Hz、2H)、5.06～4.98 (m、1H)、4.95～4.86 (m、1H)、4.50 (s、2H)、4.37 (t、J=7.9Hz、1H)、4.28 (s、1H)、3.69 (d、J=9.3Hz、2H)、3.52 (m、1H)、3.23 (m、2H)、3.01 (d、J=11.6Hz、2H)、2.56 (s、4H)、2.45 (s、3H)、2.31～1.71 (m、7H)、1.44～1.30 (d、J=7.0Hz、3H)、1.23 (s、2H)、0.96 (d、J=6.3Hz、3H)、0.82 (d、J=12.3、6.6Hz、3H)。
７１	D	該当なし	９５ ２．７	1H NMR (300MHz、CD3OD):δ8.90 (d、J=5.5Hz、1H)、7.85～7.76 (m、1H)、7.55～7.34 (m、5H)、7.33～7.21 (m、1H)、6.99～6.88 (m、2H)、6.05 (s、1H)、5.52 (s、0H)、5.02 (q、J=7.1Hz、1H)、4.59 (t、J=8.0Hz、1H)、4.44 (s、1H)、4.33 (q、J=3.9Hz、1H)、3.90～3.75 (m、2H)、3.69 (s、2H)、3.71～3.64 (m、2H)、3.62 (d、J=2.7Hz、2H)、3.63～3.46 (m、3H)、3.21 (s、5H)、3.08 (s、4H)、2.60 (s、2H)、2.50 (d、J=4.0Hz、3H)、2.46～2.32 (m、1H)、2.23 (dd、J=14.3、7.2Hz、1H)、2.00 (s、5H)、2.01～1.89 (m、1H)、1.61 (d、J=7.1Hz、2H)、1.51 (d、J=7.0Hz、3H)、1.34 (d、J=13.0Hz、3H)、1.11～0.83 (m、6H)。
７２	C	A	９５ ２．７	1H NMR (300MHz、CD3OD):δ8.89 (d、J=2.4Hz、1H)、7.81 (d、J=8.1Hz、1H)、7.53 (d、J=5.1Hz、1H)、7.50～7.35 (m、4H)、7.27 (t、J=7.6Hz、1H)、7.00～6.90 (m、2H)、6.02 (d、J=13.3Hz、1H)、5.04 (t、J=7.3Hz、1H)、4.53 (t、J=8.2Hz、1H)、4.46 (s、1H)、4.35 (s、2H)、4.35 (d、J=9.3Hz、1H)、3.85 (d、J=9.1Hz、1H)、3.85 (s、2H)、3.74～3.58 (m、5H)、3.53 (t、J=6.1Hz、1H)、3.24 (d、J=3.7Hz、4H)、3.10 (s、5H)、2.64 (s、2H)、2.50 (d、J=1.4Hz、3H)、2.39 (s、2H)、2.25～2.14 (m、1H)、2.07～1.95 (m、4H)、1.57 (dd、J=19.3、7.0Hz、6H)、1.34 (d、J=12.2Hz、4H)、1.22 (s、1H)、1.07 (d、J=6.6Hz、3H)、0.90 (d、J=6.7Hz、3H)。

【表５－２８】

７３	D	該当なし	９６６．７	1H NMR (300MHz、CD3OD):δ8.86 (d、J=5.7Hz、1H)、7.78 (d、J=7.8Hz、1H)、7.51 (s、1H)、7.40 (p、J=8.1Hz、3H)、7.24 (t、J=7.9Hz、1H)、6.92 (d、J=8.5Hz、2H)、6.00 (d、J=14.1Hz、1H)、5.49 (s、1H)、4.99 (d、J=7.1Hz、1H)、4.56 (t、J=7.8Hz、1H)、4.42 (s、1H)、3.84～3.70 (m、2H)、3.69～3.57 (m、1H)、3.51 (s、1H)、3.11 (s、5H)、2.74 (s、2H)、2.59 (d、J=17.9Hz、4H)、2.48 (d、J=4.2Hz、3H)、2.18 (d、J=7.8Hz、1H)、1.82 (s、6H)、1.62 (s、4H)、1.48 (d、J=7.0Hz、2H)、1.29 (s、3H)、1.04 (d、J=6.6Hz、2H)、0.90 (d、J=6.7Hz、3H)。
７４	C	A	９６６．７	1H NMR (300MHz、CD3OD):δ8.86 (s、1H)、7.79 (d、J=7.8Hz、1H)、7.52 (d、J=5.0Hz、1H)、7.48～7.35 (m、4H)、7.24 (t、J=7.5Hz、1H)、6.96～6.87 (m、1H)、5.98 (d、J=12.9Hz、1H)、5.49 (s、1H)、5.01 (t、J=7.2Hz、1H)、4.51 (t、J=8.1Hz、1H)、4.43 (s、1H)、4.32 (s、2H)、4.32 (d、J=9.2Hz、1H)、3.82 (t、J=4.8Hz、3H)、3.71～3.57 (m、5H)、3.12 (s、5H)、2.73 (s、2H)、2.60 (s、2H)、2.54 (s、2H)、2.47 (d、J=1.9Hz、3H)、2.01 (s、2H)、1.82 (t、J=6.8Hz、7H)、1.63 (s、5H)、1.54 (dd、J=18.6、6.9Hz、3H)、1.31 (d、J=12.4Hz、7H)、1.04 (d、J=6.6Hz、3H)、0.88 (d、J=6.8Hz、5H)。
７５	C	A	１０１０．８	
７６	A	A	１０１０．８	1H NMR (400MHz、DMSO-D6):δ8.83 (d、J=7.6Hz、1H)、8.17 (s、3H)、7.91 (d、J=7.6Hz、1H)、7.79 (d、J=6.0Hz、1H)、7.50 (s、1H)、7.45～7.35 (m、4H)、7.27～7.19 (m、2H)、6.97～6.80 (m、3H)、6.53 (d、J=6.0Hz、1H)、6.20～5.89 (m、4H)、5.02～4.90 (m、1H)、4.56～4.18 (m、7H)、3.75～3.37 (m、16H)、3.26 (d、J=11.6Hz、2H)、3.02 (d、J=11.6Hz、2H)、2.71～2.65 (m、3H)、2.28 (s、3H)、2.17～1.92 (m、4H)、1.85～1.74 (m、1H)、1.39 (d、J=7.2Hz、2H)、1.03～0.69 (m、6H)。

【表５－２９】

８１	A	A	８９８．６	1H NMR（３００MHz、CD3OD）：δ８．７８（s、１H）、８．３５（s、１H）、８．２５～８．１２（m、１H）、８．１２～８．０５（m、１H）、７．９５～７．７８（m、１H）、７．５４～７．２４（m、７H）、７．０８～６．８８（m、４H）、６．１２～５．９４（m、１H）、５．８０～５．５７（m、１H）、５．１２～４．９６（m、１H）、４．６１～４．５０（m、３H）、４．５０～４．３７（m、１H）、４．３７～４．３０（m、２H）、４．０２～３．７８（m、１H）、３．７８～３．４５（m、２H）、２．５１（s、３H）、２．４５～２．３０（m、１H）、２．２７～２．１３（m，１H）、２．０２～１．９０（m、４H）、１．６８～１．５０（m、３H）、１．１０～１．００（m、３H）、０．９８～０．８４（m、３H）。
８２	A	A	８９９．７	1H NMR（３００MHz、CD3OD）：δ８．８８～８．８４（m、１H）、８．３７～８．３５（m、１H）、８．１５～８．１４（m、１H）、８．０８～８．０５（m、２H）、７．８５～７．８２（m、１H）、７．７４～７．７０（m、１H）、７．４５～７．２２（m、５H）、６．９４～６．８９（m、２H）、６．８１～６．７８（m、１H）、５．９９～５．９３（m、１H）、５．７２～５．６５（m、１H）、５．０５～４．９６（m、１H）、４．６２～４．５８（m、２H）、４．５３～４．４７（m、３H）、４．４２～４．３７（m、１H）、３．８５～３．８０（m、１H）、３．７０～３．５８（m、２H）、２．４７～２．４５（m、３H）、２．３９～２．３２（m、１H）、２．２１～２．１３（m、１H）、１．９９～１．９０（m、４H）、１．５７～１．４９（m、３H）、１．０５～０．９５（m、３H）、０．９１～０．８５（m、３H）。
８３	A	A	９８０．８	1H NMR（３００MHz、CD3OD）：δ８．８８（s、１H）、８．３８（s、１H）、８．１１～８．０９（m、２H）、７．８６（d、J＝７．８Hz、１H）、７．４９～７．３９（m、４H）、７．３９～７．２２（m、５H）、６．９９～６．９０（m、２H）、６．００（s、１H）、５．７２～５．６５（m、１H）、５．１０～４．９９（m、１H）、４．５８～４．４９（m、１H）、４．４９～４．３９（m、１H）、４．３７～４．２９（m、２H）、３．８９～３．７５（m、１H）、２．７２～３．５９（m、２H）、３．５７～３．５０（m、２H）、３．４０～３．３６（m、１H）、２．８２～２．７３（m、２H）、２．６９～２．４３（m、１０H）、２．４３～２．２５（m、１H）、２．２５～２．１１（m、１H）、２．０８～１．９０（m、４H）、２．６１～２．４８（m、３H）、１．１０～１．００（m、３H）、０．９３～０．８０（m、３H）。

【表５－３０】

８６	Ａ	Ａ	１０７４．７	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ８．８７（ｄ、Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．１１（ｔ、Ｊ＝２．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｍ、２Ｈ）、７．５２～７．３８（ｍ、６Ｈ）、７．３６～７．２０（ｍ、２Ｈ）、６．９４～６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．８４～６．６４（ｍ、２Ｈ）、６．５６（ｍ、１Ｈ）、６．１９（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．０６（ｓ、１Ｈ）、５．３５－５．２５（ｍ、１Ｈ）、５．０９～５．００（ｍ、２Ｈ）、４．９３～４．８７（ｍ、２Ｈ）、４．５３（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、３Ｈ）、４．４５（ｓ、１Ｈ）、３．８５（ｍ、１Ｈ）、３．７９～３．６３（ｍ、２Ｈ）、３．６３～３．４９（ｍ、１Ｈ）、３．１３（ｄ、Ｊ＝１１．３Ｈｚ、２Ｈ）、２．６７（ｑ、Ｊ＝５．１、４．４Ｈｚ、４Ｈ）、２．４８（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、３Ｈ）、２．４６～２．３３（ｍ、１Ｈ）、２．２４～２．１７（ｓ、５Ｈ）、２．０８～１．９２（ｍ、１Ｈ），１．５６（ｍ、３Ｈ）、１．３０（ｓ、１Ｈ）、１．０７（ｄ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、３Ｈ）、０．９２（ｍ、３Ｈ）。
９１	Ａ	Ａ	１００６．９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ８．８８（ｓ、１Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６－７．３５（ｍ、５Ｈ）、７．２６（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４－６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．０８－５．９５（ｍ、１Ｈ）、５．１０－５．０２（ｍ、１Ｈ）、４．６５－４．５２（ｍ、３Ｈ）、４．４５（ｓ、１Ｈ）、４．３５－４．３１（ｍ、２Ｈ）、３．９１－３．７５（ｍ、３Ｈ）、３．７５～３．５８（ｍ、２Ｈ）、３．３０～３．２１（ｍ、２Ｈ）、３．０９（ｔ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．８２～２．７５（ｍ、２Ｈ）、２．８１～２．６４（ｍ、６Ｈ）、２．５１～２．４０（ｍ、６Ｈ）、２．４１～２．３５（ｍ、５Ｈ）、２．２５～２．０７（ｍ、３Ｈ）、２．０５～１．９５（ｍ、１Ｈ）、１．８３（ｔ、Ｊ＝１２．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．６５～１．４８（ｍ、７Ｈ）、１．２０（ｓ、１Ｈ）、１．０６（ｄ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、３Ｈ）、０．９１（ｄｄ、Ｊ＝９．５、６．７Ｈｚ、３Ｈ）
９３	Ａ	Ａ	１０３３．９	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ８．８９（ｓ、１Ｈ）、７．８２～７．７７（ｍ、１Ｈ）、７．５４（ｓ、１Ｈ）、７．５０～７．３８（ｍ、４Ｈ）、７．３０～７．２１（ｍ、１Ｈ）、６．９８～６．９０（ｍ、２Ｈ）、６．０２（ｍ、１Ｈ）、５．１０～５．００（ｍ、１Ｈ）、４．５７～４．５０（ｍ、１Ｈ）、４．５０～４．３９（ｍ、１Ｈ）、４．３７～４．２８（ｍ、２Ｈ）、４．１０～３．９５（ｍ、１Ｈ）、３．９０～３．７５（ｍ、３Ｈ）、３．７０～３．５９（ｍ、２Ｈ）、３．５４～３．４６（ｍ、２Ｈ）、３．３０～３．１９（ｍ、２Ｈ）、３．１９～３．０７（ｍ、２Ｈ）、２．７９～２．６９（ｍ、２Ｈ）、２．６０～２．３０（ｍ、１４Ｈ）、２．２７～２．１０（ｍ、５Ｈ）、２．０５～１．９３（ｍ、１Ｈ）、１．９２～１．８０（ｍ、２Ｈ）、１．７３～１．５０（ｍ、９Ｈ）、１．１０～１．０１（ｍ、３Ｈ）、０．９８～０．８５（ｍ、３Ｈ）。

【表５－３１】

１００	A	A	１０４３．７	1H NMR（３００MHz、CD3OD－d6）：8．８５（s、1H）、7．９７～7．８０（m、1H）、7．８０～7．６３（m、1H）、7．６０～7．４０（m、５H）、7．４０～7．１８（m、1H）、7．０３～6．９０（m、２H）、６．７８～６．６２（m、1H）、６．４８～６．３４（m、1H）、６．０４（s、1H）、５．０９～５．０１（m、1H）、４．７０～４．６２（m、２H）、４．６２～４．５０（m、３H）、４．５０～４．３５（m、３H）、３．９８～３．８１（m、３H）、３．８１～３．６０（m、３H）、３．６０～３．４８（m、３H）、３．２８～２．９８（m、１１H）、２．６７～１．９２（m、１０H）、１．４１～１．２５（m、４H）、１．１８～１．０３（m、３H）、０．９７～０．８７（m、３H）
１０２	A	A	１０６３．８	1H NMR（３００MHz、DMSO－D6）：δ１４．１４（s、1H）、９．１０～８．９０（m、２H）、７．９０～７．８０（m、1H）、７．８０～７．７０（m、1H）、７．７０～７．４０（m、５H）、７．３０～７．２０（m、1H）、６．９０～６．７８（m、２H）、６．６０～６．５０（m、1H）、６．２５～５．９０（m、５H）、５．５０～５．３５（m、1H）、５．２０～５．００（m、1H）、４．６０～４．４０（m、３H）、４．３５～４．２０（m、５H）、３．８０～３．７０（m、２H）、３．６５～３．４０（m、２H）、３．３０～３．２０（m、３H）、３．１０～３．００（m、２H）、２．７０～６０（m、４H）、２．５０～２．４０（m、８H）、２．２５～２．１５（m、４H）、２．１５～１．９５（m、３H）、１．８０～１．７０（m、1H）、１．００～０．９０（m、３H）、１．８５～１．７０（m、３H）。
１０３	B	A	１０４２．３	1H NMR（４００MHz、CD3OD）δ８．９１（s、1H）、７．８３～７．７３（m、２H）、７．５７～７．３６（m、５H）、７．２９～７．２０（m、1H）、６．９５～６．８６（m、２H）、６．５７（m、1H）、６．２３（m、1H）、６．０２（s、1H）、５．１０（m、1H）、４．５９～４．４６（m、４H）、４．３５（m、４H）、３．８７（m、1H）、３．６８（m、２H）、３．３９～３．３４（m、1H）、３．１７～３．１０（m、２H）、３．１０～３．０１（m、1H）、２．９６（m、1H）、２．８１（m、４H）、２．６６（s、９H）、２．５０（s、３H）、２．４６～２．３３（m、1H）、２．３１～２．１２（m、５H）、２．０２（m、1H）、１．３３（m、２H）、１．０６（m、３H）、０．９２（s、1H）、０．９０（m、３H）。

【表５－３２】

１１０	A	A	９０８．８	1H NMR（４００MHz、DMSO－D6）：δ１３．７４（s、１H）、８．９７（s、１H）、８．４４～８．３８（m、２H）、８．１８（d、J＝１２．４Hz、２H）、７．９９（d、J＝３．６Hz、１H）、７．４９～７．２４（m、５H）、６．９３～６．９０（m、２H）、６．５０（s、２H）、６．２３～６．１３（m、１H）、５．０８～４．８７（m、２H）、４．３８～４．２８（m、４H）、３．８６～３．６８（m、４H）、３．５３～３．４２（m、１０H）、２．６３～２．５５（m、２H）、２．４５（s、３H）、２．３０～２．１６（m、１H）、２．０４～１．９７（m、１H）、１．９４～１．７２（m、３H）、１．４５～１．３７（m、３H）、０．９６～０．７５（m、６H）。
１１２	A	A	９２８．８	1H NMR（４００MHz、DMSO－D6）：δ８．９９（s、１H）、８．４８～８．４２（m、２H）、８．２１～８．１７（m、３H）、８．０１（dd、J＝２．０、８．０Hz、１H）、７．４７～７．４２（m、２H）、７．３９～７．３５（m、２H）、７．２８～７．２４（m、１H）、６．９３～６．９０（m、２H）、６．５１（s、２H）、６．０８～５．９１（m、１H）、５．０７（s、２H）、４．９２～４．８８（m、１H）、４．３６（t、J＝８．０Hz、１H）、４．２８～４．１７（m、３H）、３．７１～３．５５（m、２H）、３．４５～３．４３（m、２H）、２．６０（t、J＝５．６Hz、２H）、２．４５～２．３５（m、１５H）、２．２９～２．１８（m、１H）、２．０５～２．００（m、１H）、１．８０～１．７４（m、１H）、１．４５～１．３６（m、３H）、０．９７～０．９４（m、３H）、０．８３～０．７８（m、３H）。
１１３	A	A	９１４．８	1H NMR（４００MHz、DMSO－D6）：δ８．９８（s、１H）、８．４９（s、１H）、８．４１（d、J＝７．６Hz、１H）、８．２１～８．１９（m、３H）、８．０２～８．００（m、１H）、７．４７～７．４２（m、２H）、７．３８～７．３５（m、２H）、７．２８～７．２３（m、１H）、６．９４～６．９０（m、２H）、６．４９（s、２H）、６．０９～５．９３（m、１H）、５．１６（m、２H）、４．９５～４．８７（m、１H）、４．３９～４．３５（m、１H）、４．２８～４．２１（m、３H）、３．７１～３．５８（m、２H）、３．４８～３．１４（m、５H）、２．６７～２．６４（m、２H）、２．４６～２．４２（m、８H）、２．２５～２．１６（m、２H）、２．０５～２．００（m、１H）、１．８１～１．７４（m、１H）、１．４６～１．３７（m、３H）、０．９７～０．９４（m、３H）、０．８３～０．７６（m、３H）。

【表５－３３】

114	A	A	1045.9	1H NMR (400MHz、DMSO−D6):δ8.99 (s、1H)、8.42 (d、J=7.5Hz、1H)、8.21 (s、2H)、7.92 (d、J=8.1Hz、1H)、7.82～7.76 (m、1H)、7.50 (s、1H)、7.47～7.42 (m、2H)、7.40～7.34 (m、2H)、7.25～7.20 (m、1H)、6.90～6.81 (m、2H)、6.56～6.51 (m、1H)、6.16 (d、J=1.6Hz、1H)、5.96 (s、2H)、4.91 (br t、J=7.4Hz、1H)、4.50 (br s、2H)、4.41～4.36 (m、1H)、4.33 (br t、J=5.3Hz、2H)、4.31～4.24 (m、3H)、3.82～3.63 (m、2H)、3.35～3.21 (m、2H)、3.02 (br d、J=11.4Hz、2H)、2.74～2.66 (m、2H)、2.63 (t、J=5.8Hz、2H)、2.46 (s、12H)、2.31～2.11 (m、3H)、2.09～1.92 (m、3H)、1.84～1.74 (m、1H)、1.47～1.35 (m、3H)、1.05～0.95 (m、3H)、0.88～0.79 (m、3H)。
115	D	B	1010.8	1H NMR (400MHz、CD3OD):δ8.42 (d、J=8.0Hz、1H)、8.17 (s、3H)、7.91 (d、J=7.6Hz、1H)、7.79 (d、J=6.0Hz、1H)、7.67～7.58 (m、2H)、7.49 (s、1H)、7.37～7.35 (m、2H)、7.28～7.18 (m、2H)、6.96 (s、1H)、6.90～6.81 (m、2H)、6.54～6.52 (m、1H)、6.16 (s、1H)、6.09 (s、1H)、6.02～5.91 (m、2H)、4.99～4.86 (m、1H)、4.49 (s、4H)、4.39～4.37 (m、2H)、4.33～4.18 (m、8H)、3.77～3.68 (m、5H)、3.64～3.57 (m、1H)、3.59～3.39 (m、2H)、3.37～3.14 (m、3H)、3.02～2.99 (m、2H)、2.68 (s、4H)、2.30～2.09 (m、4H)、2.01～1.93 (m、2H)、1.85～1.72 (m、1H)、1.49～1.21 (m、4H)、0.96～0.94 (m、3H)、0.85～0.76 (m、3H)。
116	A	A	1028.7	1H NMR (400MHz、DMSO−D6):δ9.00 (s、1H)、8.55～8.45 (m、2H)、8.14 (s、2H)、7.91 (br d、J=7.8Hz、1H)、7.81～7.75 (m、2H)、7.73～7.66 (m、1H)、7.49 (s、1H)、7.40 (t、J=7.8Hz、1H)、7.43～7.17 (m、1H)、6.89～6.79 (m、2H)、6.53 (br d、J=4.6Hz、1H)、6.16 (s、1H)、6.09 (s、1H)、6.01～5.90 (m、2H)、4.97～4.87 (m、1H)、4.50 (br s、2H)、4.35 (t、J=7.9Hz、1H)、4.30～4.17 (m、6H)、3.73～3.60 (m、2H)、3.56 (br d、J=13.1Hz、1H)、3.44 (br d、J=10.0Hz、4H)、3.25 (br d、J=11.0Hz、2H)、3.01 (br d、J=11.2Hz、2H)、2.69～2.62 (m、8H)、2.29～2.14 (m、4H)、2.06～1.89 (m、4H)、1.79～1.69 (m、1H)、1.50～1.38 (m、3H)、0.98～0.92 (m、3H)、0.84～0.77 (m、3H)。

【表５－３４】

117	B	A	1012.8	1H NMR (400MHz、DMSO-D6):δ8.56～8.55 (m、1H)、8.45～8.37 (m、2H)、8.14 (s、1H)、7.91～7.89 (s、1H)、7.81～7.77 (m、2H)、7.66～7.62 (m、1H)、7.49 (s、1H)、7.24～7.20 (m、1H)、6.88～6.83 (m、2H)、6.57～6.50 (m、2H)、6.17 (d、J=1.6Hz、1H)、6.09 (s、1H)、5.97～5.93 (m、2H)、5.08～4.91 (m、2H)、4.50 (s、2H)、4.36～4.26 (m、6H)、3.71～3.63 (m、2H)、3.50～3.42 (m、3H)、3.28～3.25 (m、4H)、3.02～2.68 (m、10H)、2.27～1.95 (m、7H)、1.78～1.72 (m、1H)、1.49～1.40 (m、3H)、0.97～0.92 (m、3H)、0.84～0.78 (m、3H)。
124	D	A	920.8	1H NMR (400MHz、DMSO-D6):δ9.02～8.96 (m、1H)、8.54～8.51 (m、1H)、8.44 (s、1H)、8.22～8.14 (m、3H)、8.02～7.99 (m、1H)、7.49～7.32 (m、4H)、7.31～7.21 (m、1H)、6.96～6.88 (m、2H)、6.49 (s、2H)、6.11～5.65 (m、1H)、4.41～4.26 (m、6H)、4.16～4.12 (m、2H)、3.85～3.73 (m、4H)、3.68～3.65 (m、2H)、3.54～3.52 (m、3H)、3.48～3.41 (m、2H)、2.46～2.33 (m、11H)、2.32～2.14 (m、3H)、2.13～1.97 (m、1H)、1.94～1.89 (m、1H)、0.95 (d、J=6.4Hz、3H)、0.80 (d、J=6.8Hz、3H)。
126	B	A	1068.9	1H NMR (400MHz、DMSO-D6):δ9.49～9.37 (m、1H)、9.04 (s、1H)、7.96 (d、J=6.8Hz、1H)、7.77～7.63 (m、2H)、7.60～7.45 (m、5H)、7.39 (t、J=7.9Hz、1H)、7.09～6.95 (m、4H)、6.85 (br d、J=6.4Hz、1H)、6.51 (br s、1H)、6.15 (s、1H)、4.81 (br s、2H)、4.72 (br s、1H)、4.58～4.24 (m、11H)、3.79～3.61 (m、4H)、3.47 (br d、J=9.2Hz、1H)、3.34～3.15 (m、9H)、3.06 (br s、3H)、2.96 (br s、3H)、2.47 (s、3H)、2.36～2.17 (m、4H)、2.14～1.92 (m、5H)、0.98～0.85 (m、3H)、0.80 (br s、3H)。

【表５－３５】

１２７	C	A	１０９６．７	1H NMR（４００MHz、CD3OD）：δδ８．９４～８．８６（m、１H）、８．３７（ｂｒ　ｓ、２H）、７．８９～７．８１（m、１H）、７．７８～７．６３（m、３H）、７．５３（d、J＝８．６Hz、２H）、７．５０～７．４４（m、１H）、７．２９～７．２２（m、１H）、６．９６～６．８８（m、２H）、６．６３（ｄｄ、J＝２．０、６．２Hz、１H）、６．２８（d、J＝１．８Hz、１H）、６．０５（d、J＝２．６Hz、１H）、４．６５～４．４６（m、８H）、４．４１～４．３３（m、３H）、４．３２～４．２４（m、１H）、３．９１～３．８２（m、１H）、３．７４～３．６１（m、２H）、３．４３～３．３５（m、２H）、３．２１～３．０２（m、８H）、２．９７～２．９１（m、２H）、２．８５（ｂｒ　ｓ、４H）、２．５５～２．４７（m、３H）、２．４５～２．３５（m、１H）、２．２７（ｂｒ　ｄ、J＝７．５Hz、３H）、２．２２～２．０３（m、４H）、２．０２～１．９６（m、３H）、１．１０～０．９６（m、３H）、０．９６～０．８６（m、３H）。
１２８	A	A	１０７１．９	1H NMR（４００MHz、CD3OD）：δ８．８９（ｓ、１H）、７．９８～７．８９（m、２H）、７．７６（ｓ、１H）、７．４６～７．３４（m、５H）、７．００～６．９９（m、２H）、６．８８～６．７８（m、２H）、６．０７（ｓ、１H）、５．１１（ｓ、１H）、４．６６～４．５７（m、１H）、４．４３～４．３５（m、５H）、３．８４～３．３５（m、１１H）、３．１８～３．１０（m、２H）、２．８６～２．８３（m、５H）、２．６９～２．６０（m、７H）、２．５０（ｓ、３H）、２．４０（ｓ、１H）、２．２１～２．２０（m、１H）、２．０１～１．８１（m、５H）、１．４２（ｓ、３H）、１．３２～１．２１（m、３H）、１．１９～１．０６（m、３H）、０．９３～０．８９（m、３H）。
１２９	D	該当なし	１０９９．４	1H NMR（３００MHz、CD3OD）δ８．８７～８．８３（m、１H）、７．８０～７．６７（m、２H）、７．５６～７．５３（m、２H）、７．５０～７．３７（m、３H）、７．２５～７．１９（m、１H）、６．９０～６．８３（m、２H）、６．５５～６．５３（m、１H）、６．２１～６．２０（m、１H）、５．９９（ｓ、１H）、５．１５～５．０１（m、１H）、４．７８～４．５９（m、１H）、４．５０～４．４２（m、３H）、４．３５～４．２９（m、３H）、３．８９～３．４８（m、５H）、３．２８～３．１８（m、４H）、３．１２～３．０４（m、２H）、２．８２～２．７６（m、４H）、２．６４～２．５２（m、７H）、２．４８～２．４７（m、３H）、２．３８～２．３０（m、２H）、２．２４～２．０８（m、６H）、１．８８～１．７９（m、１H）、１．２９～１．２２（m、１H）、１．０４～１．０２（m、１H）、０．９４～０．８２（m、１１H）。

【表５－３６】

１３０	B	A	１１４２．０	1H NMR (300MHz、CD3OD):δδ8．87 (s、1H)、7．93～7．85 (m、2H)、7．71 (s、1H)、7．55～7．42 (m、4H)、7．34～7．28 (m、1H)、6．98～6．94 (m、2H)、6．86～6．80 (m、2H)、6．00 (s、1H)、5．14～5．08 (m、2H)、4．64～4．13 (m、6H)、3．93～3．83 (m、3H)、3．71～3．57 (m、7H)、3．42～3．35 (m、5H)、3．01～2．97 (m、2H)、2．82～2．76 (m、4H)、2．63～2．53 (m、6H)、2．47～2．28 (m、5H)、2．19～2．11 (m、2H)、1．81 (s、5H)、1．62～1．57 (m、2H)、1．35～1．27 (m、2H)、1．04～0．82 (m、6H)。
１３１	A	A	１０８４．９	1H NMR (300MHz、CD3OD):δ8．85 (s、1H)、7．79～7．75 (m、2H)、7．48～7．42 (m、5H)、7．25～7．19 (m、1H)、6．90～6．87 (m、2H)、6．53～6．50 (m、1H)、6．21～6．20 (m、1H)、5．97～5．92 (m、2H)、4．54～4．52 (m、3H)、4．37～4．32 (m、5H)、3．88～3．50 (m、3H)、3．12～3．02 (m、8H)、2．86～2．66 (m、11H)、2．48～2．15 (m、9H)、2．12～1．90 (m、1H)、1．28～0．84 (m、10H)。
１３２	B	A	１０３９．９	1H NMR (400MHz、DMSO－D6):δ9．02～8．98 (m、1H)、8．39 (d、J＝7．7Hz、1H)、7．96 (d、J＝7．1Hz、1H)、7．56 (br d、J＝7．7Hz、1H)、7．51 (s、1H)、7．48～7．43 (m、2H)、7．42～7．36 (m、3H)、7．05 (br d、J＝8．1Hz、2H)、6．97 (t、J＝7．6Hz、1H)、6．88 (br d、J＝7．6Hz、1H)、6．58 (s、1H)、6．14 (s、1H)、4．97～4．86 (m、4H)、4．53～4．27 (m、9H)、3．82～3．55 (m、5H)、3．53～3．27 (m、6H)、3．25～3．14 (m、4H)、2．46 (s、3H)、2．32～1．85 (m、7H)、1．51～1．34 (m、3H)、1．03～0．93 (m、3H)、0．87～0．77 (m、3H)。
１３３	A	A	１０３９．９	1H NMR (400MHz、CD3OD):δ9．02～8．95 (m、1H)、7．91～7．83 (m、1H)、7．61～7．55 (m、2H)、7．49～7．38 (m、5H)、7．08～7．02 (m、2H)、6．93～6．86 (m、1H)、6．58 (d、J＝2．0Hz、1H)、6．07～5．96 (m、1H)、5．08～4．98 (m、1H)、4．84～4．75 (m、1H)、4．69 (br d、J＝4．4Hz、2H)、4．55～4．37 (m、6H)、3．92～3．82 (m、3H)、3．81～3．69 (m、3H)、3．64 (br d、J＝10．9Hz、1H)、3．60～3．47 (m、4H)、3．33～3．21 (m、5H)、3．16～3．03 (m、1H)、2．52～2．49 (m、3H)、2．43～2．18 (m、7H)、2．07～1．93 (m、1H)、1．64～1．50 (m、3H)、1．06 (d、J＝6．5Hz、3H)、0．95～0．87 (m、3H)。

【表５－３７】

１３４	A	A	１０２５．９	1H NMR（４００MHz、DMSO－D6）：δ8．９８（s、１H）、8．３８（d、J＝7．６Hz、１H）、8．２５（s、２H）、７．９２～７．９０（m、１H）、７．７９～７．７７（m、２H）、７．４９～７．３６（m、５H）、７．２４～７．２０（m、１H）、６．８７～６．８２（m、２H）、６．５４～６．５２（m、１H）、６．２５（s、１H）、６．１５～６．１３（m、１H）、５．９５（s、２H）、４．９３～６．９０（m、１H）、４．４９（s、２H）、４．３８～４．２５（m、４H）、３．７４～３．７０（m、１H）、３．４４～３．４２（m、３H）、３．２６～３．２３（m、２H）、３．０３～３．００（m、２H）、２．６３～２．５６（m、４H）、２．４５～２．４２（m、７H）、２．３４～２．１６（m、７H）、２．０４～１．９５（m、３H）、１．８２～１．７０（m、３H）、１．４５～１．３７（m、３H）、０．９８～０．９５（m、３H）、０．８１～０．７６（m、３H）。
１３５	A	A	１０３９．９	1H NMR（４００MHz、DMSO－D6）：δ8．９７（s、１H）、8．３８（d、J＝7．７Hz、１H）、8．１７（s、３H）、７．９０（d、J＝7．９Hz、１H）、７．７９（d、J＝６．０Hz、１H）、７．５３～７．４０（m、３H）、７．３９～７．３２（m、２H）、７．２１（t、J＝７．６Hz、１H）、６．９１～６．８０（m、２H）、６．５４（br d、J＝５．９Hz、１H）、６．１５（s、１H）、６．０７（s、１H）、５．９９～５．９１（m、２H）、４．９７～４．８５（m、１H）、４．４９（br s、２H）、４．３６（br t、J＝７．８Hz、１H）、４．２５（br s、４H）、４．１６（br s、２H）、３．７４～３．６０（m、２H）、３．４７～３．４０（m、４H）、３．２５（br d、J＝１１．０Hz、２H）、３．０１（br d、J＝１１．５Hz、２H）、２．９５～２．７３（m、８H）、２．４５（s、３H）、２．２３～２．１６（m、２H）、２．０２～１．９４（m、２H）、１．７８（ddd、J＝５．２、８．０、１２．９Hz、１H）、１．６７（br s、２H）、１．４６～１．３４（m、３H）、１．０１～０．８７（m、３H）、０．８４～０．７３（m、３H）。
１３６	A	A	１０３９．９	1H NMR（４００MHz、CD3OD）：δ8．９９～８．８８（m、１H）、７．８９～７．７８（m、１H）、７．６０～７．５２（m、２H）、７．４９～７．３８（m、５H）、７．０７～６．９８（m、２H）、６．８７（dd、J＝２．１、７．４Hz、１H）、６．５５（d、J＝２．１Hz、１H）、６．１２～５．９７（m、１H）、５．０２（dt、J＝７．０、１３．９Hz、１H）、４．８１～４．７４（m、１H）、４．６３～４．３９（m、７H）、４．３０～４．２１（m、１H）、３．９０～３．７７（m、４H）、３．７３～３．３７（m、１０H）、３．２９（s、１H）、２．５０～２．４６（m、３H）、２．４３～２．１４（m、９H）、２．０５～１．９０（m、１H）、１．６２～１．４８（m、３H）、１．０８～１．０２（m、３H）、０．９４～０．８６（m、３H）。

【表５－３８】

１３９	A	A	１０４１．９	1H NMR (400MHz、DMSO−D6)：δ8．98（s、1H)、8．45～8．34（m、1H)、8．18（s、3H)、7．91（d、J＝7．9Hz、1H)、7．79（d、J＝6．0Hz、1H)、7．51～7．46（m、1H)、7．44（d、J＝8．1Hz、2H)、7．40～7．34（m、2H)、7．22（t、J＝7．7Hz、1H)、6．90～6．82（m、2H)、6．53（dd、J＝1．9、6．1Hz、1H)、6．14（d、J＝1．7Hz、1H)、6．09（s、1H)、5．99～5．90（m、2H)、4．96～4．88（m、1H)、4．49（br s、3H)、4．37（br t、J＝7．8Hz、1H)、4．29～4．25（m、3H)、4．22（br t、J＝5．5Hz、3H)、3．70（br dd、J＝4．3、10．5Hz、1H)、3．64（d、J＝9．7Hz、1H)、3．48～3．41（m、1H)、3．25（br d、J＝11．5Hz、2H)、3．05～2．95（m、3H)、2．83（br d、J＝11．6Hz、1H)、2．68（br d、J＝8．8Hz、2H)、2．62（br t、J＝5．5Hz、2H)、2．46（s、3H)、2．44～2．33（m、2H)、2．18（br d、J＝7．3Hz、3H)、2．05～1．89（m、4H)、1．79（ddd、J＝4．8、7．9、12．8Hz、1H)、1．46～1．35（m、3H)、0．97（dd、J＝6．4、11．1Hz、6H)、0．86～0．76（m、3H)。
１４０	A	A	１０４１．９	1H NMR (400MHz、CD3OD)：δ8．95（d、J＝3．7Hz、1H)、7．86～7．81（m、1H)、7．58～7．54（m、2H)、7．48～7．38（m、5H)、7．07～7．01（m、2H)、6．87（dd、J＝2．0、7．2Hz、1H)、6．55（s、1H)、6．07～6．00（m、1H)、5．02（td、J＝7．1、14．3Hz、3H)、4．83～4．75（m、1H)、4．64～4．36（m、6H)、3．92～3．80（m、3H)、3．76～3．68（m、1H)、3．62（d、J＝10．9Hz、1H)、3．55～3．37（m、6H)、3．29（s、1H)、3．24～2．98（m、4H)、2．84（s、1H)、2．50～2．47（m、3H)、2．42～2．27（m、3H)、2．24～2．15（m、3H)、2．06～1．91（m、1H)、1．62～1．47（m、3H)、1．32（d、J＝5．3Hz、3H)、1．07～1．04（m、3H)、0．93～0．86（m、3H)。

【表５－３９】

１４１	A	A	１０４１．９	1H NMR（４００MHz、CD3OD）：δ９．０２～８．９７（m、１H）、７．８７～７．８２（m、１H）、７．６２～７．５５（m、２H）、７．４９～７．４０（m、５H）、７．０８～７．０３（m、２H）、６．８８（d、J＝６．８Hz、１H）、６．５７（d、J＝２．０Hz、１H）、６．０９（s、１H）、５．１４～４．９５（m、１H）、４．８１～４．７２（m、２H）、４．６４～４．４１（m、６H）、３．９１～３．７０（m、５H）、３．６４（br d、J＝１１．１Hz、２H）、３．５６～３．３７（m、３H）、３．２９（br s、４H）、３．１７（br s、２H）、２．９５（br d、J＝９．３Hz、１H）、２．７７（br d、J＝９．８Hz、１H）、２．５２～２．４９（m、３H）、２．４４～２．２７（m、６H）、２．０８～１．９４（m、１H）、１．５４～１．４２（m、３H）、１．４５～１．３５（m、３H）、１．１０～１．０４（m、３H）、０．９５～０．８７（m、３H）。
１４２	A	A	１０４１．９	1H NMR（４００MHz、CD3OD）：δ８．９１～８．８２（m、１H）、８．３０（br s、２H）、７．８４～７．７６（m、１H）、７．７５～７．６５（m、１H）、７．４７～７．３５（m、５H）、７．２４（t、J＝７．８Hz、１H）、６．９６～６．８３（m、２H）、６．６２（br d、J＝６．４Hz、１H）、６．３１～６．２１（m、１H）、６．０４～５．９６（m、１H）、５．０２（クインテット、J＝６．９Hz、１H）、４．６０～４．３１（m、９H）、３．８３（dd、J＝４．２、１０．８Hz、１H）、３．７７～３．６６（m、１H）、３．６１（br d、J＝１１．２Hz、１H）、３．４２～３．３４（m、２H）、３．２６～３．２０（m、２H）、３．１６（br s、２H）、３．１０（br d、J＝１１．７Hz、２H）、２．９５～２．７４（m、３H）、２．７５～２．７４（m、１H）、２．５５（br t、J＝１１．４Hz、１H）、２．５０～２．４３（m、３H）、２．４２～２．０７（m、７H）、２．０５～１．９２（m、１H）、１．６２～１．４７（m、３H）、１．２４～１．１５（m、３H）、１．０５（d、J＝６．５Hz、３H）、０．９３～０．８５（m、３H）。
１４３	A	A	１１２２．０	1H NMR（４００MHz，CD3OD）：δ：８．８８（s，１H）、８．５２（s，１H）、７．８３～７．７１（m、２H）、７．５１～７．３７（m，５H）、７．２４（t，J＝７．０Hz，１H）、６．９３～６．８５（m、１H）、６．９３～６．８５（m、１H）、６．５６（dd、J＝２．０、６．１Hz、１H）、６．１６～６．０４（m、２H）、５．１５（t、J＝３．７Hz、１H）、５．０８～５．００（m、１H）、４．７６（t、J＝８．０Hz、１H）、４．６０～４．３９（m、６H）、３．８５（dd、J＝４．２、１０．８Hz、１H）、３．７７～３．５５（m、５H）、３．３８～３．３４（m、２H）、３．１１（d、J＝１１．７Hz、４H）、２．９２～２．７１（m、５H）、２．５０～２．１２（m、１４H）、１．９７（ddd、J＝４．８、８．６、１３．０Hz、４H）、１．８２（d、J＝１１．２Hz、４H）、１．６１～１．４８（m、３H）、１．３３（d、J＝８．６Hz、２H）、１．０６（d、J＝６．５Hz、３H）、０．９５～０．８６（m、３H）。

【表５－４０】

１４４	A	A	１１３７．０	1H NMR（４００MHz、DMSO－D６）：δδ８．９９（ｓ、１H）、８．４２（ｄ、Ｊ＝７．６Hz、１H）、８．２７（ｓ、２H）、７．９３（ｄ、Ｊ＝７．３Hz、１H）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Hz、１H）、７．５０（ｓ、１H）、７．４６～７．４１（ｍ、２H）、７．４１～７．３４（ｍ、２H）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．２Hz、１H）、６．９０～６．８２（ｍ、２H）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝１．７、６．０Hz、１H）、６．１４（ｓ、２H）、６．０６～５．９１（ｍ、２H）、５．３１～５．０５（ｍ、１H）、４．９６～４．８０（ｍ、１H）、４．５０（ｂｒ　ｓ、２H）、４．４０～４．３４（ｍ、１H）、４．３２～４．２６（ｍ、２H）、３．７１（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝４．３、１０．１Hz、５H）、３．２９～３．２１（ｍ、５H）、３．１６～３．１１（ｍ、５H）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．４Hz、２H）、２．８６～２．７０（ｍ、３H）、２．４６（ｓ、５H）、２．４２（ｓ、３H）、２．３１～２．２４（ｍ、３H）、２．２２～２．１４（ｍ、３H）、２．０７～１．９３（ｍ、５H）、１．８２～１．７６（ｍ、２H）、１．４６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．１Hz、２H）、１．３８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．８Hz、３H）、０．９５（ｄ、Ｊ＝６．４Hz、３H）、０．７９（ｄ、Ｊ＝６．８Hz、３H）。
１４６	A	A	１０５４．９	1H NMR（４００MHz、DMSO－D６）：δ８．９９（ｓ、１H）、８．５３（ｔ、Ｊ＝５．６Hz、１H）、８．２１（ｓ、２H）、７．９２～７．９０（ｍ、１H）、７．７７～７．７６（ｍ、１H）、７．４９～７．３６（ｍ、５H）、７．２４～７．２０（ｍ、１H）、６．９２～６．８２（ｍ、２H）、６．５３～６．５１（ｍ、１H）、６．１４～６．１０（ｍ、２H）、５．９８～５．７０（ｍ、２H）、５．２０～５．１６（ｍ、１H）、４．４９（ｓ、２H）、４．３８～４．１５（ｍ、７H）、３．８０～３．７４（ｍ、２H）、３．６６（ｄ、Ｊ＝９．６Hz、２H）、３．４９～３．４１（ｍ、２H）、３．２９～３．１６（ｍ、４H）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．２Hz、１H）、２．７６～２．６３（ｍ、２H）、２．４５～２．４２（ｍ、３H）、２．３５～１．９０（ｍ、１２H）、１．７８～１．７５（ｍ、２H）、１．４８～１．３６（ｍ、２H）、０．９４（ｄ、Ｊ＝６．８Hz、３H）、０．７９（ｄ、Ｊ＝６．８Hz、３H）。

†０．３～１０μＭの最高濃度で試験した場合

ＤＣ５０　（ｎＭ）＊

Ａ＜２．５

２．５≦Ｂ＜１０

１０≦Ｃ＜３０

Ｄ≧３０

＊＊Ｄｍａｘ（分解率％）

Ａ＞７５

５０＜Ｂ≦７５

Ｃ≦５０

【表６－１】

表２Ｂ。表１Ｂの例示的な二官能性分解化合物を介した標的タンパク質分解

実施例番号	＊DC_{50}（nM）	＊＊D 最大（%）	MH＋	NMR転写産物
156	D	A	898.6	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.81（s、1H）、8.51～8.20（s、1H）、8.14～8.00（m、2H）、7.97～7.74（m、1H）、7.58～7.15（m、7H）、7.08～6.73（m、4H）、6.12～5.95（m、1H）、5.75～5.54（m、1H）、5.22～4.97（m、1H）、4.62～4.38（m、4H）、4.37～4.24（m、2H）、3.87～3.75（m、1H）、3.75～3.58（m、2H）、2.55～2.46（m、3H）、2.44～2.33（m、1H）、2.30～2.22（m、1H）、2.02～1.88（m、4H）、1.63～1.427（m、3H）、1.41～1.28（m、1H）、1.11～0.80（m、6H）。
157	C	A	899.6	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.91～8.68（m、1H）、8.35～8.29（m、1H）、8.13～8.01（m、2H）、7.84～7.83（m、1H）、7.70～7.67（m、1H）、7.63～7.57（m、1H）、7.43～7.23（m、5H）、6.93～6.87（m、2H）、6.53～6.50（m、1H）、5.97～5.93（m、1H）、5.55～5.48（m、1H）、5.02～4.94（m、1H）、4.56～4.34（m、6H）、3.81～3.75（m、1H）、3.63～3.42（m、3H）、2.45～2.36（m、3H）、2.31～2.12（m、2H）、1.99～1.81（m、4H）、1.56～1.52（m、1H）、1.48～1.45（m、2H）、1.31～1.25（m、1H）、1.01～0.88（m、3H）、0.86～0.79（m、3H）。

【表６－２】

158	D	A	1043.7	^{1}H NMR（300MHz、CD_3OD-d_6）：8.84（s、1H）、7.94～7.78（m、1H）、7.78～7.67（m、1H）、7.52～7.32（m、5H）、7.32～7.18（m、1H）、7.00～6.82（m、2H）、6.72～6.61（m、1H）、6.41～6.24（m、1H）、6.05（s、1H）、5.03～4.97（m、1H）、4.73～4.60（m、1H）、4.60～4.51（m、2H）、4.51～4.42（m、3H）、4.42～4.28（m、2H）、3.92～3.58（m、5H）、3.43～3.36（m、2H）、3.26～3.21（m、2H）、3.17～3.07（m、5H）、3.02～2.80（m、6H）、2.54～2.46（m、3H）、2.46～2.32（m，1H）、2.31～2.20（m、3H）、2.20～2.12（m、2H）、2.07～1.98（m、1H）、1.36～1.31（m、1H）、1.14～0.97（m、3H）、0.97～0.84（m、3H）。
159	D	C	1010.8	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8.33（d、J＝7.6Hz、1H）、8.17（s、4H）、7.92（d、J＝7.6Hz、1H）、7.79（d、J＝6.0Hz、1H）、7.69～7.57（m、2H）、7.50（s、1H）、7.45～7.29（m、2H）、7.27～7.17（m、2H）、7.01～6.92（m、1H）、6.90～6.81（m、2H）、6.54（d、J＝6.0Hz、1H）、6.16（s、1H）、6.09（s、1H）、5.98（s、2H）、4.94～4.86（m、1H）、4.59～4.35（m、6H）、4.33～4.13（m、8H）、3.79～3.68（m、5H）、3.57～3.54（m、1H）、3.51～3.38（m、2H）、3.26～3.23（m、3H）、3.02～2.99（m、2H）、2.67～2.66（m、4H）、2.30～2.12（m、4H）、1.96（s、2H）、1.85～1.72（m、1H）、1.55～1.23（m、4H）、0.97（d、J＝6.4Hz、3H）、0.83（d、J＝6.4Hz、3H）。

【表６－３】

160	D	A	1028.7	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9.03～8.97（m、1H）、8.60～8.47（m、1H）、8.37（d、J＝7.5Hz、1H）、8.16（s、2H）、7.92（d、J＝8.1Hz、1H）、7.87～7.77（m、1H）、7.76～7.64（m、2H）、7.50（s、1H）、7.25～7.17（m、1H）、6.89～6.79（m、2H）、6.57～6.49（m、1H）、6.19～6.12（m、1H）、6.08（s、1H）、5.97（s、2H）、5.07～4.85（m、1H）、4.50（br s、2H）、4.40（t、J＝7.8Hz、1H）、4.32～4.16（m、6H）、3.74（d、J＝8.6Hz、1H）、3.59～3.53（m、1H）、3.46（br dd、J＝4.2、10.6Hz、2H）、3.26（br s、2H）、3.01（br d、J＝11.1Hz、2H）、2.70～2.58（m、8H）、2.43（br s、4H）、2.29～2.12（m、4H）、2.09～2.01（m、1H）、2.00～1.90（m、2H）、1.80～1.67（m、1H）、1.51～1.35（m、3H）、0.96（d、J＝6.6Hz、3H）、0.85～0.78（m、3H）、0.75（d、J＝6.7Hz、1H）。
161	D	C	1012.7	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8.62～8.53（m、1H）、8.38～8.33（m、2H）、8.15（s、1H）、7.91～7.83（s、1H）、7.78（d、J＝6.0Hz、1H）、7.73～7.66（m、1H）、7.60（d、J＝8.0Hz、1H）、7.49（s、1H）、7.21（d、J＝8.0Hz、1H）、6.87～6.82（m、2H）、6.54～6.52（m、1H）、6.15～6.13（m、1H）、6.07（s、1H）、5.95（s、2H）、5.05～4.87（m、2H）、4.49～4.19（m、8H）、3.74（d、J＝8.8Hz、1H）、3.56～3.43（m、6H）、3.32～3.17（m、8H）、3.01（d、J＝11.2Hz、2H）、2.67～2.59（m、4H）、2.35～2.22（m、2H）、2.04～1.71（m、4H）、1.49～1.37（m、3H）、0.97～0.74（m、6H）。

【表６－４】

162	D	A	899.7	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.87～8.81（m、1H）、8.37～8.34（m、1H）、8.19～8.11（m、2H）、7.85～7.77（m、1H）、7.71～7.59（m、2H）、7.45～7.42（m、1H）、7.35～7.23（m、5H）、6.95～6.89（m、2H）、6.54～6.51（m、1H）、6.01～5.95（m、1H）、5.52～5.47（m、1H）、4.94～4.91（m、1H）、4.60～4.37（m、6H）、3.72～3.55（m、3H）、2.48～2.41（m、3H）、2.34～2.17（m、2H）、2.04～1.85（m、5H）、1.58～1.56（m、1H）、1.47～1.39（m、3H）、1.33～1.26（m、1H）、1.02～0.91（m、3H）、0.86～0.77（m、3H）。
163	A	A	899.7	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δδ8.87～8.81（m、1H）、8.37（s、1H）、8.14～8.13（m、1H）、8.07～8.05（m、2H）、7.84～7.80（m、1H）、7.73～7.68（m、1H）、7.45～7.21（m、5H）、6.93～6.87（m、2H）、6.80～6.73（m、1H）、6.00～5.97（m、1H）、5.70～5.63（m、1H）、4.99～4.92（m、1H）、4.59～4.41（m、6H）、3.75～3.58（m、3H）、2.47～2.43（m、3H）、2.39～2.30（m、1H）、2.23～2.15（m、1H）、1.97～1.87（m、4H）、1.58～1.43（m、3H）、1.04～0.94（m、3H）、0.92～0.81（m、3H）。

【表６－５】

164	C	B	1033.9	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.88（s、1H）、7.82～7.76（m、1H）、7.53（s、1H）、7.50～7.35（m、4H）、7.30～7.21（m、1H）、6.98～6.89（m、2H）、6.04（s、1H）、5.06～4.95（m、1H）、4.62～4.55（m、1H）、4.50～4.40（m、1H）、4.35～4.23（m、2H）、4.10～3.95（m、1H）、3.81～3.72（m、3H）、3.72～3.60（m、2H）、3.60～3.45（m、2H）、3.29～3.19（m、2H）、3.19～3.05（m、2H）、2.78～2.68（m、2H）、2.58～2.31（m、14H）、2.30～2.02（m、5H）、2.02～1.78（m、3H）、1.72～1.55（m、6H）、1.53～1.44（m、3H）、1.10～0.82（m、6H）。
165	D	C	920.8	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9.02～8.96（m、1H）、8.53～8.41（m、2H）、8.22～8.15（m、4H）、8.01～7.99（m、1H）、7.47～7.39（m、2.5H）、7.35～7.30（m、1.5H）、7.27～7.23（m、1H）、6.96～6.88（m、2H）、6.49（s、2H）、6.09～6.02（m、1H）、4.46～4.42（m、2H）、4.38～4.23（m、6H）、4.18～4.06（m、3H）、3.87～3.72（m、4H）、3.63～3.41（m、4H）、2.46～2.33（m、11H）、2.29～2.13（m、3H）、2.11～1.98（m、2H）、1.95～1.83（m、1H）、0.98～0.96（m、3H）、0.84～0.82（m、3H）。

【表６－６】

166	B	A	980.2	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.86（s、1H）、8.39（s、1H）、8.10（s、2H）、7.85（d、J＝6.9Hz、1H）、7.50～7.31（m、8H）、7.31～7.22（m、1H）、7.00～6.90（m、2H）、6.03（s、1H）、5.77～5.65（m、1H）、5.05～4.94（m、1H）、4.62～4.53（m、1H）、4.49～4.40（m、1H）、4.00～4.29（m、2H）、3.80～3.55（m、5H）、3.41～3.39（m、1H）、2.90～2.80（m、2H）、2.80～2.52（m、7H）、2.51～2.43（m、3H）、2.43～2.30（m、1H）、2.30～2.15（m、1H）、2.10～2.89（m、4H）、2.61～2.42（m、3H）、1.10～0.80（m、6H）。
167	C	A	1070.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ10.08（s、1H）、9.35～9.27（m、1H）、8.47（d、J＝7.6Hz、1H）、7.95（d、J＝7.2Hz、1H）、7.56（d、J＝7.6Hz、1H）、7.50～7.36（m、6H）、7.05～6.94（m、4H）、6.85（d、J＝5.6Hz、1H）、6.52（s、1H）、6.12～6.00（m、1H）、4.96～4.87（m、1H）、4.81～4.70（m、2H）、4.50（s、4H）、4.43～4.35（m、3H）、4.30（s、1H）、3.79～3.56（m、4H）、3.46（d、J＝11.2Hz、1H）、3.29（d、J＝8.0Hz、2H）、3.20～2.94（m、10H）、2.76（s、6H）、2.53～2.51（m、2H）、2.33～2.16（m、4H）、2.07～2.00（m、3H）、1.81～1.75（m、1H）、1.48～1.37（m、3H）、0.99～0.95（m、3H）、0.85～0.79（m、3H）。

【表６－７】

168	A	A	1043.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9．04～8．89（m、1H）、7．88～7．76（m、1H）、7．60～7．50（m、4H）、7．48～7．34（m、3H）、7．09～6．97（m、2H）、6．90～6．80（m、1H）、6．90～6．80（m、1H）、6．55（d、J＝2．2Hz、1H）、6．10～5．94（m、1H）、5．09～4．96（m、1H）、4．92～4．89（m、2H）、4．83～4．74（m、1H）、4．70～4．64（m、2H）、4．61～4．37（m、6H）、3．90～3．75（m、3H）、3．70（d、J＝9．9Hz、1H）、3．66～3．57（m、1H）、3．53～3．44（m、2H）、3．35（br s、4H）、3．31～3．27（m、2H）、3．26～3．06（m、6H）、2．44～2．14（m、6H）、2．06～1．89（m、1H）、1．64～1．45（m、3H）、1．05（d、J＝6．5Hz、3H）、0．93～0．84（m、3H）。
169	A	A	1057.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．99～8．89（m、1H）、7．88～7．78（m、1H）、7．60～7．48（m、4H）、7．46～7．35（m、3H）、7．08～6．97（m、2H）、6．90～6．81（m、1H）、6．58～6．49（m、1H）、6．11～5．93（m、1H）、5．09～4．96（m、1H）、4．89（br s、2H）、4．81～4．73（m、1H）、4．61～4．48（m、7H）、4．47～4．36（m、1H）、3．89～3．75（m、3H）、3．71（d、J＝9．7Hz、1H）、3．66～3．58（m、1H）、3．54～3．41（m、3H）、3．41～3．38（m、3H）、3．36～3．33（m、2H）、3．30～3．27（m、2H）、3．23～2．99（m、6H）、2．41～2．15（m、6H）、2．06～1．89（m、1H）、1．62～1．46（m、3H）、1．05（d、J＝6．5Hz、3H）、0．94～0．85（m、3H）。

【表６－８】

170	B	A	1025.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．99～8．97（m、1H）、8．30～8．25（m、3H）、7．92～7．90（m、1H）、7．79～7．77（m、1H）、7．49～7．39（m、4H）、7．32～7．20（m、4H）、6．87～6．82（m、2H）、6．53～6．51（m、1H）、6．30～6．27（m、1H）、6．15～6．14（m、1H）、5．97（s、2H）、4．89～6．85（m、1H）、4．49～4．40（m、4H）、4．27～4．24（m、4H）、3．83（d、J＝8．8Hz、1H）、3．57～3．52（m、2H）、3．48～3．41（m、1H）、3．25～3．22（m、2H）、3．00（d、J＝11．6Hz、2H）、2．61～2．55（m、3H）、2．46～2．42（m、6H）、2．29～2．13（m、4H）、2．04～1．92（m、3H）、1．79～1．67（m、3H）、1．46（d、J＝7．2Hz、1H）、1．34（d、J＝7．2Hz、3H）、0．96（d、J＝6．8Hz、3H）、0．83～0．71（m、3H）。
171	D	B	1084.9	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8．85（s、1H）、7．78～7．53（m、2H）、7．46～7．41（m、5H）、7．22～7．19（m、1H）、6．89～6．87（m、2H）、6．52～6．50（m、1H）、6．20～6．19（m、1H）、6．09～5．90（m、2H）、4．59～4．29（m、8H）、3．76～3．66（m、3H）、3．33～3．30（m、1H）、3．11～3．01（m、2H）、2．99～2．96（m、6H）、2．80～2．48（m、15H）、2．46～1．90（m、8H）、1．29～1．26（m、1H）、1．03～0．89（m、2H）、0．88～0．85（m、4H）。

【表６－９】

172	A	A	1094.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9．01（s、1H）、8．12（s、2H）、8．00～7．67（m、5H）、7．58～7．46（m、1H）、7．43～7．34（m、2H）、7．22（br t、J＝7．2Hz、1H）、6．95～6．82（m、2H）、6．57～6．50（m、1H）、6．18～6．03（m、3H）、5．94～5．67（m、2H）、4．97～4．89（m、1H）、4．49（br s、2H）、4．45～4．31（m、3H）、4．27（br t、J＝5．2Hz、2H）、3．74（br dd、J＝4．8、10．4Hz、1H）、3．66（br d、J＝9．2Hz、1H）、3．57（br d、J＝4．0Hz、2H）、3．54～3．50（m、1H）、3．46～3．35（m、2H）、3．30（br d、J＝11．2Hz、2H）、3．23（br d、J＝11．2Hz、2H）、3．06（br d、J＝11．6Hz、2H）、2．83～2．81（m、2H）、2．67（br s、4H）、2．61（br s、4H）、2．31～2．25（m、6H）、2．21～2．07（m、3H）、2．02～1．78（m、4H）、1．50～1．34（m、3H）、0．98（br d、J＝6．5Hz、3H）、0．91～0．82（m、3H）。

【表６－１０】

173	D	A	1063.8	1H NMR（300MHz、DMSO－D6）：δ14.14（s、1H）、9.01（d、J＝5.7Hz、1H）、8.83（d、J＝8.9Hz、1H）、7.91（d、J＝7.6Hz、1H）、7.78（d、J＝6.0Hz、1H）、7.70～7.40（m、5H）、7.30～7.20（m、1H）、6.90～6.78（m、2H）、6.60～6.50（m、1H）、6.25～6.20（m、1H）、6.20～6.10（m、1H）、6.10～6.00（m、2H）、5.20～5.00（m、1H）、4.60～4.40（m、3H）、4.35～4.20（m、5H）、3.80～3.70（m、1H）、3.65～3.40（m、2H）、3.30～3.20（m、2H）、3.01（d、J＝11.7Hz、2H）、2.70～60（m、4H）、2.50～2.40（m、12H）、2.25～2.15（m、3H）、2.15～2.10（m、1H）、2.10～1.95（m、2H）、1.80～1.70（m、1H）、1.00～0.70（m、6H）。
174	C	A	1084.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8.99～8.91（m、1H）、7.88～7.81（m、1H）、7.58～7.53（m、2H）、7.51～7.34（m、5H）、7.07～7.00（m、2H）、6.89～6.84（m、1H）、6.55（s、1H）、6.09～6.00（m、1H）、5.06～4.94（m、2H）、4.80～4.76（m、2H）、4.61～4.37（m、8H）、3.89～3.75（m、3H）、3.75～3.57（m、2H）、3.53～3.46（m、2H）、3.34（s、3H）、3.29（s、2H）、3.22～3.03（m、6H）、2.40～2.10（m、6H）、1.93～1.89（m、3H）、1.63～1.42（m、4H）、1.05（d、J＝6.4Hz、3H）、0.95～0.84（m、3H）。

【表６－１１】

175	B	A	1108.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.90～8.83（m、1H）、7.84～7.69（m、4H）、7.49～7.31（m、3H）、7.22（br t、J＝7.6Hz、1H）、6.93～6.86（m、2H）、6.55（br d、J＝4.0Hz、1H）、6.21（s、1H）、6.04～5.93（m、1H）、5.07～4.94（m、1H）、4.82～4.72（m、1H）、4.66～4.47（m、4H）、4.46～4.27（m、5H）、4.25～4.16（m、2H）、3.86～3.45（m、3H）、3.34（br s、1H）、3.23～3.06（m、2H）、2.95～2.49（m、12H）、2.44～2.30（m、1H）、2.27～2.18（m、3H）、2.14（br d、J＝5.6Hz、2H）、2.02～1.90（m、4H）、1.61～1.45（m、3H）、1.04（br d、J＝6.5Hz、3H）、0.93～0.85（m、3H）。
176	D	C	1051.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ10.02（br s、1H）、8.54（d、J＝7.6Hz、1H）、7.95（d、J＝7.1Hz、1H）、7.88～7.82（m、1H）、7.80～7.72（m、1H）、7.65～7.53（m、4H）、7.51～7.45（m、3H）、7.37（t、J＝7.8Hz、1H）、7.07～6.93（m、4H）、6.85（br d、J＝6.8Hz、1H）、6.27（s、1H）、6.13（s、1H）、5.22（br s、1H）、4.92（td、J＝7.2、14.5Hz、1H）、4.83（br s、2H）、4.51（br s、2H）、4.45（br t、J＝7.8Hz、2H）、4.34（br s、2H）、4.26（br s、2H）、3.79（br d、J＝8.7Hz、2H）、3.64～3.54（m、6H）、3.46～3.34（m、2H）、3.22～2.99（m、5H）、2.43（br s、2H）、2.29～2.15（m、4H）、2.09～1.83（m、5H）、1.77～1.57（m、2H）、1.50～1.32（m、4H）、0.97（d、J＝6.6Hz、3H）、0.83（d、J＝6.7Hz、4H）。

【表６－１２】

178	A	A	1051.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．47～8．40（m、1H）、8．15（s、3H）、7．92（d、J＝7．0Hz、1H）、7．77（d、J＝6．1Hz、1H）、7．49（s、1H）、7．43～7．34（m、5H）、7．26～7．17（m、2H）、6．92～6．80（m、3H）、6．52（d、J＝6．0Hz、1H）、6．13（s、1H）、6．09（s、1H）、5．98（s、2H）、5．18（br s、1H）、4．99～4．89（m、1H）、4．49（br s、2H）、4．36（t、J＝8．1Hz、1H）、4．28（br s、2H）、4．21（br t、J＝5．6Hz、2H）、3．75～3．67（m、2H）、3．64（br d、J＝9．7Hz、2H）、3．28～3．26（m、6H）、3．01（br d、J＝11．5Hz、2H）、2．74（br s、2H）、2．27（s、7H）、2．20～2．09（m、4H）、2．05～1．92（m、3H）、1．81～1．70（m、3H）、1．48～1．34（m、5H）、0．99～0．92（m、3H）、0．84～0．76（m、3H）。

【表６－１３】

179	D	該当なし	1069.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9．01～8．98（m、1H）、8．59～8．37（m、2H）、8．18（s、3H）、7．91（d、J＝7．6Hz、1H）、7．77～7．68（m、3H）、7．49（s、1H）、7．22（t、J＝8．0Hz、1H）、6．87～6．84（m、2H）、（dd、J＝2．0、6．0Hz、1H）、6．16～6．05（m、2H）、5．97（s、2H）、5．24～5．13（m、1H）、4．90（クインテット、J＝7．2Hz、1H）、4．48（br s、2H）、4．40（br t、J＝7．8Hz、1H）、4．30～4．15（m、4H）、3．74（br d、J＝8．8Hz、1H）、3．55（br d、J＝10．4Hz、2H）、3．46（br dd、J＝4．0、10．4Hz、2H）、3．32～3．20（m、4H）、3．01（br d、J＝11．6Hz、2H）、2．77～2．66（m、2H）、2．66～2．64（m、3H）、2．63～2．61（m、1H）、2．34～2．24（m、5H）、2．19～2．05（m、5H）、1．99～1．91（m、2H）、1．80～1．68（m、3H）、1．50～1．32（m、5H）、0．96（d、J＝6．8Hz、2H）、0．84～0．72（m、4H）。

【表６－１４】

180	A	A	1069.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9．00（s、1H）、8．56～8．46（m、2H）、8．19（s、2H）、7．91（d、J＝7．2Hz、1H）、7．82～7．75（m、2H）、7．73～7．66（m、1H）、7．49（s、1H）、7．25～7．18（m、1H）、6．89～6．81（m、2H）、6．55～6．49（m、1H）、6．13（d、J＝1．6Hz、1H）、6．09（s、1H）、6．02～5．90（m、2H）、5．23～5．12（m、1H）、4．93（クインテット、J＝7．2Hz、1H）、4．49（br s、2H）、4．35（t、J＝8．0Hz、1H）、4．31～4．25（m、2H）、4．21（br t、J＝5．2Hz、2H）、3．70（br d、J＝4．4Hz、1H）、3．68（br d、J＝4．0Hz、1H）、3．64（br d、J＝9．8Hz、2H）、3．57～3．55（m、1H）、3．44（br d、J＝10．0Hz、1H）、3．36～3．19（m、3H）、3．01（br d、J＝11．2Hz、2H）、2．75（br d、J＝11．6Hz、2H）、2．67～2．63（m、4H）、2．35～2．08（m、10H）、2．07～1．91（m、3H）、1．81～1．69（m、3H）、1．49～1．43（m、1H）、1．40（d、J＝7．2Hz、3H）、0．98～0．91（m、3H）、0．84～0．76（m、3H）。

【表６－１５】

181	D	該当なし	910.7	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ13.81（s、1H）、8.93～9.03（m、1H）、8.43（s、1H）、8.34（d、J＝8.0Hz、1H）、8.13～8.23（m、2H）、7.96～8.05（m、1H）、7.20～7.50（m、5H）、6.87～6.95（m、2H）、6.47（s、2H）、6.04～6.15（m、1H）、5.12（d、J＝2.4Hz、1H）、4.83～5.06（m、1H）、4.39～4.56（m、1H）、4.30～4.37（m、2H）、4.14～4.29（m、3H）、3.79～3.89（m、2H）、3.74（d、J＝8.4Hz、1H）、3.60～3.69（m、2H）、3.39～3.58（m、10H）、2.40～2.47（m、3H）、1.97～2.31（m、2H）、1.71～1.96（m、1H）、1.29～1.48（m、3H）、0.71～1.07（m、6H）。
182	B	A	910.7	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ13.81（s、1H）、8.79～9.02（m、1H）、8.40～8.47（m、2H）、8.19（d、J＝11.2Hz、2H）、8.00（d、J＝7.6Hz、1H）、7.32～7.48（m、4H）、7.26（t、J＝7.2Hz、1H）、6.86～6.97（m、2H）、6.48（s、2H）、5.88～6.11（m、1H）、4.98～5.16（m、1H）、4.84～4.95（m、1H）、4.31～4.41（m、3H）、4.18～4.30（m、3H）、3.84（t、J＝5.2Hz、2H）、3.60～3.74（m、3H）、3.38～3.59（m、10H）、2.45（s、3H）、2.14～2.28（m、1H）、1.87～2.10（m、1H）、1.70～1.84（m、1H）、1.32～1.50（m、3H）、0.93～1.05（m、3H）、0.74～0.84（m、3H）。

【表６－１６】

183	A	A	1072.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8．96～8．91（m、1H）、7．84（d、J＝7．4Hz、1H）、7．60～7．55（m、2H）、7．48～7．39（m、5H）、7．08～7．02（m、2H）、6．87（br d、J＝7．4Hz、1H）、6．27（br d、J＝5．5Hz、1H）、5．24（br d、J＝3．4Hz、1H）、5．03（q、J＝6．5Hz、1H）、4．86～4．77（m、2H）、4．71～4．65（m、1H）、4．62～4．54（m、1H）、4．53～4．37（m、2H）、4．26～4．05（m、2H）、3．95～3．60（m、8H）、3．58～3．35（m、4H）、3．29（br s、2H）、3．16～3．05（m、1H）、2．71～2．54（m、4H）、2．50（s、3H）、2．36～2．16（m、6H）、2．14～2．05（m、2H）、2．03～1．94（m、1H）、1．83（br d、J＝9．9Hz、1H）、1．63～1．49（m、3H）、1．12～1．01（m、9H）。
184	D	該当なし	1098.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8．99～8．94（m、1H）、8．65（d、J＝7．3Hz、1H）、7．85（d、J＝7．3Hz、1H）、7．60～7．56（m、2H）、7．55～7．49（m、2H）、7．49～7．38（m、3H）、7．09～7．02（m、2H）、6．87（dd、J＝2．1、7．4Hz、1H）、6．27（br s、1H）、6．15～6．07（m、1H）、5．23（br s、1H）、5．07～4．93（m、4H）、4．67～4．57（m、3H）、4．55～4．38（m、4H）、3．87（br d、J＝12．2Hz、2H）、3．83～3．58（m、7H）、3．56～3．49（m、1H）、3．43～3．40（m、3H）、3．38～3．34（m、1H）、3．29（br s、1H）、3．22～3．06（m、1H）、2．60（br d、J＝3．8Hz、4H）、2．40（qd、J＝6．6、15．8Hz、1H）、2．34～2．18（m、6H）、2．14～1．70（m、4H）、1．63～1．49（m、3H）、1．08（d、J＝6．6Hz、3H）、0．99～0．91（m、3H）。

【表６－１７】

185	A	A	1098.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ9．09～8．95（m、1H）、8．65（d、J＝7．3Hz、1H）、7．85（d、J＝7．3Hz、1H）、7．62～7．51（m、4H）、7．49～7．39（m、3H）、7．09～7．02（m、2H）、6．87（dd、J＝2．0、7．5Hz、1H）、6．27（br s、1H）、6．16～6．01（m、1H）、5．24（br s、1H）、5．11～4．95（m、2H）、4．80（br t、J＝7．9Hz、1H）、4．61（br s、2H）、4．56～4．36（m、5H）、3．92～3．56（m、9H）、3．56～3．45（m、2H）、3．44～3．41（m、3H）、3．37（s、1H）、3．29（s、1H）、2．61（br s、4H）、2．47～1．93（m、11H）、1．81（br s、1H）、1．66～1．50（m、3H）、1．08（d、J＝6．6Hz、3H）、0．97～0．85（m、3H）
186	C	A	1074.7	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8．84（s、1H）、8．10（d、J＝3．1Hz、1H）、7．81～7．72（m、2H）、7．51～7．33（m、6H）、7．24（m、2H）、6．90（t、J＝8．3Hz、2H）、6．76～6．60（m、2H）、6．56（m、1H）、6．19（d、J＝2．0Hz、1H）、6．08（s、1H）、5．29（t、J＝5．7Hz、1H）、5．01（m、3H）、4．58～4．53（m、3H）、4．43（s、1H）、3．79（d、J＝9．2Hz、1H）、3．75～3．63（m、2H）、3．36（m、2H）、3．13（d、J＝11．7Hz、2H）、2．67（t、J＝5．6Hz、4H）、2．48（m、4H）、2．25～2．15（m、5H）、1．95（m、1H）、1．70～1．49（m、3H）、1．30（s、1H）、1．07～0．84（m、6H）。

【表６－１８】

187	D	該当なし	1002.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.88（s、1H）、7.77（d、J＝7.8Hz、1H）、7.52（d、J＝7.5Hz、1H）、7.48～7.34（m、4H）、7.26（t、J＝7.7Hz、1H）、6.93～6.87（m、1H）、6.08～6.01（m、1H）、5.05～4.96（m、2H）、4.58（t、J＝8.0Hz、1H）、4.49～4.27（m、3H）、3.89～3.57（m、6H）、3.39～3.32（m、2H）、3.29～3.18（m、2H）、3.11～3.05（m、2H）、2.83～2.76（m、2H）、2.75～2.69（m、7H）、2.65～2.55（m、2H）、2.54～2.44（m、4H）、2.38～2.32（m、1H）、2.25～2.17（m、3H）、2.01～1.91（m、1H）、1.85～1.76（m、2H）、1.64～1.44（m、3H）、1.30（s、1H）、1.20（s、1H）、1.06（d、J＝6.6Hz、3H）、0.99～0.82（m、3H）。
188	A	A	1002.7	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.88（s、1H）、7.79（d、J＝7.9Hz、1H）、7.59～7.34（m、5H）、7.26（t、J＝7.8Hz、1H）、6.97～6.91（m、2H）、6.12～5.95（m、1H）、5.05～4.96（m、1H）、4.54～5.49（m、1H）、4.45～4.40（m、1H）、4.39～4.31（m、2H）、3.85～3.72（m、3H）、3.65～3.61（m、2H）、3.39（s、2H）、3.30～3.18（m、2H）、3.11（t、J＝10.9Hz、2H）、2.84～2.79（m、3H）、2.70（brs、7H）、2.60～2.44（m、7H）、2.38～2.31（m、2H）、2.17～2.10（m、3H）、1.97～1.90（m、1H）、1.91～1.77（m、2H）、1.56～1.50（m、3H）、1.37～1.18（m、1H）、1.06（d、J＝6.5Hz、3H）、0.90～0.81（m、3H）。

【表６－１９】

189	A	A	975.8	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．99（s、1H）、8．47（s、1H）、8．43～8．41（d、J＝6．8Hz、1H）、8．25～8．21（d、J＝6Hz、2H）、8．18（s、1H）、8．03（d、J＝6．8Hz、1H）、7．44～7．35（m、4H）、7．27（t、J＝7．7Hz、1H）、6．95～6．90（m、2H）、6．50（s、2H）、6．09（s、1H）、4．91（br t、J＝7．3Hz、1H）、4．40～4．34（m、1H）、4．33～4．25（m、3H）、4．20～4．12（m、2H）、4．11～4．02（m、2H）、3．72～3．68（m、3H）、3．42～3．41（m、1H）、3．17～3．06（m、1H）、2．69～2．62（m、2H）、2．57～2．53（m、2H）、2．45（s、3H）、2．30～2．14（m、2H）、2．08～1．92（m、7H）、1．78（ddd、J＝4．6、7．9、12．8Hz、1H）、1．65（br d、J＝10．5Hz、2H）、1．47～1．36（m、3H）、1．35～1．24（m、2H）、1．02～0．90（m、3H）、0．89～0．70（m、3H）。

【表６－２０】

190	D	該当なし	1066.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．99～8．93（m、1H）、8．26（d、J＝7．6Hz、1H）、8．21（s、2H）、7．92～7．90（m、1H）、7．76（d、J＝6．0Hz、1H）、7．49～7．30（m、5H）、7．24～7．20（m、1H）、6．87～6．82（m、2H）、6．53～6．51（m、1H）、6．30～6．28（m、1H）、6．13（d、J＝1．6Hz、1H）、5．96（s、2H）、5．20～5．17（m、1H）、4．89～4．85（m、1H）、4．53～4．51（m、3H）、4．30～4．20（m、2H）、3．83（d、J＝8．4Hz、1H）、3．57～3．54（m、1H）、3．49～3．41（m、3H）、3．26～3．28（m、2H）、3．02～2．99（m、2H）、2．72～2．66（m、2H）、2．60～2．53（m、2H）、2．46～2．44（m、3H）、2．33～2．15（m、9H）、2．07～1．91（m、5H）、1．81～1．67（m、5H）、1．47～1．36（m、5H）、0．96（d、J＝6．8Hz、2H）、0．83～0．71（m、4H）。
191	A	A	1066.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．98（s、1H）、8．40（d、J＝7．2Hz、1H）、8．22（s、2H）、7．92～7．91（m、1H）、7．77（d、J＝6．0Hz、1H）、7．49～7．35（m、5H）、7．24～7．20（m、1H）、6．87～6．82（m、2H）、6．53～6．51（m、1H）、6．26（s、1H）、6．14～6．13（m、1H）、5．97（s、2H）、5．21～5．16（m、1H）、4．93～4．89（m、1H）、4．49（s、2H）、4．38～4．28（m、3H）、3．74～3．69（m、2H）、3．59～3．54（m、1H）、3．44～3．41（m、1H）、3．26～3．23（m、3H）、2．84～3．01（m、2H）、2．74～2．67（m、2H）、2．60～2．55（m、2H）、2．45（s、3H）、2．33～2．17（m、9H）、2．04～1．92（m、5H）、1．81～1．71（m、5H）、1．45～1．37（m、5H）、0．98～0．95（m、3H）、0．81～0．76（m、3H）。

【表６－２１】

192	A	A	1093.0	1H NMR（300MHz、DMSO－D6）：δ9.00（s、1H）、8.49～8.25（m、1H）、8.00～7.94（m、1H）、7.57～7.49（m、1H）、7.45～7.19（m、4H）、6.89～6.82（m、2H）、6.25（s、1H）、6.19～6.06（m、1H）、5.12（s、1H）、5.06～4.85（m、1H）、4.53～4.31（m、1H）、4.29～4.10（m、3H）、4.09～3.89（m、2H）、3.87～3.60（m、3H）、3.58～3.33（m、5H）、3.30～3.05（m、5H）、3.02～2.90（m、2H）、2.79～2.52（m、3H）、2.50～2.45（m、5H）、2.42～2.30（m、13H）、2.20～1.91（m、7H）、1.82～1.70（m、3H）、1.45～1.41（m、1H）、1.40～1.32（m、2H）、1.30～1.25（m、1H）、0.93～0.73（m、6H）
193	D	A	1024.9	1H NMR（300MHz、DMSO－D6）：δ14.2（brs、1H）、8.29（s、1H）、7.89（s、1H）、7.76（s、1H）、7.60～7.45（m、2H）、7.35～7.27（m、4H）、7.23～7.18（m、1H）、6.91～6.84（m、2H）、6.60～6.51（m、1H）、6.20～5.90（m、3H）、5.20～4.81（m、2H）、4.60～4.47（m、3H）、4.26～4.17（m、5H）、3.75～3.63（m、4H）、3.56～3.41（m、3H）、3.22～3.14（m、3H）、3.10～2.95（m、2H）、2.70～2.59（s、4H）、2.58～2.40（m、6H）、2.31～2.11（m、4H）、2.08～1.93（m、5H）、1.90～1.78（m、1H）、1.50～1.45（m、1H）、1.41～1.35（m、2H）、1.31～1.22（m、1H）、0.95～0.72（m、6H）。

【表６－２２】

194	A	A	1024.9	1H NMR（300MHz、DMSO－D6）：δ14.34～13.88（m、1H）、8.45～8.35（m、1H）、7.89（s、1H）、7.76（s、1H）、7.47（s、1H）、7.41～7.28（m、5H）、7.18（s、1H）、6.83（s、2H）、6.52（s、1H）、6.14～5.94（m、3H）、5.01（s、2H）、4.48（s、2H）、4.41～4.11（m、5H）、3.70～3.62（m、4H）、3.64～3.34（m、3H）、3.21（s、2H）、2.99（s、2H）、2.71～2.53（m、5H）、2.43（s、7H）、2.26～2.05（m、3H）、2.05～1.79（m、6H）、1.79（s、1H）、1.41（s、3H）、1.21（s、1H）、0.93（s、3H）、0.77（s、3H）。
195	D	A	1137.0	1H NMR（400MHz、CDCl3）：δ8.60（s、1H）、7.83（d、J＝6.0Hz、1H）、7.46（d、J＝6.8Hz、1H）、7.33～7.23（m、5H）、7.22～7.19（m、1H）、7.18（s、1H）、6.96（d、J＝8.4Hz、1H）、6.81（t、J＝7.3Hz、1H）、6.26（dd、J＝2.0、6.1Hz、1H）、5.93（d、J＝2.0Hz、1H）、5.82（s、1H）、5.27～5.18（m、1H）、4.94～4.86（m、1H）、4.77～4.69（m、3H）、4.59～4.53（m、1H）、4.34～4.22（m、3H）、3.64（dd、J＝5.6、10.8Hz、1H）、3.54～3.42（m、2H）、3.31（br s、1H）、3.21～3.05（m、8H）、2.79（br s、2H）、2.57～2.49（m、4H）、2.45～2.43（m、3H）、2.40～2.33（m、5H）、2.19～2.10（m、3H）、2.07～1.99（m、3H）、1.98～1.81（m、5H）、1.65～1.50（m、2H）、1.35～1.26（m、3H）、1.25～1.13（m、2H）、0.97（d、J＝6.5Hz、3H）、0.85（d、J＝6.8Hz、3H）。

【表６－２３】

196	D	A	908.8	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ13.80（s、1H）、8.99～8.90（m、1H）、8.43（s、1H）、8.26（d、J＝8.0Hz、1H）、8.17（d、J＝11.2Hz、2H）、7.99（d、J＝8.0Hz、1H）、7.49～7.24（m、5H）、6.93～6.89（m、2H）、6.45（s、2H）、6.27～6.24（m、1H）、5.10～4.85（m、2H）、4.53～4.26（m、4H）、3.84～3.81（m、3H）、3.56～3.39（m、11H）、2.60～2.53（m、2H）、2.46～2.44（m、3H）、2.33～2.22（m、1H）、2.07～1.91（m、1H）、1.81～1.69（m、3H）、1.46～1.30（m、3H）、0.97～0.71（m、6H）。
197	D	該当なし	929.8	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9.05～9.00（m、1H）、8.61～8.46（m、3H）、8.26（s、1H）、8.15（s、1H）、7.94～7.63（m、5H）、7.37（t、J＝7.8Hz、1H）、7.05～6.95（m、2H）、6.16～6.09（m、1H）、5.14（br s、2H）、4.90～4.84（m、1H）、4.55～4.32（m、4H）、4.26（br s、1H）、3.81～3.71（m、1H）、3.57（br d、J＝9.9Hz、1H）、3.49～3.31（m、2H）、3.28～2.84（m、10H）、2.70～2.61（m、5H）、2.33～2.21（m、1H）、2.19～2.02（m、1H）、1.97～1.66（m、1H）、1.52～1.33（m、3H）、1.03～0.69（m、6H）。

【表６－２４】

198	C	A	1045.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9．01～8．95（m、1H）、8．27（d、J＝7．8Hz、1H）、8．18（s、2H）、7．96～7．88（m、1H）、7．79（d、J＝6．0Hz、1H）、7．50～7．46（m、1H）、7．44～7．39（m、2H）、7．30（d、J＝8．3Hz、1H）、7．22（t、J＝7．7Hz、1H）、6．89～6．82（m、2H）、6．56～6．50（m、1H）、6．16（d、J＝1．3Hz、1H）、5．96（s、2H）、4．85（クインテット、J＝7．2Hz、1H）、4．50（br s、2H）、4．43（br t、J＝7．8Hz、1H）、4．37～4．24（m、6H）、3．85～3．70（m、2H）、3．45～3．30（m、4H）、3．27～2．27（m、2H）、3．03～3．00（m、2H）、2．74～2．60（m、4H）、2．48～2．44（m、8H）、2．23～1．73（m、6H）、1．46～1．30（m、3H）、0．98（d、J＝6．6Hz、2．5H）、0．85（d、J＝6．7Hz、3H）、0．79（br d、J＝6．7Hz、0．5H）。
199	A	A	1084.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．98（s、1H）、8．38（d、J＝8．0Hz、1H）、8．15（s、2H）、7．92～7．90（m、2H）、7．76（d、J＝6．0Hz、1H）、7．49～7．37（m、5H）、7．24～7．20（m、1H）、6．87～6．82（m、2H）、6．53～6．51（m、1H）、6．14～6．09（m、2H）、5．97～5．96（m、2H）、5．21～5．17（m、1H）、4．89～4．75（m、2H）、4．53～4．51（m、3H）、4．49～4．40（m、3H）、4．31～4．20（m、4H）、3．73～3．56（m、5H）、3．27～3．23（m、2H）、3．02～2．99（m、1H）、2．77～2．61（m、3H）、2．46（s、3H）、2．34～2．12（m、10H）、2．07～1．76（m、6H）、1．45～1．37（m、2H）、0．98～0．94（m、3H）、0．82～0．80（m、3H）。

【表６－２５】

200	B	A	1084.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．99～8．98（m、1H）、8．26～8．15（m、3H）、7．92～7．90（m、1H）、7．76（d、J＝6．0Hz、1H）、7．49～7．40（m、4H）、7．33～7．31（m、1H）、7．24～7．20（m、1H）、6．87～6．82（m、2H）、6．53～6．51（m、1H）、6．18～6．07（m、2H）、5．97（m、2H）、5．19～5．17（m、1H）、4．97～4．80（m、2H）、4．59～4．42（m、4H）、4．31～4．12（m、4H）、3．77～3．75（m、4H）、3．26～3．23（m、2H）、3．02～2．99（m、2H）、2．76～2．65（m、3H）、2．46～2．45（m、3H）、2．38～2．01（m、10H）、1．97～1．67（m、6H）、1．44～1．32（m、2H）、0．97～0．71（m、6H）。
201	C	A	1098.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．99～8．96（m、1H）、8．85～8．20（m、1H）、8．15（s、2H）、7．91（d、J＝7．0Hz、1H）、7．77（d、J＝6．0Hz、1H）、7．49（s、1H）、7．36～7．17（m、2H）、7．11～6．97（m、2H）、6．90～6．80（m、2H）、6．52（dd、J＝1．7、6．0Hz、1H）、6．17～6．06（m、2H）、5．96（s、2H）、5．28～4．94（m、3H）、4．59～4．37（m、3H）、4．35～4．15（m、5H）、3．90～3．82（m、3H）、3．74（br d、J＝8．6Hz、1H）、3．01（br d、J＝11．5Hz、2H）、2．78～2．62（m、4H）、2．47（s、3H）、2．37～2．22（m、6H）、2．20～1．92（m、8H）、1．83～1．69（m、3H）、1．45～1．33（m、3H）、1．31～1．10（m、3H）、0．96（d、J＝6．6Hz、2H）、0．83（d、J＝6．7Hz、3H）、0．76（d、J＝6．6Hz、1H）。

【表６－２６】

202	A	A	1098.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9.01～8.97（m、1H）、8.35（d、J＝7.9Hz、1H）、8.22（s、2H）、7.91（d、J＝7.0Hz、1H）、7.77（d、J＝6.0Hz、1H）、7.50（s、1H）、7.32～7.17（m、2H）、7.09～6.99（m、2H）、6.90～6.80（m、2H）、6.52（br d、J＝6.1Hz、1H）、6.16～6.07（m、2H）、5.99～5.90（m、2H）、5.22～5.11（m、2H）、4.49（br s、2H）、4.40（t、J＝7.7Hz、1H）、4.33～4.26（m、2H）、4.21（br t、J＝5.5Hz、2H）、3.86（s、3H）、3.74～3.62（m、1H）、3.31～3.20（m、2H）、3.02（br d、J＝11.5Hz、2H）、2.75（br d、J＝11.1Hz、2H）、2.68～2.62（m、2H）、2.48（s、2H）、2.37～2.23（m、6H）、2.21～2.08（m、5H）、2.05～1.92（m、3H）、1.83～1.69（m、3H）、1.49～1.34（m、3H）、1.30（d、J＝7.0Hz、3H）、1.00～0.92（m、3H）、0.84～0.76（m、3H）。

【表６－２７】

203	A	A	996.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8.49（d、J＝7.2Hz、1H）、8.27（s、2H）、7.91（d、J＝6.8Hz、1H）、7.81～7.74（m、3H）、7.52～7.43（m、3H）、7.22（t、J＝7.6Hz、1H）、6.90～6.81（m、2H）、6.52（dd、J＝1.9、6.1Hz、1H）、6.14（d、J＝1.5Hz、1H）、6.08（s、1H）、5.96（s、2H）、5.25～5.15（m、1H）、4.91（クインテット、J＝7.2Hz、1H）、4.49（br s、2H）、4.35（t、J＝7.9Hz、1H）、4.31～4.25（m、2H）、4.21（br t、J＝5.6Hz、2H）、3.72～3.60（m、1H）、3.25（br d、J＝10.6Hz、4H）、3.01（br d、J＝11.4Hz、2H）、2.74（br d、J＝10.1Hz、2H）、2.68～2.60（m、2H）、2.35～2.23（m、5H）、2.22～2.09（m、5H）、2.05～1.90（m、3H）、1.81～1.70（m、3H）、1.47～1.39（m、2H）、1.35（d、J＝7.1Hz、3H）、0.98～0.90（m、3H）、0.84～0.75（m、3H）。

【表６－２８】

204	D	A	996.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．40（br d、J＝7．1Hz、1H）、8．13（s、2H）、7．91（d、J＝7．1Hz、1H）、7．78～7．73（m、3H）、7．54～7．41（m、3H）、7．22（t、J＝7．0Hz、1H）、6．89～6．81（m、2H）、6．55～6．50（m、1H）、6．15～6．12（m、1H）、6．08（s、1H）、5．96（s、2H）、5．26～5．16（m、1H）、5．10（d、J＝3．2Hz、1H）、4．87（クインテット、J＝7．1Hz、1H）、4．49～4．45（m、2H）、4．4～4．38（m、1H）、4．34～4．11（m、4H）、3．75（d、J＝8．6Hz、1H）、3．62～3．50（m、1H）、3．45～3．42（m、3H）、3．31～3．23（m、4H）、3．07～2．81（m、4H）、2．38～2．23（m、5H）、2．24～2．11（m、2H）、2．07～2．01（m、1H）、1．97～1．95（m、2H）、1．90～1．85（m、2H）、1．75～1．68（m、1H）、1．51（br s、2H）、1．33（d、J＝7．1Hz、3H）、0．96（d、J＝6．7Hz、3H）、0．85～0．72（m、3H）。
205	D	A	1006.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8．88（d、J＝7．0Hz、1H）、7．78～7．83（m、1H）、7．57～7．32（m、5H）、7．35～7．15（m、1H）、6．99～6．86（m、2H）、6．08～5．98（m、1H）、4．68～4．50（m、3H）、4．46～4．44（m、1H）、4．40～4．33（m、2H）、3．85～3．74（m、3H）、3．74～3．60（m、2H）、3．29～3．17（m、2H）、3．16～3．02（m、2H）、2．81～2．77（m、5．3Hz、2H）、2．71～2．61（m、7H）、2．52～2．40（m、8H）、2．38～2．32（m、4H）、2．26～2．10（m、3H）、2．01～1．90（m、1H）、1．90～1．78（m、2H）、1．69～1．53（m、4H）、1．50（d、J＝7．0Hz、2H）、1．20（s、1H）、1．06（d、J＝6．6Hz、3H）、0．99～0．81（m、3H）

【表６－２９】

206	C	A	1075.8	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ14.13（s、1H）、8.99（d、J＝14.4Hz、1H）、8.49（s、1H）、8.38（d、J＝7.5Hz、1H）、8.18（d、J＝3.0Hz、1H）、7.91（d、J＝7.9Hz、1H）、7.85～7.66（m、3H）、7.50（s、1H）、7.47～7.31（m、1H）、7.22（t、J＝7.4Hz、2H）、6.85～6.63（m、3H）、6.58～6.51（m、1H）、6.18～6.12（m、2H）、5.97（s、2H）、5.31（t、J＝6.1Hz、1H）、5.11－4.81（m、4H）、4.50（s、2H）、4.41（t、J＝7.8Hz、1H）、4.25（s、1H）、3.76（d、J＝8.6Hz、1H）、3.56（d、J＝10.5Hz、1H）、3.52－3.37（m、2H）、3.34（m、1H）、3.36～3.25（m、3H）、3.02（d、J＝11.6Hz、2H）、2.64（d、J＝9.2Hz、3H）、2.56（s、4H）、2.26～2.18（m、3H）、2.04～1.97（m、3H）、1.75（m、1H）、1.49～1.21（d、J＝7.0Hz、3H）、0.97（d、J＝6.6Hz、2H）、0.83～0.76（m、3H）。
207	A	A	1075.8	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ14.13（s、1H）、9.01（s、1H）、8.50（s、2H）、8.18（s、1H）、7.91（s、1H）、7.77（m、3H）、7.69～7.38（m、2H）、7.32～7.15（m、2H）、6.90～6.66（m、4H）、6.65～6.42（s、1H）、6.14（d、J＝17.2Hz、2H）、5.96（s、2H）、5.31（s、1H）、5.10（s、1H）、5.02～4.80（m、4H）、4.49（s、2H）、4.40～4.17（m、2H）、3.67（s、2H）、3.23（m、2H）、3.01（s、2H）、2.70～2.65（m、4H）、2.50～2.41（m、3H）、2.30～2.15（m、3H）、2.01～1.96（s、3H）、1.75（s、1H）、1.40（m、4H）、0.95（s、3H）、0.80（s、3H）。

【表６－３０】

208	D	A	1086.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9．90（s、1H）、9．00～8．95（m、1H）、8．42（d、J＝7．6Hz、1H）、7．94（d、J＝4．8Hz、1H）、7．56（d、J＝6．8Hz、1H）、7．52～7．30（m、7H）、7．07～6．78（m、5H）、6．27（s、1H）、5．21（s、1H）、4．89～4．76（m、4H）、4．61（s、3H）、4．50～4．24（m、5H）、4．20～4．04（m、2H）、3．90（d、J＝10．0Hz、1H）、3．21～3．03（m、7H）、2．46～2．41（m、6H）、2．22～1．60（m、12H）、1．34（d、J＝7．2Hz、3H）、0．98（d、J＝6．4Hz、3H）、0．85（d、J＝6．4Hz、3H）。
209	A	A	1086.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9．80（s、1H）、8．99（s、1H）、8．41（d、J＝7．6Hz、1H）、7．95（s、1H）、7．57（s、1H）、7．50～7．42（m、3H）、7．40～7．34（m、3H）、7．06～6．80（m、4H）、6．27（s、1H）、5．22（s、1H）、4．97～4．78（m、3H）、4．62（s、2H）、4．40～4．26（m、3H）、4．07～3．76（m、7H）、3．17～3．14（m、7H）、2．45（s、6H）、2．29～1．56（m、12H）、1．37（d、J＝7．2Hz、3H）、1．04～0．93（m、3H）、0．85（d、J＝6．4Hz、3H）。

【表６－３１】

210	A	A	1027.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．97～8．96（m、1H）、8．51（t、J＝6．0Hz、1H）、8．31（s、1H）、7．91～7．89（m、1H）、7．78（d、J＝6．0Hz、1H）、7．48～7．33（m、5H）、7．23～7．20（m、1H）、6．87～6．82（m、2H）、6．53～6．51（m、1H）、6．14（d、J＝1．6Hz、1H）、6．08（m、1H）、5．95（m、2H）、4．48～4．42（m、2H）、4．38～4．12（m、8H）、3．78～3．74（m、1H）、3．65（d、J＝8．8Hz、1H）、3．26～3．23（m、1H）、3．02～2．97（m、4H）、2．80～2．70（m、2H）、2．63～2．55（m、4H）、2．44～2．41（m、5H）、2．29～2．16（m、5H）、2．09～1．83（m、5H）、0．97～0．92（m、6H）、0．80～0．78（m、3H）。
211	A	A	1084.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9．75（br s、1H）、9．11～8．98（m、1H）、8．40（d、J＝7．8Hz、1H）、8．91（d、J＝7．3Hz、1H）、7．95（d、J＝7．0Hz、1H）、7．62～7．47（m、4H）、7．42～7．33（m、3H）、7．07～6．80（m、5H）、6．28（s、1H）、6．19～6．02（m、1H）、5．23（br s、1H）、4．92（br t、J＝6．9Hz、1H）、4．84（br s、2H）、4．52（s、4H）、4．42～4．23（m、4H）、3．70（br d、J＝9．8Hz、8H）、3．25～3．02（m、8H）、2．29～1．87（m、10H）、1．84～1．74（m、1H）、1．64（br d、J＝12．1Hz、1H）、1．49～1．34（m、3H）、0．98（br d、J＝6．2Hz、3H）、0．87～0．75（m、3H）。

【表６－３２】

212	D	A	1052.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．93～8．27（m、2H）、8．14（s、2H）、7．91（d、J＝8．1Hz、1H）、7．77（d、J＝6．0Hz、1H）、7．62～7．43（m、3H）、7．34（d、J＝8．3Hz、2H）、7．26～7．15（m、1H）、6．89～6．81（m、2H）、6．52（dd、J＝1．8、6．0Hz、1H）、6．16～6．08（m、2H）、5．96（s、1H）、5．22～5．14（m、1H）、5．03～4．82（m、1H）、4．55～4．39（m、3H）、4．30～4．18（m、4H）、3．74（d、J＝8．6Hz、1H）、3．57～3．10（m、9H）、3．01（d、J＝11．6Hz、2H）、2．82～2．66（m、4H）、2．37～2．33（m、3H）、2．32～2．25（m、4H）、2．23～2．14（m、3H）、2．09～1．72（m、6H）、1．47～1．30（m、5H）、0．96（d、J＝6．7Hz、2H）、0．84～0．72（m、4H）。
213	A	A	1052.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．39（d、J＝7．7Hz、1H）、8．30（s、1H）、8．15（s、2H）、7．91（d、J＝6．7Hz、1H）、7．76（d、J＝6．0Hz、1H）、7．60～7．52（m、3H）、7．49（s、1H）、7．38（d、J＝8．3Hz、2H）、7．25～7．18（m、1H）、6．89～6．80（m、2H）、6．54～6．49（m、1H）、6．13～6．08（m、1H）、5．96～5．91（m、1H）、5．23～5．14（m、1H）、4．90（ J＝7．2Hz、1H）、4．48（s、2H）、4．40～4．18（m、6H）、3．04～2．98（m、1H）、2．80～2．63（m、5H）、2．36～1．71（m、23H）、1．46～1．34（m、6H）、0．98～0．93（m、3H）、0．84～0．78（m、3H）。

【表６－３３】

214	D	該当なし	1084.9	1H NMR（400MHz、CDCl3）：δ8.73～8.67（m、1H）、8.19（s、2H）、7.93～7.86（m、1H）、7.54（d、J＝6.2Hz、1H）、7.42～7.28（m、2H）、7.22（d、J＝7.7Hz、1H）、7.06～6.85（m、4H）、6.35（dd、J＝2.0、6.1Hz、1H）、6.04～5.95（m、1H）、5.87～5.76（m、1H）、5.29（t、J＝4.6Hz、1H）、5.01（s、1H）、4.73～4.20（m、10H）、3.89（s、3H）、3.69～3.43（m、4H）、3.38～2.75（m、11H）、2.55～2.53（m、3H）、2.46～2.38（m、4H）、2.04～1.77（m、10H）、1.04（d、J＝6.6Hz、2.5H）、0.92（d、J＝6.7Hz、2.5H）、0.76（d、J＝6.5Hz、0.5H）、0.61（d、J＝7.0Hz、0.5H）。
215	A	A	1084.9	1H NMR（400MHz、CDCl3）：δ8.69（s、1H）、8.21（s、2H）、7.90（d、J＝6.1Hz、1H）、7.53（d、J＝6.7Hz、1H）、7.35～7.28（m、3H）、7.07～6.94（m、2H）、6.91～6.85（m、2H）、6.39～6.27（m、1H）、6.02～5.88（m、2H）、5.34～5.24（m、1H）、5.04（s、1H）、4.69～4.29（m、10H）、3.89（s、3H）、3.73～3.66（m、1H）、3.63～3.54（m、2H）、3.43（d、J＝9.7Hz、1H）、3.34～3.05（m、11H）、2.54（s、7H）、2.27～2.02（m、7H）、1.89～1.81（m、3H）、0.91（d、J＝6.5Hz、3H）、0.87（d、J＝6.6Hz、3H）。

【表６－３４】

216	A	A	1076.9	1H NMR（400MHz、DMSO-D6）：δ8.98（s、1H）、8.42（d、J＝7.6Hz、1H）、8.21（s、2H）、8.07（d、J＝6.0Hz、1H）、7.91（d、J＝7.6Hz、1H）、7.51（s、1H）、7.43（d、J＝8.0Hz、2H）、7.39～7.33（m、2H）、7.22（t、J＝7.6Hz、1H）、6.95～6.81（m、3H）、6.77（d、J＝4.0Hz、1H）、6.09（s、1H）、5.99（s、2H）、4.91（t、J＝7.2Hz、1H）、4.56（s、2H）、4.40～4.18（m、6H）、3.74～3.60（m、4H）、3.44（d、J＝10.4Hz、1H）、3.18（s、1H）、3.00（d、J＝11.2Hz、2H）、2.73（s、2H）、2.67～2.60（m、2H）、2.45（s、3H）、2.36～2.27（m、3H）、2.24～2.08（m、6H）、2.04～1.92（m、3H）、1.76（d、J＝8.4Hz、3H）、1.44～1.32（m、5H）、0.95（d、J＝6.4Hz、3H）、0.84～0.76（m、3H）。
217	B	A	1082.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.92～8.82（m、1H）、8.46（br s、2H）、7.82～7.69（m、2H）、7.51～7.34（m、5H）、7.23（t、J＝7.7Hz、1H）、6.95～6.83（m、2H）、6.55（br d、J＝6.0Hz、1H）、6.13（s、1H）、6.06～5.97（m、1H）、5.14（br s、1H）、4.97～4.94（m、1H）、4.65～4.51（m、6H）、4.46～4.35（m、2H）、4.33～4.23（m、2H）、3.82～3.54（m、4H）、3.24（br s、2H）、3.10（br d、J＝11.1Hz、5H）、2.75（br s、2H）、2.48～2.38（m、7H）、2.26～2.08（m、6H）、2.02～1.75（m、5H）、1.62～1.44（m、3H）、1.05（d、J＝6.6Hz、3H）、0.96～0.86（m、3H）。

【表６－３５】

218	A	A	1082.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.87（s、1H）、8.45（br s、2H）、7.83～7.68（m、2H）、7.52～7.35（m、5H）、7.23（t、J＝7.6Hz、1H）、6.96～6.85（m、2H）、6.55（br d、J＝4.6Hz、1H）、6.13（s、1H）、6.06～5.91（m、1H）、5.15（br s、1H）、5.06～5.01（m、1H）、4.62～4.50（m、7H）、4.47～4.34（m、2H）、4.29（br t、J＝5.9Hz、2H）、3.90～3.55（m、4H）、3.36（br s、1H）、3.11（br d、J＝11.6Hz、5H）、2.76（br s、1H）、2.51～2.39（m、7H）、2.29～2.11（m、7H）、2.07～1.74（m、5H）、1.62～1.48（m、3H）、1.05（br d、J＝6.4Hz、3H）、0.94～0.85（m、3H）。
219	D	該当なし	1084.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ9.00～8.88（m、1H）、7.85（d、J＝7.5Hz、1H）、7.67～7.53（m、4H）、7.51～7.36（m、3H）、7.10～6.96（m、2H）、6.87（br d、J＝7.3Hz、1H）、6.26（br s、1H）、6.14～6.05（m、1H）、5.23（br s、1H）、5.03～4.96（m、3H）、4.71～4.65（m、2H）、4.64～4.56（m、3H）、4.45（br s、2H）、3.89～3.57（m、8H）、3.28（br s、2H）、2.81（br s、1H）、2.60（br s、5H）、2.46～2.15（m、8H）、2.12～1.87（m、4H）、1.79（br s、1H）、1.56～1.46（m、3H）、1.08（d、J＝6.5Hz、3H）、0.98～0.91（m、3H）。

【表６－３６】

220	C	A	1058.8	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.26（s、1H）、8.09（s、1H）、7.77～7.71（m、2H）、7.46～7.34（m、6H）、7.24～7.19（m、2H）、6.69～6.87（m、2H）、6.55～6.53（m、1H）、6.10（s、1H）、6.06（s、1H）、5.26～5.23（m、1H）、5.00～4.86（m、4H）、4.59～4.51（m、6H）、4.38（s、2H）、3.80～3.73（m、2H）、3.34（s、1H）、3.12～3.08（m、2H）、2.46～2.38（m、4H）、2.35（s、3H）、2.24～2.05（m、6H）、1.06～1.04（m、3H）、0.94～0.92（m、3H）。
221	A	A	1058.8	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.87（s、1H）、8.12（s、1H）、7.78～7.72（m、2H）、7.50～7.33（m、6H）、7.28～7.20（m、2H）、6.91～6.88（m、2H）、6.56～6.55（m、1H）、6.17（s、1H）、6.10（s、1H）、5.29～5.25（m、1H）、5.10（s、4H）、4.88（s、6H）、4.60～4.44（m、2H）、3.89～3.88（m、1H）、3.80～3.73（m、2H）、3.73～3.62（m、1H）、3.35～3.31（m、2H）、2.46～2.38（m、3H）、2.35（s、3H）、2.24～2.05（m、6H）、1.06～1.04（m、3H）、0.94～0.92（m、3H）。

【表６－３７】

222	D	該当なし	1103.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.89（s、1H）、8.50（br s、1H）、8.30（br s、2H）、7.88～7.76（m、2H）、7.73～7.53（m、2H）、7.49～7.32（m、1H）、7.23（t、J＝7.2Hz、1H）、7.04～6.84（m、2H）、6.58（br d、J＝5.9Hz、1H）、6.18～6.07（m、1H）、5.26～4.94（m、2H）、4.60～4.36（m、7H）、3.88（d、J＝10.3Hz、1H）、3.81～3.73（m、1H）、3.70～3.46（m、3H）、3.38（br s、3H）、3.28～2.96（m、6H）、2.67～2.59（m、4H）、2.44（br s、4H）、2.28～2.12（m、5H）、2.05～1.79（m、5H）、1.52（br d、J＝7.1Hz、3H）、1.08（d、J＝6.5Hz、3H）、0.87（d、J＝6.6Hz、3H）。
223	B	A	1103.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.92（s、1H）、8.56（s、1H）、8.32（s、2H）、7.84（br d、J＝8.1Hz、1H）、7.82～7.61（m、3H）、7.57～7.45（m、1H）、7.41～7.19（m、1H）、7.09～6.81（m、2H）、6.58（br d、J＝5.3Hz、1H）、6.26～6.09（m、1H）、5.21～4.98（m、2H）、4.63～4.32（m、7H）、3.96～3.72（m、2H）、3.67～3.41（m、3H）、3.40～3.35（m、3H）、3.31～3.09（m、6H）、2.70～2.55（m、4H）、2.51～2.39（m、4H）、2.33～2.11（m、5H）、2.10～1.90（m、5H）、1.55（br d、J＝7.1Hz、3H）、1.08（br d、J＝6.6Hz、3H）、0.93～0.81（m、3H）。

【表６－３８】

224	D	該当なし	1079.99	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9．06（s、1H）、8．68（t、J＝6．0Hz、1H）、8．17（s、2H）、7．99～7．90（m、2H）、7．77～7．72（m、2H）、7．57（d、J＝8．4Hz、1H）、7．47（s、1H）、7．22（t、J＝8．0Hz、1H）、6．87～6．82（m、2H）、6．53～6．51（m、1H）、6．13～6．10（m、2H）、6．02～5．97（m、2H）、5．17～5．16（m、1H）、4．51～4．11（m、10H）、3．76（d、J＝8．8Hz、2H）、3．60～3．52（m、4H）、3．26～3．23（m、2H）、3．02～2．99（m、2H）、2．56（t、J＝5．2Hz、2H）、2．46～2．45（m、3H）、2．33～1．89（m、13H）、1．75～1．70（m、2H）、1．39～1．34（m、2H）、0．96（d、J＝6．4Hz、2H）、0．83（d、J＝6．4Hz、2H）、0．63～0．57（m、1H）。
225	A	A	1079.99	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9．06（s、1H）、8．75（t、J＝6．0Hz、1H）、8．25（s、2H）、7．96～7．91（m、2H）、7．78～7．76（m、2H）、7．66（d、J＝8．4Hz、1H）、7．49（s、1H）、7．22（t、J＝8．0Hz、1H）、6．87～6．82（m、1H）、6．53～6．51（m、1H）、6．13～6．11（m、2H）、5．97（m、1H）、5．19～5．17（m、1H）、4．52～4．13（m、10H）、3．77～3．63（m、6H）、3．26～3．23（m、2H）、3．05～2．97（m、2H）、2．76～2．69（m、2H）、2．46～2．44（m、3H）、2．33～1．89（m、13H）、1．77～1．75（m、2H）、1．43～1．36（m、2H）、0．95～0．90（m、3H）、0．81～0．78（m、3H）。

【表６－３９】

226	C	A	1086.8	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.87（s、1H）、8.08（s、1H）7.82～7.73（m、2H）、7.51～7.16（m、8H）、6.93（d、J＝9Hz、2H）、6.85～6.83（m、1H）、6.24（s、1H）、6.06（s、1H）、5.05～4.90（m、1H）、4.94～4.91（m、2H）、4.74～4.71（m、2H）、4.59～4.56（m、1H）、4.38～4.33（m、3H）、3.80～3.69（m、3H）、3.53～3.33（m、2H）、3.13（d、J＝3Hz、2H）、2.94～2.89（m、2H）、2.79～2.75（m、3H、2.49～2.27（m、9H）、1.99～1.95（m、1H）、1.49（d、J＝7.2Hz、3H）、1.06（d、J＝6.6Hz、1H）、0.92（d、J＝6.6Hz、6H）。
227	A	A	1086.8	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δδ8.87（s、1H）、8.08（s、1H）7.82～7.73（m、2H）、7.73～7.15（m、8H）、6.93（d、J＝7.8Hz、2H）、6.73（d、J＝7.8Hz、1H）、6.24（s、1H）、6.06（s、1H）、5.35～5.33（m、1H）、5.02～4.99（m、2H）、4.74～4.71（m、2H）、4.62～4.59（m、1H）、4.38～4.33（m、3H）、3.80～3.69（m、3H）、3.53～3.49（m、2H）、3.14～3.12（m、2H）、2.94～2.89（m、2H）、2.79～2.75（m、3H）、2.47（s、3H）、2.46～2.15（m、6H）、1.96～1.93（m、1H）、1.48（d、J＝7.2Hz、3H）、1.36～1.23（m、1H）、1.06（d、J＝6.6Hz、3H）、0.92（d、J＝6.6Hz、3H）。

【表６－４０】

228	D	該当なし	1068.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ：9．02～8．93（m、1H）、8．85（s、1H）、8．21（s、2H）、7．91（d、J＝7．9Hz、1H）、7．79（d、J＝6．0Hz、1H）、7．69（d、J＝8．3Hz、1H）、7．59（d、J＝8．2Hz、1H）、7．74～7．54（m、1H）、7．53～7．44（m、1H）、7．53～7．35（m、1H）、7．39（d、J＝8．3Hz、1H）、7．22（t、J＝7．8Hz、1H）、6．91～6．81（m、2H）、6．54（br d、J＝6．2Hz、1H）、6．19～6．09（m、1H）、5．99（d、J＝16．0Hz、2H）、6．19（s、1H）、4．54～4．33（m、5H）、4．32～4．19（m、3H）、4．12（br t、J＝5．4Hz、2H）、3．77～3．74（m、1H）、3．63（m、1H）、3．47～3．40（m、2H）、3．35（br d、J＝10．4Hz、1H）、3．32～3．28（m、2H）、3．25（br d、J＝11．0Hz、2H）、3．09～2．96（m、2H）、2．71～2．54（m、3H）、2．47～2．46（m、3H）、2．39（br s、4H）、2．34（s、3H）、2．30～2．24（m、1H）、2．20～2．03（m、4H）、2．01～1．89（m、3H）、0．98（d、J＝6．6Hz、2H）、0．85（d、J＝6．6Hz、3H）、0．60（dd、J＝6．5、12．9Hz、2H）。

【表６－４１】

229	D	該当なし	1053.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.67～8.50（m、1H）、8.24～8.17（m、1H）、7.82～7.73（m、3H）、7.67（d、J＝8.1Hz、1H）、7.52～7.45（m、1H）、7.30～7.19（m、1H）、6.96～6.85（m、2H）、6.55（dd、J＝2.0、6.2Hz、1H）、6.15（d、J＝2.0Hz、1H）、6.08～5.97（m、1H）、5.17～5.09（m、1H）、5.02（q、J＝7.0Hz、1H）、4.60～4.56（m、1H）、4.56～4.51（m、2H）、4.46～4.28（m、4H）、3.81～3.63（m、3H）、3.43～3.35（m、2H）、3.13（br d、J＝11.9Hz、2H）、2.90～2.73（m、4H）、2.60～2.54（m、3H）、2.49～2.08（m、13H）、2.00～1.80（m、3H）、1.67～1.56（m、2H）、1.53（d、J＝7.1Hz、3H）、1.11～0.96（m、3H）、0.95～0.84（m、3H）。
230	A	A	1053.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.65～8.54（m、1H）、8.25～8.16（m、1H）、7.91～7.64（m、4H）、7.50（s、1H）、7.30～7.20（m、1H）、6.97～6.86（m、2H）、6.55（dd、J＝2.0、6.2Hz、1H）、6.15（d、J＝2.0Hz、1H）、6.07～5.93（m、1H）、5.20～5.02（m、2H）、4.59～4.29（m、7H）、3.89～3.72（m、1H）、3.71～3.35（m、4H）、3.13（br d、J＝11.4Hz、2H）、2.92～2.75（m、4H）、2.60～2.54（m、3H）、2.49～2.11（m、13H）、2.00～1.85（m、3H）、1.70～1.54（m、5H）、1.06（d、J＝6.5Hz、3H）、0.95～0.85（m、3H）。

【表６－４２】

231	A	A	1073.8	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.88（s、1H）、8.39～8.38（d、J＝5.1Hz、2H）、7.80～7.74（m、2H）、7.49～7.36（m、5H）、7.25（s、1H）、6.93～6.90（d、J＝7.8Hz、2H）、6.58～6.56（d、J＝4.5Hz、1H）、6.19（s、1H）、6.12（s、1H）、5.31～5.11（m、4H）、4.62～4.44（m、8H）、3.82～3.69（m、3H）、3.14～3.11（d、J＝11.1Hz、2H）、2.73～2.71（d、J＝5.7Hz、3H）、2.69～2.2.48（m、4H）、2.27～2.14（m、5H）、2.03（s、1H）、1.50～1.48（d、J＝6.9Hz、3H）、1.08～1.06（d、J＝6.6Hz、2H）、0.99～0.87（m、4H）。
232	A	A	1073.8	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.89（s、1H）、8.39～8.36（d、J＝8.1Hz、2H）、7.80～7.72（m、2H）、7.49～7.41（m、5H）、7.25（s、1H）、6.93～6.91（d、J＝7.8Hz、2H）、6.61（s、1H）、6.20（s、1H）、6.11（s、1H）、5.41～5.12（m、4H）、4.62～4.53（m、8H）、3.91～3.66（m、3H）、3.40～3.32（m、2H）、3.15～3.11（d、J＝11.4Hz、2H）、2.49～2.48（d、J＝3.3Hz、3H）、2.28～2.18（m、6H）、2.03（s、1H）、1.58～1.52（m、3H）、1.08～1.06（d、J＝6.6Hz、3H）、0.95～0.90（m、4H）。

【表６－４３】

233	C	A	1055.9	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.11～8.10（m、1H）、7.77～7.71（m、2H）、7.53～7.40（m、3H）、7.36～7.29（m、3H）、7.25～7.18（m、2H）、7.14～7.12（m、1H）、6.95～6.84（m、3H）、6.55～6.52（m、1H）、6.16～6.15（m、1H）、6.09～6.06（m、1H）、5.30～5.22（m、1H）、5.14～4.97（m、4H）、4.59～4.50（m、3H）、4.47～4.36（m、1H）、3.80～3.59（m、3H）、3.39～3.34（m、2H）、3.12～3.08（m、2H）、2.67～2.63（m、4H）、2.44～2.34（m、1H）、2.31～2.29（m、3H）、2.24～2.11（m、5H）、1.98～1.89（m、1H）、1.60～1.46（m、3H）、1.06～0.95（m、3H）、0.92～0.85（m、3H）。
234	A	A	1055.9	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.12－8.10（m、1H）、7.77～7.72（m、2H）、7.54～7.46（m、4H）、7.41～7.32（m、2H）、7.29～7.19（m、2H）、7.13～7.12（m、1H）、6.95～6.85（m、3H）、6.55～6.53（m、1H）、6.17～6.16（m、1H）、6.08～6.01（m、1H）、5.31～5.23（m、1H）、5.11～4.99（m、4H）、4.54～4.43（m、4H）、3.86～3.81（m、1H）、3.75～3.61（m、2H）、3.55～3.48（m、1H）、3.35（s、1H）、3.12～3.08（m、2H）、2.68～2.62（m、4H）、2.42～2.29（m、4H）、2.25～2.12（m、5H）、1.99～1.89（m、1H）、1.59～1.48（m、3H）、1.06～1.04（m、3H）、0.92～0.88（m、3H）。

【表６－４４】

235	D	該当なし	1096.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.87（s、1H）、8.45（br s、2H）、7.82（d、J＝6.1Hz、1H）、7.76～7.69（m、1H）、7.66～7.57（m、2H）、7.52～7.43（m、3H）、7.24（t、J＝7.7Hz、1H）、6.96～6.85（m、2H）、6.61（dd、J＝2.0、6.2Hz、1H）、6.26（d、J＝1.8Hz、1H）、5.95（d、J＝1.3Hz、1H）、4.67（dt、J＝2.8、8.0Hz、1H）、4.59～4.49（m、5H）、4.43（br s、2H）、4.37～4.22（m、4H）、3.81～3.62（m、3H）、3.37（br s、1H）、3.17～3.08（m、2H）、3.04（br d、J＝4.8Hz、2H）、2.94～2.67（m、10H）、2.49（s、3H）、2.40（br dd、J＝6.7、13.6Hz、1H）、2.33～2.02（m、7H）、1.98（d、J＝7.9Hz、3H）、1.08（d、J＝6.6Hz、3H）、0.93（d、J＝6.6Hz、3H）。

【表６－４５】

236	D	A	1073.8	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ14.13（s，1H）、9.0（m，1H）8.60～8.46（m、1H）、8.39（d、J＝7.5Hz，1H）、8.21（m、1H），7.91（d、J＝7.9Hz、1H）、7.81（m、1H）7.80～7.74（m、2H）、7.68～7.43（m、2H）、7.32～7.18（m、2H）、6.90～6.80（m、2H）、6.58～6.51（m、1H）、6.23～6.15（m、2H）、5.97（s、2H）、5.34～5.27（m、1H）、5.18～5.11（m、2H）、5.10～4.86（m、2H）、4.50（s、2H）、4.41（t、J＝7.8Hz、1H）、4.25（s、1H）、3.79（d、J＝8.6Hz、1H）、3.57～3.53（m、2H）、3.25（d、J＝11.5Hz、2H）、3.02（d、J＝11.6Hz、2H）、2.65（d、J＝5.2Hz、3H）、2.60～2.50（m、3H）、2.31（m、1H）、2.26～2.18（m、2H）、2.07（s、1H）、2.00～1.96（s、2H）、1.74（m、1H）、1.48（d、J＝7.1Hz、1H）、1.37（d、J＝7.0Hz、2H）、1.23（s、1H）、0.97（d、J＝6.6Hz、3H）、0.83（d、J＝6.5Hz、4H）。

【表６－４６】

237	A	A	1073.8	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ14．14（s、1H）、8．99（d、J＝1．7Hz、1H）、8．55～8．46（m、2H）、8．22（d、J＝3．0Hz、1H）、7．91（d、J＝7．9Hz、1H）、7．81～7．69（m、3H）、7．50（t、J＝4．4Hz、2H）、7．29～7．22（m、2H）、6．85（m、2H）、6．54（d、J＝6．2Hz、1H）、6．23～6．15（m、2H）、5．97（s、2H）、5．31（t、J＝6．2Hz、1H）、5．13（d、J＝16．5Hz、2H）、5．02（s、1H）、4．93（t、J＝7．1Hz、1H）、4．50（s、2H）、4．37（t、J＝7．9Hz、1H）、4．28（s、1H）、3．73～3．66（m、2H）、3．46（d、J＝10．6Hz、1H）、3．25（d、J＝11．7Hz、2H）、3．02（d、J＝11．5Hz、2H）、2．65（s、3H）、2．59～2．53（m、4H）、2．23（d、J＝8．3Hz、1H）、2．18（d、J＝7．5Hz、2H）、1．97（s、3H）、1．75（m、1H）、1．48～1．35（m、3H）、1．23（s、1H）、0．96（d、J＝6．5Hz、3H）、0．82（m、3H）。
238	A	A	969.8	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ8．99～8．98（m、1H）、8．47～8．46（m、1H）、8．40（d、J＝7．6Hz、1H）、8．22～8．21（m、2H）、8．18（m、1H）、8．01（dd、J＝1．6、8．0Hz、1H）、7．47～7．42（m、2H）、7．37～7．35（m、2H）、7．28～7．24（m、1H）、6．94～6．90（m、2H）、6．49（s、2H）、6．08～5．91（m、1H）、5．11（d、J＝2．0Hz、2H）、4．92～4．89（m、1H）、4．38～4．18（m、5H）、3．72～3．63（m、2H）、3．46～3．43（m、2H）、3．05～3．00（m、1H）、2．73～2．69（m、2H）、2．61（t、J＝6．0Hz、2H）、2．45（s、3H）、2．28～1．99（m、9H）、1．81～1．72（m、3H）、1．45～1．34（m、5H）、0．97～0．94（m、3H）、0．83～0．78（m、3H）。

【表６－４７】

239	D	A	1086.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.91（s、1H）、7.44（t、J＝8.1Hz、1H）、7.34～7.16（m、2H）、6.09～5.93（m、1H）、5.34～5.13（m、2H）、4.61～4.37（m、2H）、3.87～3.79（m、1H）、3.70～3.58（m、2H）、2.50（s、3H）、2.37（s、1H）、2.24～2.13（m、1H）、2.00～1.90（m、1H）、1.64～1.49（m、3H）、1.29（s、1H）、1.06（d、J＝6.5Hz、3H）、0.89（d、J＝6.7Hz、3H）、0.10（d、J＝2.9Hz、1H）。
240	A	A	1086.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9.77（s、1H）、9.06～8.96（m、1H）、8.50（d、J＝7.5Hz、1H）、7.94（d、J＝7.0Hz、1H）、7.57（d、J＝7.7Hz、1H）、7.49（s、1H）、7.45～7.36（m、1H）、7.43～7.28（m、1H）、7.02（d、J＝8.3Hz、1H）、6.99～6.83（m、3H）、6.27（s、1H）、6.17～6.00（m、1H）、5.22（s、1H）、5.14～5.04（m、1H）、4.83（s、2H）、4.51（s、2H）、4.40～4.22（m、4H）、3.72～3.68（m、1H）、3.68（s、1H）、3.37～3.27（m、1H）、3.24～2.93（m、9H）、2.46（s、3H）、2.46～2.34（m、4H）、2.28～2.18（m、3H）、2.13～1.96（m、4H）、1.90（s、2H）、1.80～1.56（m、2H）、1.50～1.35（m、3H）、0.97（d、J＝6.5Hz、3H）、0.86～0.74（m、3H）。
241	B	A	1108.9	
242	A	A	1108.9	

【表６－４８】

243	A	A	1105.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9.03～8.99（m、2H）、8.72（d、J＝2.0Hz、1H）、8.25（s、2H）、8.04～7.98（m、1H）、7.92～7.90（m、1H）、7.79～7.71（m、2H）、7.49（s、1H）、7.24～7.20（m、1H）、6.87～6.82（m、2H）、6.52（dd、J＝2.0、6.0Hz、1H）、6.46～6.18（s、1H）、6.13～6.12（m、1H）、6.07（s、1H）、5.95（s、2H）、5.47～5.39（m、1H）、5.21～5.15（m、1H）、4.53～4.49（m、3H）、4.36～4.17（m、4H）、3.77～3.74（m、1H）、3.64（d、J＝9.6Hz、2H）、3.02～2.99（m、2H）、2.76～2.58（m、7H）、2.29～2.24（m、4H）、2.21～2.06（m、8H）、1.99～1.88（m、4H）、1.78～1.70（m、3H）、1.43～1.36（m、2H）、0.95～0.86（m、3H）、0.79～0.74（m、3H）。
244	A	A	1105.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9.03～9.01（m、2H）、8.66～8.64（m、1H）、8.20（s、2H）、7.95～7.90（m、2H）、7.82～7.76（m、2H）、7.49（m、1H）、7.24～7.20（m、1H）、6.87～6.82（m、2H）、6.52（dd、J＝2.0、6.0Hz、1H）、6.41～6.27（s、1H）、6.13～6.12（m、1H）、6.09（s、1H）、5.95（s、2H）、5.41～5.37（m、1H）、5.20～5.16（m、1H）、4.48～4.46（m、3H）、4.31～4.17（m、4H）、3.73～3.70（m、1H）、3.65（d、J＝9.6Hz、2H）、3.02～2.99（m、2H）、2.76～2.67（m、8H）、2.32～2.21（m、7H）、2.20～1.91（m、9H）、1.77～1.71（m、3H）、1.44～1.36（m、2H）、0.98～0.94（m、3H）、0.82～0.79（m、3H）。

【表６－４９】

245	B	A	1124.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.91～8.89（d、J＝10.8Hz、1H）、7.81～7.79（m、2H）、7.55－7.42（m、5H）、7.25（s、1H）、6.93～6.91（d、J＝7.6Hz、2H）、6.58～6.57（d、J＝6.0Hz、1H）、6.23（s、1H）、6.16（s、1H）、4.63（s、4H）、4.53（s、3H）、4.37～4.33（m、5H）、3.70～3.43（m、4H）、3.14～3.11（m、2H）、3.02～2.94（m、4H）、2.83～2.66（m、11H）、2.50～2.48（m、2H）、2.26～2.15（m、9H）、1.79～1.41（m、3H）、1.05～1.01（m、3H）、0.90～0.87（m、4H）。
246	A	A	1124.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.91（s、1H）、7.81～7.75（m、2H）、7.50～7.47（d、J＝9.2Hz、5H）、7.25（s、1H）、6.93～6.91（m、2H）、6.58～6.57（d、J＝6.4Hz、1H）、6.24（s、1H）、6.10（s、1H）、4.63～4.54（m、6H）、4.43～4.33（m、5H）、3.95～3.84（m、1H）、3.70～3.42（m、2H）、3.15～3.11（m、2H）、3.02～2.99（m、3H）、2.86～2.68（m、11H）、2.51～2.49（m、3H）、2.37～2.33（m、5H）、2.27～2.15（m、5H）、2.11（s、1H）、1.78～1.41（m、3H）、1.07～1.01（m、3H）、0.92～0.87（m、4H）。

【表６－５０】

247	D	該当なし	1039.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ14.15（s、1H）、9.12～8.21（m、1H）、8.00～7.85（m、1H）、7.84～7.76（m、1H）、7.75～7.62（m、1H）、7.61～7.52（m、3H）、7.51～7.43（m、1H）、7.31～7.12（m、1H）、7.00～6.73（m、2H）、6.59～6.43（m、1H）、6.21～6.02（m、1H）、6.01～5.86（m、2H）、5.23～5.11（m、1H）、5.10～5.07（m、1H）、5.02～4.89（m、1H）、4.88～4.72（m、1H）、4.55～4.46（m、2H）、4.41～4.31（m、1H）、4.30～4.18（m、2H）、4.17～4.00（m、1H）、3.81～3.65（m、1H）、3.61～3.42（m、2H）、3.27～3.25（m、1H）、3.24～3.20（m、1H）、3.09～2.97（m、2H）、2.82～2.71（m、2H）、2.70～2.61（m、2H）、2.32～2.25（m、5H）、2.23～2.05（m、5H）、2.04～1.85（m、4H）、1.83～1.71（m、2H）、1.51～1.29（m、5H）、1.25～1.23（m、1H）、1.15～0.65（m、6H）。

【表６－５１】

248	D	該当なし	1039.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ14.15（s、1H）、9.00～8.38（m、1H）、8.01～7.82（m、1H）、7.81～7.73（m、1H）、7.72～7.59（m、3H）、7.58～7.40（m、1H）、7.35～7.10（m、1H）、6.98～6.75（m、2H）、6.62～6.41（m、1H）、6.18～6.10（m、1H）、6.00～5.95（m、1H）、5.32～5.13（m、1H）、5.12～5.00（m、1H）、4.99～4.76（m、1H）、4.61～4.43（m、2H）、4.42～4.30（m、2H）、4.29～4.23（m、1H）、4.22～4.03（m、2H）、3.90～3.71（m、1H）、3.70～3.52（m、1H）、3.48～3.39（m、1H）、3.30～3.26（m、1H）、3.25～3.23（m、1H）、3.22～3.21（m、1H）、3.11～2.90（m、2H）、2.80～2.71（m、2H）、2.70～2.60（m、2H）、2.40～2.05（m、10H）、2.04～1.85（m、4H）、1.84～1.68（m、2H）、1.50～1.28（m、5H）、1.27～1.09（m、2H）、0.99～0.61（m、6H）。
249	D	A	1100.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.87（s、1H）、8.06（s、1H）、7.80～7.74（m、2H）、7.49～7.41（m、2H）、7.37（d、J＝8.4Hz、5H）、7.25（d、J＝7.6Hz、2H）、6.92（d、J＝8.4Hz、2H）、6.60（d、J＝6.0Hz、1H）、6.20（s、1H）、6.06（s、1H）、5.00（d、J＝6.8Hz、1H）、4.36～4.34（m、2H）、3.79～3.70（m、3H）、3.14～3.11（m、2H）、2.70～2.59（m、6H）、2.50～2.48（m、3H）、2.35（s、1H）、2.27～2.21（m、5H）、2.17～2.04（m、4H）、1.63（s、1H）、1.50～1.49（d、J＝6.8Hz、3H）、1.35～1.29（m、2H）、1.08～1.06（d、J＝6.4Hz、3H）、0.93～0.87（m、6H）。

【表６－５２】

250	A	A	1100.9	1H NMR（400MHz、MeOD）：δ8.87（s、1H）、7.79～7.72（m、2H）、7.46～7.39（m、7H）、7.26～7.24（d、J＝6.9Hz、2H）、6.92～6.90（d、J＝7.8Hz、2H）、6.57～6.54（d、J＝6.9Hz、1H）、6.18（s、1H）、6.03（s、1H）、5.28（s、1H）、5.05～5.00（m、4H）、4.88～4.80（m、3H）、3.69～3.64（m、2H）、3.13～3.09（d、J＝11.4Hz、2H）、2.68～2.59（m、7H）、2.48～2.46（d、J＝5.4Hz、3H）、2.35（s、1H）、2.25～2.05（m、8H）、2.04～1.89（m、1H）、1.63（s、1H）、1.58～1.51（m、3H）、1.29～1.27（d、J＝5.1Hz、2H）、1.06～1.04（d、J＝6.3Hz、3H）、0.92～0.87（m、4H）。
251	C	A	1122.0	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.91～8.84（m、1H）、8.47（s、1H）、7.79～7.70（m、2H）、7.49～7.33（m、5H）、7.26～7.16（m、1H）、6.92～6.83（m、2H）、6.54（dd、J＝1.9、6.2Hz、1H）、6.16～6.06（m、2H）、5.18～5.08（m、1H）、4.98（q、J＝6.9Hz、1H）、4.63～4.49（m、5H）、4.46～4.33（m、2H）、3.75～3.58（m、6H）、3.42～3.32（m、2H）、3.23（s、2H）、3.10（d、J＝11.5Hz、2H）、2.99（s、1H）、2.91～2.72（m、4H）、2.49～2.06（m、14H）、2.04～1.88（m、4H）、1.78（d、J＝12.2Hz、4H）、1.60～1.46（m、3H）、1.38～1.22（m、2H）、1.05（d、J＝6.6Hz、3H）、0.95～0.89（m、3H）、0.84（d、J＝6.4Hz、1H）。

【表６－５３】

252	D	A	1086.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ9.06～8.66（m、1H）、7.83（d、J＝7.2Hz、1H）、7.64～7.53（m、2H）、7.42（td、J＝7.6、15.2Hz、2H）、7.30～7.14（m、2H）、7.08～6.99（m、2H）、6.86（dd、J＝2.0、7.2Hz、1H）、6.25（s、1H）、6.15～6.07（m、1H）、5.23（s、1H）、5.03～4.92（m、2H）、4.90～4.82（m、2H）、4.59（t、J＝7.6Hz、3H）、4.44（s、2H）、3.92～3.42（m、10H）、3.29～3.09（m、1H）、3.23～3.03（m、1H）、2.59（s、4H）、2.47～2.34（m、4H）、2.34～2.15（m、6H）、2.15～1.87（m、4H）、1.77（s、1H）、1.63～1.46（m、3H）、1.07（d、J＝6.8Hz、3H）、0.97～0.89（m、3H）。
253	A	A	1086.9	^{1}H NMR（400MHz、CD_3OD）：δ9.13～8.54（m、1H）、7.82（d、J＝7.6Hz、1H）、7.59～7.52（m、2H）、7.42（td、J＝7.6、12.0Hz、2H）、7.27～7.13（m、2H）、7.08～6.98（m、2H）、6.91～6.80（m、1H）、6.25（s、1H）、6.14～6.00（m、1H）、5.22（s、1H）、5.11～4.92（m、2H）、4.77（s、1H）、4.59（s、2H）、4.53～4.36（m、3H）、3.92～3.67（m、5H）、3.66～3.57（m、3H）、3.56～3.34（m、2H）、3.27（s、2H）、3.13（s、1H）、2.59（s、4H）、2.44～2.33（m、4H）、2.31～2.12（m、6H）、2.12～1.88（m、4H）、1.85～1.67（m、1H）、1.62～1.48（m、3H）、1.05（d、J＝6.5Hz、3H）、0.93～0.83（m、3H）。

【表６－５４】

254	D	該当なし	1069.9	^{1}H NMR（400MHz、CD_3OD）：δ8．93（d、J＝1．5Hz、1H）、8．73～8．58（m、1H）、8．33（s、2H）、8．04～7．65（m、4H）、7．48（d、J＝5．0Hz、1H）、7．25（t、J＝7．8Hz、1H）、7．00～6．84（m、2H）、6．66～6．54（m、1H）、6．16（s、1H）、6．11～5．90（m、1H）、5．24～5．12（m、1H）、5．10～4．97（m、1H）、4．59～4．49（m、4H）、4．46～4．34（m、2H）、3．92～3．57（m、4H）、3．38（d、J＝11．6Hz、3H）、3．32～3．21（m、4H）、3．15～3．01（m、3H）、2．71～2．62（m、3H）、2．54～1．75（m、16H）、1．61～1．49（m、3H）、1．12～0．99（m、2H）、0．95～0．82（m、4H）。
255	D	該当なし	1042.9	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8．87（s、1H）、7．94～7．92（m、2H）、7．72（s、1H）、7．59～7．47（m、1H）、7．45（s、3H）、7．37～7．26（m、1H）、7．02～6．91（m、2H）、6．90～6．79（m、2H）、5．86（s、1H）、4．65（t、J＝7．8Hz、1H）、4．49（d、J＝4．6Hz、1H）、4．44～4．28（m、3H）、4．22（t、J＝5．3Hz、2H）、3．75～3．68（m、5H）、3．41～3．31（m、3H）、3．06～2．96（m、4H）、2．83～2．73（m、3H）、2．70～2．51（m、9H）、2．47（s、3H）、2．43～2．32（m、1H）、2．28～2．06（m、2H）、1．83～1．81（m、4H）、1．04（d、J＝6．6Hz、3H）、0．89（d、J＝6．7Hz、3H）。

【表６－５５】

256	D	該当なし	1042.9	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.87（s、1H）、7.94～7.92（m、2H）、7.72（s、1H）、7.59～7.45（m、4H）、7.37～7.32（m、1H）、7.02～6.91（m、2H）、6.90～6.79（m、2H）、6.00（s、1H）、4.65～4.49（m、5H）、4.22～4.12（m、1H）、3.85～3.81（m、1H）、3.65～3.59（m、4H）、3.41～3.31（m、6H）、3.06～2.96（m、4H）、2.83～2.73（m、8H）、2.47（s、3H）、2.43～2.32～2.06（m、3H）、1.83～1.81（m、4H）、1.03～0.91（m、1H）、0.91～0.82（m、6H）。
257	B	A	1071.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.89（s、1H）、7.98～7.90（m、2H）、7.80（s、1H）、7.49～7.34（m、5H）、7.01～7.00（m、2H）、6.89～6.83（m、2H）、6.07（s、1H）、5.04（s、1H）、4.64～4.62（m、1H）、4.45～4.33（m、5H）、4.06（s、2H）、3.82～3.35（m、9H）、3.33～3.19（m、3H）、2.93（s、2H）、2.82～2.70（m、10H）、2.50～2.49（m、4H）、2.30～2.20（m、1H）、2.04～2.01（m、5H）、1.13～1.16（m、5H）、0.98～0.86（m、3H）。

【表６－５６】

258	D	該当なし	1146.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ13.63（s、1H）、9.15～9.00（m、1H）、8.70（d、J＝9.0Hz、1H）、8.08～8.01（m、1H）、7.91（d、J＝5.8Hz、1H）、7.68（s、1H）、7.48～7.29（m、6H）、7.27～7.13（m、3H）、7.03～6.95（m、3H）、6.80～6.78（m、1H）、6.49（d、J＝1.9Hz、1H）、6.27～6.10（m、1H）、5.54～5.45（m、1H）、5.10～4.93（m、1H）、4.63～4.55（m、1H）、4.33～4.23（m、5H）、3.76（d、J＝8.5Hz、1H）、3.52（s、1H）、3.46（d、J＝8.6Hz、1H）、3.38～3.35（m、4H）、3.24～3.12（m、3H）、2.91（d、J＝11.1Hz、2H）、2.71～2.56（m、4H）、2.47～2.34（m、10H）、2.07～1.70（m、3H）、1.59～1.53（m、4H）、1.01～0.93（m、2H）、0.90～0.86（m、4H）。

【表６－５７】

259	A	A	1146.9	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ13.64（s、1H）、9.00～8.69（m、3H）、8.05（d、J＝8.0Hz、1H）、7.91（d、J＝5.8Hz、1H）、7.69（s、1H）、7.47～7.20（m、8H）、7.11～7.01（m、2H）、6.96（d、J＝7.9Hz、2H）、6.78（d、J＝6.0Hz、1H）、6.49（s、1H）、6.14～5.91（m、1H）、5.68～5.47（m、1H）、5.09（s、1H）、5.00～4.42（m、1H）、4.40～4.26（m、2H）、4.23～4.14（m、3H）、3.73～3.63（m、2H）、3.57～3.37（m、7H）、3.26～3.06（m、3H）、2.91（d、J＝11.1Hz、2H）、2.69～2.57（m、5H）、2.47～2.37（m、7H）、2.35～2.18（m、2H）、2.03～1.91（m、1H）、1.88～1.65（m、1H）、1.59（s、4H）、1.00～0.95（m、3H）、0.84（dd、J＝15.9、6.6Hz、3H）。

【表６－５８】

260	D	該当なし	1081.9	^{1}H NMR（４００MHz、DMSO－d_6）：δ９．０３～８．９８（m、１H）、８．５９（d、J＝２．１Hz、１H）、８．３７（d、J＝７．７Hz、１H）、８．１９（s、１H）、７．９２（d、J＝８．２Hz、１H）、７．８０～７．６４（m、３H）、７．５０（s、１H）、７．２３（t、J＝７．８Hz、１H）、６．９０～６．８１（m、２H）、６．５３（d、J＝４．４Hz、１H）、６．１５（s、１H）、６．０７（s、１H）、５．９７（s、２H）、５．１２～５．０３（m、１H）、４．９１（t、J＝７．０Hz、１H）、４．５０（s、２H）、４．４５～４．３２（m、２H）、４．２７（s、１H）、４．１９～４．１２（m、１H）、３．７５（d、J＝８．６Hz、１H）、３．６９～３．５３（m、３H）、３．５１～３．４５（m、２H）、３．２５（d、J＝１２．１Hz、６H）、３．０２（ｂｒ　d、J＝１１．４Hz、２H）、２．８９（t、J＝１３．１Hz、１H）、２．６７～２．６４（m、３H）、２．５３（d、J＝２．０Hz、３H）、２．３１～２．１２（m、６H）、２．０６（t、J＝９．５Hz、１H）、２．００～１．９１（m、２H）、１．７０～１．５８（m、５H）、１．４９（d、J＝６．８Hz、０．７H）、１．３９（d、J＝７．０Hz、２．４H）、０．９７（d、J＝６．６Hz、３H）、０．８３（d、J＝６．７Hz、２．５H）、０．７６（d、J＝６．７Hz、０．６H）。

【表６－５９】

261	A	A	1081.9	^{1}H NMR（４００MHz、DMSO－d_6）：δ９．００（ｓ、１H）、８．５２（ｓ、１H）、８．４８（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１H）、８．１８（ｓ、１H）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１H）、７．８０～７．７４（ｍ、２H）、７．７３～７．６６（ｍ、１H）、７．４９（ｓ、１H）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１H）、６．８９～６．８０（ｍ、２H）、６．５２（ｄ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、１H）、６．１４（ｓ、１H）、６．０７（ｓ、１H）、５．９９～５．８７（ｍ、２H）、５．０８（クインテット、Ｊ＝６．６Ｈｚ、１H）、４．９８～４．８７（ｍ、１H）、４．４９（ｓ、２H）、４．４２～４．３１（ｍ、２H）、４．２７（ｓ、１H）、４．２２～４．１３（ｍ、２H）、３．７３～３．５９（ｍ、２H）、３．３１～３．２７（ｍ、６H）、３．０６～２．８７（ｍ、３H）、２．６４（ｓ、３H）、２．５５（ｓ、２H）、２．５２（ｓ、３H）、２．３１～２．１０（ｍ、６H）、２．０８～１．９１（ｍ、３H）、１．８０～１．６２（ｍ、６H）、１．４７（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、０．５H）、１．４０（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２．６H）、０．９８～０．９１（ｍ、３H）、０．８４～０．７６（ｍ、３H）。

【表６－６０】

262	D	該当なし	1142.0	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.86（s、1H）、7.94～7.85（m、2H）、7.71（s、1H）、7.64～7.26（m、5H）、6.98～6.82（m、4H）、5.93～5.87（m、1H）、5.21～5.02（m、2H）、4.73～4.68（m、1H）、4.57～4.31（m、4H）、4.23～4.20（m、1H）、3.92～3.87（m、2H）、3.74～3.57（m、7H）、3.43～3.37（m、6H）、3.01～2.97（m、2H）、2.80～2.55（m、11H）、2.47～2.45（m、3H）、2.39～2.31（m、1H）、2.18～2.14（m、2H）、1.82（s、5H）、1.61～1.57（m、2H）、1.33～1.20（m、2H）、1.05～0.41（m、6H）
263	B	A	1010.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ7.95（s、1H）、7.93（s、1H）7.73（s、1H）、7.49～7.48（d、J＝4Hz、2H）、7.38～7.44（m、4H）、7.34（s、1H）、6.99～6.98（d、J＝4Hz、2H）、6.97～6.83（m、2H）、6.35～6.34（d、J＝4Hz、1H）、6.05（s、1H）、5.02～5.00（d、J＝8Hz、2H）、4.89（s、1H）、4.58（s、3H）、4.44～4.31（m、2H）、3.88～3.86（d、J＝8Hz、3H）、3.79～3.71（d、J＝4Hz、1H）、3.70～3.64（m、1H）、3.44～3.34（m 3H）、3.33～3.32（m、3H）、3.05～3.02（d、J＝12Hz、2H）、2.83（s、5H）、2.82（s、8H）、2.81（s、1H）、2.79～2.77（m、1H）、2.64（s、1H）、1.86（s、4H）、1.49（s、3H）、1.31（s、2H）、1.08（s、3H）、1.06（s、1H）、0.93～0.92（d、J＝4Hz、3H）、0.03（s、1H）。

【表６－６１】

264	A	A	1010.9	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ7.95～7.94（d、J＝4Hz、2H）、7.90～7.88（d、J＝8Hz、1H）7.74（s、5H）、7.50～7.43（m、1H）、7.33～7.32（d、J＝4Hz、2H）、7.00～6.98（d、J＝8Hz、2H）、6.88～6.83（s、1H）、6.36～6.35（d、J＝4Hz、1H）、6.02（s、1H）、5.07（s、1H）、5.05～4.55（m、5H）、4.53～4.43（m、4H）、4.42～4.36（m、4H）、4.35～3.84（m、3H）、3.83～3.62（m、2H）、3.48～3.41（m、4H）、3.41～3.32（m、7H）、3.04～3.02（m 1H）、2.83～2.82（d、J＝4Hz、1H）、2.67（s、1H）、1.97（s、4H）、1.85～1.83（m、3H）、1.31（s、2H）、1.08～1.06（m、3H）、0.93～0.89（m、3H）。
265	D	該当なし	1027.9	1H NMR（300MHz、DMSO－D6）：δ13.62（s、1H）、9.00～8.65（m、1H）、8.55～8.24（m、2H）、8.17～8.00（m、1H）、7.98～7.86（m、1H）、7.78～7.62（m、1H）、7.55～7.31（m、4H）、7.02～6.87（m、2H）、6.85～6.72（m、1H）、6.67～6.42（m、1H）、6.21～6.00（m、1H）、5.26～5.01（m、1H）、4.98～4.81（m、1H）、4.55～4.11（m、5H）、3.80～3.62（m、1H）、3.60～3.42（m、5H）、3.30～3.12（m、3H）、3.02～2.89（m、1H）、2.75～2.56（m、3H）、2.43～2.35（m、5H）、2.33～2.30（m、3H）、2.29～1.96（m、4H）、1.94～1.57（m、5H）、1.52～1.40（m、1H）、1.39～1.13（m、5H）、1.01～0.72（m、6H）。

【表６－６２】

266	A	A	1027.9	1H NMR（300MHz、DMSO－D6）：δ13．63（s、1H）、8．73（s、1H）、8．52～8．35（m、1H）、8．17～7．81（m、2H）、7．80～7．62（m、1H）、7．52～7．44（m、2H）、7．41～7．33（m、2H）、7．31～7．26（m、1H）、7．01～6．92（m、2H）、6．81～6．76（m、1H）、6．63～6．43（m、1H）、6．22～5．86（m、1H）、5．51～5．02（m、1H）、4．98～4．85（m、1H）、4．43～4．12（m、4H）、3．78～3．54（m、1H）、3．48～3．40（m、3H）、3．38～3．22（m、3H）、3．01～2．87（m、1H）、2．75～2．56（m、3H）、2．53～2．50（m、2H）、2．45～2．41（m、7H）、2．35～2．31（m、3H）、2．28～2．11（m、2H）、2．09～1．72（m、3H）、1．70～1．56（m、3H）、1．45～1．33（m、3H）、1．31～1．01（m、3H）、1．00～0．75（m、6H）。
267	B	A	1104.9	^{1}H NMR（400MHz、DMSO－d_6）：δ14．15（s、1H）、9．49－8．86（m、2H）、7．95～7．75（m、2H）、7．62～7．43（m、5H）、7．26～7．20（m、1H）、6．90～6．81（m、2H）、6．53（s、1H）、6．40～5．95（m、5H）、5．39～5．13（m、3H）、4．57～4．47（m、3H）、4．31～4．26（m、3H）、3．78～3．64（m、1H）、3．62～3．44（m、4H）、3．43～3．25（m、3H）、3．06～2．69（m、6H）、2．47（s、3H）、2．34～2．25（m、5H）、2．22～2．04（m、4H）、2．05～1．70（m、5H）、1．62～1．47（m、2H）、0．97（s、2H）、0．90～0．70（m、4H）。

【表６－６３】

268	A	A	1104.9	^{1}H NMR（４００MHz、DMSO－d_6）：δ１４．１５（s、１H）、９．６２～８．８６（m、２H）、７．９６～７．７４（m、２H）、７．６０～７．５１（m、５H）、７．２６～７．２０（m、１H）、６．８９～６．８２（m、２H）、６．５３（s、１H）、６．３０～６．２０（m、１H）、６．１６～５．８９（m、４H）、５．４２～５．２６（m、１H）、５．２３～５．０５（m、２H）、４．５５～４．４８（m、３H）、４．３２～４．１８（m、３H）、３．８０～３．７３（m、１H）、３．７０～３．６７（m、１H）、３．６２～３．３９（m、３H）、３．３１～３．２５（m、２H）、３．０５～３．００（m、３H）、２．８２～２．６４（m、４H）、２．６０～２．４８（m、３H）、２．４１～２．２８（m、５H）、２．２０～２．１５（m、３H）、２．１０～１．９２（m、４H）、１．８１～１．６７（m、３H）、１．５０～１．４３（m、２H）、０．９８（s、３H）、０．８２（s、３H）。

【表６－６４】

269	D	該当なし	1087.9	^{1}H NMR（４００MHz、DMSO－d６）：δ９．０２～８．９５（m、１H）、８．４７（d、J＝１．６Hz、１H）、８．３４（d、J＝７．２Hz、１H）、８．１４（s、２H）、７．９１（d、J＝８．０Hz、１H）、７．８０～７．６３（m、３H）、７．４９（s、１H）、７．２２（t、J＝７．６Hz、１H）、６．８９～６．８０（m、２H）、６．５２（dd、J_1＝１．６Hz、J_2＝６．０Hz、１H）、６．１３（d、J＝１．６Hz、１H）、５．９６（s、２H）、５．２２～５．１３（m、１H）、４．９０～４．７９（m、１H）、４．４８（s、２H）、４．３９～４．２２（m、５H）、３．９２～３．５８（m、２H）、３．２４（d、J＝１２．０Hz、１H）、３．０１（d、J＝１１．２Hz、２H）、２．８７～２．５４（m、９H）、２．４１～２．２４（m、６H）、２．１７（d、J＝７．２Hz、４H）、２．０８～１．８９（m、３H）、１．８０～１．６５（m、３H）、１．４９～１．３２（m、５H）、０．９７（d、J＝６．４Hz、３H）、０．８３（d、J＝６．８Hz、３H）。

【表６－６５】

270	A	A	1087.9	^{1}H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）：δ８．９９（ｓ、１H）、８．５４～８．４７（ｍ、２H）、８．１６（ｓ、１H）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．０Hｚ、１H）、７．８０～７．６７（ｍ、３H）、７．４９（ｓ、１H）、７．２５～７．１７（ｍ、１H）、６．９１～６．７９（ｍ、２H）、６．５２（ｄ、Ｊ＝６．０Hｚ、１H）、６．１３（ｄ、Ｊ＝１．６Hｚ、１H）、５．９６（ｓ、２H）、５．２３～５．１３（ｍ、１H）、４．９２（ｔ、Ｊ＝７．２Hｚ、１H）、４．４８（ｓ、２H）、４．３９～４．２０（ｍ、５H）、３．８１～３．６４（ｍ、２H）、３．２７～３．１７（ｍ、１H）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．６Hｚ、３H）、２．７９～２．５９（ｍ、８H）、２．４２～２．２３（ｍ、６H）、２．２１～２．１０（ｍ、４H）、２．０７～１．９２（ｍ、３H）、１．８１～１．７０（ｍ、３H）、１．４７～１．３５（ｍ、５H）、１．０２～０．９３（ｍ、３H）、０．８３（ｄ、Ｊ＝６．８Hｚ、３H）。

【表６－６６】

271	D	該当なし	1083.9	^{1}H NMR（400MHz、DMSO－d_6）：δ0．77～0．88（m、3H）、0．96（d、J＝6．60Hz、3H）、1．30（s、1H）、1．38（d、J＝7．2Hz、3H）、1．48（d、J＝7．2Hz、1H）、1．58～1．89（m、4H）、1．90～2．09（m、4H）、2．11～2．30（m、4H）、2．33（d、J＝2．0Hz、1H）、2．44（s、4H）、2．62～2．67（m、3H）、3．15（d、J＝12．0Hz、4H）、3．75（d、J＝8．8Hz、3H）、3．85（s、1H）、4．20～4．38（m、3H）、4．41（m、J＝7．60Hz、1H）、4．84（s、2H）、4．88～4．98（m、3H）、5．21（d、J＝3．42Hz、1H）、6．13（s、1H）、6．27（s、1H）、6．85（d、J＝6．0Hz、3H）、6．96（t、J＝7．60Hz、1H）、7．01（d、J＝8．44Hz、1H）、7．37（t、J＝7．6Hz、1H）、7．49（s、1H）、7．58（d、J＝7．6Hz、1H）、7．66～7．71（m、1H）、7．71～7．77（m、1H）、7．94（d、J＝7．2Hz、1H）、8．43（d、J＝7．6Hz、1H）、8．49（d、J＝1．6Hz、1H）、8．98～9．01（m、1H）。

【表６－６７】

272	D	該当なし	1142.0	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.88～8.84（m、1H）、7.93～7.85（m、2H）、7.70（s、1H）、7.46～7.28（m、5H）、6.98～6.93（m、2H）、6.86～6.83（m、2H）、6.06～5.98（m、1H）、5.08～5.04（m、1H）、4.64～4.59（m、1H）、4.40～4.28（m、5H）、3.90～3.85（m、2H）、3.79～3.76（m、1H）、3.72～3.62（m、4H）、3.56（s、2H）、3.39～3.35（m、4H）、3.27～3.24（m、1H）、3.01～2.97（m、2H）、2.89～2.73（m、5H）、2.60（s、7H）、2.48～2.45（m、3H）、2.42～1.95（m、4H）、1.82～1.69（m、5H）、1.60～1.53（m、2H）、1.32～1.17（m、2H）、1.06～0.83（m、6H）。
273	A	A	1142.0	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.87（s、1H）、7.94～7.86（m、2H）、7.71（s、1H）、7.44～7.41（m、4H）、7.38～7.29（m、1H）、6.98～6.94（m、2H）、6.87～6.81（m、2H）、6.00（s、1H）、5.12～5.09（m、1H）、4.59～4.53（m、1H）、4.42～4.31（m、5H）、3.90～3.79（m、3H）、3.76～3.65（m、3H）、3.61～3.57（m、3H）、3.50～3.35（m、6H）、3.01～2.97（m、2H）、2.83～2.76（m、4H）、2.64（s、8H）、2.47～2.46（m、3H）、2.41～2.34（m、1H）、2.22～2.15（m、1H）、2.01～1.93（m、1H）、1.88～1.81（m、5H）、1.62～1.55（m、2H）、1.32～1.19（m、2H）、1.06～1.03（m、3H）、0.92～0.87（m、3H）。

【表６－６８】

274	D	該当なし	1011.9	
275	C	A	1011.9	
276	D	該当なし	1057.9	
277	A	A	1057.9	
278	D	該当なし	1099.9	
279	A	A	1099.9	

【表６－６９】

280	D	該当なし	1070.7	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.9（s、1H）、7.96～7.89（m、2H）、7.74（s、1H）、7.48～7.42（m、2H）、7.36～7.34（m、3H）7.00～6.97（m、2H）、6.89～6.85（m、2H）、6.07（s、1H）、5.00～4.89（m、1H）、4.65～4.59（m、1H）、4.42～4.31（m、5H）、3.83～3.82（m、1H）、3.74（s、1H）、3.59（s、2H）、3.42～3.32（m、3H）、3.03～3.01（m、2H）、2.82～2.78（m、6H）、2.77～2.60（m、7H）、2.50（s、4H）、2.49～2.37（m、2H）、2.32～2.32（m、6H）、2.10～2.00（m、1H）、1.08～1.06（m、4H）、1.13～1.16（m、2H）、1.08～1.06（m、3H）。
281	A	A	1070.7	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δ8.9（s、1H）、7.96～7.89（m、2H）、7.74（s、1H）、7.47～7.45（m、3H）、7.41～7.34（m、2H）、7.00～6.98（m、2H）、6.88～6.82（m、2H）、6.03（s、1H）、5.10～5.07（m、1H）、4.60～4.54（m、1H）、4.42～4.34（m、5H）、3.90～3.80（m、1H）、3.70～3.67（m、1H）、3.59（s、3H）、3.43～3.40（m、1H）、3.33～3.32（m、2H）、3.04～3.01（m、2H）、2.84～2.80（m、4H）、2.77～2.66（m、8H）、2.50（s、3H）、2.37～2.35（m、7H）、2.20～2.10（m、1H）、2.09～1.90（m、1H）、1.84（s、4H）、1.08～1.06（m、3H）、0.95～0.89（m、3H）。

【表６－７０】

282	ND	ND	1044.6	
283	A	A	1044.7	
284	C	A	1071.6	
285	A	A	1071.6	
286	B	A	1083.6	
287	D	該当なし	1067.7	
288	A	A	1067.7	
289	D	該当なし	986.6	
290	D	該当なし	1042.3	

【表６－７１】

291	D	該当なし	1099.4	
292	D	該当なし	997.2	1H NMR（300MHz、DMSO－D6）：δ13.26（s、1H）、9.40～9.00（m、2H）、8.95～8370（m、2H）、8.85～8.76（m、1H）、8.20～7.80（m、5H）、7.60～7.30（m、2H）、7.20～6.50（m、3H）、6.20～6.00（m、1H）、5.20～4.80（m、2H）、4.81～4.10（m、7H）、3.70～3.40（m、7H）、3.40～3.36（m、4H）、3.36～3.30（m、2H）、3.30～3.20（m、3H）、2.90～2.70（m、3H）、2.40～2.00（m、3H）、2.00～1.80（m、4H）、1.80～1.70（m、1H）、1.60～1.10（m、3H）、1.00～0.60（m、6H）。
293	B	A	997.2	1H NMR（300MHz、DMSO－D6）：δ13.26（s、1H）、8.85～8.70（m、2H）、8.60～8.50（m、1H）、8.20～7.80（m、5H）、7.80～7.71（m、1H）、7.60～7.45（m、2H）、7.45～7.35（m、1H）、7.10～6.85（m、2H）、6.80～6.73（m、1H）、6.60～6.42（m、1H）、6.11（s、1H）、5.20～4.80（m、2H）、4.61～4.10（m、6H）、3.80～3.60（m、2H）、3.60～3.46（m、4H）、2.90～2.80（m、2H）、2.75～2.60（m、5H）、2.50～2.40（m、6H）、2.35～2.10（m、2H）、2.05～1.90（m、1H）、1.85～1.70（m、1H）、1.70～1.30（m、7H）、1.30～1.20（m、1H）、1.10～0.90（m、3H）、0.90～0.70（m、3H）。

【表６－７２】

294	B	A	1065.3	
295	A	A	1065.3	
296	A	A	1082.3	
297	D	該当なし	1099.4	1H NMR（300MHz、CD3OD）：δ8.91（s、1H）、8.06～8.04（m、1H）、7.91（s、1H）、7.81～7.80（m、1H）、7.47～7.41（m、5H）、7.08～7.03（m、4H）、6.06（s、1H）、5.06～5.04（m、1H）、4.88～4.63（m、3H）、4.63～4.60（m、3H）、4.42～4.23（m、2H）、3.90～3.80（m、2H）、3.68～3.67（m、8H）、3.36～3.33（m、12H）、2.47（s、3H）、2.43～2.16（m、6H）、1.92～1.76（m、2H）、1.06～1.03（m、3H）、0.83～0.82（m、10H）。

【表６－７３】

298	A	A	1099.4	1H NMR（400MHz、CD3OD）：δδ8．96（s、1H）、8．07～8．05（m、1H）、7．90（s、1H）、7．88～7．85（m、1H）、7．47～7．46（m、5H）、7．14～7．08（m、1H）、7．13～7．07（m、4H）、6．03（s、1H）、5．13～5．10（m、1H）、4．62～4．43（m、7H）、4．24～4．22（m、2H）、3．93～3．57（m、6H）、3．56～3．45（m、4H）、3．33～3．21（m、11H）、2．47（s、3H）、2．33～2．21（m、1H）、2．13～2．11（m、5H）、1．91～1．89（m、2H）、0．87～0．84（m、12H）。
299	D	該当なし	1011.2	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ13．62（s、1H）、8．95～8．71（m、1H）、8．32～8．21（m、1H）、8．04～8．00（m、1H）、8．85～7．91（m、1H）、7．71～7．62（m、1H）、7．60～7．51（m、3H）、7．38～7．33（m、3H）、6．98～6．91（m、2H）、6．83～6．78（m、1H）、6．49（s、1H）、6．13～6．08（m、1H）、5．11（s、1H）、5．04～4．84（m、1H）、4．54～4．40（m、1H）、4．43～4．22（m、5H）、3．74（s、1H）、4．61～3．53（m、2H）、2．91～2．82（m、2H）、2．69～2．56（m、5H）、2．49～2．39（m、7H）、2．38～2．20（m、6H）、2．08～2．00（m、1H）、1．96～1．68（m、2H）、1．71～1．59（m、4H）、1．47～1．28（m、4H）、0．96（s、3H）、0．82～0．71（m、4H）。

【表６－７４】

300	A	A	1011.2	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ13.53（s、1H）、8.73（s、1H）、8.46～8.41（m、1H）、8.31（s、1H）、8.06～8.01（m、1H）、8.94～8.91（m、1H）、7.71（s、1H）、7.56～8.47（m、2H）、7.40～7.36（m、3H）、6.99～6.92（m、2H）、6.80～6.74（m、1H）、6.51（s、1H）、6.09（s、1H）、5.09～5.04（m、1H）、4.94～4.86（m、1H）、4.48～4.03（m、7H）、3.77～3.50（m、4H）、3.48～3.43（m、3H）、2.98～2.94（m、2H）、2.73～2.54（m、5H）、2.48～2.36（m、6H）、2.35（s、3H）、2.30～2.23（m、1H）、2.08～2.00（m、1H）、1.81～1.73（m、1H）、1.71～1.66（m、4H）、1.40～1.33（m、3H）、1.24～1.20（m、1H）、0.95（s、3H）、0.81（s、3H）。
301	B	A	929.1	
302	C	A	929.1	
350	D	該当なし	1082.9	
351	A	A	1082.9	

【表６－７５】

352	A	A	929.8	1H NMR（400MHz、DMSO－D6）：δ9.00（s、1H）、8.56～8.47（m、3H）、8.23～8.16（m、3H）、8.01（dd、J＝1.4、8.4Hz、1H）、7.82～7.76（m、1H）、7.74～7.68（m、1H）、7.32～7.22（m、1H）、6.96～6.88（m、2H）、6.49（s、2H）、6.11～5.88（m、1H）、5.08（s、2H）、4.98～4.90（m、1H）、4.36（t、J＝7.9Hz、1H）、4.28（br s、1H）、4.19（br t、J＝5.4Hz、2H）、3.72～3.61（m、4H）、2.69～2.58（m、5H）、2.49～2.35（m、11H）、2.25（td、J＝6.8、9.6Hz、1H）、2.09～1.97（m、1H）、1.92～1.71（m、1H）、1.51～1.38（m、3H）、1.01～0.90（m、3H）、0.85～0.75（m、3H）。

†0.3～10μMの最高濃度で試験した場合

DC50 （nM）＊

A＜2.5

2.5≦B＜10

10≦C＜30

D≧30

NA、計算されていない／曲線適合なし

＊＊Dmax（分解率%）

A＞75

50＜B≦75

C≦50

NA、計算されていない／曲線適合なし

【表７－１】

表２C。表１Cの例示的な二官能性分解化合物を介した標的タンパク質分解

実施例番号	＊BRM DC50（nM）	＊＊BRM D最大（%）†	＊BRG1 DC50（nM）	＊＊BRG1 D最大（%）†	観察された質量（２回目の観測された質量）	HNMR

【表７－２】

３５４	B	A	D	該当なし	１０５３．８１	１H－NMR（４００MHz、CD３OD、ｐｐｍ）δ８．８６（ｓ、１H）、７．８５（ｓ、２H）、７．６９（ｓ、１H）、７．４７～７．３０（ｍ、５H）、６．９８～６．９４（ｍ、２H）、６．５７（ｓ、１H）、６．４７（ｓ、１H）、６．０５（ｓ、１H）、５．０１～４．８９（ｍ、１H）、４．６０～４．５４（ｍ、２H）、４．４４（ｓ、１H）、４．３０（ｓ、２H）、４．２３～４．１９（ｍ、２H）、３．８１～３．７７（ｍ、３H）、３．７１～３．６８（ｍ、２H）、３．５９（ｓ、２H）、３．４６（ｓ、１H）、３．３６～３．３３（ｍ、１H）、３．０１～２．９８（ｍ、２H）、２．８３～２．７６（ｍ、４H）、２．５０（ｓ、３H）、２．４８～２．３０（ｍ、４H）、１．９７～１．８７（ｍ、７H）、１．６３～１．５９（ｍ、２H）、１．５０～１．４８（ｍ、３H）、１．０８～１．０６（ｍ、３H）、０．９８～０．９２（ｍ、４H）。

【表７－３】

355	A	A	B	A	1053.66	1H－NMR：(300MHz、CD3OD、ppm) δ8.88（s、1H)、7.88～7.84（m、2H)、7.71（s、1H)、7.47～7.43（m、4H)、7.41～7.32（m、1H)、6.99～6.97（d、J＝6Hz、2H)、6.57～6.56（m、1H)、6.47（s、1H)、6.02（s、1H)、5.05～5.04（m、1H)、4.56～4.53（m、2H)、4.45（s、1H)、4.35～4.32（m、2H)、4.24～4.21（m、2H)、3.83～3.80（m、3H) 3.67～3.64（d、J＝9Hz、1H)、3.59（s、3H)、3.48～3.35（m、1H)、3.33（s、2H)、3.02～2.99（m、2H)、2.88～2.81（m、2H)、2.79～2.78（m、2H)、2.48（s、3H)、2.36～2.34（m、3H)、2.23～2.15（m、1H)、1.94～1.8

						7（m、7H）、1．66～1．61（m、2H）、1．54～1．42（m、3H）、1．08～1．06（m、3H）、0．91～0．89（m、3H）。

【表７－４】

３５６	D	該当なし	D	該当なし	９５９．５６	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１４．１１（ｓ、１Ｈ）、９．０１～８．９０（ｍ、１Ｈ）、８．５４（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８～７．７９（ｄｄ、Ｊ＝６．１、２．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．５１～７．４５（ｍ、１Ｈ）、７．３９（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、２Ｈ）、７．２６～７．１７（ｍ、１Ｈ）、７．１１～６．７９（ｍ、１Ｈ）、６．７５（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、６．５１（ｓ、１Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、６．０９（ｓ、１Ｈ）、５．９９（ｓ、２Ｈ）、５．１３（ｄ、Ｊ＝３．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．８６（ｐ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２（ｓ、２Ｈ）、４．４１（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．３４～４．２０（ｍ、５Ｈ）、３．７７～３．６０（ｍ、５Ｈ）、３．４２（ｓ、２Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．４４（ｄ、Ｊ＝１０．７Ｈｚ、３Ｈ）、２．２５（ｄｔ、Ｊ＝１４．５、６．７Ｈｚ、３

						H)、2．16～1．96（m、3H)、1．75（ddd、J＝12．5、7．7、4．8Hz、1H)、1．44（d、J＝7．0Hz、1H)、1．33（d、J＝7．0Hz、2H)、1．24（d、J＝7．7Hz、2H)、1．20～0．95（d、J＝6．6Hz、3H)、0．81（d、J＝6．7Hz、3H)。

【表７－５】

３５７	Ａ	Ａ	Ａ	Ａ	９５９．５６	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６、ｐｐｍ）：δ１４．１１（ｓ、１Ｈ）、８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．４７～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３６（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、２Ｈ）、７．２６～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．８５～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５８～６．５２（ｍ、１Ｈ）、６．２１（ｓ、１Ｈ）、６．１０（ｓ、１Ｈ）、５．９９～５．９０（ｍ、２Ｈ）、５．１３～５．０８（ｍ、１Ｈ）、４．９５～４．８７（ｍ、１Ｈ）、４．５８～４．５２（ｍ、２Ｈ）、４．４０～４．２６（ｍ、５Ｈ）、３．８２～３．６５（ｍ、５Ｈ）、３．４２～３．２３（ｍ、４Ｈ）、３．１０～３０２（ｍ、２Ｈ）、２．４５～２．４１（ｍ、２Ｈ）、２．２７～２．１０（ｍ、３Ｈ）、２．０５～１．９１（ｍ、３Ｈ）、１．７７～１．７０（ｍ、

						1H)、1．44（d、J＝7．0Hz、3H)、1．32～1．21（m、2H)、1．01～0．92（m、3H)、0．89～0．72（m、3H)。

【表７－６】

358	D	該当なし	A	該当なし	1063．70	1H－NMR（400MHz、CD3OD、ppm）δ8．85（s、1H)、7．77～7．75（d、J＝8．0Hz，1H)、7．49～7．34（m、5H)、7．25～7．21（m、1H)、6．92～6．90（d、J＝8．0Hz、2H)、6．02（s、1H)、4．99～4．95（m、2H)、4．58～4．54（m、2H)、4．42～4．36（m、1H)、4．28～4．19（m、3H)、4．10（s、1H)、3．76～3．63（m、6H)、3．48（s、2H)、3．30～3．07（m、5H)、2．82～2．76（m、5H)、2．51～2．34（m、11H)、2．28～2．03（m、2H)、1．94～1．82（m、6H)、1．56～1．46（m、6H)、1．05～1．03（d、J＝8．0Hz、3H)、0．91～0．89（d、J＝8．0Hz、3H）

【表７－７】

３５９	A	A	B	A	１０６３．７０	１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ、ｐｐｍ）δ８．８９（ｓ、１Ｈ）、７．８０～７．７８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２～７．４０（ｍ、５Ｈ）、７．２６～７．２１（ｍ、１Ｈ）、６．９４～６．９２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、６．０３（ｓ、１Ｈ）、５．２０～５．０５（ｍ、２Ｈ）、４．７８～４．４６（ｍ、３Ｈ）、４．３４～４．２０（ｍ、１Ｈ）、４．１４～４．０５（ｍ、１Ｈ）、３．９４～３．７９（ｍ、４Ｈ）、３．６８～３．６２（ｍ、２Ｈ）、３．５２（ｓ、３Ｈ）、３．３４～３．０７（ｍ、５Ｈ）、２．９２～２．８１（ｍ、５Ｈ）、２．６５～２．４５（ｍ、１１Ｈ）、２．２６～２．０３（ｍ、３Ｈ）、１．９９～１．８６（ｍ、６Ｈ）、１．５６～１．４６（ｍ、６Ｈ）、１．０５～１．０３（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、３Ｈ）、０．９１～０．８９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、３Ｈ）

【表７－８】

３６０	Ａ	Ａ	Ｃ	Ａ	１０９４．６８	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：９．０７～８．９２（ｍ、１Ｈ）、８．４８～８．３４（ｍ、１Ｈ）、８．２３～８．１７（ｍ、２Ｈ）、７．９６～７．８４（ｍ、１Ｈ）、７．７９～７．７１（ｍ、１Ｈ）、７．５１～７．４１（ｍ、３Ｈ）、７．３８～７．３２（ｍ、２Ｈ）、７．２６～７．１７（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．７７（ｍ、２Ｈ）、６．５６～６．４７（ｍ、１Ｈ）、６．１６～６．１２（ｍ、１Ｈ）、６．１２～６．０７（ｍ、１Ｈ）、５．９３（ｓ、２Ｈ）、５．１７～５．０９（ｍ、１Ｈ）、４．９８～４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．５６～４．４５（ｍ、２Ｈ）、４．４１～４．３２（ｍ、１Ｈ）、４．３０～４．１３（ｍ、５Ｈ）、３．７５～３．６３（ｍ、３Ｈ）、３．７１～３．６７（ｍ、２Ｈ）、３．１９～３．１６（ｍ、２Ｈ）、３．０２～２．９９（ｍ、２Ｈ）、２．７５～２．６７（ｍ、３Ｈ）、２．３７～２．３３（ｍ、４Ｈ）、２．３３～２．２７（ｍ、

						6H)、2．20～2．16（m、3H)、2．03～1．94（m、6H)、1．77～1．75（m、1H)、1．45～1．23（m、6H)、0．97～0．94（m、3H)、0．82（s、3H)

【表７－９】

３６１	D	該当なし	D	該当なし	１１０２．６３ （１１０４．６３）	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０１～８．９４（ｍ、１Ｈ）、９．０２～８．９３（ｍ、１Ｈ）、８．１７（ｓ、２Ｈ）、７．９１～７．９０（ｍ、１Ｈ）、７．７７～７．７５（ｍ、１Ｈ）、７．４９～７．４７（ｍ、１Ｈ）、７．４５～７．２８（ｍ、４Ｈ）、７．２５～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．８７～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５２～６．５１（ｍ、１Ｈ）、６．１６～６．１３（ｍ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．１９～５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．８５～４．８１（ｍ、１Ｈ）、４．４５（ｓ、２Ｈ）、４．４２～４．２４（ｍ、６Ｈ）、３．８０～３．７８（ｍ、１Ｈ）、３．１７～３．１５（ｍ、１Ｈ）、３．０７～２．９９（ｍ、３Ｈ）、２．７１～２．５２（ｍ、５Ｈ）、２．４６～２．４３（ｍ、４Ｈ）、２．３２～２．３０（ｍ、５Ｈ）、２．２８～１．９５（ｍ、９Ｈ）、１．７８～１．７３（ｍ、３Ｈ）、１．４５～１．３２（ｍ、５Ｈ）、０．９９～０．８４（ｍ、３Ｈ）、０．７９～０．７１（ｍ、３Ｈ）

【表７－１０】

３６２	Ａ	Ａ	Ｄ	Ａ	１１０２．６３ （１１０４．６３）	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．４９～８．３７（ｍ、１Ｈ）、８．２１（ｓ、２Ｈ）、７．９７～７．８６（ｍ、１Ｈ）、７．８０～７．７４（ｍ、１Ｈ）、７．５７～７．４７（ｍ、１Ｈ）、７．４６～７．３２（ｍ、４Ｈ）、７．２７～７．１６（ｍ、１Ｈ）、６．９５～６．７８（ｍ、２Ｈ）、６．６１～６．４５（ｍ、１Ｈ）、６．２２～６．０８（ｍ、１Ｈ）、６．０４～５．８９（ｍ、２Ｈ）、５．３０～５．０６（ｍ、１Ｈ）、４．９８～４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｓ、２Ｈ）、４．４０～４．２３（ｍ、６Ｈ）、３．７８～３．７１（ｍ、２Ｈ）、３．３６（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．２４～３．２１（ｍ、１Ｈ）、３．０８～２．９５（ｍ、２Ｈ）、２．７８～２．６４（ｍ、５Ｈ）、２．４５（ｓ、４Ｈ）、２．３２～２．２５（ｍ、４Ｈ）、２．２１～２．０８（ｍ、５Ｈ）、２．０７～１．９１（ｍ、４Ｈ）、１．８２
						～１．７２（ｍ、３Ｈ）、１．４４～１．３６（ｍ、５Ｈ）、１．０４～０．９５（ｍ、３Ｈ）、０．８０～０．７２（ｍ、３Ｈ）

【表７－１１】

３６３	D	該当なし	D	該当なし	１０５５．７８	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．６５～９．５９（ｍ、１Ｈ）、８．４１～８．３６（ｍ、１Ｈ）、８．１８～８．１２（ｍ、１Ｈ）、８．０２～７．８９（ｍ、３Ｈ）、７．８０～７．７５（ｍ、１Ｈ）、７．５３～７．３８（ｍ、３Ｈ）、７．２７～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．５６～６．５０（ｍ、１Ｈ）、６．１８～６．１２（ｍ、１Ｈ）、６．１１～６．０８（ｍ、１Ｈ）、６．０１～５．９６（ｍ、２Ｈ）、５．２４～５．０７（ｍ、２Ｈ）、４．９６～４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．５４～４．４７（ｍ、２Ｈ）、４．４５～４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．３１～４．２０（ｍ、４Ｈ）、３．８０～３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．５９～３．５３（ｍ、２Ｈ）、３．２３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．０５～２．９５（ｍ、２Ｈ）、２．８５～２．７７（ｍ、２Ｈ）、２．７６～２．６３（ｍ、３Ｈ）、２．３５～２．１７（ｍ、１０Ｈ）、２．０４～１．

						8 7 (m、3H)、1．8 0～1．1．7 1 (m、3 H)、1．4 7～1．3 4 (m、5H)、0．9 6 (d、J＝6．6 0Hz、3H)、0．8 3 (d、J ＝6．7 2Hz、3H)

【表７－１２】

３６４	D	A	D	該当なし	１０５５．７８	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δｐｐｍ　９．６２（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｄ、Ｊ＝７．５０Ｈｚ、１Ｈ）、８．１６（ｓ、１Ｈ）、８．０１～７．８９（ｍ、３Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．００Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２～７．４３（ｍ、３Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．７４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｍ、１Ｈ）、６．２３～６．１２（ｍ、１Ｈ）、６．１２～６．０７（ｍ、１Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、５．１９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝３．８８Ｈｚ、２Ｈ）、４．９３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．２５Ｈｚ、１Ｈ）、４．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３７（ｔ、Ｊ＝８．００Ｈｚ、１Ｈ）、４．３３～４．１７（ｍ、４Ｈ）、３．７２～３．６２（ｍ、２Ｈ）、３．４８～３．４５（ｍ、１Ｈ）、３．２５～３．２２（ｍ、２Ｈ）、３．０６～２．９７（ｍ、２Ｈ）、２．８０～２．７２（ｍ、２Ｈ）、２．６９～２．６４（ｍ、３Ｈ）、２．３５～２．１

						0（m、１０H）、２．１０～１．８９（m、３H）、１．８２～１．７３（m、３H）、１．４８～１．３５（m、５H）、０．９９～０．９３（m、３H）、０．８５～０．７７（m、３H）

【表７－１３】

３６５	D	該当なし	D	該当なし	１０６５．８７	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ（ｐｐｍ）：１４．１５（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄｄ、Ｊ＝８．１、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８～７．４７（ｍ、２Ｈ）、７．４５～７．２６（ｍ、４Ｈ）、７．２６～７．１７（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５６～６．４９（ｍ、１Ｈ）、６．１６～６．０５（ｍ、２Ｈ）、５．９８（ｂｒｓ、２Ｈ）、５．２０～５．１１（ｍ、２Ｈ）、４．９９～４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．５５～４．３８（ｍ、３Ｈ）、４．３３～４．１４（ｍ、４Ｈ）、３．７５（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．５７～３．３８（ｍ、５Ｈ）、３．３１～３．２１（ｍ、３Ｈ）、３．１７～２．８２（ｍ、３Ｈ）、２．８０～２．５６（ｍ、４Ｈ）、２．３７～２．０１（ｍ、１２Ｈ）、２．０１～１．６９（ｍ、６Ｈ）、１．４７（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１

						H)、1．36（d、J＝7．0Hz、4H)、0．96（d、J＝6．6Hz、2H)、0．79（d、6．7Hz、3H)。

【表７－１４】

３６６	B	A	D	該当なし	１０６５．８７	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ（ｐｐｍ）：１４．１５（ｓ、１Ｈ）、８．４０（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄｄ、Ｊ＝８．１、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２（ｄ、Ｊ＝２２．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．４１～７．２８（ｍ、４Ｈ）、７．２６～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝６．１、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６～６．０７（ｍ、２Ｈ）、５．９８（ｂｒｓ、２Ｈ）、５．２１～５．１５（ｍ、１Ｈ）、５．１０（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４（ｑ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒｓ、２Ｈ）、４．３７（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１～４．２５（ｍ、２Ｈ）、４．２０（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．７５～３．６１（ｍ、２Ｈ）、３．５１～３．４２（ｍ、２Ｈ）、３．２９～３．２１（ｍ、３Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、

						2H)、2．79～2．61（m、4H)、2．36～2．06（m、12H)、2．06～1．90（m、3H)、1．85～1．73（m、3H)、1．47～1．38（m、3H)、0．96（t、J＝6．0Hz、3H)、0．81（d、J＝6．6Hz、3H)。

【表７－１５】

３６７	D	A	D	該当なし	１０６９．８１	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）：δ９．０１～８．９９（ｍ、１Ｈ）、８．６１～８．５７（ｍ、１Ｈ）、７．９９～７．８６（ｍ、１Ｈ）、７．８２（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７２（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、７．７２（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５～７．２４（ｍ、１Ｈ）、６．９９～６．８８（ｍ、２Ｈ）、６．８６～６．７７（ｍ、１Ｈ）、６．２５（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．１８～６．１０（ｍ、１Ｈ）、５．３０～５．２３（ｍ、１Ｈ）、５．１０～４．９７（ｍ、２Ｈ）、４．８５～４．７９（ｍ、４Ｈ）、４．７１～４．５９（ｍ、３Ｈ）、４．５８～４．５１（ｍ、１Ｈ）、４．４９～４．３９（ｍ、１Ｈ）、３．８５～３．７０（ｍ、３Ｈ）、３．７０～３．５８（ｍ、５Ｈ）、３．５７～３．３５（ｍ、３Ｈ）、３．２２～３．１２（ｍ、２Ｈ）、２．６９～２．５１（ｍ、７Ｈ）、２．４６～２．１３（ｍ、６Ｈ）、２．１１～１．８７（ｍ、４Ｈ）、１．６１～１．５１（ｍ、２Ｈ）、１．１８～０．９（ｍ、３Ｈ）。

【表７－１６】

３６８	A	A	D	該当なし	１０６９．８１	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）：δ８．９７（ｓ、１Ｈ）、８．６１（ｓ、１Ｈ）、７．９０（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３～７．６９（ｍ、２Ｈ）、７．４８（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０～７．２１（ｍ、１Ｈ）、６．９５～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．６４（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．１７（ｓ、１Ｈ）、６．１０（ｓ、１Ｈ）、５．２９～４．９２（ｍ、３Ｈ）、４．６９～４．５１（ｍ、５Ｈ）、４．４８～４．３１（ｍ、２Ｈ）、３．９２～３．８０（ｍ、１Ｈ）、３．７８～３．６１（ｍ、３Ｈ）、３．５８～３．４８（ｍ、３Ｈ）、３．４２（ｄ、Ｊ＝１１．５Ｈｚ、４Ｈ）、３．１２（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、３Ｈ）、２．５０（ｓ、７Ｈ）、２．３３～２．１１（ｍ、６Ｈ）、２．０９～２．０１（ｍ、３Ｈ）、１．９９～１．８２（ｍ、２Ｈ）、１．６４～１．５９（ｍ、１Ｈ）、１．５８（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、４Ｈ）、１．０６６（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．９８～０．８７（ｍ、３Ｈ）。

【表７－１７】

３６９	D	該当なし	D	該当なし	１０６０．７８	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．０１～８．９６（ｍ、１Ｈ）、８．４１～８．３４（ｍ、２Ｈ）、８．１６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝４．４、７．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５～７．３８（ｍ、２Ｈ）、７．３５～７．２８（ｍ、２Ｈ）、７．２３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２～６．８３（ｍ、２Ｈ）、６．６９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、６．１４～６．０６（ｍ、３Ｈ）、５．３０～５．１８（ｍ、１Ｈ）、４．９３～４．７３（ｍ、５Ｈ）、４．６４～４．５０（ｍ、１Ｈ）、４．４２（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８～４．２２（ｍ、２Ｈ）、３．７７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．５５（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．０９～２．９６（ｍ、２Ｈ）、２．９５～２．８３（ｍ、３Ｈ）、２．５６

						(ｂｒ　ｓ、１Ｈ)、２．４５（ｄ、Ｊ＝５．０Ｈｚ、３Ｈ)、２．３７～２．１８（ｍ、５Ｈ)、２．０９～１．９６（ｍ、３Ｈ)、１．９５～１．８２（ｍ、７Ｈ)、１．８１～１．７１（ｍ、１Ｈ)、１．３５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ)、０．９６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ)、０．８２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ)

【表７－１８】

３７０	C	A	D	該当なし	１１２３．８６	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．０３～８．９６（ｍ、１Ｈ）、８．３０（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６～７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４５～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３６～７．２９（ｍ、２Ｈ）、７．２７～７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝１．８、６．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．１９～６．０８（ｍ、２Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、５．２２～５．１５（ｍ、１Ｈ）、５．１２（ｄ、Ｊ＝３．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．００～４．８２（ｍ、２Ｈ）、４．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．４６～４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．２７（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．７６（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．６８～３．４２（ｍ、５Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、４Ｈ）、３．０６～２．９３（ｍ、４Ｈ）、２．７１～２．６

						6（m、2H）、2．46（s、3H）、2．31～2．15（m、10H）、2．09～1．94（m、5H）、1．83～1．64（m、4H）、1．46（d、J＝6．8Hz、1H）、1．36（brd、J＝7．1Hz、3H）、0．96（d、J＝6．7Hz、3H）、0．83（d、J＝6．6Hz、3H）

【表７－１９】

３７１	A	A	B	A	１１２３．８６	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．１６（ｓ、２Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４６～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３５（ｍ、２Ｈ）、７．２５～７．１９（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝１．５、５．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６～６．０８（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２３～５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．９１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、４．３７（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．７０～３．６３（ｍ、８Ｈ）、３．１１～２．９８（ｍ、５Ｈ）、２．７８～２．７２（ｍ、２Ｈ）、２．６２～２．５５（ｍ、４Ｈ）、２．４６（ｓ、２Ｈ）、２．３８～２．１０

						(m、１１H)、２．０８～１．９２（m、３H)、１．８４～１．７３（m、３H)、１．４０～１．３８（m、３H)、１．０１～０．９２（m、３H)、０．８５～０．７５（m、３H)

【表７－２０】

３７２	D	A	D	該当なし	５３２．９５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．１６（ｓ、２Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４６～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３５（ｍ、２Ｈ）、７．２５～７．１９（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝１．５、５．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６～６．０８（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２３～５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．９１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、４．３７（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．７０～３．６３（ｍ、８Ｈ）、３．１１～２．９８（ｍ、５Ｈ）、２．７８～２．７２（ｍ、２Ｈ）、２．６２～２．５５（ｍ、４Ｈ）、２．４６（ｓ、２Ｈ）、２．３８～２．１０

						(m、１１H)、２．０８～１．９２(m、３H)、１．８４～１．７３(m、３H)、１．４０～１．３８(m、３H)、１．０１～０．９２(m、３H)、０．８５～０．７５(m、３H)

【表７－２１】

３７３	D	該当なし	D	該当なし	５３２．９５	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．４６（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．１５（ｓ、２Ｈ）、８．０６～７．８９（ｍ、１Ｈ）、７．８１～７．７５（ｍ、１Ｈ）、７．６６～７．５８（ｍ、１Ｈ）、７．５４～７．４７（ｍ、２Ｈ）、７．４２～７．３２（ｍ、４Ｈ）、７．２８～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９６～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５７～６．５１（ｍ、１Ｈ）、６．４７（ｄ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．３０（ｄｔ、Ｊ＝１．２、６．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．１８～６．１０（ｍ、２Ｈ）、６．０３～５．９３（ｍ、２Ｈ）、５．２４～５．１６（ｍ、１Ｈ）、５．００～４．９１（ｍ、１Ｈ）、４．５０（ｂｒｓ、２Ｈ）、４．３８（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１～４．２５（ｍ、４Ｈ）、３．７３～３．６９（ｍ、３Ｈ）、３．３７～３．３０（ｍ、３Ｈ）、３．２５（ｂｒｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．０１（ｂｒｄ、Ｊ＝１１．５Ｈｚ、２

						H)、2．92～2．77（m、5H)、2．36～2．24（m、7H)、2．21～2．14（m、2H)、2．07～1．93（m、3H)、1．85～1．74（m、3H)、1．52～1．44（m、2H)、1．39（d、J＝7．0Hz、3H)、0．99～0．95（m、3H)、0．85～0．79（m、3H)

【表７－２２】

３７４	D	A	D	該当なし	５２７．４４	1H NMR（４００MHz、DMSO－d６）δ：９．００～８．９６（m、１H）、８．４０（d、J＝７．６Hz、１H）、８．３２（s、３H）、８．１７（br d、J＝７．５Hz、１H）、７．８８（br d、J＝７．８Hz、１H）、７．５３（br d、J＝４．３Hz、１H）、７．４５～７．４２（m、２H）、７．３８～７．３５（m、２H）、７．２６～７．２１（m、１H）、６．９７（br d、J＝７．１Hz、１H）、６．９１～６．８６（m、２H）、６．６９（d、J＝１．７Hz、１H）、６．１１～６．０５（m、３H）、５．２４（br s、１H）、４．９５～４．８８（m、１H）、４．８５（br s、１H）、４．７８（br s、１H）、４．６２～４．５３（m、２H）、４．３７（br t、J＝７．８Hz、３H）、４．２８（br s、３H）、４．２１（br d、J＝５．０Hz、３H）、４．１７～４．１４（m、２

						H)、3．70（br d d、J＝4．1、10．3 Hz、1H)、3．64（br dd、J＝2．3、9．5Hz、1H)、3．48～3．37（m、3H)、3．03～2．89（m、4H)、2．80（br s、1H)、2．65～2．56（m、1H)、2．45（s、3H)、2．29（br d、J＝8．2Hz、2H)、2．01（br d、J＝8．4Hz、4H)、1．82～1．68（m、3H)、1．38（d、J＝7．0Hz、3H)、1．27～1．13（m、2H)、0．95（br d、J＝6．2Hz、3H)、0．85～0．75（m、3H)

【表７－２３】

３７５	D	該当なし	D	該当なし	１０６５．８８	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ（ｐｐｍ）：１４．１４（ｓ、１Ｈ）、８．３１（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３～７．３７（ｍ、３Ｈ）、７．３６～７．１７（ｍ、３Ｈ）、６．８５（ｄｄ、Ｊ＝１２．６、７．６Ｈｚ、２Ｈ）、６．６２（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．５５～６．４９（ｍ、１Ｈ）、６．１７～６．０６（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｂｒｓ、２Ｈ）、５．２４～５．０４（ｍ、２Ｈ）、５．０１～４．９３（ｍ、１Ｈ）、４．５５～４．３８（ｍ、３Ｈ）、４．３０～４．１６（ｍ、４Ｈ）、３．７５（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．６０～３．４３（ｍ、２Ｈ）、３．２９～３．２３（ｍ、３Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．８１～２．５６（ｍ、５Ｈ）、２．３９～２．１１（ｍ、８Ｈ）、２．１２～２．０３（ｍ、６Ｈ）、１．９９

						～1．９１（m、５H）、１．８２～１．７２（m、３H）、１．４９～１．３４（m、５H）、１．２４（s、１H）、０．９６（d、J＝６．６Hz、２H）、０．８４～０．７４（m、４H）。

10

20

30

40

50

【表７－２４】

３７６	Ｃ	Ａ	Ｄ	該当なし	１０６５．８８	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ（ｐｐｍ）：１４．１２（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５～７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５～７．４０（ｍ、３Ｈ）、７．３４～７．１７（ｍ、３Ｈ）、６．９０～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．６６～６．４８（ｍ、２Ｈ）、６．１６～６．０７（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｂｒｓ、２Ｈ）、５．２１～５．１６（ｍ、１Ｈ）、５．１３～４．９１（ｍ、２Ｈ）、４．４９（ｂｒｓ、２Ｈ）、４．３７（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２～４．２４（ｍ、２Ｈ）、４．２３～４．２０（ｍ、２Ｈ）、３．７４～３．６０（ｍ、２Ｈ）、３．４５（ｄ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．２５（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、３Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７８～２．７２（ｍ、２Ｈ）、２．６９～２．６４（ｍ、２Ｈ）、２．３３～２．２４（ｍ、５Ｈ）、

						２．１１～２．２０（ｍ、８Ｈ）、２．００～１．９１（ｍ、５Ｈ）、１．８３～１．７３（ｍ、３Ｈ）、１．５０～１．３６（ｍ、５Ｈ）、０．９８～０．９５（ｍ、３Ｈ）、０．８４～０．７９（ｍ、３Ｈ）。

【表７－２５】

３７７	C	A	D	該当なし	１０６５．８８	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１４．１５（ｂｒｓ、１Ｈ）、１２．２０（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．９０～８．２１（ｍ、１Ｈ）、８．００～７．９０（ｍ、１Ｈ）、７．８０～７．７２（ｍ、１Ｈ）、７．５８～７．４６（ｍ、１Ｈ）、７．４０～７．１５（ｍ、５Ｈ）、６．９０～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．６０～６．４６（ｍ、１Ｈ）、６．２０～６．０５（ｍ、２Ｈ）、６．０４～５．８９（ｍ、２Ｈ）、５．２２～５．１５（ｍ、１Ｈ）、５．１４～５．０６（ｍ、１Ｈ）、５．０４～４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．５５～４．４０（ｍ、３Ｈ）、４．３３～４．１５（ｍ、４Ｈ）、３．８０～３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．６０～３．４１（ｍ、２Ｈ）、３．３０～３．２０（ｍ、３Ｈ）、３．１１～３．００（ｍ、２Ｈ）、２．８０～２．６１（ｍ、４Ｈ）、２．３５～２．２１（ｍ、６Ｈ）、２．１９～２．１７（ｍ、６Ｈ）、２．１０～２．０８（ｍ、１Ｈ）、２．０５～１．９２（ｍ、

						3H)、1．85～1．70（m、3H)、1．51～1．32（m、5H)、1．28～1．12（m、2H)、1．00～0．95（m、2H)、0．90～0．75（m、4H)

【表７－２６】

３７８	Ａ	Ａ	Ｄ	Ａ	１０６５．８８	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１４．３０（ｂｒｓ、１Ｈ）、１２．３１（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．８０～８．２０（ｍ、１Ｈ）、８．００～７．８９（ｍ、１Ｈ）、７．８１～７．７２（ｍ、１Ｈ）、７．５５～７．４３（ｍ、１Ｈ）、７．３２～７．２０（ｍ、４Ｈ）、６．９０～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５８～６．４５（ｍ、１Ｈ）、６．２１～６．０１（ｍ、２Ｈ）、６．００～５．８６（ｍ、２Ｈ）、５．２５～５．１３（ｍ、１Ｈ）、５．１２～５．００（ｍ、１Ｈ）、４．９９～４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．５５～４．４６（ｍ、２Ｈ）、４．４０～４．３５（ｍ、１Ｈ）、４．３４～４．２５（ｍ、２Ｈ）、４．１５～３．８０（ｍ、２Ｈ）、３．７９～３．４０（ｍ、３Ｈ）、３．３０～３．１５（ｍ、４Ｈ）、３．１０～２．９２（ｍ、２Ｈ）、２．８０～２．６７（ｍ、２Ｈ）、２．６６～２．６０（ｍ、２Ｈ）、２．３２～２．２１（ｍ、４Ｈ）、２．２０～２．１０（ｍ、

						9H)、2．09～1．90（m、3H)、1．88～1．70（m、3H)、1．53～1．30（m、5H)、1．29～1．20（m，1H)、1．02～0．72（m、6H)；

【表７－２７】

３７９	D	該当なし	D	該当なし	５３１．９４	1H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ＝９．０１～８．９３（m、１H）、８．３２（d、J＝７．７Hz、１H）、７．９１（d、J＝８．０Hz、１H）、７．７６（d、J＝６．０Hz、１H）、７．４９（s、１H）、７．４８～７．２５（m、４H）、７．２１（t、J＝７．６Hz、１H）、６．９０～６．８０（m、２H）、６．５５（s、１H）、６．５２（d、J＝６．０Hz、１H）、６．１４（d、J＝１．６Hz、１H）、５．９７（s、２H）、５．２１～５．１３（m、１H）、４．８８（t、J＝７．２Hz、１H）、４．４９（s、２H）、４．４１（t、J＝８．０Hz、１H）、４．３１～４．２１（m、２H）、３．９５（d、J＝８．８Hz、１H）、３．６０～３．４３（m、７H）、３．２４（d、J＝１１．２Hz、２H）、３．００（d、J＝１１．２Hz、２H）、２．７７～２．７６（m、２H）、２．７５～２．６４（m、

						2H)、2．34～2．19（m、8H)、2．17（d、J＝7．2Hz、2H)、2．05～1．91（m、3H)、1．86～1．71（m、3H)、1．50～1．31（m、5H)、0．99～0．81（m、3H)、0．81～0．67（m、3H)。

10

20

30

40

50

【表７－２８】

３８０	Ａ	Ａ	Ｂ	Ａ	５３１．９４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．４３（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４７～７．４１（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３３（ｍ、２Ｈ）、７．２６～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．８９～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．６０～６．４９（ｍ、２Ｈ）、６．１４（ｓ、１Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、５．２５～５．１４（ｍ、１Ｈ）、４．９１（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｓ、２Ｈ）、４．４０～４．２２（ｍ、３Ｈ）、３．８５（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．６９（ｄｄ、Ｊ１＝４．０Ｈｚ、Ｊ２＝１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６２～３．４４（ｍ、６Ｈ）、３．２３（ｓ、２Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７４（ｄ、Ｊ＝１２．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．４５（ｓ、２Ｈ）、

						2．３５～2．２３（m、８H）、2．１７（d、J＝7．６Hz、２H）、２．０８～１．９０（m、３H）、１．８６～１．７１（m、３H）、１．４９～１．３５（m、５H）、０．９７（d、J＝６．４Hz、３H）、０．８２～０．７１（m、３H）

【表７－２９】

３８１	C	A	D	該当なし	５３７．９４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０３～８．９６（ｍ、１Ｈ）、８．３８～８．３１（ｍ、１Ｈ）、８．２３～８．１８（ｍ、１Ｈ）、７．９６～７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．７９～７．７１（ｍ、１Ｈ）、７．５１～７．４６（ｍ、１Ｈ）、７．４４～７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．３５～７．２９（ｍ、２Ｈ）、７．２５～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５５～６．４９（ｍ、１Ｈ）、６．２０～６．１０（ｍ、２Ｈ）、６．０１～５．９３（ｍ、２Ｈ）、５．２６～５．１６（ｍ、１Ｈ）、４．９５～４．８２（ｍ、３Ｈ）、４．５２～４．４５（ｍ、２Ｈ）、４．４５～４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．３３～４．２１（ｍ、１Ｈ）、３．８２～３．７４（ｍ、１Ｈ）、３．５９～３．５３（ｍ、２Ｈ）、３．５１～３．４７（ｍ、２Ｈ）、３．２７～３．２０（ｍ、４Ｈ）、３．０４～２．９６（ｍ、２Ｈ）、２．４７～２．４５（ｍ、４Ｈ）、２．２７～２．０

						9（m、8H）、2．08～2．01（m、1H）、1．97～1．90（m、8H）、1．81～1．71（m、1H）、1．48～1．32（m、3H）、0．99～0．92（m、2H）、0．85～0．79（m、3H）、0．78～0．73（m、1H）

【表７－３０】

３８２	A	A	A	９１	５３７．９４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０３～８．９５（ｍ、１Ｈ）、８．４８～８．３８（ｍ、１Ｈ）、８．２３～８．１６（ｍ、１Ｈ）、７．９５～７．８７（ｍ、１Ｈ）、７．８１～７．７３（ｍ、１Ｈ）、７．５１～７．４１（ｍ、３Ｈ）、７．４０～７．３３（ｍ、２Ｈ）、７．２６～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．５５～６．４９（ｍ、１Ｈ）、６．２３～６．０７（ｍ、２Ｈ）、６．０３～５．８６（ｍ、２Ｈ）、５．２８～５．１７（ｍ、１Ｈ）、４．９７～４．８３（ｍ、３Ｈ）、４．５３～４．４５（ｍ、２Ｈ）、４．４０～４．３３（ｍ、１Ｈ）、４．３２～４．２４（ｍ、１Ｈ）、３．７３～３．６５（ｍ、３Ｈ）、３．４２～３．３７（ｍ、２Ｈ）、３．２８～３．２１（ｍ、３Ｈ）、３．０４～２．９８（ｍ、２Ｈ）、２．５７～２．５４（ｍ、１Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．３０～２．１１（ｍ、８Ｈ）、２．０９～１．９９（ｍ、

						2H)、1．99～1．92（m、8H)、1．83～1．73（m、1H)、1．48～1．33（m、3H)、1．00～0．92（m、3H)、0．85～0．75（m、3H)

【表７－３１】

３８３	D	A	D	該当なし	１０６０．８０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．９９（ｓ、１Ｈ）、８．４７～８．４０（ｍ、１Ｈ）、８．３７（ｓ、２Ｈ）、８．１７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９～７．４１（ｍ、２Ｈ）、７．４１～７．３４（ｍ、２Ｈ）、７．２４（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２～６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．７１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、６．１６～６．０６（ｍ、３Ｈ）、５．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４～４．８５（ｍ、３Ｈ）、４．７９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．６２～４．５５（ｍ、１Ｈ）、４．４２～４．２５（ｍ、４Ｈ）、３．７５～３．６４（ｍ、２Ｈ）、３．５２～３．３６（ｍ、４Ｈ）、３．０３（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝１２．０、１７．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．９７～２．８４

						(m、3H)、2．60～2．56（m、1H)、2．46（s、3H)、2．35～2．19（m、4H)、2．08～1．95（m、3H)、1．89（br d、J＝12．3Hz、6H)、1．79（ddd、J＝4．8、7．9、12．8Hz、1H)、1．38（d、J＝7．0Hz、3H)、1．01～0．92（m、3H)、0．83～0．76（m、3H)

【表７－３２】

３８４	B	A	D	該当なし	１０５５．８３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ８．８６（ｓ、１Ｈ）、７．７９～７．７３（ｍ、２Ｈ）、７．４８～７．３６（ｍ、５Ｈ）、７．２３（ｓ、１Ｈ）、６．９１～６．８９（ｍ、２Ｈ）、６．５４（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．２０（ｓ、１Ｈ）、６．０２（ｓ、１Ｈ）、５．０１～４．９９（ｍ、１Ｈ）、４．５８（ｓ、１Ｈ）、４．５２～４．４１（ｍ、３Ｈ）、４．２４～４．２１（ｍ、４Ｈ）、３．７８～３．６７（ｍ、３Ｈ）、３．１３～３．１０（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．５８～２．４７（ｍ、１５Ｈ）、２．２５～２．１４（ｍ、５Ｈ）、１．９９～１．９３（ｍ、５Ｈ）、１．６１（ｓ、１Ｈ）、１．５０～１．４９（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．２９（ｓ、１Ｈ）、１．０７～１．０６（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９３～０．９２（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、４Ｈ）。

【表７－３３】

３８５	Ａ	Ａ	Ａ	Ａ	１０５５．８３	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ８．８７（ｓ、１Ｈ）、７．７９～７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．４６～７．３４（ｍ、５Ｈ）、７．２１（ｓ、１Ｈ）、６．８９～６．８７（ｍ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、２Ｈ）、６．５３～６．５２（ｄ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．１８（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、１Ｈ）、４．９９～４．９７（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．６５～４．３７（ｍ、５Ｈ）、４．２４～４．２１（ｍ、４Ｈ）、３．８５～３．５０（ｍ、３Ｈ）、３．３１（ｓ、１Ｈ）、３．０９～３．０６（ｄ、Ｊ＝９．９Ｈｚ、２Ｈ）、２．６９～２．３８（ｍ、１５Ｈ）、２．２５～２．１４（ｍ、５Ｈ）、１．９９～１．８９（ｍ、５Ｈ）、１．５９～１．４６（ｍ、３Ｈ）、１．０６～１．０４（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、０．８９～０．８７（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、４Ｈ）。

【表７－３４】

３８６	C	A	B	A	１００１．７３	１Ｈ　NMR（４００MHz、メタノール－ｄ４）δ：８．４２（ｓ、２Ｈ）、７．８１～７．６９（m、２Ｈ）、７．６９～７．６３（m、２Ｈ）、７．５６～７．４０（m、３Ｈ）、７．２４～７．２１（m、１Ｈ）、６．９１～６．８９（m、２Ｈ）、６．５３～６．４９（m、１Ｈ）、６．１９（d、Ｊ＝２．１Ｈz、１Ｈ）、６．１０～６．０７（m、１Ｈ）、５．３１～５．２６（m、１Ｈ）、５．１３～５．１０（m、３Ｈ）、５．０２～４．９８（m、１Ｈ）、４．６１～４．５１（m、３Ｈ）、４．４２（ｓ、１Ｈ）、３．７９（d、Ｊ＝９．２Ｈz、１Ｈ）、３．７５～３．６２（m、２Ｈ）、３．３６～３．１３（m、２Ｈ）、２．７６～２．６５（m、３Ｈ）、２．４７～２．３３（m、１Ｈ）、２．３２～２．２１（m、２Ｈ）、２．２０～２．０７（m，３Ｈ）、１．９７～１．９４（m、１Ｈ）、１．５３～１．４０（m、３Ｈ）、１．３９～１．２４（m、３Ｈ）、１．１１～１．０２（m、２Ｈ）、０．９９～０．８４（m、４Ｈ）

【表７－３５】

３８７	Ａ	Ａ	Ｃ	Ｂ	１００１．７３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：８．４２～８．３９（ｍ、２Ｈ）、７．８１～７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．７２～７．６３（ｍ、２Ｈ）、７．５０～７．４８（ｍ、３Ｈ）、７．２４～７．２１（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．９０（ｍ、２Ｈ）、６．６０～６．５６（ｍ、１Ｈ）、６．１９（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．０９（ｓ、１Ｈ）、５．３４～５．３０（ｍ、１Ｈ）、５．１８～５．０９（ｍ，３Ｈ）、５．０３～５．００（ｍ、１Ｈ）、４．６１～４．５９（ｍ、１Ｈ）、４．５６～４．５１（ｍ、３Ｈ）、４．５０～４．４６（ｍ、１Ｈ）、３．８３～３．８０（ｍ、１Ｈ）、３．７４～３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．６８～３．６３（ｍ、１Ｈ）、３．１５～３．０７（ｍ、２Ｈ）、２．７６～２．６３（ｍ、４Ｈ）、２．４６～２．３２（ｍ、１Ｈ）、２．２６～２．２３（ｍ、２Ｈ）、２．２０～２．０６（ｍ、３Ｈ）、１．９６～１．９２（ｍ、１Ｈ）、１．５９～１．４７（ｍ、２Ｈ）、１．３８～１．２５（ｍ、２Ｈ）、１．０９～１．０１（ｍ、３Ｈ）、０．９６～０．８３（ｍ、４Ｈ）

【表７－３６】

３８８	B	A	B	A	１０８３．８３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．００（ｓ、１Ｈ）、８．５４～８．５９（ｍ、２Ｈ）、８．２０（ｓ、１Ｈ）、７．９３～７．９１（ｍ、１Ｈ）、７．７９～７．６９（ｍ、３Ｈ）、７．４９（ｍ、１Ｈ）、７．２４～７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．８７～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５４～６．５２（ｍ、１Ｈ）、６．１４（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０９（ｓ、１Ｈ）、５．９８～５．９３（ｍ、１Ｈ）、５．２１～５．１９（ｍ、１Ｈ）、４．９４～４．９１（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｓ、２Ｈ）、４．３４（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９～４．２０（ｍ、４Ｈ）、３．７１～３．６４（ｍ、２Ｈ）、３．２６～３．２３（ｍ、４Ｈ）、３．０２～２．９７（ｍ、４Ｈ）、２．６７～３．６５（ｍ、４Ｈ）、２．３３～２．１７（ｍ、９Ｈ）、２．０３～１．９５（ｍ、３Ｈ）、１．７８～１．６９（ｍ、３Ｈ）、１．６０～１．５７（ｍ、２Ｈ）、１．４９～１．３８（ｍ、６Ｈ）、０．９８～０．９４（ｍ、３Ｈ）、０．８４～０．７０（ｍ、３Ｈ）

【表７－３７】

３８９	C	A	D	該当なし	１０８３．８６	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ、ｐｐｍ）：δ８．８６（ｓ、１Ｈ）、７．７９～７．７７（ｍ、２Ｈ）、７．４７～７．４３（ｍ、５Ｈ）、７．４０～７．３８（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．９０（ｍ、２Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、６．１９（ｓ、１Ｈ）、６．０１（ｓ、１Ｈ）、４．９７～４．９５（ｍ、１Ｈ）、４．７５（ｓ、１Ｈ）、４．５９～４．５２（ｍ、３Ｈ）、４．２０～４．１８（ｍ、４Ｈ）、３．７３～３．６８（ｍ、３Ｈ）、３．０９～３．０７（ｍ、２Ｈ）、２．４３～２．４０（ｍ、１３Ｈ）、２．２６～２．１５（ｍ、５Ｈ）、１．７５～１．７１（ｍ、９Ｈ）、１．４９（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．３５～１．３３（ｍ、３Ｈ）、１．０８（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、０．９３（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【表７－３８】

３９０	Ａ	Ａ	Ａ	Ａ	１０８３．８５	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ、ｐｐｍ）δ８．８７（ｓ、１Ｈ）、７．７９～７．７７（ｍ、２Ｈ）、７．４７～７．４３（ｍ、５Ｈ）、７．３０～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９１～６．８８（ｍ、２Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、６．００（ｓ、１Ｈ）、４．９７～４．９４（ｍ、１Ｈ）、４．７５（ｓ、１Ｈ）、４．５３～４．５２（ｍ、４Ｈ）、４．２２～４．１９（ｍ、４Ｈ）、３．７０～３．６４（ｍ、１Ｈ）、３．５３～３．５１（ｍ、２Ｈ）、３．０８～３．０１（ｍ、２Ｈ）、２．４７～２．４１（ｍ、１２Ｈ）、２．２４～２．１５（ｍ、６Ｈ）、２．０４～１．９５（ｍ、１Ｈ）、１．７５～１．６２（ｍ、１２Ｈ）、１．５２（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．３５～１．３３（ｍ、３Ｈ）、１．０６（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、０．９１～０．８８（ｍ、４Ｈ）。

【表７－３９】

３９１	D	該当なし	D	該当なし	１０７５．７５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６．ｐｐｍ）：δ１４．１４（ｓ、１Ｈ）、８．９８（ｄ、Ｊ＝１３．１Ｈｚ、１Ｈ）、８．４４（ｄ、Ｊ＝２．７Ｈｚ、２Ｈ）、８．３２（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４～７．５０（ｍ、２Ｈ）、７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７～６．９２（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．７０（ｍ、３Ｈ）、６．５６（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．２４～６．１３（ｍ、２Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、５．３８～５．２８（ｍ、１Ｈ）、５．１１（ｄ、Ｊ＝３．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．９９～４．８４（ｍ、３Ｈ）、４．５４～４．４４（ｍ、２Ｈ）、４．３７（ｍ、１Ｈ）、４．２７（ｓ、１Ｈ）、３．７８（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．５８～３．４４（ｍ、２Ｈ）、３．２８（ｍ、２Ｈ）、３．０３（ｄ、Ｊ＝１１．

						5Hz、2H)、2.60(t、J=5.8Hz、4H)、2.46(d、J=7.5Hz、3H)、2.34～2.19(m、4H)、2.03～1.97(m、3H)、1.88(m、1H)、1.47(d、J=7.0Hz、1H)、1.35(d、J=7.0Hz、3H)、1.24(s、1H)、0.98(d、J=6.6Hz、2H)、0.81(m、4H)。

【表７－４０】

３９２	A	A	B	A	１０７５．７５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６．ｐｐｍ）：δ１４．１３（ｓ、１Ｈ）、９．０１～８．８９（ｍ、１Ｈ）、８．４３（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、２Ｈ）、８．３０（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５～７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２（ｍ、１Ｈ）、７．３７（ｍ、２Ｈ）、７．３２（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、２Ｈ）、７．２６～７．１８（ｍ、２Ｈ）、７．０４～６．９３（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８４（ｍ、１Ｈ）、６．８８～６．７１（ｍ、３Ｈ）、６．５８～６．５２（ｍ、１Ｈ）、６．２３～６．１３（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．３３（ｍ、１Ｈ）、５．１０（ｄ、Ｊ＝３．５Ｈｚ、２Ｈ）、４．９８～４．８９（ｍ、３Ｈ）、４．５～４．４２（ｍ、１Ｈ）、４．２６（ｓ、１Ｈ）、３．７７（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．５９～３．４４（ｍ、２Ｈ）、３．３１～３．２２（ｍ、２Ｈ）、３．０２（ｄ、Ｊ＝１１．

						6Hz、2H)、2.59～2.45(m、3H)、2.23～2.04(m、4H)、1.97～1.87(m、3H)、1.83～1.72(m、1H)、1.46(d、J=6.9Hz、1H)、1.35(d、J=7.0Hz、2H)、1.23(s、1H)、0.97(d、J=6.6Hz、2H)、0.83(d、J=6.8Hz、4H)。

【表７－４１】

３９３	D	A	D	該当なし	１０５６．７８	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６、ｐｐｍ）：δ１４．１１（ｓ、１Ｈ）、８．４５～８．３３（ｍ、２Ｈ）、７．９３～７．８１（ｍ、１Ｈ）、７．５０～７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．５１～７．２９（ｍ、３Ｈ）、７．２８～７．１８（ｍ、２Ｈ）、６．９２～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５８～６．５１（ｍ、１Ｈ）、６．２７～６．１３（ｍ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、１Ｈ）、５．３５～５．３０（ｍ、１Ｈ）、５．２１～５．０９（ｍ、３Ｈ）、５．０６～４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．６１～４．５０（ｍ、２Ｈ）、４．３１～４．２６（ｍ、１Ｈ）、３．８９～３．５５（ｍ、３Ｈ）、３．３３～３．１１（ｍ、３Ｈ）、３．０１（ｔ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．９８～２．６８（ｍ、３Ｈ）、２．５９～２．３０（ｍ、３Ｈ）、２．２０～２．１３（ｍ、２Ｈ）、２．０７～１．９０（ｍ、２Ｈ）、１．８９～１．６６（ｍ、１Ｈ）、１．５７～１．５２（ｍ、２Ｈ）、１．２３～１．１７（ｍ、２Ｈ）、０．９６～０．９１（ｍ、２Ｈ）、０．８６～０．８０（ｍ、３Ｈ）。

【表７－４２】

３９４	A	A	C	A	１０５６．７８	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６、ｐｐｍ）：δ１４．１２（ｓ、１Ｈ）、８．４９～８．４１（ｍ、２Ｈ）、７．９１～７．７７（ｍ、２Ｈ）、７．４９～７．３９（ｍ、４Ｈ）、７．２７～７．１５（ｍ、２Ｈ）、６．９１～６．５５（ｍ、３Ｈ）、６．２５～６．１５（ｍ、２Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．３５～５．３０（ｍ、１Ｈ）、５．２０～５．１４（ｍ、３Ｈ）、５．０４～４．８９（ｍ、１Ｈ）、４．７１～４．３８（ｍ、２Ｈ）、４．２８（ｍ、２Ｈ）、３．７５～３．６８（ｍ、２Ｈ）、３．６５～３．４５（ｍ、４Ｈ）、３．３１～３．２４（ｍ、２Ｈ）、３．０６～３．０１（ｍ、２Ｈ）、２．６３～２．５６（ｍ、４Ｈ）、２．２７～２．１８（ｍ、５Ｈ）、２．０７～１．７８（ｍ、４Ｈ）、１．５６～１．０３（ｍ、５Ｈ）、０．９７～０．９２（ｍ、３Ｈ）、０．８２～－０．７６（ｍ、３Ｈ）。

【表７－４３】

３９５	A	A	C	A	５００．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝９．０３～８．９３（ｍ、１Ｈ）、８．４９（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２５～８．１６（ｍ、３Ｈ）、８．０５～７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．４９～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．４０～７．３２（ｍ、２Ｈ）、７．３１～７．２２（ｍ、１Ｈ）、６．９７～６．８９（ｍ、２Ｈ）、６．５０（ｓ、２Ｈ）、６．０８（ｓ、１Ｈ）、５．１８（ｓ、２Ｈ）、４．９４～４．８７（ｍ、１Ｈ）、４．３６（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８（ｓ、１Ｈ）、４．２２～４．１４（ｍ、４Ｈ）、４．１２（ｓ、２Ｈ）、３．７３～３．５３（ｍ、２Ｈ）、３．５０～３．４０（ｍ、２Ｈ）、３．２４～３．１６（ｍ、１Ｈ）、２．７３～２．６６（ｍ、２Ｈ）、２．６１（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．２５～２．１４（ｍ、３Ｈ）、２．１２～１．９９（ｍ、５Ｈ）、１．８１～１．６９（ｍ、３Ｈ）、１．４３～１．２９（ｍ、５Ｈ）、０．９９～０．９１（ｍ、３Ｈ）、０．８３～０．７６（ｍ、３Ｈ）。

【表７－４４】

３９６	B	A	D	該当なし	５４２．４４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．００（ｓ、１Ｈ）、８．５２（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．４８（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．２１（ｓ、３Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１～７．７５（ｍ、２Ｈ）、７．７４～７．６７（ｍ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８１～６．８９（ｍ、２Ｈ）、６．５５～６．５０（ｍ、１Ｈ）、６．１３（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０７（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．１７（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３（ｍ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｓ、２Ｈ）、４．３５（ｍ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７（ｓ、２Ｈ）、４．１６（ｍ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．６４（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．０２（ｓ、１Ｈ）、３．００（ｓ、１Ｈ）、２．９０（ｓ、２Ｈ）、２．６８～２．６６（ｍ、

						2H)、2．65（s、3H)、2．34～2．31（m、3H)、2．28（s、5H)、2．17（d、J＝7．2Hz、2H)、2．07～1．93（m、4H)、1．87（s、5H)、1．80～1．70（m、1H)、1．48（d、J＝6．8Hz、1H)、1．41（d、J＝7．2Hz、3H)、1．16（d、J＝14．0Hz、2H)、1．03（d、J＝10．4Hz、2H)、0．98～0．91（m、3H)、0．79（d、J＝6．8Hz、3H)

【表７－４５】

３９７	D	該当なし	D	該当なし	１０５２．８３	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ８．４６（ｓ、１Ｈ）、７．９２～７．７４（ｍ、３Ｈ）、７．４８～７．４０（ｍ、３Ｈ）、７．２２（ｓ、１Ｈ）、６．９５～６．８７（ｍ、３Ｈ）、６．５２（ｓ、１Ｈ）、６．１２～６．０３（ｍ、２Ｈ）、５．１８～５．０４（ｍ、２Ｈ）、４．５５～４．２６（ｍ、７Ｈ）、３．７５～３．６６（ｍ、３Ｈ）、３．４１（ｓ、２Ｈ）、３．１２～３．０８（ｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．８６～２．８０（ｍ、４Ｈ）、２．５３～２．５０（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．４０～２．１２（ｍ、１１Ｈ）、１．８８～１．８５（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．６４～１．５１（ｍ、６Ｈ）、１．２８（ｓ、４Ｈ）、１．０６～１．０４（ｄ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、３Ｈ）、０．９４～０．８４（ｍ、６Ｈ）。

【表７－４６】

３９８	A	A	D	A	１０５２．８３	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）：δ８．５３（ｓ、１Ｈ）、７．７９～７．７７（ｄ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４～７．５１（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．４８～７．４２（ｍ、３Ｈ）、７．２４（ｓ、１Ｈ）、６．９８～６．９０（ｍ、３Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、６．１５～６．０３（ｍ、２Ｈ）、５．２１～５．０８（ｍ、２Ｈ）、４．５９～４．３３（ｍ、７Ｈ）、３．９０～３．７９（ｍ、１Ｈ）、３．７１～３．６１（ｍ、２Ｈ）、３．５８～３．４０（ｍ、２Ｈ）、３．１４～３．１１（ｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．８７～２．８２（ｍ、４Ｈ）、２．５３（ｓ、３Ｈ）、２．４２～２．３７（ｍ、７Ｈ）、２．２６～２．１７（ｍ、６Ｈ）、１．９９～１．８５（ｍ、３Ｈ）、１．６７～１．５７（ｍ、５Ｈ）、１．０７～１．０５（ｄ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、３Ｈ）、０．９１～０．８９（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【表７－４７】

３９９	D	該当なし	D	該当なし	１０７４．７３	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１４．１５（ｓ、１Ｈ）、９．０２～８．９５（ｍ、１Ｈ）、８．６２～８．３３（ｍ、３Ｈ）、８．００～７．８１（ｍ、１Ｈ）、７．８０～７．６２（ｍ、２Ｈ）、７．６０～７．５２（ｍ、１Ｈ）、７．４０～７．１５（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５９～６．５０（ｍ、１Ｈ）、６．２５～６．１３（ｍ、２Ｈ）、６．０５～５．９０（ｍ、２Ｈ）、５．４０～５．３１（ｍ、１Ｈ）、５．２２～５．０５（ｍ，３Ｈ）、５．０４～４．８１（ｍ、１Ｈ）、４．６０～４．４５（ｍ、２Ｈ）、４．４４～４．３５（ｍ、１Ｈ）、４．４０～４．３０（ｍ、１Ｈ）、３．８５～３．７６（ｍ、１Ｈ）、３．６２～３．４５（ｍ、２Ｈ）、３．２４～３．２２（ｍ、２Ｈ）、３．０３～２．９８（ｍ、１Ｈ）、２．６８～２．６０（ｍ、３Ｈ）、２．５９～２．５２（ｍ、３Ｈ）、２．４０～２．１１（ｍ、４Ｈ）、２．１０～１．８５（ｍ、３Ｈ）、

						１．８０～１．７０（m、１H）、１．５３～１．４８（m、１H）、１．４０～１．３５（m、２H）、１．３０～１．１５（m、２H）、１．１０～０．８５（m、３H）、０．８４～０．７６（m、３H）。

【表７－４８】

４００	Ａ	Ａ	Ｃ	Ａ	１０７４．７３	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１４．１５（ｓ、１Ｈ）、９．０５－８．８５（ｍ、１Ｈ）、８．５５～８．４０（ｍ、４Ｈ）、８．００～７．９０（ｍ、１Ｈ）、７．８８～７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．６９～７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．５５～７．４８（ｍ、１Ｈ）、７．３０～７．１５（ｍ、１Ｈ）、６．９８～６．７８（ｍ、２Ｈ）、６．６０～６．５０（ｍ、１Ｈ）、６．２３～６．１５（ｍ、２Ｈ）、６．０８～５．９０（ｍ、２Ｈ）、５．４０～５．２５（ｍ、１Ｈ）、５．２０～５．１１（ｍ、４Ｈ）、５．００～４．８７（ｍ、１Ｈ）、４．５９～４．４５（ｍ、２Ｈ）、４．４０～４．２１（ｍ、２Ｈ）、３．５０～３．４１（ｍ、１Ｈ）、３．２５～３．２０（ｍ、２Ｈ）、３．０５～３．００（ｍ、２Ｈ）、２．６８～２．６６（ｍ、３Ｈ）、２．６５～２．６４（ｍ、３Ｈ）、２．３５～２．１５（ｍ、４Ｈ）、２．０５～２．００（ｍ、１Ｈ）、１．９９～１．９７（ｍ、２Ｈ）、

						1．８２～１．７０（m、１H）、１．５０～１．４１（m、３H）、１．３０～１．１８（m、２H）、１．００～０．９１（m、３H）、０．８７～０．８０（m、３H）。

【表７－４９】

４０１	D	該当なし	D	該当なし	１１３７．８８	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０３～８．９７（ｍ、１Ｈ）、８．５０（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２７（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２～７．６０（ｍ、４Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０～６．８３（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｂｒｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１４（ｓ、２Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．２２～５．１１（ｍ、１Ｈ）、５．０８～４．８６（ｍ、１Ｈ）、４．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．４１（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３３～４．２２（ｍ、２Ｈ）、３．６９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６５～３．３８（ｍ、４Ｈ）、３．３３～３．２１（ｍ、６Ｈ）、３．１８～２．９５（ｍ、６Ｈ）、２．７３～２．６８（ｍ、２Ｈ）、２．４２～２．１２（ｍ、１５Ｈ）、２．１０～１．９２（ｍ、５Ｈ）、１．８６～１．６６（ｍ、３Ｈ）、１．５３～１．２９（ｍ、５Ｈ）、０．９６（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．８３～０．７３（ｍ、３Ｈ）

【表７－５０】

４０２	A	A	D	A	１１３７．８８	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．００（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｓ、１Ｈ）、８．４７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２～７．７４（ｍ、２Ｈ）、７．７２～７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．１３（ｓ、２Ｈ）、６．０１～５．９２（ｍ、２Ｈ）、５．２９～５．０７（ｍ、１Ｈ）、５．０７～４．８８（ｍ、１Ｈ）、４．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３９～４．３０（ｍ、１Ｈ）、４．２９～４．２２（ｍ、２Ｈ）、３．７１（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝４．４、１０．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．５７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．４９～３．３６（ｍ、４Ｈ）、３．３１～３．２０（ｍ、５Ｈ）、３．１４（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、３．０２（ｂｒ

						d、J＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ)、２．７５～２．６２(m、２Ｈ)、２．４８～２．３７(m、７Ｈ)、２．３７～２．１４(m、８Ｈ)、２．０９～１．９３(m、５Ｈ)、１．８４～１．６９(m、３Ｈ)、１．５５～１．２８(m、５Ｈ)、１．０１～０．８９(m、３Ｈ)、０．８９～０．７０(m、３Ｈ)

【表７－５１】

４０３	B	A	D	該当なし	１０２４．７６ （１０２４．６３）	1H NMR（４００MHz、メタノール－ｄ４） δ：８．９５～８．７８（m、１H）、８．４７（ｂｒ　ｓ、１H）、７．８４～７．６３（m、２H）、７．５０～７．３４（m、５H）、７．２８～７．２０（m、１H）、６．９４～６．８５（m、２H）、６．５６（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．４Ｈｚ、１H）、６．１８～６．０５（m、２H）、５．１３（ｔｄ、Ｊ＝３．２、６．８Ｈｚ、１H）、５．０２～４．９８（m、１H）、４．５５（ｂｒ　ｓ、３H）、４．４３（ｂｒ　ｓ、２H）、３．７７～３．６４（m、３H）、３．５８～３．４６（m、３H）、３．４１～３．３４（m、３H）、３．１２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、４H）、２．４８～２．３６（m、７H）、２．２９～２．１２（m、５H）、２．０１～１．８３（m、３H）、１．６３～１．４４（m、５H）、１．０６（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３H）、０．８６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３H）

【表７－５２】

４０４	A	A	A	A	１０２４．７６ （１０２４．６３）	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：８．９３～８．８２（ｍ、１Ｈ）、８．４１（ｓ、１Ｈ）、７．８３～７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５３～７．３２（ｍ、５Ｈ）、７．２３（ｄｔ、Ｊ＝１．６、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７～６．７６（ｍ、２Ｈ）、６．５７（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．１９～５．９８（ｍ、２Ｈ）、５．１９～５．０９（ｍ、１Ｈ）、５．０８～４．９９（ｍ、１Ｈ）、４．５８～４．４８（ｍ、３Ｈ）、４．４６～４．３５（ｍ、２Ｈ）、３．８４（ｄｄ、Ｊ＝４．４、１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６５～３．６０（ｍ、１Ｈ）、３．６０～３．４３（ｍ、４Ｈ）、３．３６（ｂｒｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．１６～２．９０（ｍ、４Ｈ）、２．５２～２．３２（ｍ、８Ｈ）、２．３１～２．０９（ｍ、５Ｈ）、１．９９～１．８４（ｍ、３Ｈ）、１．６８～１．４７（ｍ、５Ｈ）、１．０５（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、０．９３～０．８３（ｍ、３Ｈ）

【表７－５３】

４０５	A	A	C	A	１０８１．８０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９９（ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１９（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４７～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．４０～７．３６（ｍ、２Ｈ）、７．２６～７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８３（ｍ、２Ｈ）、６．６２～６．５７（ｍ、１Ｈ）、６．２５（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．０９（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２７（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝６．８、２．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．９２（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、４．４２～４．３４（ｍ、１Ｈ）、４．２９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、３Ｈ）、４．１３～４．０３（ｍ、１Ｈ）、３．７９～３．６８（ｍ、３Ｈ）、３．６５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、２

						H)、3．25～3．24（m、2H)、3．02（br dd、J＝11．2、3．6Hz、3H)、2．89（br d、J＝2．8Hz、2H)、2．69～2．66（m、1H)、2．46（s、3H)、2．19（br d、J＝7．6Hz、4H)、2．09～1．91（m、5H)、1．85～1．72（m、1H)、1．64～1．43（m、5H)、1．38（d、J＝6．8Hz、3H)、0．96（d、J＝6．4Hz、3H)、0．80（d、J＝6．8Hz、3H)

【表７－５４】

４０６	D	該当なし	D	該当なし	１０６７．８２	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９０（ｓ、１Ｈ）、８．３３（ｓ、３Ｈ）、８．０９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．２７（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．１４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３～６．８６（ｍ、１Ｈ）、６．８２～６．７３（ｍ、２Ｈ）、６．６５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、６．０６～５．９４（ｍ、２Ｈ）、５．２６～５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．８６～４．６８（ｍ、３Ｈ）、４．６２～４．４５（ｍ、１Ｈ）、４．２６（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２２～４．０６（ｍ、３Ｈ）、３．６４～３．５１（ｍ、３Ｈ）、２．９４～２．７５（ｍ、７Ｈ）、２．３７～２．２６（ｍ、１０Ｈ）、２．２２～２．０１（ｍ、５Ｈ）、２．００～１．８３（ｍ、４Ｈ）、

						1．８１～１．３２（m、６H）、１．２７（d、J＝７．００Hz、２H）、１．００～０．９１（m、１H）、０．９０～０．８２（m、３H）、０．７６～０．６４（m、３H）

10

20

30

40

50

【表７－５５】

４０７	D	該当なし	D	該当なし	１０９７．８３	1H NMR（３００MHz、DMSO－ｄ６、ｐｐｍ）：δ１３．５９（ｓ、１H）、８．９９～８．８３（ｍ、１H）、８．６８（ｓ、１H）、８．３０～８．１４（ｍ、１H）、８．０９～７．９８（ｍ、１H）、７．９０～７．８２（ｍ、１H）、７．６５（ｓ、１H）、７．５１～７．４１（ｍ、３H）、７．４０～７．２０（ｍ、３H）、６．９８～６．８５（ｍ、２H）、６．７５～６．７０（ｍ、１H）、６．４６（ｓ、１H）、６．１０～６．０１（ｍ、１H）、５．２６～５．１９（ｍ、１H）、５．１０～４．８２（ｍ、２H）、４．４９～４．４１（ｍ、１H）、４．２７～４．１１（ｍ、４H）、３．８１～３．７２（ｍ、１H）、３．６２～３．４９（ｍ、１H）、３．４２～３．３３（ｍ、６H）、２．９３～２．８８（ｍ、２H）、２．８０～２．６０（ｍ、２H）、２．３８～２．１６（ｍ、１８H）、２．１６～２．０１（ｍ、１H）、１．９８～１．８７（ｍ、１H）、１．６１～

						1．52（m、4H）、1．51～1．43（m、1H）、1．41～1．32（m、2H）、1．11（s、1H）、1．09～0．91（m、3H）、0．94～0．75（m、3H）

【表７－５６】

４０８	A	A	A	A	１０９７．８３	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６、ｐｐｍ）：δ８．９４（ｓ、１Ｈ）、８．７５～８．２９（ｍ、１Ｈ）、８．０５～７．９９（ｍ、１Ｈ）、７．９１～７．８６（ｍ、１Ｈ）、７．６５（ｓ、１Ｈ）、７．４４～７．２９（ｍ、５Ｈ）、７．０２～６．９０（ｍ、２Ｈ）、６．８０～６．６７（ｍ、１Ｈ）、６．４５（ｓ、１Ｈ）、６．０５～５．８２（ｍ、１Ｈ）、５．２５～４．８６（ｍ、２Ｈ）、４．３８～４．０８（ｍ、５Ｈ）、３．７０～３．６３（ｍ、２Ｈ）、３．４４～３．３５（ｍ、７Ｈ）、２．９３～２．８４（ｍ、２Ｈ）、２．７５～２．６１（ｍ、３Ｈ）、２．４１～２．１５（ｍ、１９Ｈ）、２．１１～１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．７５（ｓ、１Ｈ）、１．５５（ｓ、３Ｈ）、１．４１～１．２０（ｍ、３Ｈ）、０．９２（ｓ、３Ｈ）、０．７６（ｓ、３Ｈ）

【表７－５７】

４０９	D	該当なし	D	該当なし	１０２８．８９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ７．９５～７．８９（ｍ、２Ｈ）、７．７３（ｓ、１Ｈ）、７．４６～７．３２（ｍ、６Ｈ）、７．００～６．９７（ｍ、２Ｈ）、６．８９～６．８３（ｍ、２Ｈ）、６．０５（ｓ、１Ｈ）、５．０３（ｓ、１Ｈ）、４．６１～４．３３（ｍ、６Ｈ）、３．８３～３．６８（ｍ、６Ｈ）、３．５９（ｓ、２Ｈ）、３．４２～３．４０（ｄ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．０３～３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．８３～２．７７（ｍ、４Ｈ）、２．６５（ｓ、７Ｈ）、２．４５～２．１９（ｍ、２Ｈ）、１．９７（ｓ、１Ｈ）、１．８４（ｓ、４Ｈ）、１．５１～１．５０（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．０８～１．０６（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９４～０．９２（ｍ、４Ｈ）。

【表７－５８】

４１０	A	A	A	A	１０２８．８９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ）：δ７．９６～７．９０（ｍ、２Ｈ）、７．７４（ｓ、１Ｈ）、７．４８～７．３３（ｍ、６Ｈ）、７．０１～６．９８（ｍ、２Ｈ）、６．８９～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．０４（ｓ、１Ｈ）、５．０６（ｓ、１Ｈ）、４．６４～４．３５（ｍ、８Ｈ）、３．８７～３．８２（ｍ、４Ｈ）、３．７０～３．６１（ｍ、４Ｈ）、３．４４～３．４１（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．０５～３．０２（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８４～２．８３（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、４Ｈ）、２．６８（ｓ、７Ｈ）、２．４１～２．１５（ｍ、２Ｈ）、２．０２（ｓ、１Ｈ）、１．８４（ｓ、４Ｈ）、１．６３～１．５４（ｍ、２Ｈ）、１．０８～１．０６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、３Ｈ）、０．９４～０．８９（ｍ、３Ｈ）。

【表７－５９】

４１１	A	A	B	A	１０９４．８２	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．２９～８．４０（ｄ、Ｊ＝７．６０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．２０、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝７．６０、１Ｈ）、７．５０～７．２１（ｍ、６Ｈ）、６．８８～６．８３（ｍ、２Ｈ）、６．５４～６．５２（ｍ、１Ｈ）、６．１４（ｓ、１Ｈ）、６．０７（ｓ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．２０～４．８２（ｍ、４Ｈ）、４．５０（ｓ、２Ｈ）、４．４３～４．３７（ｍ、１Ｈ）、４．２８（ｓ、２Ｈ）、３．７６～３．６３（ｍ、１Ｈ）、３．５７～３．４３（ｍ、２Ｈ）、３．２５（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．０２（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．９１～２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６５～２．６０（ｍ、２Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．３４～２．２２（ｍ、８Ｈ）、２．１９～２．０４（ｍ、５Ｈ）、１．９８～１．９６（ｍ、２Ｈ）、１．８８～１．７６（ｍ、５Ｈ）、

						1．47～1．35（m、4H）、1．32～1．24（m、1H）、1．08～1．04（m、1H）、0．97～0．96（m、3H）、0．84～0．75（m、3H）

【表７－６０】

４１２	D	該当なし	D	該当なし	１１１９．９４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：７．８３～７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３４（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．２９～７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１８～７．１２（ｍ、１Ｈ）、７．０２～６．９６（ｍ、１Ｈ）、６．９５～６．８７（ｍ、２Ｈ）、６．５５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．２１～６．０５（ｍ、２Ｈ）、５．２１～５．１０（ｍ、２Ｈ）、５．０４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．６１～４．５６（ｍ、３Ｈ）、４．５３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．４７～４．３６（ｍ、２Ｈ）、３．７８～３．６４（ｍ、３Ｈ）、３．３７（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．３０～３．２３（ｍ、４Ｈ）、３．１３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．９８～２．８６（ｍ、２Ｈ）、２．６９～２．５４（ｍ、８Ｈ）、２．４９～２．３７（ｍ、６Ｈ）、２．３４（ｓ、３Ｈ）、

						2．２８～２．１３（m、５H）、２．０３～１．８７（m、３H）、１．７１～１．４９（m、１H）、１．５２（d、J＝７．２Hz、２H）、１．３０（s、１H）、１．０７（d、J＝６．４Hz、３H）、０．９３（d、J＝６．８Hz、３H）

【表７－６１】

413	A	A	D	A	1119.93	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：8.43（d、J＝7.6Hz、1H）、8.20（s、2H）、7.92（dd、J＝1.2、8.0Hz、1H）、7.77（d、J＝6.0Hz、1H）、7.50（s、1H）、7.44～7.40（m、2H）、7.39（s、2H）、7.28～7.18（m、2H）、6.92～6.89（m、1H）、6.89～6.82（m、2H）、6.53（dd、J＝2.0、6.0Hz、1H）、6.14（s、2H）、5.97（s、2H）、5.25～5.13（m、1H）、4.96（brt、J＝7.2Hz、1H）、4.49（brs、2H）、4.37（t、J＝7.6Hz、1H）、4.29（brd、J＝5.2Hz、2H）、3.72（br dd、J＝4.4、10.4Hz、2H）、3.29～3.20（m、5H）、3.15（br s、5H）、3.08～2.97（m、3H）、2.90

						(s、1H)、2．84～2．72（m、2H)、2．47（br s、7H)、2．28（s、7H)、2．18（br d、J＝7．2Hz、4H)、2．06～1．90（m、3H)、1．84～1．73（m、3H)、1．49～1．35（m、5H)、0．95（br d、J＝6．8Hz、3H)、0．79（d、J＝6．8Hz、3H)

【表７－６２】

414	A	A	B	A	983.73	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：9.00～8.75（m、1H）、8.52（s、1H）、8.41（d、J＝7.6Hz、1H）、8.23～8.17（m、2H）、8.01（dd、J＝1.2、8.4Hz、1H）、7.48～7.34（m、4H）、7.32～7.22（m、1H）、7.00～6.87（m、2H）、6.51（s、2H）、6.12～5.90（m、1H）、5.42（dd、J＝2.0、6.8Hz、1H）、5.17～5.06（m、1H）、4.90（t、J＝7.2Hz、1H）、4.36（t、J＝7.6Hz、1H）、4.28（br t、J＝6.4Hz、2H）、4.19（br t、J＝5.6Hz、2H）、3.74～3.54（m、4H）、3.08～2.96（m、2H）、2.75～2.65（m、3H）、2.64～2.59（m、2H）、2.45（s、3H）、2.30～1.95（m、9H）、1.82～1.65（m、6H）、1.46～1.33（m、5H）、1.03～0.91（m、3H）、0.85～0.73（m、3H）

【表７－６３】

４１５	A	A	B	A	９８３．７３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０２～８．７７（ｍ、１Ｈ）、８．５３（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２７～８．１８（ｍ、３Ｈ）、８．０２（ｄｄ、Ｊ＝１．６、８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３４（ｍ、２Ｈ）、７．３１～７．２２（ｍ、１Ｈ）、６．９７～６．８７（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｓ、２Ｈ）、６．１２～５．８７（ｍ、１Ｈ）、５．４２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．９１（ｓ、１Ｈ）、４．３７（ｓ、１Ｈ）、４．２８（ｂｒｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、２Ｈ）、４．２０（ｂｒｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．７３～３．６２（ｍ、４Ｈ）、３．１１～２．９８（ｍ、２Ｈ）、２．７７～２．７０（ｍ、２Ｈ）、２．６３（ｂｒｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、３Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．２９～１．９７（ｍ、９Ｈ）、１．７０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、６Ｈ）、１．４５～１．３５（ｍ、５Ｈ）、０．９９～０．９２（ｍ、３Ｈ）、０．８６～０．７７（ｍ、３Ｈ）

【表７－６４】

416	A	A	B	A	1069.80	1H NMR (400MHz、DMSO－d6) δ8.71 (s、1H)、8.37 (d、J＝7.6Hz、1H)、7.92 (d、J＝7.2Hz、1H)、7.78 (d、J＝6.0Hz、1H)、7.52～7.40 (m、3H)、7.29 (d、J＝8.4Hz、2H)、7.23 (t、J＝7.6Hz、1H)、6.90～6.82 (m、2H)、6.53 (br d、J＝6.0Hz、1H)、6.14 (s、1H)、6.09 (s、1H)、6.00～5.92 (m、2H)、5.59～5.53 (m、2H)、5.23～5.16 (m、1H)、5.13～4.99 (m、1H)、4.88 (br t、J＝7.2Hz、1H)、4.50 (br s、2H)、4.37 (t、J＝7.6Hz、1H)、4.33～4.25 (m、2H)、4.21 (t、J＝5.6Hz、2H)、3.76～3.52 (m、2H)、3.48～3.41 (m、1H)、3.28～3.22 (m、4H)、3.02

						(ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ)、２．７５(ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ)、２．６６～２．６２(ｍ、２Ｈ)、２．３１～２．０８(ｍ、９Ｈ)、２．０５～１．９２(ｍ、３Ｈ)、１．８２～１．７２(ｍ、３Ｈ)、１．４６～１．３４(ｍ、５Ｈ)、０．９６(ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ)、０．８７～０．７７(ｍ、３Ｈ)

【表７－６５】

417	A	A	A	A	1066.82	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：8.99（s、1H）、8.42（d、J＝7.6Hz、1H）、7.92（d、J＝7.6Hz、1H）、7.76（d、J＝6.0Hz、1H）、7.50（s、1H）、7.44（d、J＝8.4Hz、2H）、7.40～7.34（m、2H）、7.23（t、J＝7.6Hz、1H）、6.90～6.82（m、2H）、6.51（br d、J＝5.6Hz、1H）、6.15～6.06（m、2H）、5.99～5.90（m、2H）、5.17（br t、J＝6.4Hz、1H）、5.11（d、J＝3.6Hz、1H）、4.92（br d、J＝7.2Hz、1H）、4.49（br s、2H）、4.37（t、J＝7.6Hz、1H）、4.29（br s、1H）、4.17（br t、J＝6.0Hz、2H）、3.70（br dd、J＝4.0、10.4Hz、1H）、3.64（d、J＝9.6Hz、1

						H)、3．50～3．41(m、2H)、3．24(br s、3H)、3．02(br d、J＝11．6Hz、2H)、2．79(br d、J＝10．4Hz、2H)、2．46(s、4H)、2．39～2．31(m、2H)、2．23(br s、1H)、2．18(br d、J＝7．2Hz、2H)、2．13(br d、J＝6．4Hz、3H)、2．05(br d、J＝18．8Hz、1H)、2．01～1．91(m、2H)、1．91～1．74(m、3H)、1．64(br d、J＝6．4Hz、4H)、1．47～1．32(m、4H)、1．16(br d、J＝12．0Hz、2H)、1．01～0．89(m、3H)、0．80(br d、J＝6．8Hz、3H)

【表７－６６】

４１８	D	該当なし	D	該当なし	１０１５．８０	１Ｈ NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ１４．１３（ｓ、１H）、９．０～８．３３（m、１H）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１H）、７．７６（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１H）、７．４９（ｓ、１H）、７．２７～７．１４（m、５H）、６．９４～６．７７（m、２H）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝６．０、２．１Ｈｚ、１H）、６．１３～６．０６（m、２H）、５．９６（ｓ、２H）、５．２３～５．１４（m、１H）、５．１３～５．０８（m、１H）、４．４９～４．４０（m、３H）、４．３１～４．１８（m、６H）、３．８１～３．７０（m、１H）、３．６３～３．４７（m、２H）、３．２７～．１８（m、４H）、３．０７～２．９７（m、２H）、２．７７～２．６９（m、２H）、２．６４～２．５９（m、２H）、２．３７～２．２１（m、５H）、２．２０～２．０４（m、４H）、２．０２～１．８２（m、４H）、１．７９～１．６５（m、２H）、１．５３～１．３

						2（m、4H）、1．28～1．03（m、2H）、1．02～0．93（m、2H）、0．88～0．77（m、2H）、0．71～0．54（m、1H）。

【表７－６７】

４１９	B	A	D	該当なし	１０１５．８０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．１３（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．３１～７．１９（ｍ、５Ｈ）、６．９６～６．７８（ｍ、２Ｈ）、６．５９～６．４５（ｍ、１Ｈ）、６．１６～６．０７（ｍ、２Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．２７～４．９９（ｍ、２Ｈ）、４．５１～４．４６（ｍ、２Ｈ）、４．３８～４．１５（ｍ、７Ｈ）、３．７５（ｄｄ、Ｊ＝１０．５、４．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．６５（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．２４（ｄ、Ｊ＝１１．５Ｈｚ、３Ｈ）、３．０８～２．９６（ｍ、２Ｈ）、２．７８～２．７１（ｍ、２Ｈ）、２．７０～２．５８（ｍ、２Ｈ）、２．３３～２．２０（ｍ、５Ｈ）、２．１９～２．０９（ｍ、４Ｈ）、２．０７～１．８２（ｍ、４Ｈ）、１．８１～１．７１（ｍ、２Ｈ）、１．５４～１．３

						0（m、4H）、1．29～1．03（m、3H）、0．94（d、J＝6．2Hz、3H）、0．79（d、J＝6．6Hz、3H）

【表７－６８】

420	A	A	C	A	1165．87	1H NMR（400MHz、メタノール－d4）δ（ppm）：8．91（s、1H）、7．81～7．72（m、2H）、7．49（s、5H）、7．24（s、1H）、6．91（s、2H）、6．57（s、1H）、6．15（s、1H）、6．07（s、1H）、5．94（s、1H）、5．15（s、1H）、4．56（s、4H）、4．50～4．36（m、4H）、3．87（s、1H）、3．75～3．67（m、1H）、3．60（s、3H）、3．19（s、3H）、3．12（s、1H）、3．01（s、3H）、2．54～2．39（m、8H）、2．26（s、5H）、2．16（s、5H）、1．97（s、4H）、1．78（s、5H）、1．30（s、3H）、1．04（s、3H）、0．90（s、4H）

【表７－６９】

４２１	D	該当なし	D	該当なし	１１１９．８０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０５～８．９７（ｍ、１Ｈ）、８．５２～８．４３（ｍ、２Ｈ）、７．９９～７．９３（ｍ、１Ｈ）、７．７７～７．７２（ｍ、１Ｈ）、７．７１～７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．５７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４２～７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９７（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）、６．８６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．２８（ｓ、１Ｈ）、６．２４～６．２０（ｍ、１Ｈ）、５．２２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３～４．８２（ｍ、３Ｈ）、４．６７～４．５６（ｍ、３Ｈ）、４．４３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．３６～４．３２（ｍ、２Ｈ）、４．２７（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．８１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６９～３．５６（ｍ、４Ｈ）、３．５１～３．３９（ｍ、３Ｈ）、

						3．２４～３．０８（m、４H）、２．６７～２．６３（m、３H）、２．４５～２．３９（m、２H）、２．３２～２．２０（m、３H）、２．１１～１．９７（m、３H）、１．９６～１．８６（m、２H）、１．７９～１．５５（m、３H）、１．５１～１．３７（m、３H）、０．９８（d、J＝６．８Hz、３H）、０．８８～０．８０（m、３H）

10

20

30

40

50

【表７－７０】

422	A	A	D	A	1119.80	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：9.01（s、1H）、8.57～8.45（m、2H）、7.97（d、J＝7.2Hz、1H）、7.79（br d d、J＝2.0、8.4Hz、1H）、7.75～7.68（m、1H）、7.55（br d、J＝7.6Hz、1H）、7.51（s、1H）、7.40（br t、J＝7.6Hz、1H）、7.05（br d、J＝8.0Hz、2H）、6.98（br t、J＝7.56Hz、1H）、6.89（br d、J＝6.0Hz、1H）、6.30（s、1H）、6.24（s、1H）、5.23（br s、2H）、4.98～4.85（m、6H）、4.67～4.59（m、3H）、4.40～4.24（m、4H）、3.77～3.63（m、5H）、3.55～3.44（m、2H）、3.33～3.15（m、4H）、3.12～2.98（m、1H）、2.66（s、3H）、2.45（br d、J＝

						7．2Ｈｚ、2Ｈ)、2．29（ｂｒ　ｓ、3Ｈ)、2．10～1．93（m、5Ｈ)、1．83～1．65（m、2Ｈ)、1．54～1．38（m、3Ｈ)、1．04～0．94（m、3Ｈ)、0．89～0．78（m、3Ｈ）

【表７－７１】

４２３	Ｄ	該当なし	Ｄ	該当なし	１１６５．７２	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ（ｐｐｍ）：８．８９（ｓ、１Ｈ)、７．７５（ｓ、２Ｈ)、７．５８～７．３３（m、５Ｈ)、７．２３（ｓ、１Ｈ)、６．８９（ｓ、２Ｈ)、６．５３（ｓ、１Ｈ)、６．２０～５．７８（m、３Ｈ)、５．１２（ｓ、１Ｈ)、４．６０（ｓ、１Ｈ)、４．５１（ｓ、２Ｈ)、４．３５（ｓ、４Ｈ)、３．７６（ｓ、１Ｈ)、３．６７（ｓ、２Ｈ)、３．３７（ｓ、２Ｈ)、３．１２（ｓ、２Ｈ)、３．０４～２．９１（m、３Ｈ)、２．９０～２．６７（m、４Ｈ)、２．５１～２．０１（m、２１Ｈ)、１．８５（ｓ、２Ｈ)、１．６０（ｓ、５Ｈ)、１．３０（ｓ、１Ｈ)、１．０３（ｓ、２Ｈ)、０．８９（ｓ、４Ｈ)。

【表７－７２】

４２４	D	該当なし	D	該当なし	８６４．６７	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９９～８．９３（ｍ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７～７．１５（ｍ、７Ｈ）、６．８７（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、６．２６（ｓ、１Ｈ）、５．８５（ｓ、２Ｈ）、４．９９～４．８７（ｍ、１Ｈ）、４．４１～４．２３（ｍ、２Ｈ）、４．０１（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．８２～３．６８（ｍ、１Ｈ）、３．５２～３．３５（ｍ、４Ｈ）、３．２８～３．１６（ｍ、５Ｈ）、２．９４～２．８５（ｍ、２Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）、２．３５～２．３２（ｍ、３Ｈ）、２．２２～２．１７（ｍ、３Ｈ）、２．０７～１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９０～１．８０（ｍ、５Ｈ）、１．６４～１．４２（ｍ、５Ｈ）、１．３８（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、０．８１（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）

【表７－７３】

４２５	D	該当なし	D	該当なし	８６４．６７	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７～７．８７（ｍ、１Ｈ）、７．６０～７．０８（ｍ、７Ｈ）、６．８７（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、６．２５（ｓ、１Ｈ）、５．８７（ｓ、２Ｈ）、５．０１～４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．５４～４．４１（ｍ、１Ｈ）、４．３１～４．２０（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．５８～３．４０（ｍ、２Ｈ）、３．２９～３．１９（ｍ、７Ｈ）、３．０９（ｄｄ、Ｊ１＝６．４Ｈｚ、Ｊ２＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．９０（ｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．４５～２．４４（ｍ、３Ｈ）、２．３６～２．３０（ｍ、３Ｈ）、２．１７（ｓ、３Ｈ）、２．０９～２．００（ｍ、１Ｈ）、１．８８（ｓ、４Ｈ）、１．８１～１．７５（ｍ、１Ｈ）、１．５９～１．４３（ｍ、５Ｈ）、１．３５（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．０３～０．８８（ｍ、３Ｈ）

【表７－７４】

４２６	D	該当なし	D	該当なし	１１２１．８８	１HNMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：９．１２～８．９０（m、１H）、８．６７～８．４３（m、１H）、８．２５（d、J＝７．６Hz、１H）、７．９６～７．８２（m、１H）、７．７９～７．７１（m、２H）、７．７０～７．６４（m、１H）、７．５０（s、１H）、７．２６～７．１８（m、１H）、６．９５～６．７９（m、２H）、６．５２（ｄｄ、J＝１．６、６．０Hz、１H）、６．１４（s、２H）、５．９７（s、２H）、５．１７（ｂｒｔ、J＝６．８Hz、１H）、４．９０（ｂｒｔ、J＝７．２Hz、１H）、４．４９（ｂｒｓ、２H）、４．４１（s、１H）、４．２８（ｂｒ　s、１H）、３．６９（d、J＝８．８Hz、１H）、３．５９～３．５２（m、１H）、３．５０～３．３７（m、２H）、３．２５（ｂｒｄ、J＝１１．２Hz、３H）、３．１６（ｂｒｓ、１H）、３．１０（ｂｒ　s、３H）、３．０２

						(br d、J＝11.2Hz、2H)、2.86～2.71(m、2H)、2.69～2.63(m、3H)、2.45～2.36(m、4H)、2.35～2.30(m、3H)、2.27(br dd、J＝6.8、8.8Hz、1H)、2.22～2.00(m、9H)、2.00～1.91(m、2H)、1.85(br s、3H)、1.62(br d、J＝11.6Hz、2H)、1.49(br d、J＝7.2Hz、1H)、1.39(d、J＝7.2Hz、3H)、1.06(br d、J＝9.2Hz、2H)、0.96(d、J＝6.8Hz、2H)、0.87～0.79(m、3H)、0.76(d、J＝6.8Hz、1H)

【表７－７５】

４２７	A	A	C	B	１１２１．８８	１HNMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：９．０１（ｓ、１H）、８．５３（ｄ、Ｊ＝２．４Hｚ、１H）、８．４７（ｄ、Ｊ＝７．２Hｚ、１H）、７．９２（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．０Hｚ、１H）、７．８３～７．７４（ｍ、２H）、７．７４～７．６６（ｍ、１H）、７．５０（ｓ、１H）、７．２８～７．１７（ｍ、１H）、６．９４～６．８０（ｍ、２H）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝１．６、６．０Hｚ、１H）、６．１３（ｓ、２H）、６．０４～５．９２（ｍ、２H）、５．１８（ｂｒｔ、Ｊ＝６．８Hｚ、２H）、４．９４（ｂｒｔ、Ｊ＝７．２Hｚ、１H）、４．４９（ｂｒｓ、２H）、４．３５（ｔ、Ｊ＝８．０Hｚ、１H）、４．２８（ｂｒｓ、１H）、３．７１（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝４．４、１０．４Hｚ、１H）、３．５７（ｄ、Ｊ＝１０．０Hｚ、１H）、３．４６～３．４０（ｍ、１H）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Hｚ、３H）、

						3．15（br s、4H）、3．02（br d、J＝11．6Hz、2H）、2．80（br d、J＝10．4Hz、2H）、2．66（s、3H）、2．43～2．35（m、7H）、2．18（br d、J＝7．2Hz、3H）、2．13（br d、J＝6．4Hz、6H）、2．06～1．92（m、3H）、1．86（br t、J＝10．8Hz、2H）、1．77（dt、J＝4．0、8．4Hz、1H）、1．65（br d、J＝11．6Hz、2H）、1．49（br d、J＝7．2Hz、1H）、1．42（d、J＝7．2Hz、3H）、1．17～1．01（m、2H）、1．00～0．91（m、3H）、0．79（d、J＝6．8Hz、3H）

【表７－７６】

４２８	Ａ１	Ａ	Ｄ	Ａ	９８４．７１	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．４０（ｓ、２Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１９（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４～７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．６１～７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．４８～７．４１（ｍ、２Ｈ）、７．４０～７．３４（ｍ、２Ｈ）、７．３１～７．２３（ｍ、２Ｈ）、７．１４（ｓ、１Ｈ）、７．０１（ｓ、２Ｈ）、６．９８～６．９０（ｍ、２Ｈ）、６．０９（ｓ、１Ｈ）、５．２７（ｓ、１Ｈ）、４．９６～４．８７（ｍ、１Ｈ）、４．４０～４．３２（ｍ、２Ｈ）、４．２８（ｓ、１Ｈ）、４．２２（ｍ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．７０（ｄｄ、Ｊ＝１０．０、４．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６４（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．４４（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．７６（ｄ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．６９～２．６３（ｍ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３

						H)、2．40～2．31（m、5H)、2．25（dd、J＝16．0、6．4Hz、1H)、2．13（m、J＝10．0Hz、2H)、2．03（m、J＝8．8Hz、1H)、1．79（d、J＝8．0Hz、3H)、1．49～1．34（m、5H)、0．96（d、J＝6．4Hz、3H)、0．85～0．77（m、3H)

【表７－７７】

４２９	D	該当なし	D	該当なし	１０７０．６４ （１０７０．６５）	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６、ｐｐｍ）：δ１４．２０（ｓ、１Ｈ）、９．１０～８．９３（ｍ、１Ｈ）、８．８８～８．６５（ｍ、２Ｈ）、８．４２～８．３０（ｍ、１Ｈ）、７．９５～７．８９（ｍ、１Ｈ）、７．８０～７．７１（ｍ、１Ｈ）、７．５５～７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．２６～７．１５（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．７８（ｍ、２Ｈ）、６．５８～６．４５（ｍ、１Ｈ）、６．２０～６．０１（ｍ、２Ｈ）、６．００～５．８５（ｍ、２Ｈ）、５．２３～５．０５（ｍ、１Ｈ）、５．００～４．８１（ｍ、１Ｈ）、４．５５～４．４６（ｍ、２Ｈ）、４．４５～４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．３２～４．００（ｍ、２Ｈ）、４．１９～４．１１（ｍ、２Ｈ）、３．８０～３．７１（ｍ、１Ｈ）、３．６０～３．４２（ｍ、２Ｈ）、３．２８～３．２０（ｍ、３Ｈ）、３．０８～３．００（ｍ、２Ｈ）、２．８７～２．８０（ｍ、３Ｈ）、２．７８～２．６５（ｍ、２Ｈ）、２．６０～２．５７（ｍ、

						1H)、2．32～2．23（m、4H)、2．20～2．14（m、2H)、2．12～2．01（m、2H)、2．00～1．91（m、2H)、1．80～1．70（m、2H)、1．55～1．46（m、1H)、1．44～1．38（m、4H)、1．28～1．13（m、2H)、1．05～1．02（m、2H)、1．00～0．90（m、3H)、0．88～0．62（m、3H)。

【表７－７８】

４３０	B	A	D	該当なし	１０７０．６４ （１０７０．６５）	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６、ｐｐｍ）：δ１４．２０（ｓ、１Ｈ）、９．１２～９．００（ｍ、１Ｈ）、８．９０～８．６９（ｍ、２Ｈ）、８．５５～８．４２（ｍ、１Ｈ）、８．００～７．８９（ｍ、１Ｈ）、７．８０～７．７２（ｍ、１Ｈ）、７．５６～７．４５（ｍ、１Ｈ）、７．２８～７．１６（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．７９（ｍ、２Ｈ）、６．５８～６．４７（ｍ、１Ｈ）、６．２０～６．０２（ｍ、２Ｈ）、６．００～５．８７（ｍ、２Ｈ）、５．２６～５．１５（ｍ、１Ｈ）、５．１３～５．００（ｍ、１Ｈ）、４．９８～４．８７（ｍ、１Ｈ）、４．５７～４．４３（ｍ、２Ｈ）、４．３２～４．２８（ｍ、２Ｈ）、４．２３～４．１２（ｍ、２Ｈ）、３．７３～３．６１（ｍ、２Ｈ）、３．６０～３．５０（ｍ、１Ｈ）、３．４９～３．４０（ｍ、１Ｈ）、３．０５～３．００（ｍ、２Ｈ）、２．８６～２．８０（ｍ、３Ｈ）、２．７８～２．７０（ｍ、２Ｈ）、２．６９２．５８（ｍ、２

						H)、2．32～2．25（m、4H)、2．21～2．10（m、3H)、2．08～2．00（m、1H)、1．99～1．95（m、2H)、1．83～1．50（m、4H)、1．49～1．40（m、4H)、1．26～1．21（m、1H)、1．20～1．10（m、3H)、1．00～0．92（m、3H)、0．85～0．77（m、3H)。

10

20

30

40

50

【表７－７９】

431	A	A	C	A	957.57	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：8.97（s、1H）、8.41（br d、J＝7.6Hz、1H）、7.90（br d、J＝7.6Hz、1H）、7.78（d、J＝6.0Hz、1H）、7.55～7.28（m、5H）、7.21（br t、J＝7.6Hz、1H）、6.90～6.77（m、2H）、6.51（br d、J＝4.4Hz、1H）、6.22（s、1H）、6.16～6.06（m、1H）、5.96（br s、2H）、5.09（br d、J＝3.2Hz、1H）、4.96～4.82（m、1H）、4.56～4.43（m、2H）、4.36（br t、J＝7.6Hz、1H）、4.27（br s、1H）、4.16（br t、J＝6.0Hz、2H）、3.96（br d、J＝9.6Hz、1H）、3.83～3.50（m、3H）、3.27～3.18（m、4H）、3.11～2.93（m、4H）、2.47

						～2．４１（m、４H）、２．２４～２．１２（m、５H）、２．０４～１．９０（m、３H）、１．８５～１．７４（m、１H）、１．７３～１．６３（m、２H）、１．６２～１．４９（m、２H）、１．４６～１．３２（m、３H）、０．９８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３H）

10

20

30

40

50

【表７－８０】

４３２	C	A	D	A	９５７．５７	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７～７．８６（ｍ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４～７．２８（ｍ、５Ｈ）、７．２４～７．１４（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．７６（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．３６～６．２２（ｍ、１Ｈ）、６．１５（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．９７（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、５．０４～４．７８（ｍ、１Ｈ）、４．５５～４．３８（ｍ、３Ｈ）、４．３２～４．１５（ｍ、３Ｈ）、４．０９（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．５２～３．３７（ｍ、４Ｈ）、３．２９～３．１６（ｍ、４Ｈ）、３．０５～２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．４４（ｓ、５Ｈ）、２．２３～２．１３（ｍ、５Ｈ）、２．１０～１．８８（ｍ、４Ｈ）、１．８２～１．５６（ｍ、５Ｈ）、１．４６～１．２５（ｍ、３Ｈ）、０．８４～０．６８（ｍ、３Ｈ）

【表７－８１】

４３３	B	A	D	A	１０３８．６４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．００～８．９６（ｍ、１Ｈ）、８．４０（ｓ、１Ｈ）、８．１９（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９４～７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．４４～７．３８（ｍ、２Ｈ）、７．３３～７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１４（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、２Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．２６～５．１７（ｍ、１Ｈ）、５．０７～４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．５４～４．４６（ｍ、２Ｈ）、４．４４～４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．３２～４．２３（ｍ、１Ｈ）、４．１７～４．０６（ｍ、１Ｈ）、３．７１～３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．６０～３．５３（ｍ、３Ｈ）、３．２６（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．１９～３．１１（ｍ、３Ｈ）、３．０４～２．９８

						(m、2H)、2．80～2．67（m、2H)、2．44（s、3H)、2．30～2．11（m、7H)、2．08～1．91（m、4H)、1．85～1．63（m、4H)、1．46（d、J＝7．2Hz、1H)、1．35（d、J＝7．2Hz、2H)、1．23～1．09（m、2H)、0．96（d、J＝6．8Hz、2H)、0．82（brd、J＝6．8Hz、3H)、0．75（d、J＝6．8Hz、1H)

【表７－８２】

４３４	A	A	B	A	１０３８．６４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．３８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．３２（ｓ、１Ｈ）、７．９５～７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．４３（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．３９～７．３４（ｍ、２Ｈ）、７．２５～７．１９（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．５６～６．４８（ｍ、１Ｈ）、６．１７～６．０９（ｍ、２Ｈ）、６．０１～５．９２（ｍ、２Ｈ）、５．２７～５．１７（ｍ、１Ｈ）、４．９１（クインテット、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３６（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．１６～４．０８（ｍ、１Ｈ）、３．７１（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝４．４、１０．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１２．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．１７（ｂｒ

						d、J＝5．6Hz、2H)、3．01（br d、J＝11．6Hz、2H)、2．74（br t、J＝11．6Hz、2H)、2．45（s、2H)、2．35～2．30（m、3H)、2．27～2．15（m、6H)、2．05～1．90（m、4H)、1．83～1．61（m、5H)、1．46～1．36（m、3H)、1．27～1．11（m、3H)、0．99～0．92（m、3H)、0．83～0．76（m、3H)

【表７－８３】

４３５	Ａ	Ａ	Ｄ	該当なし	１０８２．６７	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．００～８．９３（ｍ、１Ｈ）、８．３３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．２９（ｍ、５Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６～６．１０（ｍ、１Ｈ）、６．０６（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２１～５．１０（ｍ、１Ｈ）、５．０６～４．８０（ｍ、２Ｈ）、４．５２（ｓ、２Ｈ）、４．４６～４．３９（ｍ、１Ｈ）、４．２７（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．７５（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．５９～３．５２（ｍ、１Ｈ）、３．５０～３．４３（ｍ、１Ｈ）、３．２６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．５５～２．５３（ｍ、４Ｈ）、２．４７～

						2．４１（m、４H）、２．３２～２．０７（m、８H）、２．０５～１．７３（m、８H）、１．６７～１．２２（m、８H）、０．９７（d、J＝６．８Hz、３H）、０．８３（ｂｒ　d、J＝６．８Hz、３H）

【表７－８４】

４３６	A	A	C	A	１０８２．６７	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９９（ｓ、１Ｈ）、８．４０（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４７～７．３５（ｍ、４Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６～６．１０（ｍ、１Ｈ）、６．０５（ｓ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．１８（クインテット、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０～４．８７（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３８（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２～４．１９（ｍ、４Ｈ）、３．７４～３．６８（ｍ、１Ｈ）、３．６５～３．５６（ｍ、１Ｈ）、３．４９～３．４１（ｍ、１Ｈ）、３．２８～３．２０（ｍ、２Ｈ）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、

						2．４５～１．９０（m、１８H）、１．８６～１．７５（m、３H）、１．６９～１．３３（m、８H）、１．０１～０．９２（m、３H）、０．９０～０．７２（m、３H）

【表７－８５】

４３７	A	A	C	A	１１０３．７７	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．４４（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５～７．８７（ｍ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４０（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、４Ｈ）、７．３０～７．１９（ｍ、２Ｈ）、６．９３～６．８１（ｍ、３Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１４（ｓ、２Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、５．２３～５．１３（ｍ、１Ｈ）、４．９６（ｂｒｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒｓ、２Ｈ）、４．３７（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９（ｂｒｓ、１Ｈ）、３．７９～３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．５８（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．４９～３．３９（ｍ、１Ｈ）、３．３２（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．２５（ｂｒｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．１５（ｂｒｓ、３Ｈ）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．８０（ｂ

						r d、J＝10.0Hz、1H)、2.53(br s、1H)、2.45～2.35(m、8H)、2.28(s、3H)、2.24～2.06(m、9H)、2.05～1.93(m、3H)、1.90～1.75(m、3H)、1.70～1.60(m、2H)、1.53～1.33(m、4H)、1.15～1.01(m、2H)、0.95(br d、J＝6.4Hz、3H)、0.79(d、J＝6.8Hz、3H)

【表７－８６】

４３８	D	該当なし	D	該当なし	１０４７．６６	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６、ｐｐｍ）：δ１４．１３（ｓ、１Ｈ）、８．３１～８．２２（ｍ、１Ｈ）、７．９１～７．７４（ｍ、２Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．３２～７．２０（ｍ、５Ｈ）、６．９０～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５２～６．４３（ｍ、１Ｈ）、６．１８～６．０５（ｍ、２Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．２３～５．１８（ｍ、１Ｈ）、４．９８～４．７５（ｍ、１Ｈ）、４．４９～４．４１（ｍ、３Ｈ）、４．３２～４．１５（ｍ、４Ｈ）、３．７５～３．６６（ｍ、１Ｈ）、６．６１～３．５０（ｍ、２Ｈ）、３．４９～３．２２（ｍ、３Ｈ）、３．１０～２．８５（ｍ，３Ｈ）、２．８０～２．６０（ｍ、４Ｈ）、２．２８～２．１２（ｍ、９Ｈ）、２．０５～１．８２（ｍ、５Ｈ）、１．８０～１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．４６～１．３２（ｍ、６Ｈ）、１．３０～０．９５（ｍ、３Ｈ）、０．９５～０．７１（ｍ、４Ｈ）。
４３９	D	該当な	D	該当な	１０４７．６６	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨ

		レ		レ		z、DMSO－d6、ppm）：δ14．13（s、1H）、8．36～8．30（m、1H）、7．95～8．85（m、1H）、7．80～7．72（m、1H）、7．49（s、1H）、7．28～7．16（m、4H）、6．90～6．80（m、2H）、6．55～6．52（m、1H）、6．18～6．06（m、2H）、5．98～5．90（m、2H）、5．25～5．07（m、2H）、4．90～4．81（m、2H）、4．70～4．51（m、2H）、4．39～4．18（m、4H）、3．73～3．60（m、2H）、3．51～3．401（m、2H）、3．10～2．89（m、4H）、2．74～2．55（m、5H）、2．28～2．15（m、9H）、2．04～1．94（m、5H）、1．88～1．72（m、3H）、1．46～1．30（m、4H）、1．25～1．06（m、2H）、0．95（s、3H）、0．81（s、3H）。

【表７－８７】

４４０	D	該当なし	D	該当なし	１０７０．６４	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．２５（ｓ、１Ｈ）、９．２０～９．０１（ｍ、１Ｈ）、９．０～８．８５（ｍ、２Ｈ）、８．７９～８．６０（ｍ、１Ｈ）、７．９０（ｍ、１Ｈ）、７．７５（ｍ、１Ｈ）、７．４５（ｓ、１Ｈ）、７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．００～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５０（ｍ、１Ｈ）、６．２０～５．８５（ｍ、４Ｈ）、５．２０～５．００（ｍ、２Ｈ）、４．９９～４．８０（ｍ、１Ｈ）、４．６０～４．３５（ｍ、３Ｈ）、４．３４～４．１０（ｍ、４Ｈ）、３．８０～３．４０（ｍ、３Ｈ）、３．３０～３．２０（ｍ、４Ｈ）、３．１０～２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．７２～２．５８（ｍ、５Ｈ）、２．４２～２．３３（ｍ、５Ｈ）、２．２３～２．１３（ｍ、３Ｈ）、２．１２～２．００（ｍ、２Ｈ）、２．００～１．９０（ｍ、３Ｈ）、１．８０～１．６２（ｍ、２Ｈ）、１．５０～１．３０（ｍ、５Ｈ）、１．２８～１．２０（ｍ、１Ｈ）、１．１０～０．９０（ｄ、３Ｈ）、０．８５～０．７０（ｄ、３Ｈ）。

【表７－８８】

４４１	B	A	D	該当なし	１０７０．６４	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．２５（ｓ、１Ｈ）、９．１５～９．００（ｍ、１Ｈ）、８．９５（ｍ、１Ｈ）、８．８５（ｍ、１Ｈ）、８．７０～８．５０（ｍ、１Ｈ）、７．９０（ｍ、１Ｈ）、７．７５（ｍ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．００～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５０（ｍ、１Ｈ）、６．２０～６．１０（ｍ、２Ｈ）、６．００～５．８５（ｍ、２Ｈ）、５．２０～５．１５（ｍ、２Ｈ）、５．１０～４．９０（ｍ、１Ｈ）、４．５０～４．３５（ｍ、４Ｈ）、４．３４～４．１０（ｍ、３Ｈ）、３．８０～３．６０（ｍ、２Ｈ）、３．５０～３．４０（ｍ、１Ｈ）、３．３０～３．２０（ｍ、３Ｈ）、３．１０～２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．７２～２．５８（ｍ、５Ｈ）、２．３０～２．１５（ｍ、９Ｈ）、２．１２～１．９０（ｍ、４Ｈ）、１．９０～１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．５０～１．３２（ｍ、５Ｈ）、１．３０～１．２０（ｍ、２Ｈ）、１．００～０．８５（ｍ、３Ｈ）、０．８５～０．７０（ｍ、３Ｈ）。

【表７－８９】

４４２	D	該当なし	D	該当なし	１０７０．６３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ（ｐｐｍ）：９．０６～８．９９（ｍ、１Ｈ）、８．０６～７．９９（ｍ、１Ｈ）、７．８１～７．６５（ｍ、３Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．２８～７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．９０　ｓ、２Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、６．１５（ｓ、１Ｈ）、６．０３（ｓ、１Ｈ）、５．２４（ｓ、１Ｈ）、５．１４（ｓ、１Ｈ）、４．６６～４．５１（ｍ、３Ｈ）、４．４７～４．２９（ｍ、４Ｈ）、３．６８（ｓ、４Ｈ）、３．３７（ｓ、３Ｈ）、３．１３（ｓ、２Ｈ）、２．９８～２．７９（ｍ、４Ｈ）、２．７２（ｓ、３Ｈ）、２．４１（ｓ、７Ｈ）、２．３２～１．９９（ｍ、７Ｈ）、１．８８（ｓ、２Ｈ）、１．６５（ｓ、５Ｈ）、１．３１（ｓ、２Ｈ）、１．０５（ｓ、２Ｈ）、０．９７～０．７９（ｍ、５Ｈ）。

【表７－９０】

４４３	D	該当なし	D	該当なし	１０７０．６４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ（ｐｐｍ）：９．０２（ｓ、１Ｈ）、８．１２～７．９５（ｍ、２Ｈ）、７．８１～７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．９５～６．８６（ｍ、２Ｈ）、６．５５（ｓ、１Ｈ）、６．１４（ｓ、１Ｈ）、６．０４（ｓ、１Ｈ）、５．２４（ｓ、１Ｈ）、５．１４（ｓ、１Ｈ）、４．５６（ｓ、４Ｈ）、４．３７（ｓ、３Ｈ）、３．８７（ｓ、１Ｈ）、３．７１～３．５３（ｍ、２Ｈ）、３．４７～３．３５（ｍ、４Ｈ）、３．１３（ｓ、２Ｈ）、２．８３（ｓ、４Ｈ）、２．７２（ｓ、３Ｈ）、２．４１（ｓ、７Ｈ）、２．２６（ｓ、７Ｈ）、１．９０（ｓ、２Ｈ）、１．６３（ｓ、５Ｈ）、１．３１（ｓ、１Ｈ）、１．０５（ｓ、１Ｈ）、０．９５～０．８４（ｍ、６Ｈ）。

【表７－９１】

444	A	A	B	A	1017.67	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ（ppm）：14.29（s、1H）、9.01～8.96（m、1H）、8.33（dd、J＝51.5、7.6Hz、1H）、7.98～7.88（m、1H）、7.55～7.18（m、6H）、6.91～6.83（m、2H）、6.21（s、2H）、6.06（s、1H）、5.09（m、1H）、5.03～4.84（m、1H）、4.46～4.34（m、1H）、4.27（brs、1H）、4.22～4.09（m、2H）、3.78～3.39（m、5H）、3.14（m、2H）、2.99（m、2H）、2.73（m、2H）、2.46（m、2H）、2.37～2.18（m、7H）、2.17～1.90（m、8H）、1.85～1.71（m、4H）、1.60（m、7H）、1.49～1.28（m、7H）、1.27～1.03（m、4H）、0.96（m、3H）、0.89～0.72（m、4H）。

445	A	A	B	A	1017.67	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ（ppm）：14.30（s、1H）、8.98（s、1H）、8.40～8.25（m、1H）、7.93（d、J＝7.7Hz、1H）、7.58～7.18（m、7H）、6.88（d、J＝7.8Hz、2H）、6.21（s、2H）、6.06（s、1H）、5.16～4.85（m、3H）、4.44～4.09（m、5H）、3.83～3.39（m、6H）、3.13（m、2H）、2.98（m、2H）、2.72（m、3H）、2.46（m、2H）、2.22（m、2H）、2.07～1.84（m、5H）、1.77（m、4H）、1.62（m、5H）、1.48～1.32（m、5H）、1.24（m、6H）、0.96（m、3H）、0.88～0.73（m、3H）。

【表７－９２】

４４６	D	該当なし	D	該当なし	１０８３．６８	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ４）δ：８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．３６（ｓ、３Ｈ）、７．９１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．４４（ｓ、１Ｈ）、７．４２～７．３１（ｍ、４Ｈ）、７．１８（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９７～６．８１（ｍ、３Ｈ）、６．５４～６．４９（ｍ、１Ｈ）、６．０２～５．８７（ｍ、１Ｈ）、５．２７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．９６（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．７３～４．２７（ｍ、８Ｈ）、３．７７（ｄｄ、Ｊ＝４．０、１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．７２～３．５３（ｍ、２Ｈ）、３．５２～３．３８（ｍ、２Ｈ）、３．３５～３．２６（ｍ、１Ｈ）、３．２１～２．８２（ｍ、９Ｈ）、２．６２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．４１（ｓ、３Ｈ）、２．２７（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、２．１９～２．０２（ｍ、３Ｈ）、２．０３～１．８６（ｍ、１Ｈ）、１．８２～

						１．５７（ｍ、４Ｈ）、１．５３～１．４０（ｍ、３Ｈ）、０．９９（ｂｒｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．８７～０．７８（ｍ、３Ｈ）。

【表７－９３】

４４７	D	該当なし	D	該当なし	１１０３．７８	１HNMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：８．２５（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３６（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、３Ｈ）、７．２８～７．１９（ｍ、２Ｈ）、６．９６～６．８０（ｍ、３Ｈ）、６．５９～６．４６（ｍ、１Ｈ）、６．１５（ｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２３～５．０１（ｍ、２Ｈ）、５．０１～４．８７（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．４２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．７０（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．５６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、３Ｈ）、３．１９～３．０８（ｍ、４Ｈ）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．４２～

						2．３１（m、７H）、２．３０～２．２４（m、４H）、２．２３～２．０２（m、１０H）、１．９９～１．９３（m、２H）、１．９０～１．７５（m、３H）、１．６４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、２H）、１．４７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２H）、１．３６（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２H）、１．０７（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝２．４、９．２Ｈｚ、２H）、０．９６（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、２H）、０．８２（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、４H）

【表７－９４】

４４８	A	A	D	A	１０９７．６９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１４．１２（ｓ、１Ｈ）、９．０１～８．９９（ｍ、１Ｈ）、８．５２～８．４６（ｍ、２Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９～７．７５（ｍ、１Ｈ）、７．７２～７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．４９（ｍ、１Ｈ）、７．２２（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１３（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０４（ｓ、１Ｈ）、５．９５（ｍ、２Ｈ）、５．２０～５．０９（ｍ、２Ｈ）、４．９６～４．８８（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｓ、２Ｈ）、４．４２～４．２５（ｍ、３Ｈ）、４．１１～４．０４（ｍ、２Ｈ）、３．７５～３．６２（ｍ、１Ｈ）、３．４９～３．３８（ｍ、２Ｈ）、３．２６～３．２３（ｍ、３Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８９～２．８０（ｍ、２Ｈ）、２．６６～３．６５（ｍ、３Ｈ）、２．２７～２．０

						9（m、7H）、2．05～1．95（m、3H）、1．79～1．72（m、3H）、1．49～1．37（m、2H）、1．08～0．90（m、11H）、0．83～0．74（m、3H）。

【表７－９５】

４４９	A	A	B	A	１０６８．６９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０６～８．７９（ｍ、１Ｈ）、８．４５（ｓ、１Ｈ）、８．４３（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、８．１８（ｓ、１Ｈ）、８．０２（ｄｄ、Ｊ＝１．６、８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３３（ｍ、２Ｈ）、７．２７（ｓ、１Ｈ）、６．９９～６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．４９（ｓ、２Ｈ）、６．１０～５．８８（ｍ、１Ｈ）、４．９８～４．８３（ｍ、１Ｈ）、４．３９～４．２４（ｍ、３Ｈ）、４．２２～４．１３（ｍ、３Ｈ）、３．６８～３．６２（ｍ、４Ｈ）、３．１２（ｔｄ、Ｊ＝９．２、１７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．９３～２．８１（ｍ、２Ｈ）、２．７５（ｂｒｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．４０～２．３５（ｍ、１Ｈ）、２．２９～２．１０（ｍ、５Ｈ）、２．０７～１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．８９（ｂｒ

						s、1H)、1．84～1．57（m、12H)、1．52～1．43（m、4H)、1．38（d、J＝7．2Hz、3H)、1．30～1．08（m、3H)、1．02～0．91（m、5H)、0．85～0．73（m、3H)

【表７－９６】

４５０	C	A	D	該当なし	１０６８．６９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０３～８．９３（ｍ、１Ｈ）、８．４５（ｓ、１Ｈ）、８．３２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．２６～８．１６（ｍ、３Ｈ）、８．０１（ｄｄ、Ｊ＝１．６、８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８～７．２３（ｍ、５Ｈ）、６．９７～６．８６（ｍ、２Ｈ）、６．４８（ｓ、２Ｈ）、６．１８～６．０３（ｍ、１Ｈ）、４．８８（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５６～４．３９（ｍ、１Ｈ）、４．３５～４．０９（ｍ、６Ｈ）、３．７４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．２０～３．０３（ｍ、２Ｈ）、２．８９～２．７０（ｍ、４Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）、２．４０～２．３５（ｍ、１Ｈ）、２．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、３Ｈ）、２．１９～２．１１（ｍ、２Ｈ）、２．０８～２．００（ｍ、１Ｈ）、１．８８（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．８２～１．５５（ｍ、１２Ｈ）、１．５１～１．

						4 3 (m、4H)、1．3 4 (d、J＝7．2Hz、3H)、1．2 5～1．0 5 (m、3H)、0．9 6 (b r d、J＝6．8H z、5H)、0．8 2 (d、J＝6．8Hz、3 H)

【表７－９７】

４５１	Ａ	Ａ	Ｂ	Ａ	１０６８．６９	１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．５２～８．３８（ｍ、２Ｈ）、８．２９～８．１３（ｍ、３Ｈ）、８．０１（ｂｒ ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．３２（ｍ、４Ｈ）、７．２６（ｂｒ ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６～６．８４（ｍ、２Ｈ）、６．４８（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、６．０７（ｓ、１Ｈ）、４．９６～４．８７（ｍ、１Ｈ）、４．６７（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、４．３６～４．２６（ｍ、３Ｈ）、４．１７（ｂｒ ｓ、３Ｈ）、３．６８（ｂｒ ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．１２（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、２．９１～２．８１（ｍ、３Ｈ）、２．７９～２．７０（ｍ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．３８～２．３４（ｍ、１Ｈ）、２．２８～２．１４（ｍ、４Ｈ）、２．０６～１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．９３～１．８６（ｍ、１Ｈ）、１．８１～１．５１（ｍ、１２Ｈ）、１．４９～１．３１
						（ｍ、６Ｈ）、１．２５～１．０６（ｍ、３Ｈ）、１．０４～０．８８（ｍ、５Ｈ）、０．８４～０．７３（ｍ、３Ｈ）

【表７－９８】

４５２	C	A	D	該当なし	１０６８．６９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０５～８．９０（ｍ、１Ｈ）、８．４５（ｓ、１Ｈ）、８．３１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２６～８．１５（ｍ、３Ｈ）、８．０１（ｄｄ、Ｊ＝１．６、８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．２６（ｍ、５Ｈ）、６．９９～６．８３（ｍ、２Ｈ）、６．４８（ｓ、２Ｈ）、６．１７～６．０１（ｍ、１Ｈ）、５．０５～４．８３（ｍ、１Ｈ）、４．４１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１～４．１０（ｍ、６Ｈ）、３．７４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．１５～３．０５（ｍ、２Ｈ）、２．８５～２．７１（ｍ、４Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）、２．３９～２．３５（ｍ、１Ｈ）、２．３０～２．２０（ｍ、３Ｈ）、２．１９～２．１０（ｍ、２Ｈ）、２．０９～１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．９７～１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．８１～１．５５（ｍ、１２Ｈ）、１．５１～１．４３（ｍ、４Ｈ）、１．３

						4（d、J＝7．2Hz、2H)、1．25～1．05（m、3H)、0．96（br d、J＝6．8Hz、5H)、0．83～0．73（m、3H)

【表７－９９】

453	A	A	B	A	1068.69	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：9.03～8.77（m、1H）、8.45（s、1H）、8.44～8.39（m、1H）、8.21（s、1H）、8.18（s、2H）、8.01（dd、J＝1.2、8.4Hz、1H）、7.49～7.41（m、2H）、7.39～7.33（m、2H）、7.31～7.23（m、1H）、7.01～6.87（m、2H）、6.49（s、2H）、6.11～5.86（m、1H）、4.90（br t、J＝7.2Hz、1H）、4.46～4.24（m、3H）、4.17（br t、J＝6.0Hz、3H）、3.69～3.61（m、4H）、3.19～3.08（m、2H）、2.89（br d、J＝10.4Hz、2H）、2.79（br d、J＝10.4Hz、1H）、2.45（s、3H）、2.42（br s、1H）、2.33～2.05（m、5H）、2.05～1.92（m、2H）、1.91～

						１．５６（m、１２H）、１．５０～１．４０（m、４H）、１．３７（d、J＝７．２Hz、３H）、１．２８～１．０７（m、３H）、１．０５～０．９０（m、５H）、０．８４～０．７６（m、３H）

【表７－１００】

４５４	D	該当なし	D	該当なし	１０６８．６９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０３～８．８９（ｍ、１Ｈ）、８．４５（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４～８．１４（ｍ、３Ｈ）、８．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０～７．２１（ｍ、５Ｈ）、６．９８～６．８６（ｍ、２Ｈ）、６．４７（ｓ、２Ｈ）、６．１６～６．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８９（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５３～４．４１（ｍ、１Ｈ）、４．３６～４．１２（ｍ、６Ｈ）、３．７５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．６７～３．４７（ｍ、４Ｈ）、３．３４～３．０５（ｍ、２Ｈ）、２．９４～２．７４（ｍ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．２６～２．１３（ｍ、３Ｈ）、２．１０～１．９６（ｍ、２Ｈ）、１．９１～１．５５（ｍ、１２Ｈ）、１．５３～１．４４（ｍ、４Ｈ）、１．４２～１．３１（ｍ、３Ｈ）、１．２９～１．０９（ｍ、３Ｈ）、
						０．９６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、５Ｈ）、０．８４～０．７４（ｍ、３Ｈ）

【表７－１０１】

４５５	A	A	B	A	１０６８．６９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０２～８．７７（ｍ、１Ｈ）、８．４９～８．３８（ｍ、２Ｈ）、８．２４～８．１５（ｍ、３Ｈ）、８．０７～７．９６（ｍ、１Ｈ）、７．４７～７．３４（ｍ、４Ｈ）、７．３２～７．２４（ｍ、１Ｈ）、７．００～６．８７（ｍ、２Ｈ）、６．４７（ｓ、２Ｈ）、６．１０～５．８６（ｍ、１Ｈ）、４．９１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２～４．２５（ｍ、３Ｈ）、４．２３～４．１４（ｍ、３Ｈ）、３．７４～３．６９（ｍ、１Ｈ）、３．６４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．５６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．４２（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．３０～３．２２（ｍ、２Ｈ）、３．１４（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝８．８、１７．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．９４～２．７５（ｍ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．２８～２．１０（ｍ、４Ｈ）、２．０９～１．９４（ｍ、２Ｈ）、１．９２～１．５７（ｍ、１２

						H)、1．49～1．35（m、6H)、1．30～1．09（m、3H)、1．03～0．87（m、5H)、0．85～0．76（m、3H）

【表７－１０２】

４５６	D	該当なし	D	該当なし	１０６８．６９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０１～８．８９（ｍ、１Ｈ）、８．４５（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４～８．１５（ｍ、３Ｈ）、８．０１（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２～７．２３（ｍ、５Ｈ）、６．９６～６．８６（ｍ、２Ｈ）、６．４７（ｓ、２Ｈ）、６．１５～６．０４（ｍ、１Ｈ）、４．８８（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４～４．３９（ｍ、１Ｈ）、４．３５～４．０８（ｍ、６Ｈ）、３．７４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．６３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．５１～３．４８（ｍ、１Ｈ）、３．４０～３．３０（ｍ、１Ｈ）、３．２９～３．０５（ｍ、２Ｈ）、２．９３～２．７４（ｍ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．２７～２．１１（ｍ、４Ｈ）、２．０６～１．９３（ｍ、２Ｈ）、１．８７～１．５５（ｍ、１２Ｈ）、１．５１～１．４０

						(m、4H)、1．35(d、J＝7．2Hz、2H)、1．27～1．09(m、3H)、0．96(br d、J＝6．8Hz、5H)、0．83～0．74(m、3H)

【表７－１０３】

４５７	A	A	D	該当なし	１１２０．７３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ６）δ：８．９９（ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．３５（ｍ、５Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝１．６、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１４（ｓ、２Ｈ）、６．０４～５．９２（ｍ、２Ｈ）、５．２１～５．１５（ｍ、１Ｈ）、５．１４～４．８６（ｍ、２Ｈ）、４．４９（ｂｒｓ、２Ｈ）、４．３７（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９（ｂｒｓ、１Ｈ）、３．８０～３．６４（ｍ、１Ｈ）、３．５８（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．４８～３．３７（ｍ、５Ｈ）、３．２８～３．２４（ｍ、２Ｈ）、３．１５（ｂｒｓ、４Ｈ）、３．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．４０

						(ｂｒ　ｓ、４Ｈ)、２．２６～２．１１（ｍ、９Ｈ）、２．０６～１．６３（ｍ、８Ｈ）、１．５３（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、１．３８（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．２６～１．０８（ｍ、２Ｈ）、１．０１～０．９１（ｍ、３Ｈ）、０．９０～０．７１（ｍ、３Ｈ）

【表７－１０４】

４５８	A	A	A	A	１１２０．７４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ６）δ：８．９９（ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．３５（ｍ、５Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝１．６、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１４（ｓ、２Ｈ）、６．０４～５．９２（ｍ、２Ｈ）、５．２１～５．１５（ｍ、１Ｈ）、５．１４～４．８６（ｍ、２Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３７（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．８０～３．６４（ｍ、１Ｈ）、３．５８（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．４８～３．３７（ｍ、５Ｈ）、３．２８～３．２４（ｍ、２Ｈ）、３．１５（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、３．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．４０

						(ｂｒ　ｓ、４Ｈ)、２．２６～２．１１(ｍ、９Ｈ)、２．０６～１．６３(ｍ、８Ｈ)、１．５３(ｂｒ　ｓ、１Ｈ)、１．３８(ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ)、１．２６～１．０８(ｍ、２Ｈ)、１．０１～０．９１(ｍ、３Ｈ)、０．９０～０．７１(ｍ、３Ｈ)。

【表７－１０５】

４５９	A	A	D	A	１１４８．６３	1H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１３．８６（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、１１．３５～１１．０６（ｍ、１Ｈ）、９．２８～９．０６（ｍ、１Ｈ）、８．６０（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７～７．２８（ｍ、７Ｈ）、７．２３～７．１２（ｍ、１Ｈ）、７．０１～６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．４１～６．２７（ｍ、１Ｈ）、６．２０～５．９９（ｍ、１Ｈ）、５．２５（ｓ、２Ｈ）、４．９４～４．８９（ｍ、４Ｈ）、４．８１（ｓ、２Ｈ）、４．６０（ｓ、２Ｈ）、４．４４～４．２６（ｍ、２Ｈ）、３．８７～３．５８（ｍ、５Ｈ）、３．５２～３．４８（ｍ、４Ｈ）、３．４２～３．３１（ｍ、１Ｈ）、３．２７～２．９９（ｍ、４Ｈ）、２．５２（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．４６（ｓ、５Ｈ）、２．３７～２．３１（ｍ、１Ｈ）、２．２４（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、２．１１～１．６３（ｍ、７Ｈ）、１．５０～
						１．３３（ｍ、３Ｈ）、１．０２～０．９２（ｍ、３Ｈ）、０．８９～０．７５（ｍ、３Ｈ）

【表７－１０６】

460	A	A	C	A		1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：8.68（s、1H）、7.91（d、J＝6.0Hz、1H）、7.55（dd、J＝1.6、8.2Hz、1H）、7.44～7.40（m、2H）、7.39～7.29（m、4H）、7.04（dd、J＝0.8、8.4Hz、1H）、6.92～6.84（m、1H）、6.34（dd、J＝2.0、6.0Hz、1H）、6.02（d、J＝2.0Hz、1H）、5.94（s、1H）、5.45～5.24（m、2H）、5.08（t、J＝7.2Hz、1H）、4.78（s、2H）、4.66（dd、J＝6.0、8.2Hz、1H）、4.41～4.32（m、4H）、4.25～4.20（m、2H）、3.94～3.87（m、1H）、3.84～3.75（m、1H）、3.70（br d、J＝5.2Hz、2H）、3.74～3.58（m、87H）、3.57～3.53（m、2H）、3.52～3.45（m、2H）、3.39

						（ｓ、４Ｈ）、３．２８～３．２２（ｍ、２Ｈ）、３．１９～３．１３（ｍ、２Ｈ）、２．８８～２．７３（ｍ、４Ｈ）、２．７０～２．６１（ｍ、２Ｈ）、２．５４（ｓ、４Ｈ）、２．４８～２．４１（ｍ、５Ｈ）、２．２８～２．１９（ｍ、３Ｈ）、２．１４～２．０６（ｍ、３Ｈ）、１．８７（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝２．０、４．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．５０（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．０４（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９４（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）

【表７－１０７】

４６１	D	該当なし	D	該当なし	１０６７．６７	１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ、ｐｐｍ）δ８．８５（ｓ、１Ｈ）、７．７４（ｓ、１Ｈ）、７．４２（ｍ、５Ｈ）、７．２４（ｓ、１Ｈ）、７．１４（ｓ、１Ｈ）、６．９２（ｄ、Ｊ＝９Ｈｚ、２Ｈ）、６．５８（ｓ、１Ｈ）、６．４１（ｓ、１Ｈ）、６．２３（ｓ、１Ｈ）、６．０７（ｓ、１Ｈ）、４．５９（ｓ、１Ｈ）、４．４４（ｓ、１Ｈ）、４．４１（ｍ、６Ｈ）、３．５６（ｍ、３Ｈ）、３．２９（ｓ、１Ｈ）、３．２２（ｓ、４Ｈ）、３．１０（ｓ、４Ｈ）、２．４６（ｍ、２Ｈ）、２．８２（ｓ、６Ｈ）、２．１７（ｍ、７Ｈ）、２．０５（ｓ、６Ｈ）、１．９５（ｍ、３Ｈ）、１．５０（ｓ、２Ｈ）、１．３１（ｓ、１Ｈ）、１．０７（ｓ、３Ｈ）、０．９４（ｍ、４Ｈ）

【表７－１０８】

462	A	A	C	A	1067.67	1H-NMR（300MHz、CD3OD、ppm）δ8.87（s、1H）、7.74（d、J＝9Hz、1H）、7.57（m、5H）、7.32（d、J＝9Hz、1H）、7.14（d、J＝9Hz、1H）、6.92（s、2H）、6.89（s、1H）、6.38（m、1H）、6.19（s、1H）、6.02（s、1H）、4.80（s、1H）、4.52（s、1H）、4.40（m、6H）、3.67（m、1H）、3.47（s、1H）、3.32（s、1H）、3.27（m、1H）、3.18（m、2H）、2.94（s、4H）、2.45（m、5H）、2.25（m、6H）、2.04（s、5H）、1.94（m、3H）、1.67（s、2H）、1.30（s、3H）、1.07（s、1H）、1.05（s、3H）、0.90（m、4H）

【表７－１０９】

４６３	D	該当なし	D	該当なし	１０６９．６６	1H NMR（３００MHz、メタノール－ｄ４）δ（ｐｐｍ）：８．８９（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．６１（ｄ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、１Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５～７．３４（ｍ、４Ｈ）、７．２８（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、２Ｈ）、６．４９（ｄ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．１１（ｓ、１Ｈ）、５．３１（ｄ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．９７（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．５９（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）、４．４３（ｓ、２Ｈ）、３．８０（ｄ、Ｊ＝９．１Ｈｚ、３Ｈ）、３．７１（ｓ、６Ｈ）、３．６５（ｄ、Ｊ＝４．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．１３（ｍ、２Ｈ）、２．５４～２．４４（ｍ、８Ｈ）、２．４１（ｓ、３Ｈ）、２．０５（ｓ、７Ｈ）、１．５１（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．０８
						（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、３Ｈ）、０．９０（ｄｄ、Ｊ＝１９．４、６．７Ｈｚ、３Ｈ）。

【表７－１１０】

464	A	A	B	A	1069.66	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ（ppm）：14.13（s、1H）、9.01（s、1H）、8.43（s、1H）、8.04～7.95（m、2H）、7.57～7.25（m、6H）、7.15～6.89（m、2H）、6.51（s、1H）、6.12～6.03（m、3H）、5.15～4.73（m、5H）、4.40～4.24（m、5H）、3.73（s、1H）、3.47（s、2H）、3.01（s、2H）、2.68（s、4H）、2.35（s、5H）、2.21（s、6H）、1.98（s、4H）、1.81（s、3H）、1.42（s、5H）、1.27（s、2H）、0.99～0.83（m、7H）。

【表７－１１１】

４６５	A	A	B	A	１０４０．６７	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０３～８．７９（ｍ、１Ｈ）、８．５３～８．３７（ｍ、２Ｈ）、８．１８（ｄ、Ｊ＝１６．８Ｈｚ、３Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０～７．３３（ｍ、４Ｈ）、７．２６（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９７～６．８８（ｍ、２Ｈ）、６．５１（ｓ、２Ｈ）、６．１２～５．８７（ｍ、１Ｈ）、４．９７～４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．４１～４．２５（ｍ、３Ｈ）、４．１９（ｓ、３Ｈ）、３．７４～３．６１（ｍ、６Ｈ）、３．１７（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．９９～２．８４（ｍ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．４０～２．３２（ｍ、３Ｈ）、２．２２（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、２．１２（ｓ、２Ｈ）、２．０８～１．９７（ｍ、５Ｈ）、１．８７～１．７４（ｍ、３Ｈ）、１．７２～１．６１（ｍ、５Ｈ）、１．４８～１．３５（ｍ、３Ｈ）、０．９５（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、５Ｈ）、
						０．８５～０．７４（ｍ、３Ｈ）。

【表７－１１２】

４６６	D	該当なし	D	該当なし	１０４０．６５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０２～８．８９（ｍ、１Ｈ）、８．４８（ｓ、１Ｈ）、８．３２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１９（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、２Ｈ）、８．１４（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．２３（ｍ、５Ｈ）、６．９６～６．８８（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｓ、２Ｈ）、６．１７～５．９９（ｍ、１Ｈ）、５．１６～４．８２（ｍ、２Ｈ）、４．４５～４．１１（ｍ、６Ｈ）、３．７８～３．４５（ｍ、６Ｈ）、３．２５～３．０２（ｍ、２Ｈ）、２．９６～２．８０（ｍ、１Ｈ）、２．５７（ｓ、２Ｈ）、２．４７～２．４２（ｍ、５Ｈ）、２．３１～２．０１（ｍ、９Ｈ）、１．９６～１．５４（ｍ、８Ｈ）、１．４８～１．３１（ｍ、３Ｈ）、０．９６（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、５Ｈ）、０．８４～０．７３（ｍ、３Ｈ）。

【表７－１１３】

４６７	A	A	C	A	１０４０．６６	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．００～８．７８（ｍ、１Ｈ）、８．４８（ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２０（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８～７．２４（ｍ、５Ｈ）、６．９６～６．８９（ｍ、２Ｈ）、６．５４（ｓ、２Ｈ）、６．１０～５．９０（ｍ、１Ｈ）、５．１４～４．８６（ｍ、２Ｈ）、４．４２～４．１５（ｍ、６Ｈ）、３．７３～３．６４（ｍ、２Ｈ）、３．６４～３．５５（ｍ、２Ｈ）、３．４６（ｓ、２Ｈ）、３．２１（ｓ、２Ｈ）、２．９６～２．７８（ｍ、３Ｈ）、２．５６（ｓ、１Ｈ）、２．５１～２．４９（ｍ、１Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．３７～２．１１（ｍ、８Ｈ）、２．１１～１．８６（ｍ、４Ｈ）、１．８１～１．６１（ｍ、６Ｈ）、１．４７～１．３３（ｍ、３Ｈ）、１．０８～０．９２（ｍ、５Ｈ）、０．８５～０．７７（ｍ、３Ｈ）。

【表７－１１４】

４６８	D	該当なし	D	該当なし	１０４０．６６	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０１～８．８８（ｍ、１Ｈ）、８．４７（ｓ、１Ｈ）、８．３２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２０（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、２Ｈ）、８．１３（ｓ、１Ｈ）、７．９９（ｄｄ、Ｊ１＝１．６、Ｊ２＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３～７．１８（ｍ、５Ｈ）、６．９８～６．８７（ｍ、２Ｈ）、６．５４（ｓ、２Ｈ）、６．１５～６．０３（ｍ、１Ｈ）、５．１３～４．８３（ｍ、２Ｈ）、４．５４～４．３０（ｍ、３Ｈ）、４．２９～４．１４（ｍ、３Ｈ）、３．７５（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６４～３．５２（ｍ、２Ｈ）、３．４８（ｄｄ、Ｊ１＝４．４、Ｊ２＝１０．４Ｈｚ、４Ｈ）、３．３１～３．２８（ｍ、２Ｈ）、２．９３～２．８１（ｍ、２Ｈ）、２．５２（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４６～２．４４（ｍ、３Ｈ）、２．３６～２．１４（ｍ、７Ｈ）、２．１３～１．８７（ｍ、４Ｈ）、１．８２～１．５７（ｍ、６Ｈ）、１．４８～１．３２（ｍ、３Ｈ）、０．９６（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、５Ｈ）、０．８４～０．７２（ｍ、３Ｈ）。

【表７－１１５】

４６９	D	該当なし	D	該当なし	１１２１．７３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０６～８．８６（ｍ、１Ｈ）、８．２９～８．１６（ｍ、１Ｈ）、７．９２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７～７．４７（ｍ、２Ｈ）、７．４６～７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．３３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８～７．１９（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．２０～６．０９（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、５．２４～５．０８（ｍ、１Ｈ）、５．０１～４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．４３（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．２９（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝１．６、３．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．６９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．５５（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．９７～２．８２（ｍ、

						2H)、2.68(br s、3H)、2.46(br s、6H)、2.34(br s、1H)、2.32～2.24(m、2H)、2.22～2.11(m、5H)、2.10～2.02(m、2H)、1.98(br d、J＝1.2Hz、3H)、1.88～1.72(m、5H)、1.65(ddd、J＝2.4、4.4、7.2Hz、1H)、1.52～1.29(m、7H)、0.97(br d、J＝5.6Hz、2H)、0.89～0.71(m、4H)

【表７－１１６】

４７０	D	該当なし	D	該当なし	１０６９．６６	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ（ｐｐｍ）：８．８７（ｓ、１Ｈ）、８．２２（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｄｔ、Ｊ＝７．９、２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３～７．３３（ｍ、５Ｈ）、７．３２～７．２４（ｍ、１Ｈ）、６．９３（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、６．５４（ｔ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．１０（ｓ、１Ｈ）、５．１６～４．９１（ｍ、３Ｈ）、４．６４～４．５５（ｍ、３Ｈ）、４．４６～４．４０（ｍ、２Ｈ）、３．８０（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．７３（ｄ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．６９～３．３６（ｍ、８Ｈ）、３．２６～３．１６（ｍ、３Ｈ）、２．６３～２．５０（ｍ、４Ｈ）、２．４７（ｂｒｓ、３Ｈ）、２．４４～２．３６（ｍ、１Ｈ）、２．３３～２．１４（ｍ、５Ｈ）、２．１３～２．０３（ｍ、２Ｈ）、１．９９～１．９０（ｍ、３Ｈ）、１．５０（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．０７（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、０．９４（ｄｄ、Ｊ＝１２．４、６．７Ｈｚ、３Ｈ）。

【表７－１１７】

４７１	Ａ	Ａ	Ｃ	Ａ	１０６９．６５	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ（ｐｐｍ）：１４．１５（ｓ、１Ｈ）、９．００（ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７～７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．５５～７．３２（ｍ、５Ｈ）、７．２４（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｔ、Ｊ＝９．１Ｈｚ、２Ｈ）、６．４９（ｓ、１Ｈ）、６．１０～６．０１（ｍ、３Ｈ）、５．１０（ｄ、Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６～４．８８（ｍ、２Ｈ）、４．８４（ｂｒｓ、２Ｈ）、４．４４～４．２６（ｍ、３Ｈ）、４．２５～４．２２（ｍ、２Ｈ）、３．７４～３．６１（ｍ、２Ｈ）、３．４９～３．４３（ｍ、１Ｈ）、３．０７（ｄ、Ｊ＝１１．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．７７（ｂｒｓ、３Ｈ）、２．６７（ｂｒｓ、２Ｈ）、２．４８～２．３８（ｍ、７Ｈ）、２．３０～２．１１（ｍ、６Ｈ）、２．０８～１．９５（ｍ、３Ｈ）、１．８５～１．７６（ｍ、３Ｈ）、
						１．４９～１．３６（ｍ、６Ｈ）、０．９７（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．８３（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、３Ｈ）。

【表７－１１８】

４７２	D	該当なし	D	該当なし	１１１９．７４	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０２～８．９６（ｍ、１Ｈ）、８．２１～８．１５（ｍ、２Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３～７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．４５～７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．３２（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６～７．１９（ｍ、１Ｈ）、６．９１～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝１．６、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６～６．１０（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．１８（クインテット、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８～４．９４（ｍ、１Ｈ）、４．８９（クインテット、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５３～４．４７（ｍ、２Ｈ）、４．４２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２～４．２３（ｍ、１Ｈ）、３．６８（ｂｒｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６１（ｂｒｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．４９～３．３８（ｍ、２Ｈ）、３．３０～

						3．２１（m、３H）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２H）、２．８６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、２H）、２．７９～２．６７（m、２H）、２．５３（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、２H）、２．４８～２．４４（m、５H）、２．３２～２．２２（m、１H）、２．２２～２．０９（m、６H）、２．０８～１．９２（m、５H）、１．８１（ｄｄｄ、Ｊ＝５．２、７．２、１２．８Ｈｚ、１H）、１．６８～１．５６（m、４H）、１．４６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１H）、１．３６（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３H）、１．０９（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝６．０、１２．０Ｈｚ、６H）、０．９６（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２H）、０．８３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３H）、０．７５（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１H）。

【表７－１１９】

４７３	A	A	A	A	１１１９．７４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．３８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１８（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０～７．４１（ｍ、３Ｈ）、７．３９～７．３３（ｍ、２Ｈ）、７．２６～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５１（ｄｄ、Ｊ＝１．６、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６～６．０７（ｍ、２Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．１７（クインテット、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６～４．８４（ｍ、２Ｈ）、４．４８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３６（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．７１（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝４．２、１０．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６３～３．５３（ｍ、４Ｈ）、３．４６～３．３６（ｍ、３Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、３Ｈ）、３．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、

						2．８５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．７２（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４５（ｓ、４Ｈ）、２．２２～２．０９（ｍ、６Ｈ）、２．０５～１．９１（ｍ、５Ｈ）、１．７９（ｄｄｄ、Ｊ＝４．８、８．０、１２．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．６３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、４Ｈ）、１．５６～１．４１（ｍ、２Ｈ）、１．３９～１．２７（ｍ、３Ｈ）、１．１７～１．０４（ｍ、６Ｈ）、０．９９～０．９０（ｍ、３Ｈ）、０．８５～０．７５（ｍ、３Ｈ）。

【表７－１２０】

474	A	A	A	A	1121.72	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：8.99（s、1H）、8.39（d、J＝7.6Hz、1H）、7.92（d、J＝7.6Hz、1H）、7.76（d、J＝6.0Hz、1H）、7.50（s、1H）、7.44（d、J＝8.0Hz、2H）、7.41～7.35（m、2H）、7.23（t、J＝7.6Hz、1H）、6.91～6.81（m、2H）、6.52（br d、J＝5.2Hz、1H）、6.16～6.08（m、2H）、6.02～5.92（m、2H）、5.10（d、J＝3.6Hz、1H）、4.99～4.89（m、1H）、4.49（br s、2H）、4.37（t、J＝7.6Hz、1H）、4.29（br d、J＝2.0Hz、1H）、3.72（dd、J＝4.4、10.4Hz、1H）、3.57（br d、J＝10.0Hz、2H）、3.52～3.36（m、5H）、3.25（br d、J＝11.2Hz、2

						H)、3．02（br d、J＝11．6Hz、2H)、2．93（br t、J＝10．0Hz、2H)、2．71～2．62（m、2H)、2．46（s、3H)、2．40～2．32（m、3H)、2．16（br dd、J＝6．8、18．0Hz、6H)、2．09～1．89（m、6H)、1．79（ddd、J＝5．2、8．0、12．4Hz、5H)、1．68～1．57（m、1H)、1．49～1．34（m、7H)、1．00～0．91（m、3H)、0．86～0．75（m、3H）

10

20

30

40

50

【表７－１２１】

４７５	D	該当なし	D	該当なし	１１２２．７２	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．１３～８．９０（ｍ、１Ｈ）、８．６４～８．４３（ｍ、１Ｈ）、８．２５（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２０（ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．７０～７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５～６．７９（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．２０～６．０７（ｍ、２Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．２３～５．００（ｍ、１Ｈ）、４．９９～４．８６（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．４１（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１～４．２１（ｍ、１Ｈ）、３．６８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．５９～３．５０（ｍ、５Ｈ）、３．２８～３．２２（ｍ、７Ｈ）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．９７～２．８１（ｍ、

						2H)、2．67～2．65（m、3H)、2．43～2．37（m、3H)、2．26（br dd、J＝7．2、15．2Hz、1H)、2．16（br dd、J＝6．8、16．8Hz、5H)、2．10～2．01（m、3H)、2．00～1．92（m、2H)、1．87～1．70（m、5H)、1．68～1．58（m、1H)、1．53～1．33（m、7H)、0．96（d、J＝6．4Hz、2H)、0．85～0．79（m、3H)、0．75（d、J＝6．8Hz、1H)

【表７－１２２】

476	A	A	C	A	1122.72	1HNMR：(400 MHz，DMSO－d6) δ：9.00（s、1H)、8.53（d、J＝1.6Hz、1H)、8.47（d、J＝7.2Hz、1H)、7.92（d、J＝8.0Hz、1H)、7.83～7.74（m、2H)、7.73～7.67（m、1H)、7.50（s、1H)、7.26～7.19（m、1H)、6.91～6.81（m、2H)、6.55～6.48（m、1H)、6.16～6.08（m、2H)、6.01～5.92（m、2H)、5.24～4.98（m、2H)、4.94（br t、J＝7.2Hz、1H)、4.49（br s、2H)、4.36（t、J＝7.6Hz、1H)、4.31～4.24（m、1H)、3.71（br dd、J＝4.0、10.8Hz、1H)、3.57（br d、J＝10.0Hz、2H)、3.52～3.38（m、4H)、3.25（br d、J＝11.2Hz、2H)、3.02（br d、J＝12.0

						Ｈｚ、２Ｈ）、２．９４（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、２．６６（ｓ、３Ｈ）、２．４７～２．３６（ｍ、２Ｈ）、２．３０～２．１０（ｍ、７Ｈ）、２．０８（ｓ、１Ｈ）、１．７９（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝４．８、８．２Ｈｚ、５Ｈ）、１．７０～１．５７（ｍ、１Ｈ）、１．５２～１．３３（ｍ、７Ｈ）、１．２４（ｓ、１Ｈ）、０．９５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．７９（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）

【表７－１２３】

４７７	D	該当なし	D	該当なし	１１０４．７６	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９３～８．２４（ｍ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３２（ｍ、３Ｈ）、７．２７～７．１９（ｍ、２Ｈ）、６．９３～６．７９（ｍ、３Ｈ）、６．５５～６．４５（ｍ、１Ｈ）、６．１７～６．０８（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．１６（ｍ、１Ｈ）、５．１０（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．９７～４．８９（ｍ、１Ｈ）、４．５５～４．４６（ｍ、２Ｈ）、４．４２（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７（ｍ、１Ｈ）、３．８８～３．７９（ｍ、１Ｈ）、３．６８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．５６～３．４８（ｍ、４Ｈ）、３．４６～３．４１（ｍ、４Ｈ）、３．２４（ｄ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．９７～２．７８（ｍ、２Ｈ）、２．７１～２．６

						1（m、3H）、2．38（s、2H）、2．35～2．30（m、3H）、2．29～2．25（m、4H）、2．22～2．08（m、6H）、2．07～1．90（m、4H）、1．86～1．71（m、4H）、1．46（d、J＝7．2Hz、1H）、1．36（d、J＝7．2Hz、3H）、0．95（d、J＝6．8Hz、2H）、0．81（d、J＝6．8Hz、3H）、0．75（d、J＝6．8Hz、1H）

【表７－１２４】

478	A	A	C	A	1104.76	1H NMR：(400 MHz, DMSO－d6) δ：8.80～8.40 (m、1H)、7.91 (d、J＝7.6Hz、1 H)、7.76 (d、J＝ 6.0Hz、1H)、7. 49 (s、1H)、7.4 4～7.33 (m、4 H)、7.27～7.19 (m、2H)、6.81～ 6.93 (m、3H)、 6.51 (d、J＝4.8 Hz、1H)、6.16～ 6.08 (m、2H)、 6.02～5.90 (m、 2H)、5.24～4.8 9 (m、3H)、4.49 (s、2H)、4.40～ 4.33 (m、1H)、 4.28 (s、1H)、 3.72 (dd、J＝1 0.8、4.0Hz、1 H)、3.56 (d、J＝ 9.6Hz、2H)、3. 50～3.39 (m、4 H)、3.25 (d、J＝ 12.0Hz、3H)、 3.01 (d、J＝12. 0Hz、2H)、2.93 (m、2H)、2.74 (s、1H)、2.44～ 2.38 (m、3H)、 2.28～2.26 (s、 3H)、2.33～1.9

						1（m、12H）、1．88～1．75（m、5H）、1．67（s、1H）、1．53～1．23（m、7H）、1．00～0．92（m、3H）、0．84～0．76（m、3H）

【表７－１２５】

４７９	D	該当なし	D	該当なし	１０８９．６３	1H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６、ｐｐｍ）δ８．９９（ｍ、Ｊ＝９．０、３．１Ｈｚ、１Ｈ）、８．４９（ｓ、１Ｈ）、８．３８（ｍ、Ｊ＝７．５、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．１６（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｍ、Ｊ＝５．４、２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０～７．６２（ｍ、３Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．１０（ｍ、３Ｈ）、６．８５（ｍ、Ｊ＝１３．５、７．６Ｈｚ、２Ｈ）、６．５４（ｍ、Ｊ＝６．２、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．１８（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．０７（ｄ、Ｊ＝３．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．３０（ｐ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．９２（ｍ、Ｊ＝１２．７、６．９、５．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．５０（ｓ、２Ｈ）、４．４１（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｓ、１Ｈ）、４．１６～４．０８（ｍ、２Ｈ）、３．７４（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．５５（ｄ、Ｊ＝

						10．1Hz、1H)、3．45（m、J＝9．3、3．5Hz、2H)、3．24（t、J＝9．8Hz、4H)、3．02（d、J＝11．6Hz、2H)、2．65（d、J＝8．1Hz、3H)、2．54～2．21（d、8H)、1．74（m、J＝12．6、7．9、4．9Hz、2H)、1．48（d、J＝7．0Hz、1H)、1．38（m、J＝7．2、3．2Hz、2H)、1．23（s、1H)、1．10（d、J＝6．2Hz、2H)、1．09～0．96（m、3H)、0．83（s、3H)、0．81－0．72（m、1H)。

【表７－１２６】

４８０	A	A	D	A	１０８９．６３	１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６、ｐｐｍ）：δ８．９９（ｓ、１Ｈ）、８．５２（ｄ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．４８（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１～７．７４（ｍ、２Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．１２（ｍ、３Ｈ）、６．８５（ｍ、Ｊ＝１３．４、７．８Ｈｚ、２Ｈ）、６．５７～６．５１（ｍ、１Ｈ）、６．１８（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．０８（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．３１（ｐ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３（ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．３６～４．２８（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．１５（ｍ、Ｊ＝２１．３、１０．４、５．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．７４～３．６０（ｍ、１Ｈ）、３．４９～３．４０（ｍ、２Ｈ）、３．２５（ｄ、Ｊ＝１１．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．０２

						(d、J＝11．6Hz、2H)、2．65（s、3H)、2．61（s、2H)、2．54（d、J＝5．8Hz、3H)、2．29～2．13（m、3H)、2．12～2．05（m、4H)、2．10（d、J＝20．2Hz、1H)、2．00～1．93（m、3H)、1．76（m、J＝13．3、8．3、4．7Hz、2H)、1．48（d、J＝7．1Hz、3H)、1．41（d、J＝7．0Hz、1H)、1．11（td、J＝12．1、10．7、6．3Hz、1H)、1．07～0．96（m、1H)、0．95（d、J＝6．7Hz、3H)、0．85～0．76（m、3H)。

【表７－１２７】

４８１	Ａ	Ａ	Ｄ	該当なし	９５５．５６	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ４）δ：８．７８～８．７３（ｍ、１Ｈ）、８．３４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．７５～７．５２（ｍ、２Ｈ）、７．３７（ｓ、１Ｈ）、７．３５～７．２６（ｍ、３Ｈ）、７．２０（ｓ、１Ｈ）、７．１２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４～６．７３（ｍ、２Ｈ）、６．４４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１３～６．０８（ｍ、１Ｈ）、６．０４（ｓ、１Ｈ）、４．９７～４．８７（ｍ、１Ｈ）、４．６４～４．５２（ｍ、１Ｈ）、４．４７～４．２５（ｍ、４Ｈ）、４．０５～３．９５（ｍ、１Ｈ）、３．８３～３．６９（ｍ、１Ｈ）、３．６６～３．３８（ｍ、３Ｈ）、３．２８～３．２２（ｍ、３Ｈ）、３．１７～３．１２（ｍ、１Ｈ）、３．０７～２．８９（ｍ、３Ｈ）、２．７７～２．６３（ｍ、２Ｈ）、２．４１～２．３４（ｍ、３Ｈ）、２．３１（ｓ、１Ｈ）、２．１７～２．１３（ｍ、１Ｈ）、２．１２～２．０８（ｍ、３Ｈ）、２．０６～２．０２（ｍ、２Ｈ）、１．９５～１．７７（ｍ、３Ｈ）、１．５２～１．３６（ｍ、３Ｈ）、１．０４～０．９３（ｍ、３Ｈ）。

【表７－１２８】

４８２	D	該当なし	D	該当なし	９５５．５６	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ４）δ：８．９０～８．８６（ｍ、１Ｈ）、８．４４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．８１～７．６９（ｍ、２Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４５～７．３２（ｍ、４Ｈ）、７．２７～７．２１（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．８７（ｍ、２Ｈ）、６．５７（ｄｄ、Ｊ＝１．９、６．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、６．２４～６．１５（ｍ、１Ｈ）、５．０４～４．９３（ｍ、１Ｈ）、４．８３～４．６６（ｍ、１Ｈ）、４．６４～４．４９（ｍ、４Ｈ）、４．４８～４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．２２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．８２～３．５３（ｍ、３Ｈ）、３．４４～３．３５（ｍ、３Ｈ）、３．３１～３．２６（ｍ、２Ｈ）、３．２１～３．１２（ｍ、２Ｈ）、２．９７～２．８１（ｍ、２Ｈ）、２．６１～２．５１（ｍ、１Ｈ）、２．５０～２．４５（ｍ、３Ｈ）、２．２９～２．２７（ｍ、１Ｈ）、２．２４（ｓ、３Ｈ）、２．２２～２．１４

						(m、3H)、2．11～2．06（m、1H)、2．01～1．92（m、1H)、1．58～1．44（m、3H)、0．98～0．83（m、3H)

【表７－１２９】

４８３	D	該当なし	D	該当なし	１１１８．６６	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０２～８．９６（ｍ、１Ｈ）、８．４０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７～７．９０（ｍ、１Ｈ）、７．６６～７．５７（ｍ、１Ｈ）、７．５２～７．４７（ｍ、１Ｈ）、７．４６～７．４１（ｍ、２Ｈ）、７．４０～７．３１（ｍ、３Ｈ）、７．０３～６．９３（ｍ、２Ｈ）、６．８４～６．７２（ｍ、２Ｈ）、６．２７（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．２２（ｓ、１Ｈ）、５．２６～５．１８（ｍ、１Ｈ）、４．９３～４．７５（ｍ、３Ｈ）、４．６６～４．４８（ｍ、３Ｈ）、４．４７～４．４０（ｍ、１Ｈ）、４．３４～４．２３（ｍ、３Ｈ）、３．８１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、４Ｈ）、３．６３～３．５６（ｍ、６Ｈ）、３．４５（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝４．４、９．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．２３～３．０８（ｍ、４Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．４４～２．４０（ｍ、２Ｈ）、２．３１～２．２０（ｍ、３Ｈ）、

						2．12～1．94（m、4H）、1．93～1．72（m、3H）、1．63～1．50（m、1H）、1．36（d、J＝7．2Hz、3H）、0．98（d、J＝6．8Hz、3H）、0．84（d、J＝6．8Hz、3H）

【表７－１３０】

４８４	A	A	C	A	１１１８．６６	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０２～８．９７（ｍ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、７．４９～７．４５（ｍ、１Ｈ）、７．４４（ｓ、１Ｈ）、７．４２～７．３５（ｍ、３Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、６．９８（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０～６．８６（ｍ、１Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、５．２７～５．１９（ｍ、１Ｈ）、４．９７～４．８３（ｍ、３Ｈ）、４．７５～４．５６（ｍ、３Ｈ）、４．４２～４．２４（ｍ、３Ｈ）、３．７６～３．４２（ｍ、７Ｈ）、３．３８～３．１２（ｍ、４Ｈ）、３．０７～２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．５５～２．５２（ｍ、５Ｈ）、２．４７～２．３９（ｍ、５Ｈ）、２．３０～２．１７（ｍ、３Ｈ）、２．１０～１．８８（ｍ、５Ｈ）、１．８４～１．６０（ｍ、３Ｈ）、１．４９～１．３６（ｍ、３Ｈ）、１．０１～０．９４（ｍ、３Ｈ）、０．８９～０．７８（ｍ、３Ｈ）

【表７－１３１】

４８５	D	該当なし	D	該当なし	１０６８．６６	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０３～８．９６（ｍ、１Ｈ）、８．４９（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．３５（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９～７．６３（ｍ、３Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝１．６、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６～６．１０（ｍ、１Ｈ）、６．０６（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２５～５．０１（ｍ、２Ｈ）、４．９７～４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．５４～４．４５（ｍ、２Ｈ）、４．４４～４．３５（ｍ、１Ｈ）、４．３２～４．２１（ｍ、２Ｈ）、４．１９～４．０７（ｍ、２Ｈ）、３．７４（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６０～３．５２（ｍ、１Ｈ）、３．４７（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝４．８、１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．２４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．１８～

						3．09（m、1H）、3．01（br d、J＝11．6Hz、2H）、2．67～2．63（m、3H）、2．31～2．23（m、5H）、2．20～2．14（m、2H）、2．08～2．02（m、1H）、1．99～1．82（m、5H）、1．78～1．66（m、3H）、1．64～1．46（m、3H）、1．38（d、J＝7．2Hz、2H）、1．34～1．24（m、1H）、1．15～1．03（m、2H）、0．99～0．88（m、4H）、0．86～0．78（m、3H）、0．75（d、J＝6．8Hz、1H）。

【表７－１３２】

４８６	A	A	D	A	１０６８．６６	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．００（ｓ、１Ｈ）、８．５５～８．４６（ｍ、２Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０～７．７４（ｍ、２Ｈ）、７．７３～７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．１９（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝１．６、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１３（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．０７（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２２～５．０４（ｍ、２Ｈ）、４．９３（クインテット、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３５（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．３０～４．２２（ｍ、２Ｈ）、４．１９～４．１０（ｍ、２Ｈ）、３．７２～３．６０（ｍ、２Ｈ）、３．４７～３．４１（ｍ、２Ｈ）、３．２４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．１９～３．１２（ｍ、１Ｈ）、３．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２

						H)、2．65（s、3H)、2．30～2．15（m、7H)、2．06～1．87（m、5H)、1．79～1．69（m、3H)、1．59（q、J＝6．4Hz、2H)、1．50～1．30（m、4H)、1．20～1．06（m、2H)、1．01～0．89（m、5H)、0．85～0．74（m、3H)

【表７－１３３】

４８７	D	該当なし	D	該当なし	１０６７．６７	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０１～８．９６（ｍ、１Ｈ）、８．３６（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９４～７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０～７．４７（ｍ、１Ｈ）、７．４４～７．３８（ｍ、２Ｈ）、７．３１（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．２５～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．８９～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１３（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．０６（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２５～４．９６（ｍ、２Ｈ）、４．９４～４．８０（ｍ、１Ｈ）、４．５１～４．４５（ｍ、２Ｈ）、４．４１（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１～４．２２（ｍ、２Ｈ）、４．１９～４．０９（ｍ、２Ｈ）、３．７４（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．５８～３．４７（ｍ、３Ｈ）、３．２６（ｂｒｓ、２Ｈ）、３．１８～

						3．１３（m、１H）、３．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２H）、２．４７～２．４４（m、３H）、２．３１～２．２１（m、５H）、２．２１～２．１４（m、２H）、２．０９～２．０１（m、１H）、１．９７～１．８３（m、４H）、１．７７（ｄｄｄ、Ｊ＝４．８、７．６、１２．８Ｈｚ、１H）、１．６９（ｂｒｄ、Ｊ＝１３．２Ｈｚ、２H）、１．６３～１．５２（m、２H）、１．４５（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１H）、１．３８～１．３１（m、３H）、１．１７～１．０３（m、２H）、０．９８～０．８８（m、４H）、０．８２（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３H）、０．７５（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１H）

【表７－１３４】

488	A	A	C	A	1067.67	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：9.01～8.96（m、1H）、8.45～8.38（m、1H）、7.92（dd、J＝1.2、8.0Hz、1H）、7.77（d、J＝6.0Hz、1H）、7.50（s、1H）、7.44（d、J＝8.4Hz、2H）、7.39～7.33（m、2H）、7.26～7.19（m、1H）、6.90～6.80（m、2H）、6.52（dd、J＝2.0、6.0Hz、1H）、6.13（d、J＝2.0Hz、1H）、6.07（s、1H）、5.97（s、2H）、5.23～5.00（m、2H）、4.97～4.84（m、1H）、4.49（br s、2H）、4.36（t、J＝8.0Hz、1H）、4.32～4.24（m、2H）、4.15（br t、J＝6.8Hz、2H）、3.69（dd、J＝4.4、10.8Hz、1H）、3.63（d、J＝9.6Hz、1H）、3.45～3.42（m、2H）、

						3．２４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．１９～３．１４（ｍ、１Ｈ）、３．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．３１～２．１４（ｍ、７Ｈ）、２．０６～１．８７（ｍ、５Ｈ）、１．８２～１．６８（ｍ、３Ｈ）、１．５９（ｑ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．４７～１．３０（ｍ、４Ｈ）、１．１９～１．０６（ｍ、２Ｈ）、１．０１～０．８９（ｍ、５Ｈ）、０．８４～０．７６（ｍ、３Ｈ）

【表７－１３５】

４８９	D	該当なし	D	該当なし	１０９２．６６	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．９９（ｓ、１Ｈ）、８．５９（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．８０（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４（ｄｄ、Ｊ＝１．６、７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．４０～７．３５（ｍ、２Ｈ）、７．１７～７．１０（ｍ、１Ｈ）、６．８９～６．７７（ｍ、３Ｈ）、６．５８（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．２２（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．１０（ｓ、１Ｈ）、５．２５～５．１５（ｍ、１Ｈ）、４．９２（クインテット、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４（ｂｒｓ、２Ｈ）、４．３８（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３３～４．２５（ｍ、２Ｈ）、４．２１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．０５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．７５～３．５４（ｍ、２Ｈ）、３．４９～３．４２（ｍ、１Ｈ）、

						3．３２～３．１５（m、５H）、２．８０～２．７１（m、２H）、２．７０～２．６１（m、２H）、２．４６（s、３H）、２．３８～２．１８（m、６H）、２．１７～２．０８（m、２H）、２．０７～１．８８（m、３H）、１．８４～１．７１（m、５H）、１．５０～１．３５（m、５H）、１．０１～０．９１（m、３H）、０．８８～０．７５（m、３H）

10

20

30

40

50

【表７－１３６】

４９０	D	該当なし	D	該当なし	１０７０．６５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．１２（ｓ、１Ｈ）、９．２２～９．０１（ｍ、１Ｈ）、９．００～８．８０（ｍ、１Ｈ）、８．７５～８．５１（ｍ、１Ｈ）、８．５０～８．２５（ｍ、１Ｈ）、８．０５～７．８１（ｍ、１Ｈ）、７．８０～７．６０（ｍ、１Ｈ）、７．５５～７．３９（ｍ、１Ｈ）、７．３０～７．０２（ｍ、１Ｈ）、７．００～６．６５（ｍ、２Ｈ）、６．５０～６．２３（ｍ、１Ｈ）、６．２０～６．１０（ｍ、１Ｈ）、６．０９～６．０５（ｍ、１Ｈ）、６．００～５．８７（ｍ、２Ｈ）、５．３５～５．１５（ｍ、１Ｈ）、５．１４～５．０２（ｍ、１Ｈ）、５．００～４．９０（ｍ、１Ｈ）、４．６３～４．４１（ｍ、３Ｈ）、４．４０～４．１０（ｍ、４Ｈ）、３．８０～３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．６０～３．４０（ｍ、２Ｈ）、３．２８～３．１５（ｍ、３Ｈ）、３．０９～２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．８２～２．５８（ｍ、６Ｈ）、２．３５～２．２１（ｍ、５Ｈ）、

						2．２０～２．０１（m、５H）、２．００～１．９０（m、２H）、１．８８～１．６９（m、３H）、１．５６～１．４５（m、１H）、１．４４～１．３２（m、４H）、１．３１～１．２０（m、１H）、１．１０～０．９０（m、３H）、０．８５～０．７０（m、３H）。

10

20

30

40

50

【表７－１３７】

４９１	Ａ	Ａ	Ｄ	該当なし	１０７０．６５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．１５（ｓ、１Ｈ）、９．２０～９．０１（ｍ、１Ｈ）、９．００～８．８０（ｍ、１Ｈ）、８．６５～８．５６（ｍ、１Ｈ）、８．５５～８．３０（ｍ、１Ｈ）、８．００～７．８５（ｍ、１Ｈ）、７．８４～７．７２（ｍ、１Ｈ）、７．６０～７．３５（ｍ、１Ｈ）、７．３０～７．１０（ｍ、１Ｈ）、６．９８～６．７０（ｍ、２Ｈ）、６．６０～６．４０（ｍ、１Ｈ）、６．２０～６．０１（ｍ、２Ｈ）、６．００～５．８０（ｍ、２Ｈ）、５．３１～５．１４（ｍ、１Ｈ）、５．１３～５．０６（ｍ、１Ｈ）、５．０５～４．９０（ｍ、１Ｈ）、４．６０～４．５２（ｍ、２Ｈ）、４．５１～４．３０（ｍ、１Ｈ）、４．２９～４．１３（ｍ、４Ｈ）、３．８０～３．６８（ｍ、１Ｈ）、３．６７～３．５５（ｍ、１Ｈ）、３．５４～３．４０（ｍ、１Ｈ）、３．２３～３．１８（ｍ、３Ｈ）、３．０３～２．９７（ｍ、２Ｈ）、２．７８～２．７１（ｍ、１Ｈ）、

						２．７０～２．６６（ｍ、３Ｈ）、２．６５～２．６０（ｍ、２Ｈ）、２．３２～２．２１（ｍ、５Ｈ）、２．２０～２．０５（ｍ、４Ｈ）、２．０４～１．９２（ｍ、３Ｈ）、１．８６～１．７０（ｍ、３Ｈ）、１．５５～１．４３（ｍ、３Ｈ）、１．４２～１．３６（ｍ、２Ｈ）、１．３５～１．２０（ｍ、１Ｈ）、１．０６～０．８９（ｍ、３Ｈ）、０．８８～０．７５（ｍ、３Ｈ）。

【表７－１３８】

４９２	D	該当なし	D	該当なし	１０６７．６８	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６、ｐｐｍ）：δ１４．０９（ｓ、１Ｈ）、８．９８（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．３０（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０～７．８９（ｍ、１Ｈ）、７．６６（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２～７．４８（ｍ、１Ｈ）、７．４６～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．３１～７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．２７～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．３０（ｓ、１Ｈ）、６．０８（ｓ、１Ｈ）、５．９９（ｓ、２Ｈ）、５．７３～５．７１（ｍ、１Ｈ）、５．１０（ｓ、１Ｈ）、５．０５～４．８３（ｍ、１Ｈ）、４．５５～４．３８（ｍ、３Ｈ）、４．２６～４．１１（ｍ、５Ｈ）、３．７４（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．５９～３．３７（ｍ、２Ｈ）、３．２９～３．１９（ｍ、２Ｈ）、３．０７～２．９６（ｍ、２Ｈ）、２．８２～２．５９（ｍ、２Ｈ）、２．４７～２．４５（ｍ、１Ｈ）、２．４４～２．４３（ｍ、

						3H)、2．31～2．20（m、3H)、2．21～2．09（m、5H)、2．07（s、1H)、2．0～1．91（m、3H)、1．83～1．69（m、3H)、1．49～1．31（m、5H)、1．28～1．09（m、2H)、1．08～1．02（m、1H)、1．01～0．70（m、6H)

【表７－１３９】

493	A	A	C	A	1067.68	1H NMR（400MHz、DMSO－d6、ppm）：δ14.11（s、1H）、8.98（s、1H）、8.40（d、J＝7.7Hz、1H）、7.90（d、J＝7.9Hz、1H）、7.66（d、J＝6.2Hz、1H）、7.48～7.43（m、3H）、7.36（d、J＝7.9Hz、2H）、7.22～7.18（m、1H）、6.86～6.80（m、2H）、6.60～6.48（m、1H）、6.23～6.15（m、1H）、6.09（s、1H）、5.97（s、2H）、5.71（s、1H）、5.09（d、J＝3.7Hz、1H）、4.95～4.85（m、1H）、4.50～4.32（m、3H）、4.30～4.16（m、4H）、4.12～4.07（m、1H）、3.74～3.61（m、2H）、3.49～3.39（m、1H）、3.11～2.95（m、2H）、2.82～2.71（m、2H）、2.70～2.60（m、2H）、2.47～2.4

						1（m、3H）、2．29～2．19（m、3H）、2．18～2．05（m、6H）、2．04～1．88（m、4H）、1．83～1．70（m、3H）、1．48～1．31（m、5H）、1．21～1．07（m、2H）、1．0～0．90（m、3H）、0．86～0．75（m、3H）。

【表７－１４０】

494	A	A	D	A	943.57	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：8.97（s、1H）、8.38（d、J＝7.6Hz、1H）、8.20（s、1H）、7.90（d、J＝6.8Hz、1H）、7.78（d、J＝6.0Hz、1H）、7.50～7.47（m、1H）、7.45～7.40（m、2H）、7.39～7.31（m、2H）、7.21（t、J＝7.6Hz、1H）、6.89～6.80（m、2H）、6.55～6.50（m、1H）、6.20（s、1H）、6.14（d、J＝1.6Hz、1H）、5.96（s、2H）、5.07（s、1H）、4.91（t、J＝7.2Hz、1H）、4.49（s、2H）、4.36（t、J＝7.6Hz、1H）、4.29～4.18（m、3H）、3.97（d、J＝9.6Hz、1H）、3.70（dd、J＝4.4Hz、J＝10.8Hz、1H）、3.26（s、3H）、3.13～2.94（m、3H）、2.53～2.52（m、2H）、

						２．４６～２．４２（ｍ、４Ｈ）、２．１７（ｓ、５Ｈ）、２．０５～１．７１（ｍ、７Ｈ）、１．４３～１．３４（ｍ、３Ｈ）、０．９８（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）

【表７－１４１】

４９５	D	該当なし	D	該当なし	９４３．５７	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．００～８．９６（ｍ、１Ｈ）、８．２８（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２６（ｓ、１Ｈ）、７．９２～７．８７（ｍ、１Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０～７．２９（ｍ、５Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．２９～６．２４（ｍ、１Ｈ）、６．１６（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．２８～４．９４（ｍ、１Ｈ）、４．９２～４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｓ、２Ｈ）、４．４２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９～４．１９（ｍ、３Ｈ）、４．０９（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．５４～３．４６（ｍ、４Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、３Ｈ）、２．５２（ｓ、１Ｈ）、２．４５～２．３８（ｍ、５Ｈ）、２．２２～２．０９（ｍ、６Ｈ）、
						２．０８～１．７３（ｍ、６Ｈ）、１．４４～１．３２（ｍ、３Ｈ）、０．８０～０．７２（ｍ、３Ｈ）

【表７－１４２】

４９６	Ａ	Ａ	Ａ	Ａ	１０３６．６７	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１３．９５～１３．６２（ｍ、１Ｈ）、８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．５６～８．４８（ｍ、１Ｈ）、８．３８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２６～８．１５（ｍ、２Ｈ）、８．０１（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．４０～７．３３（ｍ、２Ｈ）、７．３０～７．２２（ｍ、１Ｈ）、６．９５～６．８７（ｍ、２Ｈ）、６．５０（ｓ、２Ｈ）、６．１２～５．９５（ｍ、１Ｈ）、５．４６～５．３４（ｍ、１Ｈ）、５．１９～４．９９（ｍ、１Ｈ）、４．９１（クインテット、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．３６（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２～４．２１（ｍ、２Ｈ）、３．７１（ｄｄ、Ｊ＝４．４、１０．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６２～３．５０（ｍ、３Ｈ）、３．４６～３．３８（ｍ、１Ｈ）、３．２５（ｄｔ、Ｊ＝４．４、８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．０８～２．９６（ｍ、１Ｈ）、２．７６

						～2．６７（m、２H）、２．６５～２．５７（m、２H）、２．４５（s、３H）、２．２９～２．１５（m、５H）、２．０８～１．８６（m、５H）、１．８３～１．６５（m、８H）、１．６４～１．５２（m、１H）、１．４８～１．２９（m、５H）、１．１７～１．０２（m、２H）、０．９９～０．９０（m、３H）、０．８４～０．７３（m、３H）

10

20

30

40

50

【表７－１４３】

４９７	A	A	A	A	１０３６．６７	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｓ、１Ｈ）、８．３８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、８．２１～８．１６（ｍ、２Ｈ）、８．０１（ｄｄ、Ｊ＝１．６、８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４～７．３３（ｍ、４Ｈ）、７．３１～７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．０２～６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．５１（ｓ、２Ｈ）、６．１６～５．８８（ｍ、１Ｈ）、５．５０～５．３０（ｍ、１Ｈ）、４．９１（クインテット、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．３９～４．２０（ｍ、３Ｈ）、３．７４～３．６９（ｍ、１Ｈ）、３．５９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、３Ｈ）、３．４５～３．３８（ｍ、３Ｈ）、３．２６～３．２２（ｍ、１Ｈ）、３．０６～２．９９（ｍ、１Ｈ）、２．７５～２．７０（ｍ、１Ｈ）、２．６５～２．５８（ｍ、２Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．２９～２．１７（ｍ、５Ｈ）、２．０８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．８Ｈ

						z、2H)、2．04～1．88（m、3H)、1．81～1．65（m、8H)、1．63～1．53（m、1H)、1．47～1．31（m、5H)、1．22～1．02（m、2H)、1．01～0．90（m、3H)、0．86～0．71（m、3H)

10

20

30

40

50

【表７－１４４】

４９８	D	該当なし	D	該当なし	１０２３．６５	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０２～８．８９（ｍ、１Ｈ）、８．２１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２～７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．４５～７．３８（ｍ、２Ｈ）、７．３４～７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５５～６．４９（ｍ、１Ｈ）、６．２０～６．０９（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．１０（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．０５～４．９５（ｍ、１Ｈ）、４．８９（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５３～４．４７（ｍ、２Ｈ）、４．４３（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２～４．２３（ｍ、１Ｈ）、３．７０（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６１～３．４０（ｍ、２Ｈ）、３．２９～３．２３（ｍ、２Ｈ）、３．２０～３．０７（ｍ、４Ｈ）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６

						Hz、2H)、2.53(br s、1H)、2.48～2.42(m、6H)、2.39(br d、J=6.4Hz、4H)、2.31～2.23(m、1H)、2.22～2.07(m、5H)、2.06～1.90(m、3H)、1.86～1.76(m、1H)、1.70～1.62(m、1H)、1.47(d、J=7.2Hz、1H)、1.36(d、J=7.2Hz、2H)、0.97(d、J=6.8Hz、2H)、0.83(d、J=6.8Hz、3H)、0.76(d、J=6.8Hz、1H)

【表７－１４５】

４９９	A	A	A	A	１０２３．６５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９９（ｓ、１Ｈ）、８．３９（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４４（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．４０～７．３５（ｍ、２Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．１８～６．０８（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２６～５．０５（ｍ、１Ｈ）、５．０４～４．８６（ｍ、２Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．４１～４．３４（ｍ、１Ｈ）、４．２９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．７６～３．６６（ｍ、１Ｈ）、３．５８（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．４２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．３１～３．２１（ｍ、３Ｈ）、３．１５（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１

						1．2Ｈｚ、2Ｈ)、2．47～2．39（m、10Ｈ)、2．26～2．09（m、6Ｈ)、2．05～1．93（m、3Ｈ)、1．85～1．74（m、1Ｈ)、1．71～1．60（m、1Ｈ)、1．48～1．35（m、3Ｈ)、1．00～0．91（m、3Ｈ)、0．80（ｂｒｄ、Ｊ＝6．8Ｈｚ、3Ｈ)

【表７－１４６】

５００	D	該当なし	D	該当なし	１０８７．６６	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ－ｄ４）δ：９．０７～９．０１（ｍ、１Ｈ）、８．５８～８．５０（ｍ、１Ｈ）、７．９５～７．８２（ｍ、１Ｈ）、７．７９～７．６４（ｍ、２Ｈ）、７．４３（ｓ、１Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．５６～６．４８（ｍ、１Ｈ）、６．１３（ｓ、１Ｈ）、６．０５～５．８６（ｍ、１Ｈ）、５．１４～５．０７（ｍ、１Ｈ）、５．０７～４．９８（ｍ、１Ｈ）、４．６４～４．４８（ｍ、４Ｈ）、４．４２～４．１４（ｍ、３Ｈ）、３．８９～３．５８（ｍ、３Ｈ）、３．３７（ｓ、１Ｈ）、３．３１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．１５～３．０５（ｍ、２Ｈ）、２．８７～２．７１（ｍ、３Ｈ）、２．６７～２．６０（ｍ、１Ｈ）、２．５９～２．４９（ｍ、３Ｈ）、２．４３～２．０２（ｍ、１４Ｈ）、１．９０～１．７３（ｍ、２Ｈ）、１．６４～１．４６（ｍ、５Ｈ）、１．０９～１．００（ｍ、
						２Ｈ）、０．９３～０．８７（ｍ、３Ｈ）、０．８４（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）

【表７－１４７】

５０１	A	A	D	該当なし	１０８７．６５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ－ｄ４）δ：９．０８～９．０１（ｍ、１Ｈ）、８．５１～８．４１（ｍ、１Ｈ）、７．７９～７．６０（ｍ、３Ｈ）、７．４８～７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．２６～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．８３（ｍ、２Ｈ）、６．５６～６．５０（ｍ、１Ｈ）、６．１３（ｓ、１Ｈ）、６．０３（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．１６～５．０１（ｍ、２Ｈ）、４．６０～４．４２（ｍ、４Ｈ）、４．４２～４．２７（ｍ、３Ｈ）、３．８８～３．５９（ｍ、３Ｈ）、３．３７～３．３４（ｍ、２Ｈ）、３．１２（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８９～２．７０（ｍ、４Ｈ）、２．５７～２．５３（ｍ、３Ｈ）、２．４８～２．１０（ｍ、１３Ｈ）、２．０１～１．８１（ｍ、３Ｈ）、１．６７～１．５２（ｍ、５Ｈ）、１．０９～１．０３（ｍ、３Ｈ）、０．９４～０．８８（ｍ、３Ｈ）

【表７－１４８】

５０２	Ａ	Ａ	Ｃ	Ａ	１０８６．６６	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１０．０９～９．６３（ｍ、１Ｈ）、９．０７～８．９４（ｍ、１Ｈ）、８．４０（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１～７．５１（ｍ、２Ｈ）、７．５０～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．４１～７．３４（ｍ、２Ｈ）、７．２１（ｄｔ、Ｊ＝３．２、８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７～６．８２（ｍ、４Ｈ）、６．２９（ｓ、１Ｈ）、６．１５（ｓ、１Ｈ）、５．２３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．９７～４．８０（ｍ、４Ｈ）、４．５３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．４３～４．２４（ｍ、３Ｈ）、３．７９～３．６７（ｍ、２Ｈ）、３．６４～３．３７（ｍ、８Ｈ）、３．２６～３．００（ｍ、４Ｈ）、２．４６（ｓ、５Ｈ）、２．３１～２．１７（ｍ、３Ｈ）、２．１６～１．９７（ｍ、４Ｈ）、１．９１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、１．８４～１．７５（ｍ、１Ｈ）、１．６４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．５０～１．３５（ｍ、３Ｈ）、１．０４～０．９４（ｍ、３Ｈ）、０．８７～０．７８（ｍ、３Ｈ）

【表７－１４９】

５０３	D	該当なし	D	該当なし	１０７０．６５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ（ｐｐｍ）：９．０３（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｓ、１Ｈ）、７．８４（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｓ、２Ｈ）、７．５５（ｓ、１Ｈ）、７．３５（ｓ、１Ｈ）、６．９９（ｓ、２Ｈ）、６．８４（ｓ、１Ｈ）、６．２６（ｓ、１Ｈ）、６．０８（ｓ、１Ｈ）、５．３５～５．１４（ｍ、２Ｈ）、４．６３（ｓ、３Ｈ）、４．４５（ｓ、２Ｈ）、３．８５～３．４８（ｍ、９Ｈ）、３．２２（ｓ、３Ｈ）、２．７０（ｓ、３Ｈ）、２．５９（ｓ、５Ｈ）、２．４３（ｓ、５Ｈ）、２．２２（ｓ、３Ｈ）、１．９８（ｓ、４Ｈ）、１．６３（ｓ、３Ｈ）、１．３６～１．２６（ｍ、１Ｈ）、１．０８（ｓ、３Ｈ）、１．００～０．８５（ｍ、４Ｈ）。

【表７－１５０】

５０４	D	該当なし	D	該当なし	１０７０．６４	１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ（ｐｐｍ）：１４．１１（ｓ、１Ｈ）、９．１２（ｓ、１Ｈ）、８．５７（ｓ、１Ｈ）、８．０２（ｓ、１Ｈ）、７．９０（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｓ、１Ｈ）、７．６６（ｓ、１Ｈ）、７．４８（ｓ、１Ｈ）、７．２２（ｓ、１Ｈ）、６．８５（ｓ、２Ｈ）、６．５３（ｓ、１Ｈ）、６．１３（ｓ、２Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．２０（ｓ、１Ｈ）、５．１０（ｓ、２Ｈ）、４．４９（ｓ、３Ｈ）、４．３８（ｓ、１Ｈ）、４．２９（ｓ、２Ｈ）、３．６７（ｓ、２Ｈ）、３．４６（ｓ、３Ｈ）、３．２４（ｓ、１Ｈ）、３．０１（ｓ、２Ｈ）、２．６９（ｓ、４Ｈ）、２．２３（ｓ、９Ｈ）、１．９６（ｓ、７Ｈ）、１．６０～１．３７（ｍ、５Ｈ）、１．２１（ｓ、２Ｈ）、０．９４（ｓ、３Ｈ）、０．８８～０．７６（ｍ、４Ｈ）。

【表７－１５１】

５０５	B	A	D	該当なし	１１２５．７３	“１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ４）δ：８．８２（ｓ、１Ｈ）、８．４８～８．２１（ｍ、２Ｈ）、７．７７～７．５１（ｍ、４Ｈ）、７．３７（ｓ、１Ｈ）、７．１７～７．０９（ｍ、１Ｈ）、６．８５～６．７３（ｍ、２Ｈ）、６．４５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．０６～６．００（ｍ、１Ｈ）、５．９７～５．８４（ｍ、１Ｈ）、５．２７～５．１７（ｍ、１Ｈ）、５．０３～４．９６（ｍ、１Ｈ）、４．４２～４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．３６～４．３２（ｍ、１Ｈ）、４．３１～４．２７（ｍ、１Ｈ）、３．７５～３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．６３～３．５６（ｍ、１Ｈ）、３．５４～３．４８（ｍ、１Ｈ）、３．４３～３．３２（ｍ、１Ｈ）、３．３１～３．２３（ｍ、５Ｈ）、３．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．５８～２．５３（ｍ、３Ｈ）、２．３４～２．１９（ｍ、５Ｈ）、２．１８～２．０２（ｍ、６Ｈ）、１．９６～１．９２（ｍ、４Ｈ）、

						1．８７～１．８１（m、１H）、１．５３～１．４７（m、２H）、１．４６～１．４３（m、３H）、１．４２～１．３６（m、１H）、１．２７～１．２５（m、２H）、１．１５～１．１２（m、３H）、０．９４（d、J＝６．８Ｈｚ、３H）、０．８３～０．７６（m、９H）。”

10

20

30

40

50

【表７－１５２】

５０６	A	A	B	A	１１４８．６４	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０２～８．９３（ｍ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１５（ｓ、１Ｈ）、７．７３（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９～７．３１（ｍ、８Ｈ）、７．１５（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．５０（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．２３（ｓ、２Ｈ）、６．１０（ｓ、２Ｈ）、５．１８～５．１３（ｍ、１Ｈ）、４．９４～４．８７（ｍ、２Ｈ）、４．４５（ｓ、２Ｈ）、４．３９～４．３４（ｍ、１Ｈ）、４．３５～４．２１（ｍ、５Ｈ）、３．７３～３．６１（ｍ、２Ｈ）、３．５５～３．２９（ｍ、５Ｈ）、３．０２（ｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．８８（ｓ、４Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．３０～２．２１（ｍ、５Ｈ）、２．１６～１．９７（ｍ、３Ｈ）、１．９２（ｓ、２Ｈ）、１．８４～１．７２（ｍ、３Ｈ）、１．５２～１．３５（ｍ、５Ｈ）、０．９９～０．９２（ｍ、３Ｈ）、０．８５～０．７５（ｍ、３Ｈ）

【表７－１５３】

５０７	D	該当なし	D	該当なし	１０６８．６６	“１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０１～８．９３（ｍ、１Ｈ）、８．１８（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２～７．２７（ｍ、５Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０～６．８３（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．１９～６．０８（ｍ、２Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、５．２７～５．１７（ｍ、１Ｈ）、４．９１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３８～４．０５（ｍ、５Ｈ）、３．９２～３．７２（ｍ、２Ｈ）、３．４４～３．４１（ｍ、２Ｈ）、３．２９～３．２１（ｍ、６Ｈ）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８１～２．５５（ｍ、４Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．３７～１．９３（ｍ、１０Ｈ）、１．８３～１．６３（ｍ、３Ｈ）、１．５２～１．２８（ｍ、５Ｈ）、１．００～０．８６（ｍ、３Ｈ）、０．８４～０．７２（ｍ、３Ｈ）。”

【表７－１５４】

５０８	D	該当なし	D	該当なし	１０６８．６６	“１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｂｒｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．１６（ｓ、２Ｈ）、７．９１（ｂｒｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｂｒｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３～７．３４（ｍ、５Ｈ）、７．２３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．１３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、６．０２～５．９０（ｍ、２Ｈ）、５．１９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、５．０２～４．８３（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３２～４．２２（ｍ、５Ｈ）、３．７６～３．７３（ｍ、２Ｈ）、３．５２～３．４９（ｍ、１Ｈ）、３．２６～３．３２（ｍ、４Ｈ）、３．０２（ｂｒｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７８～２．６８（ｍ、４Ｈ）、２．４８（ｓ、３Ｈ）、２．３８～２．０８（ｍ、１０Ｈ）、

						1．９７（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、１．７８～１．５６（ｍ、３Ｈ）、１．４５～１．３５（ｍ、５Ｈ）、１．００～０．９２（ｍ、３Ｈ）、０．８１（ｂｒｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）。”

【表７－１５５】

５０９	A	A	D	A	１０４２．６５	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０１（ｓ、１Ｈ）、８．６０～８．４１（ｍ、２Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３～７．７６（ｍ、２Ｈ）、７．７４～７．６７（ｍ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．２６～７．１９（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５４（ｄｄ、Ｊ＝１．６、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０８（ｓ、１Ｈ）、６．０１～５．８９（ｍ、２Ｈ）、５．１３～５．００（ｍ、１Ｈ）、４．９４（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３６（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、３Ｈ）、４．２４～４．１６（ｍ、２Ｈ）、３．７９～３．５２（ｍ、２Ｈ）、３．４４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．３０～３．２２（ｍ、３Ｈ）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、３Ｈ）、２．８０（ｂｒ

						d、J＝10．8Hz、1H)、2．66（s、3H)、2．58（br d、J＝5．6Hz、2H)、2．46～2．35（m、3H)、2．30～2．11（m、5H)、2．11～1．85（m、5H)、1．76（ddd、J＝4．8、8．0、12．8Hz、1H)、1．55～1．35（m、3H)、0．96（t、J＝6．0Hz、6H)、0．87～0．76（m、3H)

10

20

30

40

50

【表７－１５６】

５１０	Ａ	Ａ	Ａ	Ａ	１０２６．６４	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：８．９１～８．８１（ｍ、１Ｈ）、８．４６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．８７～７．７７（ｍ、１Ｈ）、７．７６～７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．５２～７．３４（ｍ、５Ｈ）、７．２７～７．１４（ｍ、１Ｈ）、６．９５～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．６２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．３１～６．２３（ｍ、１Ｈ）、６．０１～５．８８（ｍ、１Ｈ）、５．１１～４．９５（ｍ、１Ｈ）、４．５７～４．３５（ｍ、６Ｈ）、４．３２～４．１７（ｍ、２Ｈ）、３．８３（ｄｄ、Ｊ＝４．０、１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６６（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．６２～３．４６（ｍ、３Ｈ）、３．４１～３．３３（ｍ、４Ｈ）、３．１４～３．０３（ｍ、２Ｈ）、３．０１～２．８６（ｍ、２Ｈ）、２．４９～２．４３（ｍ、３Ｈ）、２．４０～２．２９（ｍ、１Ｈ）、２．２７～２．０８（ｍ、５Ｈ）、２．０５～１．９１（ｍ、３Ｈ）、

						1．８０（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．６３～１．４５（ｍ、５Ｈ）、１．０４（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．９２～０．８１（ｍ、３Ｈ）

【表７－１５７】

５１１	D	該当なし	D	該当なし	１０２６．６４	１Ｈ　ＮＲＭ：（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：８．９２～８．７７（ｍ、１Ｈ）、８．４５（ｓ、１Ｈ）、７．８２（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３～７．６３（ｍ、１Ｈ）、７．５４～７．３１（ｍ、５Ｈ）、７．２６～７．１６（ｍ、１Ｈ）、７．０２～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．６２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．２６（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０７～５．９１（ｍ、１Ｈ）、４．９７（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．６４～４．４７（ｍ、５Ｈ）、４．４５～４．３４（ｍ、１Ｈ）、４．２９～４．１６（ｍ、２Ｈ）、３．７５（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．７２～３．５７（ｍ、２Ｈ）、３．５６～３．４６（ｍ、２Ｈ）、３．３４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、４Ｈ）、３．０７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．９３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４９～２．４３（ｍ、３Ｈ）、２．３６（ｔｄ、Ｊ＝６．

						8、9．2Ｈｚ、１Ｈ)、２．２９～２．０７（ｍ、５Ｈ)、２．０３～１．８８（ｍ、３Ｈ)、１．７７（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、３Ｈ)、１．６１～１．４２（ｍ、５Ｈ)、１．０４（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ)、０．９６～０．８２（ｍ、３Ｈ)

【表７－１５８】

512	A	A	C	A	1125.75	1H NMR：(400MHz, DMSO－d6) δ：8.98 (s、1H)、8.42 (d、J＝8.0Hz、1H)、8.16 (s、2H)、7.91 (dd、J＝1.6、8.0Hz、1H)、7.77～7.72 (m、2H)、7.49 (m、1H)、7.44～7.42 (m、2H)、7.37～7.33 (m、2H)、7.24～7.20 (m、1H)、6.88～6.83 (m、2H)、6.52 (dd、J＝2.0、6.0Hz、1H)、6.13 (d、J＝2.0Hz、1H)、5.96 (s、1H)、5.21～5.16 (m、1H)、4.93～4.87 (m、1H)、4.51～4.44 (m、4H)、4.28～4.25 (m、2H)、3.62～3.54 (m、2H)、3.26～3.23 (m、5H)、3.01 (d、J＝14.0Hz、4H)、2.89～2.77 (m、6H)、2.45 (s、3H)、2.33～2.31 (m、2H)、2.18～1.95 (m、11H)、
						1.79～1.66 (m、4H)、1.47～1.37 (m、6H)、1.15～1.09 (m、2H)、0.93 (m、9H)。”

【表７－１５９】

５１３	D	該当なし	D	該当なし	９２９．４１	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９７（ｓ、１Ｈ）、８．８９～８．２８（ｍ、１Ｈ）、７．９４～７．８４（ｍ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．４５（ｍ、１Ｈ）、７．４４～７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．３７～７．３０（ｍ、２Ｈ）、７．２１（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５４（ｄｄ、Ｊ＝１．６、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．２８～６．２２（ｍ、１Ｈ）、６．１９～６．１４（ｍ、１Ｈ）、５．９５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．１８～４．９３（ｍ、１Ｈ）、４．９２～４．８４（ｍ、１Ｈ）、４．５３～４．４１（ｍ、３Ｈ）、４．２９～４．２０（ｍ、３Ｈ）、４．０６（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６６～３．４９（ｍ、３Ｈ）、３．４８～３．３９（ｍ、１Ｈ）、３．２９（ｓ、５Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．１７（ｄｄ、Ｊ＝６．

						8、9．6Ｈｚ、１Ｈ)、３．０６～２．９８（ｍ、２Ｈ)、２．４５～２．４４（ｍ、３Ｈ)、２．２１～２．１４（ｍ、５Ｈ)、２．０８～１．９０（ｍ、３Ｈ)、１．４５～１．３１（ｍ、３Ｈ)、１．０１～０．８６（ｍ、３Ｈ)。”

【表７－１６０】

５１４	D	該当なし	D	該当なし	９２９．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９９～８．９５（ｍ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０～７．７０（ｍ、１Ｈ）、７．４７（ｓ、１Ｈ）、７．４５～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３２（ｍ、２Ｈ）、７．２０（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０～６．７８（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．２５（ｓ、１Ｈ）、６．２３～６．１８（ｍ、１Ｈ）、５．９５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、５．００～４．８３（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．４０～４．２５（ｍ、４Ｈ）、４．０２（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．８７～３．８０（ｍ、１Ｈ）、３．７９～３．７２（ｍ、１Ｈ）、３．６８～３．６１（ｍ、１Ｈ）、３．４７～３．３６（ｍ、３Ｈ）、３．２９（ｓ、２Ｈ）、３．２３

						(ｂｒ ｄｄ、Ｊ＝８．０、９．２Ｈｚ、２Ｈ)、３．０１（ｂｒ ｄｄ、Ｊ＝６．８、１１．２Ｈｚ、２Ｈ)、２．４４（ｓ、３Ｈ)、２．２０～２．１５（ｍ、５Ｈ)、２．０６～１．９０（ｍ、４Ｈ)、１．８４～１．７４（ｍ、１Ｈ)、１．４４～１．３６（ｍ、３Ｈ)、０．８１（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ)。

【表７－１６１】

５１５	D	該当なし	D	該当なし	１０９２．４９	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：１０．０１～９．７８（ｍ、１Ｈ）、９．０４～８．９７（ｍ、１Ｈ）、８．５８（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．４０（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２５（ｓ、１Ｈ）、８．０５～７．９５（ｍ、２Ｈ）、７．４９～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．４１～７．３０（ｍ、３Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３～６．９４（ｍ、２Ｈ）、６．９１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．３４（ｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．１７～６．０１（ｍ、１Ｈ）、５．２５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．９７～４．８８（ｍ、３Ｈ）、４．５３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３６（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、３Ｈ）、４．３１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．７７～３．６８（ｍ、５Ｈ）、３．５７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、４Ｈ）、３．５０～３．３９（ｍ、４Ｈ）、３．１９～３．０２（ｍ、２Ｈ）、２．４６

						(s、5H)、2.30～2.18(m、3H)、2.16～2.00(m、4H)、1.97～1.86(m、2H)、1.84～1.76(m、1H)、1.73～1.56(m、1H)、1.50～1.33(m、3H)、1.02～0.93(m、3H)、0.88～0.77(m、3H)

【表７－１６２】

５１６	D	該当なし	D	該当なし	１１０７．５０	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ３）δ：８．９９～８．９８（ｍ、１Ｈ）、８．３９（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１３（ｓ、１Ｈ）、７．９０～７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．８１～７．６０（ｍ、２Ｈ）、７．４８～７．４３（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３５（ｍ、２Ｈ）、７．１９～７．１５（ｍ、１Ｈ）、６．８９～６．８５（ｍ、３Ｈ）、６．５７～６．５１（ｍ、２Ｈ）、６．１８（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１３（ｓ、１Ｈ）、５．８３（ｓ、１Ｈ）、５．２３～５．２０（ｍ、１Ｈ）、５．１０～５．００（ｍ、１Ｈ）、４．９３～４．８９（ｍ、１Ｈ）、４．５６（ｓ、２Ｈ）、４．３８～４．２６（ｍ、５Ｈ）、３．７２～３．６６（ｍ、２Ｈ）、３．４８～３．３９（ｍ、３Ｈ）、３．１７～３．０２（ｍ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．３８～２．２０（ｍ、９Ｈ）、２．０７～２．００（ｍ、３Ｈ）、１．９４～１．７５（ｍ、４Ｈ）、１．６４～１．４５（ｍ、３Ｈ）、１．３８（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９９～０．９６（ｍ、３Ｈ）、０．８５～０．８０（ｍ、３Ｈ）。

【表７－１６３】

５１７	A	A	C	A	１２２８．４２	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）　δ：８．９６（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．１５（ｓ、１Ｈ）、７．７４（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０～７．３１（ｍ、７Ｈ）、７．１７（ｓ、１Ｈ）、６．６５～６．４７（ｍ、２Ｈ）、６．１８～５．９６（ｍ、２Ｈ）、５．１５（ｓ、１Ｈ）、４．９１（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７～４．６０（ｍ、１Ｈ）、４．４６（ｓ、３Ｈ）、４．４０～４．３０（ｍ、１Ｈ）、４．２３（ｓ、１Ｈ）、３．８４～３．６２（ｍ、２Ｈ）、３．４５（ｓ、２Ｈ）、３．３５～２．８０（ｍ、６Ｈ）、２．５３～２．５１（ｍ、３Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）、２．４３（ｓ、３Ｈ）、２．３４～２．１９（ｍ、６Ｈ）、２．１２（ｓ、１Ｈ）、１．６８（ｓ、１Ｈ）、１．９７～１．５５（ｍ、６Ｈ）、１．４５～１．２８（ｍ、３Ｈ）、０．９５（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、３Ｈ）、０．７９（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）

【表７－１６４】

５１８	D	該当なし	D	該当なし	１００９．４７	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９７（ｓ、１Ｈ）、８．３４（ｓ、２Ｈ）、７．９６（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、７．２９～７．４９（ｍ、４Ｈ）、７．２３（ｍ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１～６．８３（ｍ、２Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、６．０７（ｓ、１Ｈ）、５．８８～５．７７（ｍ、１Ｈ）、４．９２～４．８０（ｍ、２Ｈ）、４．７６（ｓ、１Ｈ）、４．６０～４．５０（ｍ、１Ｈ）、４．４２（ｍ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３７～４．２３（ｍ、３Ｈ）、３．９３～３．８１（ｍ、４Ｈ）、３．６８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、９Ｈ）、３．５５～３．１９（ｍ、３Ｈ）、

						3．07～2．83（m、2H）、2．78～2．68（m、2H）、2．48～2．42（m、3H）、2．31～2．10（m、2H）、2．10～1．88（m、3H）、1．83～1．72（m、1H）、1．48～1．31（m、3H）、0．97～0．71（m、6H）

【表７－１６５】

５１９	D	該当なし	D	該当なし	１００９．４７	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９７～９．００（ｍ、１Ｈ）、８．３５～８．４２（ｍ、２Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３（ｓ、１Ｈ）、７．４９～７．４１（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３３（ｍ、２Ｈ）、７．２４（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｓ、１Ｈ）、６．９２～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５６（ｓ、１Ｈ）、６．０８（ｓ、１Ｈ）、５．８５～５．６９（ｍ、１Ｈ）、４．９１（ｍ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．８５～４．７２（ｍ、２Ｈ）、４．５６（ｓ、１Ｈ）、４．３８～４．２４（ｍ、４Ｈ）、４．０３（ｓ、１Ｈ）、３．９０（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．７７～３．６５（ｍ、１Ｈ）、

						3．57（d、J＝9．6Hz、9H）、3．35（d、J＝12．4Hz、3H）、3．02（d、J＝11．6Hz、1H）、2．90（s、1H）、2．75（s、2H）、2．45（s、3H）、2．28（d、J＝7．2Hz、2H）、2．00（s、3H）、1．73～1．83（m、1H）、1．34～1．46（m、3H）、0．94（d、J＝6．4Hz、3H）、0．75～0．83（m、3H）

【表７－１６６】

５２０	A	A	B	A	１０２８．５０	１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６） δ：８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．１７（ｓ、２Ｈ）、７．９１（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８～７．７４（ｍ、２Ｈ）、７．５０（ｍ、１Ｈ）、７．４４～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．３８～７．３３（ｍ、２Ｈ）、７．２４～７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．８８～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１３（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．９８～５．９４（ｓ、２Ｈ）、５．２２～５．１７（ｍ、１Ｈ）、４．９３～４．８６（ｍ、１Ｈ）、４．４９～４．４２（ｍ、４Ｈ）、４．３２～４．２８（ｍ、２Ｈ）、３．６２～３．５４（ｍ、２Ｈ）、３．２８～３．２３（ｍ、４

						H)、3．03～2．99（m、4H)、2．91～2．85（m、2H)、2．74～2．68（m、2H)、2．45（s、3H)、2．36～2．15（m、7H)、2．07～1．95（m、3H)、1．84～1．72（m、3H)、1．51～1．43（m、2H)、1．38（d、J＝6．8Hz、3H)、0．93（m、9H)。”

10

20

30

40

50

【表７－１６７】

５２１	D					１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６．ｐｐｍ）：δ１４．１１（ｓ、１Ｈ）、８．９７（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝１．８Ｈｚ、２Ｈ）、８．１９（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１～７．７７（ｍ、２Ｈ）、７．５２～７．１８（ｍ、６Ｈ）、６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．５５（ｍ、１Ｈ）、６．２０～６．１４（ｍ、２Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．３２（ｍ、１Ｈ）、５．１０～４．８２（ｍ、３Ｈ）、４．５５～４．４３（ｍ、３Ｈ）、４．２７（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．６９～３．４３（ｍ、５Ｈ）、３．２７～３．１７（ｍ、５Ｈ）、３．０２（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．６３～２．６０（ｍ、７Ｈ）、２．４５（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、３Ｈ）、２．２６～２．

						１７（ｍ、３Ｈ）、２．０９～１．８０（ｍ、４Ｈ）、１．４６（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．３５（ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、１．２３（ｓ、１Ｈ）、０．９６（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、０．８２～０．７５（ｍ、４Ｈ）。

【表７－１６８】

５２２	A	A				1H NMR（４００MHz、DMSO－d6．ppm）：δ14．11（s、1H）、8．98（s、1H）、8．42～8．38（m、3H）、7．9～7．78（m、2H）、7．50～7．18（m，6H）、6．92～6．80（m、2H）、6．55（m、1H）、6．20～6．13（m、2H）、5．96（s、2H）、5．32（m、1H）、5．16～5．05（m、2H）、4．92（m、1H）、4．50（d、J＝4．3Hz、2H）、4．36～4．29（m、2H）、3．72～3．54（m、4H）、3．43（m、1H）、3．29～3．18（m、6H）、3．02（d、J＝11．6Hz、2H）、2．61～2．54（m、7H）、2．45（s、3H）、2．22～2．18（m、

						3H)、1．97～1．95（m、3H)、1．79（m、1H)、1．45～1．38（m、3H)、1．23（s、1H)、0．96（t、J＝6．8Hz、3H)、0．81（m、3H)。

【表７－１６９】

５２３	D					１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１３．８５（ｓ、１Ｈ）、８．９５（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．４２～８．３８（ｍ、１Ｈ）、８．１１～８．１７（ｍ、１Ｈ）、７．８０（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０～７．３８（ｍ、４Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ、２Ｈ）、７．１３～７．０９（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．８８（ｍ、２Ｈ）、６．２３～６．１５（ｍ、１Ｈ）、５．１５～５．０８（ｍ、１Ｈ）、５．０２～４．９６（ｍ、１Ｈ）、４．５５～４．４９（ｍ、１Ｈ）、４．３３～４．２６（ｍ、１Ｈ）、３．８３～３．７９（ｍ、１Ｈ）、３．７１～３．４７（ｍ、１２Ｈ）、２．４４～２．３９（ｍ、３Ｈ）、２．２９～２．１０（ｍ、５Ｈ）、２．０７～１．９２（ｍ、１Ｈ）、０．９６～０．３２（ｍ、６Ｈ）。

【表７－１７０】

５２４	D					１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１３．８５（ｓ、１Ｈ）、８．９６（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．４４（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄｄ、Ｊ＝１．６、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２～７．４９（ｍ、２Ｈ）、７．４２～７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ、２Ｈ）、７．１２～７．１０（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．８８（ｍ、２Ｈ）、６．２０（ｓ、１Ｈ）、５．１１～５．０２（ｍ、２Ｈ）、４．４４（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３５～４．３４（ｍ、１Ｈ）、３．７８～３．７１（ｍ、２Ｈ）、３．６６～３．５４（ｍ、１０Ｈ）、３．４３～３．４０（ｍ、１Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）、２．３４～２．３３（ｍ、１

						H)、2．26～2．17（m、3H)、2．03～1．89（m、2H)、0．97～0．88（m、3H)、0．73（d、J＝6．4Hz、3H)。

【表７－１７１】

５２５	D					１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１３．８６～１３．８４（ｍ、１Ｈ）、９．０１～８．９６（ｍ、１Ｈ）、８．３２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０～８．０８（ｍ、１Ｈ）、７．８１～７．７８（ｍ、１Ｈ）、７．４７～７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．４０～７．３８（ｍ、２Ｈ）、７．３４～７．３２（ｍ、１Ｈ）、７．２９～７．２３（ｍ、２Ｈ）、７．１３～７．０８（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．８８（ｍ、２Ｈ）、６．２３～６．２２（ｍ、１Ｈ）、５．１３～５．０７（ｍ、１Ｈ）、５．００～４．９５（ｍ、１Ｈ）、４．５７～４．４６（ｍ、１Ｈ）、４．２６～４．２１（ｍ、１Ｈ）、３．８５～３．８３（ｍ、１Ｈ）、３．７０～３．４７（ｍ、１２Ｈ）、２．４４～２．４３（ｍ、３Ｈ）、２．２

						7～2．17（m、4H）、2．10～2．02（m、1H）、1．91～1．75（m、1H）、0．97～0．70（m、6H）。

【表７－１７２】

５２６	D					１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１３．８７～１３．８４（ｍ、１Ｈ）、８．９７～８．９６（ｍ、１Ｈ）、８．４６（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０～８．０７（ｍ、１Ｈ）、７．８０（ｄｄ、Ｊ＝１．６、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５～７．３８（ｍ、４Ｈ）、７．３０～７．２３（ｍ、２Ｈ）、７．１２～７．０８（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．８８（ｍ、２Ｈ）、６．２１～６．１４（ｍ、１Ｈ）、５．０９～４．９８（ｍ、２Ｈ）、４．４２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７（ｓ、１Ｈ）、３．７５～３．５２（ｍ、１２Ｈ）、３．４３～３．４１（ｍ、１Ｈ）、２．４４～２．４３（ｍ、３Ｈ）、２．２８～２．１７（ｍ、４Ｈ）、２．０６～２．００（ｍ、１Ｈ）、１．９２～１．７５（ｍ、１Ｈ）、０．９６（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．８０～０．７５（ｍ、３Ｈ）。

【表７－１７３】

５２７	D					１Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．００～８．９７（ｍ、１Ｈ）、８．３５（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９～８．１３（ｍ、２Ｈ）、８．０８（ｓ、１Ｈ）、７．５９（ｔｄ、Ｊ＝２．４、７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２～７．４７（ｍ、１Ｈ）、７．４７～７．３９（ｍ、４Ｈ）、７．３６（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．２５～６．１２（ｍ、１Ｈ）、５．１３～５．０５（ｍ、１Ｈ）、５．０１～４．９４（ｍ、１Ｈ）、４．５６～４．４８（ｍ、１Ｈ）、４．３６～４．２５（ｍ、１Ｈ）、３．８２（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６８～３．４１（ｍ、７Ｈ）、２．６３（ｂｒｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、

						2H)、2．47～2．40（m、3H)、2．22～2．10（m、4H)、2．06～1．95（m、1H)、1．65～1．51（m、4H)、1．47～1．34（m、2H)、0．96（d、J＝6．8Hz、2H)、0．79（d、J＝6．8Hz、2H)、0．44（d、J＝6．8Hz、1H)、0．34（d、J＝6．8Hz、1H)

【表７－１７４】

５２８	D					“１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０２～８．９４（ｍ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．２５～８．１１（ｍ、１Ｈ）、８．１０～８．０４（ｍ、１Ｈ）、７．６２～７．５５（ｍ、１Ｈ）、７．５０～７．３１（ｍ、５Ｈ）、７．０５～６．９２（ｍ、２Ｈ）、６．２４～６．２１（ｍ、１Ｈ）、５．１４～５．０６（ｍ、１Ｈ）、５．００～４．９１（ｍ、１Ｈ）、４．５８～４．４５（ｍ、１Ｈ）、４．３１～４．１８（ｍ、１Ｈ）、３．８４（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．６６～３．３８（ｍ、７Ｈ）、２．６６～２．５９（ｍ、２Ｈ）、２．４８～２．４２（ｍ、３Ｈ）、２．２３～２．１５（ｍ、３Ｈ）、１．９４～１．７３（ｍ、１Ｈ）、１．６６～１．５１（ｍ、４

						H)、１．４６～１．３５（m、２H)、０．９９～０．８１（m、３H)、０．８１～０．６８（m、３H)”

【表７－１７５】

５２９	D					１Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０３～８．９１（ｍ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．３４～８．１８（ｍ、２Ｈ）、８．０９（ｓ、１Ｈ）、７．５８（ｄｄ、Ｊ＝１．２、７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３～７．４８（ｍ、２Ｈ）、７．４６～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９～６．９３（ｍ、１Ｈ）、６．２１（ｓ、１Ｈ）、５．０４（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．４５（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３９～４．２５（ｍ、１Ｈ）、３．８４～３．７０（ｍ、２Ｈ）、３．６５～３．５１（ｍ、２Ｈ）、３．４９～３．３９（ｍ、３Ｈ）、２．６３（ｂｒｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４６

						(s、3H)、2．28～2．17（m、4H)、2．06～1．93（m、2H)、1．66～1．50（m、4H)、1．44～1．36（m、2H)、0．97～0．87（m、3H)、0．76～0．70（m、3H)。”

【表７－１７６】

５３０	D					１Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０１～８．９４（ｍ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．３１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．１１～８．０４（ｍ、１Ｈ）、７．５８（ｄｄ、Ｊ＝１．６、７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９～７．３１（ｍ、５Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．２５～６．１２（ｍ、１Ｈ）、５．０７～４．９６（ｍ、２Ｈ）、４．４２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２～４．２３（ｍ、１Ｈ）、３．７８～３．３７（ｍ、７Ｈ）、２．６７～２．５８（ｍ、２Ｈ）、２．４７～２．４４（ｍ、３Ｈ）、２．２９～２．１５（ｍ、３Ｈ）、２．０７～１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．９３～１．

						7 5 (m、1H)、1．6 7～1．5 1 (m、4H)、1．4 7～1．3 3 (m、2 H)、1．0 1～0．9 4 (m、3H)、0．8 3～0．7 4 (m、3H)”

【表７－１７７】

５３２	D					１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．８９（ｓ、１Ｈ）、７．８０～７．７１（ｍ、２Ｈ）、７．４４～７．２８（ｍ、５Ｈ）、７．２８～７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．７４（ｍ、２Ｈ）、６．５４（ｍ、１Ｈ）、６．１４～６．０６（ｓ、２Ｈ）、５．１３～５．０１（ｍ、２Ｈ）、４．６３～４．３０（ｍ、７Ｈ）、３．８２～３．６３（ｍ、３Ｈ）、３．４４～３．３４（ｍ、２Ｈ）、３．２３－３．１２（ｍ、２Ｈ）、２．８６～２．７９（ｍ、４Ｈ）、２．６４（ｍ、２Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）、２．４６～２．３５（ｍ、７Ｈ）、２．３０～２．１７（ｍ、７Ｈ）、２．１５～１．８９（ｍ、３Ｈ）、１．６３（ｍ、２Ｈ）、１．３０（ｍ、１Ｈ）、１．０８（ｍ、３Ｈ）、１．００～０．８８（ｍ、３Ｈ）。

【表７－１７８】

５３３	A	A				１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．９０（ｓ、１Ｈ）、７．８１～７．７３（ｍ、２Ｈ）、７．４９（ｍ、５Ｈ）、７．２５（ｍ、１Ｈ）、６．９１（ｍ、２Ｈ）、６．５５（ｍ、１Ｈ）、６．１５～６．０４（ｓ、２Ｈ）、５．１９～５．０４（ｍ、２Ｈ）、４．５５～４．４５（ｍ、４Ｈ）、４．３８（ｍ、３Ｈ）、３．８７（ｍ、１Ｈ）、３．６７（ｍ、２Ｈ）、３．３７（ｍ、２Ｈ）、３．１３（ｍ、２Ｈ）、２．９２～２．７９（ｍ、４Ｈ）、２．７４～２．５９（ｍ、２Ｈ）、２．５１～２．４８（ｍ、３Ｈ）、２．４７～２．３３（ｍ、７Ｈ）、２．３１～２．１２（ｍ、７Ｈ）、１．９８～１．９０（ｍ、３Ｈ）、１．６４（ｍ、２Ｈ）、１．３０（ｍ、２Ｈ）、１．０８（ｍ、３Ｈ）、０．９２（ｍ、４Ｈ）。

【表７－１７９】

５３４	D					
５３５	A	A				

†０．３～１０μMの最高濃度で試験した場合

ＤＣ５０　（ｎＭ）＊

Ａ＜２．５

２．５≦Ｂ＜１０

１０≦Ｃ＜３０

Ｄ≧３０

ＮＡ、計算されていない／曲線適合なし

＊＊Ｄｍａｘ（分解率％）

Ａ＞７５

５０＜Ｂ≦７５

Ｃ≦５０

ＮＡ、計算されていない／曲線適合なし

【表８－１】

表２Ｄ。表１Ｄの例示的な二官能性分解化合物を介した標的タンパク質分解

実施例番号	＊DC_{50}（nM）	＊＊D最大（%）	MH＋1	NMR転写産物
５３６	D	該当なし	１０５２．５０	１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ、ｐｐｍ）δ８．８６（ｓ、１Ｈ）、７．７９～７．７０（ｍ、３Ｈ）、７．４０～７．３７（ｍ、７Ｈ）、７．２３（ｓ、１Ｈ）、６．５１（ｄ、Ｊ＝３Ｈｚ、１Ｈ）、６．０８（ｄ、Ｊ＝２１Ｈｚ、２Ｈ）、５．２０～５．０１（ｍ、２Ｈ）、４．９８～４．８６（ｍ、４Ｈ）、４．４３～４．４１（ｍ、３Ｈ）、３．７２～３．６７（ｍ、２Ｈ）、３．３３～３．３１（ｓ、７Ｈ）、３．１９～３．１２（ｍ、２Ｈ）、２．７７～２．６２（ｍ、４Ｈ）、２．５６（ｓ、３Ｈ）、２．４０（ｓ、４Ｈ）、２．１９～２．０１（ｍ、５Ｈ）、１．８３～１．８０（ｍ、３Ｈ）、１．５３～１．５１（ｍ、５Ｈ）、１．０５（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、０．９１（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）
５３７	D	該当なし	１０５２．５０	１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ、ｐｐｍ）δ８．８６（ｓ、１Ｈ）、７．７８～７．７４（ｍ、３Ｈ）、７．４１～７．４０（ｍ、７Ｈ）、７．２１（ｓ、１Ｈ）、６．５０（ｄ、Ｊ＝６Ｈｚ、１Ｈ）、６１０～５．９６（ｍ、２Ｈ）、５．０８～５．００（ｍ、２Ｈ）、４．６７～４．５６（ｍ、２Ｈ）、４．３４～４．３０（ｍ、３Ｈ）、３．７９～３．７７（ｍ、１Ｈ）、３．６０～３．５２（ｍ、２Ｈ）、３．４３～３．４１（ｍ、７Ｈ）、３．０６～３．００（ｍ、２Ｈ）、２．９０～２．７９（ｍ、４Ｈ）、２．４７（ｓ、３Ｈ）、２．４６（ｓ、４Ｈ）、２．４４～２．２４（ｍ、６Ｈ）、２．０９～１．８３（ｍ、３Ｈ）、１．６２～１．４８（ｍ、５Ｈ）、１．０５（ｄ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、３Ｈ）、０．８８（ｄ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、３Ｈ）

【表８－２】

５３８	D	該当なし	７９２．３１	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ４）δ：８．９０～８．８５（ｍ、１Ｈ）、８．３３（ｓ、１Ｈ）、８．１６～８．０５（ｍ、２Ｈ）、７．８９～７．８０（ｍ、１Ｈ）、７．４４～７．３１（ｍ、４Ｈ）、７．３０～７．２２（ｍ、１Ｈ）、６．９７～６．８７（ｍ、２Ｈ）、６．１９～６．１１（ｍ、１Ｈ）、５．０２～４．９４（ｍ、１Ｈ）、４．５９～４．４６（ｍ、１Ｈ）、４．４２（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．３８～４．２９（ｍ、１Ｈ）、４．０９（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．９１～３．６６（ｍ、２Ｈ）、３．６６～３．５５（ｍ、１Ｈ）、３．５１～３．３６（ｍ、２Ｈ）、３．２９～３．１２（ｍ、１Ｈ）、２．４７（ｓ、３Ｈ）、２．４５～２．４０（ｍ、１Ｈ）、２．２８～２．２２（ｍ、１Ｈ）、２．２０（ｓ、３Ｈ）、１．８８（ｄｄ、Ｊ＝４．８、８．４、１３．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．５４～１．４０（ｍ、３Ｈ）、１．１４～１．００（ｍ、３Ｈ）。
５３９	A	A	１０８７．４８	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ）δ：８．９６～８．８９（ｍ、１Ｈ）、８．５６～８．４６（ｍ、１Ｈ）、７．７８～７．６８（ｍ、２Ｈ）、７．５１～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．２５～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８３（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１２（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０２～５．９１（ｍ、１Ｈ）、５．２６～５．０７（ｍ、２Ｈ）、４．７５～４．２５（ｍ、７Ｈ）、３．９０～３．７８（ｍ、１Ｈ）、３．７６～３．５７（ｍ、２Ｈ）、３．５４～３．３３（ｍ、２Ｈ）、３．１０（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．８９～２．７３（ｍ、４Ｈ）、２．６９～２．６２（ｍ、３Ｈ）、２．４８～２．０６（ｍ、１３Ｈ）、１．９６～１．８１（ｍ、３Ｈ）、１．６８～１．５２（ｍ、５Ｈ）、１．０４（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．９１～０．８５（ｍ、３Ｈ）。

【表８－３】

５４０	D	該当なし	１０８７．４８	１H NMR（４００MHz、MeOD）δ：８．９７～８．８７（m、１H）、８．６１～８．４２（m、１H）、７．７４（d、J＝６．０Hz、１H）、７．７０～７．６４（m、１H）、７．５４～７．３９（m、２H）、７．２３～７．１５（m、１H）、６．８９～６．８０（m、２H）、６．５０（dd、J＝２．０、６．０Hz、１H）、６．１０（d、J＝２．０Hz、１H）、６．０５～５．９６（m、１H）、５．３０～５．０６（m、２H）、４．６０～４．２６（m、７H）、３．７８～３．５４（m、３H）、３．３８～３．３３（m、１H）、３．２９（s、１H）、３．１２～２．９８（m、２H）、２．８６～２．７０（m、４H）、２．６８～２．６２（m、３H）、２．４９～１．９９（m、１３H）、１．９６～１．７７（m、３H）、１．６７～１．４７（m、５H）、１．０７～０．８２（m、６H）。
５４１	D	該当なし	１０８７．４８	１H NMR（４００MHz、MeOD）δ：８．９３～８．９０（m、１H）、８．７６～８．６５（m、１H）、７．７７～７．６８（m、２H）、７．５４～７．４０（m、２H）、７．２４～７．１８（m、１H）、６．９０～６．８２（m、２H）、６．５２（dd、J＝２．０、６．０Hz、１H）、６．１２（s、１H）、５．９２～５．８１（m、１H）、５．２７～５．０７（m、２H）、４．６５～４．５５（m、１H）、４．５３～４．４５（m、３H）、４．４２～４．１４（m、３H）、３．７２～３．５１（m、３H）、３．３４（s、２H）、３．１０（d、J＝１１．６Hz、２H）、２．９４～２．７０（m、３H）、２．６９～２．６０（m、５H）、２．４８～２．００（m、１３H）、１．９２～１．７２（m、２H）、１．６６～１．４７（m、５H）、１．１０～０．４８（m、６H）。

【表８－４】

５４２	D	該当なし	１０８７．４８	１H NMR（４００MHz、MeOD）δ：８．９１（s、１H）、８．８０～８．５４（m、１H）、７．８０～７．６７（m、２H）、７．４８～７．４１（m、２H）、７．２１（t、J＝７．６Hz、１H）、６．９１～６．８３（m、２H）、６．５２（dd、J＝２．０、６．４Hz、１H）、６．１６～５．４２（m、２H）、５．２４～５．０６（m、２H）、４．７３～４．４６（m、４H）、４．４４～４．２７（m、３H）、３．８６～３．７３（m、１H）、３．６８～３．４５（m、２H）、３．４２～３．３３（m、２H）、３．１８～３．０８（m、２H）、２．８８～２．５５（m、８H）、２．４６～２．０７（m、１３H）、１．９２～１．７８（m、２H）、１．６５～１．５０（m、５H）、１．０５～０．７７（m、６H）。
５４３	D	該当なし	１０８０．５３	１H NMR（４００MHz、DDMSO－ｄ６）δ：８．９９～８．９７（m、１H）、８．２９（d、J＝８．０Hz、１H）、８．１７（s、１H）、７．９１（d、J＝８．０Hz、１H）、７．７８～７．７５（m、１H）、７．４９～７．４７（m、１H）、７．４３～７．４０（m、２H）、７．３７～７．３０（m、２H）、７．２４～７．２０（m、１H）、６．９２～６．８２（m、２H）、６．５４～６．５１（m、１H）、６．１７～６．１１（m、１H）、６．０７（s、１H）、５．９７（s、２H）、５．２０～５．１３（m、１H）、５．０３～４．８４（m、２H）、４．５３～４．３９（m、３H）、４．２６～４．１２（m、３H）、３．７４（d、J＝８．４Hz、１H）、３．５６～３．４５（m、４H）、３．３３～３．２３（m、４H）、３．０９～２．９９（m、３H）、２．９１～２．８１（m、３H）、２．４６～２．４５（m、３H）、２．３３～１．９３（m、１０H）、１．８０～１．６４（m、３H）、１．４６～１．３４（m、５H）、１．２６～１．０３（m、２H）、０．９７～０．７４（m、９H）。

【表８－５】

544	A	A	1080.53	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：9.11（s、1H）、8.53（d、J＝7.6Hz、1H）、8.29（s、1H）、8.03（d、J＝8.0Hz、1H）、7.89～7.86（m、1H）、7.62～7.55（m、3H）、7.50～7.48（m、2H）、7.39～7.33（m、1H）、7.05～6.95（m、2H）、6.65～6.63（m、1H）、6.28～6.20（m、2H）、6.10～6.03（m、2H）、5.33～5.00（m、3H）、4.61（s、2H）、4.49（t、J＝8.0Hz、1H）、4.41～4.25（m、3H）、3.84～3.74（m、3H）、3.58～3.55（m、4H）、3.39～3.36（m、4H）、3.15～2.97（m、5H）、2.66～2.63（m、1H）、2.58（s、3H）、2.39～2.08（m、10H）、1.97～1.78（m、3H）、1.58～1.49（m、5H）、1.42～1.34（m、1H）、1.25～1.18（m、1H）、1.10～1.07（m、3H）、0.98～0.91（m、6H）。

【表８－６】

545	B	A	1080.53	1H NMR（400MHz、DDMSO－d6）δ：8.99～8.97（m、1H）、8.29（d、J＝8.0Hz、1H）、8.17（s、1H）、7.91（d、J＝8.0Hz、1H）、7.78～7.75（m、1H）、7.49～7.47（m、1H）、7.43～7.40（m、2H）、7.37～7.30（m、2H）、7.24～7.20（m、1H）、6.92～6.82（m、2H）、6.54～6.51（m、1H）、6.17～6.11（m、1H）、6.07（s、1H）、5.97（s、2H）、5.20～5.13（m、1H）、5.03～4.84（m、2H）、4.53～4.39（m、3H）、4.26～4.12（m、3H）、3.74（d、J＝8.4Hz、1H）、3.56～3.45（m、4H）、3.33～3.23（m、4H）、3.09～2.99（m、3H）、2.91～2.81（m、3H）、2.46～2.45（m、3H）、2.33～1.93（m、10H）、1.80～1.64（m、3H）、1.46～1.34（m、5H）、1.26～1.03（m、2H）、0.97～0.74（m、9H）。

【表８－７】

５４６	A	A	１０８０．５３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．１１（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９～７．８６（ｍ、１Ｈ）、７．６２～７．５５（ｍ、３Ｈ）、７．５０～７．４８（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．０５～６．９５（ｍ、２Ｈ）、６．６５～６．６３（ｍ、１Ｈ）、６．２８～６．２０（ｍ、２Ｈ）、６．１０～６．０３（ｍ、２Ｈ）、５．３３～５．００（ｍ、３Ｈ）、４．６１（ｓ、２Ｈ）、４．４９（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．４１～４．２５（ｍ、３Ｈ）、３．８４～３．７４（ｍ、３Ｈ）、３．５８～３．５５（ｍ、４Ｈ）、３．３９～３．３６（ｍ、４Ｈ）、３．１５～２．９７（ｍ、５Ｈ）、２．６６～２．６３（ｍ、１Ｈ）、２．５８（ｓ、３Ｈ）、２．３９～２．０８（ｍ、１０Ｈ）、１．９７～１．７８（ｍ、３Ｈ）、１．５８～１．４９（ｍ、５Ｈ）、１．４２～１．３４（ｍ、１Ｈ）、１．２５～１．１８（ｍ、１Ｈ）、１．１０～１．０７（ｍ、３Ｈ）、０．９８～０．９１（ｍ、６Ｈ）。
５４７	D	該当なし	１０８０．５３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ４）δ：８．８９～８．８３（ｍ、１Ｈ）、７．７８～７．６９（ｍ、２Ｈ）、７．４８～７．３１（ｍ、５Ｈ）、７．２６～７．１９（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．５６～６．５０（ｍ、１Ｈ）、６．１３～６．１２（ｍ、１Ｈ）、６．０１～５．９４（ｍ、１Ｈ）、５．１３～５．０２（ｍ、２Ｈ）、４．５８～４．３９（ｍ、６Ｈ）、４．２５～４．１６（ｍ、２Ｈ）、３．７９～３．６２（ｍ、３Ｈ）、３．５１～３．３６（ｍ、１Ｈ）、３．１５～２．９５（ｍ、４Ｈ）、２．７４～２．６５（ｍ、２Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．４０～１．９０（ｍ、１４Ｈ）、１．７６～１．５７（ｍ、５Ｈ）、１．４９～１．４７（ｍ、３Ｈ）、１．１９～１．１２（ｍ、３Ｈ）、１．０９～１．０３（ｍ、３Ｈ）、０．９３～０．８３（ｍ、３Ｈ）

【表８－８】

５４８	A	A	１０８０．５３	１H NMR（４００MHz、MeOD－ｄ４）δ：８．８９～８．８４（m、１H）、７．７８～７．７２（m、２H）、７．５０～７．３６（m、５H）、７．２６～７．２０（m、１H）、６．９３～６．８６（m、２H）、６．５４～６．５２（m、１H）、６．１３～６．１２（m、１H）、５．９９～５．９１（m、１H）、５．１０～５．０２（m、２H）、４．６２～４．３５（m、５H）、４．２８～４．１８（m、２H）、３．８６～３．３６（m、３H）、３．１９～２．８７（m、５H）、２．７４～２．６６（m、１H）、２．４９～２．４７（m、３H）、２．４２～１．８５（m、１５H）、１．７９～１．５９（m、５H）、１．５３～１．５１（m、３H）、１．３１～１．２１（m、１H）、１．１６～１．１４（m、３H）、１．０７～１．０３（m、３H）、０．９０～０．８８（m、３H）
５４９	D	該当なし	９８４．４４	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：９．０１～８．９７（m、１H）、８．２９～８．２３（m、１H）、７．９２（d、J＝８．０Hz、１H）、７．７９（d、J＝６．０Hz、１H）、７．５１～７．１７（m、６H）、６．８９～６．８２（m、２H）、６．５５（d、J＝６．０Hz、１H）、６．１９（s、１H）、５．９８（s、２H）、５．８９～５．８４（m、１H）、５．１５～４．７８（m、２H）、４．５１（ｂｒ　s、２H）、４．４２（t、J＝７．６Hz、１H）、４．３４～４．２３（m、３H）、３．９５～３．８２（m、２H）、３．７６～３．３９（m、１１H）、３．２６～３．１７（m、１H）、３．０８～２．８９（m、３H）、２．４７～２．４３（m、３H）、２．２７～２．１６（m、３H）、２．１０～１．８９（m、３H）、１．８７～１．７０（m、１H）、１．４５（d、J＝７．２Hz、１H）、１．３５（d、J＝７．２Hz、２H）、０．９５（d、J＝６．８Hz、２H）、０．８８～０．７１（m、４H）

【表８－９】

５５０	A	A	９８４．４４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９９（ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２～７．３５（ｍ、５Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５５（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．２０（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．９９（ｓ、２Ｈ）、５．８４（ｓ、１Ｈ）、５．１７～４．８５（ｍ、２Ｈ）、４．５１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３９～４．２４（ｍ、４Ｈ）、３．９０（ｄｔ、Ｊ＝３．６、７．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．７５～３．３７（ｍ、１１Ｈ）、３．２７～３．２０（ｍ、１Ｈ）、３．０８～２．８８（ｍ、３Ｈ）、２．４８～２．４５（ｍ、３Ｈ）、２．２５～２．１５（ｍ、３Ｈ）、２．１５～１．９４（ｍ、３Ｈ）、１．７８（ｄｄｄ、Ｊ＝４．８、８．０、１２．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．４６～１．３３（ｍ、３Ｈ）、１．００～０．８９（ｍ、３Ｈ）、０．８５～０．７２（ｍ、３Ｈ）。

【表８－１０】

５５１	A	A	１１０２．４９	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．１４（s、１H）、９．１１～９．１６（m、１H）、８．３４（d、J＝７．６Hz、１H）、７．９２（d、J＝７．２Hz、１H）、７．７６（d、J＝６．０Hz、１H）、７．５０（s、１H）、７．３８（ｄｄ、J＝１０．０、６．０Hz、１H）、７．２７～７．１８（m、２H）、６．９１～６．８０（m、２H）、６．５１（d、J＝６．８Hz、１H）、６．１６～６．０９（m、１H）、６．０７（s、１H）、５．９６（s、２H）、５．２２～５．１４（m、１H）、５．１２（d、J＝３．６Hz、１H）、５．０９～４．９３（m、１H）、４．４９（s、２H）、４．４０（m、J＝８．０Hz、１H）、４．２８（s、１H）、４．２１～４．１１（m、２H）、３．７６（d、J＝８．８Hz、１H）、３．６０～３．５４（m、１H）、３．５３～３．４４（m、１H）、３．２５（d、J＝１０．８Hz、３H）、３．０２（d、J＝１１．６Hz、２H）、２．７５（d、J＝１１．６Hz、２H）、２．３８～２．３２（m、５H）、２．２５（ｄｄ、J＝１４．４、７．６Hz、１H）、２．２１～２．０４（m、７H）、１．９７（s、２H）、１．８８～１．６９（m、３H）、１．６７～１．５４（m、４H）、１．５０～１．３０（m、４H）、１．１９～１．０５（m、２H）、０．９６（d、J＝６．８Hz、２H）、０．８７～０．７８（m、３H）、０．７５（d、J＝６．４Hz、１H）

【表８－１１】

５５２	A	A	１１０２．４９	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．１６（ｓ、１H）、９．１４（ｓ、１H）、８．５２（ｄ、Ｊ＝７．２Hz、１H）、７．９２（ｄ、Ｊ＝８．０Hz、１H）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Hz、１H）、７．５０（ｓ、１H）、７．４１（ｄｄ、Ｊ＝１０．０、６．０Hz、１H）、７．３０（ｄｄ、Ｊ＝１０．０、６．０Hz、１H）、７．２２（ｍ、１H）、６．８８～６．８２（ｍ、２H）、６．５１（ｄ、Ｊ＝５．６Hz、１H）、６．１６～６．１０（ｍ、１H）、６．０８（ｓ、１H）、５．９８（ｓ、２H）、５．２３～５．００（ｍ、３H）、４．４９（ｓ、２H）、４．３５（ｍ、Ｊ＝８．０Hz、１H）、４．２９（ｓ、１H）、４．２１～４．１１（ｍ、２H）、３．６１～３．７４（ｍ、２H）、３．４１～３．４８（ｍ、１H）、３．２４（ｄ、Ｊ＝１２．０Hz、３H）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．２Hz、２H）、２．７９（ｄ、Ｊ＝１０．４Hz、２H）、２．３６（ｓ、５H）、２．１８（ｄ、Ｊ＝７．２Hz、２H）、２．１４～２．０７（ｍ、４H）、１．９７（ｄ、Ｊ＝４．０Hz、２H）、１．９２～１．７５（ｍ、３H）、１．６７～１．５２（ｍ、５H）、１．４８～１．３４（ｍ、４H）、１．２６～１．０９（ｍ、３H）、０．９５（ｄ、Ｊ＝６．４Hz、３H）、０．８４～０．７７（ｍ、３H）

【表８－１２】

５５３	A	A	１０２４．５３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９１～８．３５（ｍ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４０（ｑ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、４Ｈ）、７．２８～７．１８（ｍ、２Ｈ）、６．９６～６．７９（ｍ、３Ｈ）、６．５８～６．５０（ｍ、１Ｈ）、６．１６（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．０８（ｓ、１Ｈ）、６．０１～５．８７（ｍ、２Ｈ）、５．１０（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４～４．９２（ｍ、１Ｈ）、４．５４～４．４６（ｍ、２Ｈ）、４．３８（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２～４．２４（ｍ、３Ｈ）、４．２０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．８９～３．６８（ｍ、１Ｈ）、３．６７～３．５４（ｍ、１Ｈ）、３．４８～３．４０（ｍ、１Ｈ）、３．３１～３．２０（ｍ、４Ｈ）、３．０７～２．９６（ｍ、３Ｈ）、２．８５～２．７５（ｍ、１Ｈ）、２．７５～２．６４（ｍ、２Ｈ）、２．６４～２．５３（ｍ、３Ｈ）、２．４９～２．３８（ｍ、２Ｈ）、２．３４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．２７～２．２３（ｍ、１Ｈ）、２．２３～２．０９（ｍ、４Ｈ）、２．０８～１．９３（ｍ、３Ｈ）、１．９３～１．８３（ｍ、１Ｈ）、１．７８（ｄｄｄ、Ｊ＝５．２、８．０、１２．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．５０～１．３５（ｍ、３Ｈ）、０．９６（ｄｄ、Ｊ＝２．４、６．０Ｈｚ、６Ｈ）、０．８６～０．７６（ｍ、３Ｈ）

【表８－１３】

５５４	A	A	１０２６．４８	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：８．９９（ｓ、１H）、８．４２（ｄ、Ｊ＝７．６Hz、１H）、７．９２（ｄ、Ｊ＝８．０Hz、１H）、７．７９（ｄ、Ｊ＝６．０Hz、１H）、７．５０（ｓ、１H）、７．４４（ｄ、Ｊ＝８．０Hz、２H）、７．４０～７．３４（ｍ、２H）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．６Hz、１H）、６．９２～６．８１（ｍ、２H）、６．５６～６．４９（ｍ、１H）、６．１５（ｄ、Ｊ＝２．０Hz、１H）、６．０９（ｓ、１H）、６．０１～５．９０（ｍ、２H）、５．１４～４．９９（ｍ、１H）、４．９２（ｔ、Ｊ＝７．２Hz、１H）、４．５０（ｂｒ　ｓ、２H）、４．３７（ｔ、Ｊ＝７．６Hz、１H）、４．２８（ｂｒ　ｓ、１H）、４．２４～４．１９（ｍ、４H）、３．７６～３．５４（ｍ、２H）、３．５０～３．４１（ｍ、１H）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Hz、３H）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Hz、２H）、２．８８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．４Hz、２H）、２．６４（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．２Hz、２H）、２．３１～２．０８（ｍ、４H）、２．０７～１．８５（ｍ、６H）、１．７８（ｄｄｄ、Ｊ＝４．４、８．０、１２．８Hz、１H）、１．６９～１．５７（ｍ、４H）、１．４５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Hz、１H）、１．３８（ｄ、Ｊ＝７．２Hz、３H）、１．３０～１．０４（ｍ、３H）、０．９９～０．９３（ｍ、３H）、０．８５～０．７８（ｍ、３H）

【表８－１４】

５５５	D	該当なし	１１３９．５３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．１５（ｓ、１Ｈ）、９．００～８．７５（ｍ、１Ｈ）、８．５４～８．２０（ｍ、１Ｈ）、８．００～７．９１（ｍ、１Ｈ）、７．８３～７．７０（ｍ、１Ｈ）、７．５５～７．４３（ｍ、１Ｈ）、７．４２～７．３５（ｍ、２Ｈ）、７．３３～７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．２５～７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．９３～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．７２～６．６０（ｍ、１Ｈ）、６．５８～６．４７（ｍ、１Ｈ）、６．１８～６．１０（ｍ、１Ｈ）、６．０９～６．０５（ｍ、１Ｈ）、６．００～５．９０（ｍ、２Ｈ）、５．２５～５．１３（ｍ、１Ｈ）、５．００～４．６８（ｍ、１Ｈ）、４．６０～４．３８（ｍ、３Ｈ）、４．３２～４．１６（ｍ、４Ｈ）、３．８０～３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．６０～３．４５（ｍ、２Ｈ）、３．０５～３．００（ｍ、２Ｈ）、２．８０～２．６５（ｍ、３Ｈ）、２．６４～２．６０（ｍ、２Ｈ）、２．４８～２．４６（ｍ、３Ｈ）、２．３５～２．２１（ｍ、６Ｈ）、２．２０～２．１５（ｍ、２Ｈ）、２．１４～２．０１（ｍ、５Ｈ）、２．００～１．９４（ｍ、２Ｈ）、１．８６～１．６３（ｍ、６Ｈ）、１．６０～１．４６（ｍ、２Ｈ）、１．４４～１．３３（ｍ、２Ｈ）、１．３０～１．２０（ｍ、１Ｈ）、１．０５～０．９０（ｍ、３Ｈ）、０．８９～０．８０（ｍ、３Ｈ）、０．７３～０．７１（ｍ、１Ｈ）。

【表８－１５】

556	A	A	1139.53	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ14.15（s、1H）、9.05～8.75（m、1H）、8.45～8.30（m、1H）、8.00～7.88（m、1H）、7.80～7.72（m、1H）、7.55～7.31（m、5H）、7.30～7.12（m、2H）、6.92～6.80（m、2H）、6.78～6.63（m、1H）、6.60～6.57（m、1H）、6.20～6.01（m、2H）、6.00～5.81（m、2H）、2.25～5.12（m、1H）、5.11～4.95（m、1H）、4.83～4.70（m、1H）、4.58～4.45（m、2H）、4.44～4.34（m、1H）、4.32～4.18（m、4H）、3.78～3.60（m、2H）、3.60～3.40（m、2H）、3.25～3.20（m、2H）、3.09～2.98（m、2H）、2.80～2.70（m、2H）、2.69～2.61（m、2H）、2.46～2.44（m、2H）、2.35～2.23（m、5H）、2.20～2.06（m、6H）、2.04～1.90（m、3H）、1.83～1.65（m、5H）、1.62～1.50（m、2H）、1.49～1.33（m、2H）、1.30～1.20（m、1H）、1.00～0.90（m、3H）、0.88～0.75（m、3H）。

【表８－１６】

５５７	D	該当なし	８２０．３５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１３．８４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．９９～８．９４（ｍ、１Ｈ）、８．４８～８．３７（ｍ、２Ｈ）、８．２１～８．１４（ｍ、２Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４～７．２４（ｍ、５Ｈ）、６．９４～６．８８（ｍ、２Ｈ）、６．４７（ｓ、２Ｈ）、６．２７（ｓ、１Ｈ）、５．０６～４．８７（ｍ、１Ｈ）、４．３７（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３０～４．１５（ｍ、３Ｈ）、４．００（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．７０（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝４．２、１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．５３～３．３８（ｍ、６Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）、２．４２～２．３５（ｍ、１Ｈ）、２．２５～２．１５（ｍ、３Ｈ）、２．０６～１．８６（ｍ、３Ｈ）、１．８３～１．７３（ｍ、１Ｈ）、１．６２～１．４６（ｍ、２Ｈ）、１．４４～１．３２（ｍ、３Ｈ）、０．８１（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。
５５８	D	該当なし	８２０．３５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１３．８３（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、９．００～８．９０（ｍ、１Ｈ）、８．４７～８．３０（ｍ、２Ｈ）、８．２３～８．１６（ｍ、２Ｈ）、８．０３～７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．４５～７．２４（ｍ、５Ｈ）、６．９５～６．８９（ｍ、２Ｈ）、６．４９（ｓ、２Ｈ）、６．２６（ｓ、１Ｈ）、５．０７～４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．５４～４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．３０～４．１３（ｍ、３Ｈ）、４．０５（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．７２～３．４５（ｍ、３Ｈ）、３．３２～３．１８（ｍ、３Ｈ）、３．１３～２．９３（ｍ、１Ｈ）、２．４８～２．４３（ｍ、３Ｈ）、２．４２～２．２６（ｍ、１Ｈ）、２．２３～２．１３（ｍ、３Ｈ）、２．０９～１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９５～１．７２（ｍ、３Ｈ）、１．５５～１．４５（ｍ、２Ｈ）、１．４４～１．３２（ｍ、３Ｈ）、１．０３～０．８５（ｍ、３Ｈ）。

【表８－１７】

５５９	D	該当なし	８０６．３３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１３．８４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．５０～８．３４（ｍ、２Ｈ）、８．２０～８．１７（ｍ、２Ｈ）、７．９９（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５～７．３２（ｍ、４Ｈ）、７．３１～７．２２（ｍ、１Ｈ）、６．９５～６．８９（ｍ、２Ｈ）、６．５５～６．４５（ｍ、２Ｈ）、６．２８（ｓ、１Ｈ）、４．９１（クインテット、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３３～４．２２（ｍ、３Ｈ）、４．０３（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．７２（ｄｄ、Ｊ＝４．４、１０．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．５６～３．４６（ｍ、２Ｈ）、３．４３～３．３２（ｍ、４Ｈ）、２．４７～２．４４（ｍ、３Ｈ）、２．４３～２．３２（ｍ、１Ｈ）、２．２３～２．１７（ｍ、３Ｈ）、２．１６～２．０７（ｍ、２Ｈ）、２．０６～１．８９（ｍ、１Ｈ）、１．８５～１．７３（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、０．８４（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。
５６０	D	該当なし	８０６．３３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１３．８３（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、９．００～８．９２（ｍ、１Ｈ）、８．４５～８．３０（ｍ、２Ｈ）、８．２２～８．１６（ｍ、２Ｈ）、８．０３～７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．４５～７．２４（ｍ、５Ｈ）、６．９５～６．８９（ｍ、２Ｈ）、６．５５～６．４６（ｍ、２Ｈ）、６．２９～６．２６（ｍ、１Ｈ）、５．２３～４．８５（ｍ、２Ｈ）、４．５９～４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．３０～４．１８（ｍ、３Ｈ）、４．０８（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６０～３．４２（ｍ、３Ｈ）、３．３０～３．０９（ｍ、３Ｈ）、２．４８～２．４３（ｍ、３Ｈ）、２．４２～２．３１（ｍ、１Ｈ）、２．２２～２．１３（ｍ、３Ｈ）、２．１２～１．９６（ｍ、３Ｈ）、１．９５～１．６９（ｍ、１Ｈ）、１．４４～１．３３（ｍ、３Ｈ）、１．０７～１．８５（ｍ、３Ｈ）。

【表８－１８】

５６１	D	該当なし	１１１７．４９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ－ｄ４）δ：８．９８（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２～６．８４（ｍ、２Ｈ）、６．５９（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．１５（ｓ、１Ｈ）、６．１１～６．０３（ｍ、１Ｈ）、５．２０～５．１０（ｍ、１Ｈ）、５．０９～５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．６１～４．５１（ｍ、５Ｈ）、４．４４（ｓ、１Ｈ）、４．４０～４．３２（ｍ、１Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、３．７９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．７５～３．６９（ｍ、１Ｈ）、３．６８～３．５８（ｍ、２Ｈ）、３．４６（ｓ、２Ｈ）、３．４２～３．３５（ｍ、３Ｈ）、３．２３～３．０７（ｍ、４Ｈ）、３．０４～２．８０（ｍ、１Ｈ）、２．６５（ｓ、３Ｈ）、２．５２～２．３５（ｍ、５Ｈ）、２．３１～２．２２（ｍ、３Ｈ）、２．１９～２．０９（ｍ、２Ｈ）、２．０８～１．８３（ｍ、５Ｈ）、１．５７～１．４３（ｍ、３Ｈ）、１．０６（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．９３（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）。
５６２	A	A	１１１７．４９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ－ｄ４）δ：９．０３～８．９３（ｍ、１Ｈ）、７．７９～７．６７（ｍ、２Ｈ）、７．５５～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．２７～７．１５（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．７９（ｍ、２Ｈ）、６．５２～６．４５（ｍ、１Ｈ）、６．１２（ｓ、１Ｈ）、６．０５～５．８７（ｍ、１Ｈ）、５．１８～５．０３（ｍ、２Ｈ）、４．５８～４．４３（ｍ、４Ｈ）、４．４２～４．２５（ｍ、３Ｈ）、４．０７～３．９３（ｍ、３Ｈ）、３．８８～３．７２（ｍ、１Ｈ）、３．７１～３．４９（ｍ、２Ｈ）、３．４７～３．３３（ｍ、２Ｈ）、３．１１（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．８９～２．７１（ｍ、４Ｈ）、２．６７（ｓ、３Ｈ）、２．４４～１．８１（ｍ、１６Ｈ）、１．６５～１．４２（ｍ、５Ｈ）、１．１０～１．００（ｍ、３Ｈ）、０．９５～０．８０（ｍ、３Ｈ）。

【表８－１９】

５６３	D	該当なし	１１１７．４９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ－ｄ４）δ：９．０６～８．９１（ｍ、１Ｈ）、７．９０～７．６０（ｍ、３Ｈ）、７．４４（ｓ、１Ｈ）、７．２７～７．１３（ｍ、１Ｈ）、６．９６～６．７６（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１３（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．９２～５．７９（ｍ、１Ｈ）、５．１９～５．０４（ｍ、１Ｈ）、５．００～４．９０（ｍ、１Ｈ）、４．６９～４．２９（ｍ、６Ｈ）、４．２６～３．９５（ｍ、５Ｈ）、３．８０～３．４６（ｍ、３Ｈ）、３．２１～３．０５（ｍ、２Ｈ）、２．９８～２．４９（ｍ、８Ｈ）、２．４７～１．６９（ｍ、１６Ｈ）、１．６１～１．３４（ｍ、５Ｈ）、１．０９～０．４４（ｍ、６Ｈ）。
５６４	D	該当なし	１１１７．４９	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ－ｄ４）δ：９．００（ｓ、１Ｈ）、７．９８～７．７１（ｍ、３Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．３０～７．１７（ｍ、１Ｈ）、６．９９～６．８３（ｍ、２Ｈ）、６．５５（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．２０～６．０２（ｍ、２Ｈ）、５．１９～５．０８（ｍ、１Ｈ）、５．０７～５．０２（ｍ、１Ｈ）、４．６９～４．４８（ｍ、６Ｈ）、４．４６～４．３０（ｍ、２Ｈ）、４．０３（ｓ、３Ｈ）、３．８７～３．８２（ｍ、１Ｈ）、３．６９～３．５８（ｍ、２Ｈ）、３．２０～３．０５（ｍ、２Ｈ）、２．９２～２．６５（ｍ、８Ｈ）、２．５６～１．８３（ｍ、１６Ｈ）、１．６６～１．４６（ｍ、５Ｈ）、０．９９～０．７８（ｍ、６Ｈ）。

【表８－２０】

５６５	D	該当なし	１０８０．５３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９９～８．９７（ｍ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．１７（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８～７．７５（ｍ、１Ｈ）、７．４９～７．４７（ｍ、１Ｈ）、７．４３～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３７～７．３０（ｍ、２Ｈ）、７．２４～７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５４～６．５１（ｍ、１Ｈ）、６．１７～６．１１（ｍ、１Ｈ）、６．０７（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２０～５．１３（ｍ、１Ｈ）、５．０３～４．８４（ｍ、２Ｈ）、４．５３～４．３９（ｍ、３Ｈ）、４．２６～４．１２（ｍ、３Ｈ）、３．７４（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．５６～３．４５（ｍ、４Ｈ）、３．３３～３．２３（ｍ、４Ｈ）、３．０９～２．９９（ｍ、３Ｈ）、２．９１～２．８１（ｍ、３Ｈ）、２．４６～２．４５（ｍ、３Ｈ）、２．３３～１．９３（ｍ、１０Ｈ）、１．８０～１．６４（ｍ、３Ｈ）、１．４６～１．３４（ｍ、５Ｈ）、１．２６～１．０３（ｍ、２Ｈ）、０．９７～０．７４（ｍ、９Ｈ）。

【表８－２１】

５６６	A	A	１０８０．５３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．１１（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９～７．８６（ｍ、１Ｈ）、７．６２～７．５５（ｍ、３Ｈ）、７．５０～７．４８（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．０５～６．９５（ｍ、２Ｈ）、６．６５～６．６３（ｍ、１Ｈ）、６．２８～６．２０（ｍ、２Ｈ）、６．１０～６．０３（ｍ、２Ｈ）、５．３３～５．００（ｍ、３Ｈ）、４．６１（ｓ、２Ｈ）、４．４９（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．４１～４．２５（ｍ、３Ｈ）、３．８４～３．７４（ｍ、３Ｈ）、３．５８～３．５５（ｍ、４Ｈ）、３．３９～３．３６（ｍ、４Ｈ）、３．１５～２．９７（ｍ、５Ｈ）、２．６６～２．６３（ｍ、１Ｈ）、２．５８（ｓ、３Ｈ）、２．３９～２．０８（ｍ、１０Ｈ）、１．９７～１．７８（ｍ、３Ｈ）、１．５８～１．４９（ｍ、５Ｈ）、１．４２～１．３４（ｍ、１Ｈ）、１．２５～１．１８（ｍ、１Ｈ）、１．１０～１．０７（ｍ、３Ｈ）、０．９８～０．９１（ｍ、６Ｈ）。

【表８－２２】

567	B	A	1040.50	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：8.99～8.78（m、1H）、8.41（d、J＝7.6Hz、1H）、8.19（s、2H）、8.08（d、J＝6.0Hz、1H）、7.88（d、J＝8.0Hz、1H）、7.49～7.41（m、3H）、7.39～7.33（m、2H）、7.25～7.18（m、1H）、6.89～6.81（m、2H）、6.76（d、J＝2.0Hz、1H）、6.69（dd、J＝2.4Hz、J＝6.0Hz、1H）、6.07～5.88（m、3H）、4.94～4.87（m、1H）、4.54（s、2H）、4.37（t、J＝8.0Hz、1H）、4.28（s、1H）、4.11（t、J＝5.6Hz、2H）、3.73～3.68（m、4H）、3.65（s、4H）、3.29（d、J＝11.6Hz、2H）、3.01（d、J＝12.0Hz、2H）、2.88～2.76（m、3H）、2.64～2.52（m、2H）、2.45（s、3H）、2.33～2.10（m、4H）、2.08～1.85（m、4H）、1.81～1.75（m、1H）、1.57（d、J＝12.8Hz、3H）、1.47～1.31（m、4H）、0.99～0.92（m、3H）、0.89（d、J＝6.4Hz、3H）、0.84～0.77（m、3H）

【表８－２３】

５６８	A	A	１０４０．５０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９９～８．７８（ｍ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１８（ｓ、２Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９～７．３３（ｍ、５Ｈ）、７．２６～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．８９～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．７６（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．７０（ｄｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０８～５．８７（ｍ、３Ｈ）、４．９４～４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．５５（ｓ、２Ｈ）、４．３６（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８（ｓ、１Ｈ）、４．１５（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．７４～３．６６（ｍ、５Ｈ）、３．６４（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、３Ｈ）、３．３０（ｓ、２Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、３Ｈ）、２．８８（ｄ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．７８（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．５８～２．５２（ｍ、１Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．２９～２．１６（ｍ、５Ｈ）、２．０８～１．８８（ｍ、４Ｈ）、１．８６～１．７３（ｍ、３Ｈ）、１．４７～１．３５（ｍ、３Ｈ）、１．２８～１．１６（ｍ、１Ｈ）、０．９６（ｄｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、６Ｈ）、０．８５～０．７６（ｍ、３Ｈ）

【表８－２４】

５６９	D	該当なし	１１５３．５５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．１５（ｓ、１Ｈ）、９．００～８．８０（ｍ、１Ｈ）、８．３３～８．２１（ｍ、１Ｈ）、７．９８～７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．８７～７．６２（ｍ、２Ｈ）、７．５０～７．４５（ｍ、１Ｈ）、７．４３～７．３５（ｍ、２Ｈ）、７．３４～７．２５（ｍ、２Ｈ）、７．２４～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．７８（ｍ、２Ｈ）、６．５６～６．４５（ｍ、１Ｈ）、６．２０～６．１０（ｍ、１Ｈ）、６．０９～６．０３（ｍ、１Ｈ）、６．００～５．８９（ｍ、２Ｈ）、５．２５～５．１３（ｍ、１Ｈ）、５．０８～５．０２（ｍ、１Ｈ）、４．９８～４．７３（ｍ、１Ｈ）、４．６７～４．３８（ｍ、３Ｈ）、４．３５～４．１５（ｍ、４Ｈ）、３．８０～３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．６０～３．４９（ｍ、２Ｈ）、３．２２～３．２０（ｍ、２Ｈ）、３．０５～３．００（ｍ、２Ｈ）、２．７５～２．６６（ｍ、２Ｈ）、２．５７～２．５５（ｍ、２Ｈ）、２．４７～２．４５（ｍ、３Ｈ）、２．３８～２．２３（ｍ、６Ｈ）、２．２０～２．１８（ｍ、２Ｈ）、２．１６～２．０２（ｍ、５Ｈ）、２．００～１．９２（ｍ、２Ｈ）、１．８０～１．７０（ｍ、３Ｈ）、１．６９～１．５７（ｍ、３Ｈ）、１．５０～１．３２（ｍ、３Ｈ）、１．３０～１．２０（ｍ、１Ｈ）、１．００～０．８８（ｍ、３Ｈ）、０．８７～０．８０（ｍ、３Ｈ）、０．７２～０．７０（ｍ、１Ｈ）。

【表８－２５】

５７０	A	A	１１５３．５５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．１５（ｓ、１Ｈ）、９．０５～８．９０（ｍ、１Ｈ）、８．４８～８．３０（ｍ、１Ｈ）、８．００～７．８５（ｍ、１Ｈ）、７．８３～７．７３（ｍ、１Ｈ）、７．７２～７．６２（ｍ、１Ｈ）、７．５２～７．４５（ｍ、１Ｈ）、７．４４～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３９～７．３０（ｍ、２Ｈ）、７．２９～７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５８～６．４５（ｍ、１Ｈ）、６．２０～６．１０（ｍ、２Ｈ）、６．００～５．８５（ｍ、２Ｈ）、５．２９～５．１３（ｍ、１Ｈ）、５．１１～５．００（ｍ、１Ｈ）、４．８８～４．６６（ｍ、１Ｈ）、４．５５～４．４５（ｍ、２Ｈ）、４．４４～４．３５（ｍ、１Ｈ）、４．３４～４．２３（ｍ、２Ｈ）、４．２１～４．１５（ｍ、２Ｈ）、３．８０～３．６０（ｍ、２Ｈ）、３．５９～３．４０（ｍ、２Ｈ）、３．２４～３．２２（ｍ、１Ｈ）、３．１０～３．００（ｍ、２Ｈ）、２．８２～２．７０（ｍ、２Ｈ）、２．６９～２．６０（ｍ、２Ｈ）、２．５７～２．５５（ｍ、２Ｈ）、２．４７～２．４５（ｍ、２Ｈ）、２．３８～２．２３（ｍ、５Ｈ）、２．２２～２．０６（ｍ、７Ｈ）、２．０５～１．９０（ｍ、３Ｈ）、１．８２～１．７１（ｍ、３Ｈ）、１．７０～１．５０（ｍ、５Ｈ）、１．４９～１．３２（ｍ、２Ｈ）、１．２８～１．２２（ｍ、１Ｈ）、１．００～０．９０（ｍ、３Ｈ）、０．８８～０．７８（ｍ、３Ｈ）。

【表８－２６】

５７１	D	該当なし	１１５７．５４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６，ｐｐｍ）：δ１４．０８（ｓ、１Ｈ）、９．０１（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、８．７５（ｄ、Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｍ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６～７．４１（ｍ、５Ｈ）、７．２６～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｍ、１Ｈ）、６．４０～６．０９（ｍ、３Ｈ）、５．９５（ｓ、２Ｈ）、５．５０～４．９０（ｍ、３Ｈ）、４．７０～４．４９（ｍ、３Ｈ）、４．３３～４．２１（ｍ、２Ｈ）、３．６９～３．５３（ｍ、４Ｈ）、３．４４（ｍ、１Ｈ）、３．２５（ｍ、３Ｈ）、３．０２（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８０～２．６１（ｍ、４Ｈ）、２．４６（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、３Ｈ）、２．２８（ｍ、５Ｈ）、２．１７（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．０５（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、３Ｈ）、１．７８（ｍ、３Ｈ）、１．６６（ｄ、Ｊ＝１３．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．５７（ｓ、１Ｈ）、１．３９（ｑ、Ｊ＝１０．１、８．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．１０（ｓ、３Ｈ）、０．９６（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、０．８１（ｄ、Ｊ＝６．７、３．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．７２（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、１Ｈ）。

【表８－２７】

572	A	A	1157.54	1H NMR（400MHz、DMSO－d6，ppm）：δ14.11（s、1H）、9.01（d、J＝2.7Hz、1H）、8.91（d、J＝8.8Hz、1H）、7.94～7.87（m、1H）、7.77（d、J＝5.9Hz、1H）、7.50（d、J＝9.5Hz、5H）、7.26～7.18（m、1H）、6.90～6.80（m、2H）、6.52（m、1H）、6.16～6.05（m、3H）、5.96（s、2H）、5.32（s、1H）、5.23（s、1H）、5.12（d、J＝3.7Hz、1H）、4.49（d、J＝6.3Hz、3H）、4.29（s、2H）、3.74（m、1H）、3.63～3.58（m、3H）、3.43（d、J＝10.8Hz、1H）、3.25（d、J＝11.3Hz、3H）、3.01（d、J＝11.6Hz、2H）、2.74（s、3H）、2.47（s、2H）、2.30（s、4H）、2.20～2.10（m、4H）、2.05（s、2H）、1.96（s、2H）、1.83（m、3H）、1.76（m、2H）、1.47（s、2H）、1.23（s、3H）、0.96（dd、J＝＝10.6、6.7Hz、3H）、0.81（dd、J＝12.4、6.6Hz、3H）。

【表８－２８】

573	A	A	942.47	1H NMR（400MHz、メタノール－d4）δ：8.87（s、1H）、8.49（s、1H）、8.30（s、1H）、8.10（s、2H）、7.85（d、J＝8.0Hz、1H）、7.52～7.22（m、5H）、7.02～6.89（m、2H）、6.15～6.00（m、1H）、5.08～4.95（m、1H）、4.50（t、J＝8.0Hz、1H）、4.46～4.37（m、1H）、4.33～4.25（m、1H）、3.84（dd、J＝4.4、10.8Hz、1H）、3.74～3.66（m、2H）、3.65～3.50（m、2H）、3.48～3.37（m、1H）、2.95～2.81（m、2H）、2.78～2.51（m、4H）、2.49～2.44（m、3H）、2.42～2.26（m、1H）、2.23～2.13（m、1H）、2.11～1.90（m、4H）、1.80（br d、J＝12.8Hz、2H）、1.66～1.38（m、10H）、1.37～1.23（m、2H）、1.04（d、J＝6.8Hz、3H）、0.93～0.81（m、3H）
574	A	A	942.47	1H NMR（400MHz、メタノール－d4）δ：8.87（s、1H）、8.49（s、1H）、8.30（s、1H）、8.10（s、2H）、7.85（d、J＝8.0Hz、1H）、7.47～7.21（m、5H）、6.99～6.88（m、2H）、6.11～6.03（m、1H）、5.09～4.97（m、1H）、4.50（t、J＝8.0Hz、1H）、4.46～4.37（m、1H）、4.35～4.23（m、1H）、3.84（dd、J＝4.2、10.8Hz、1H）、3.75～3.66（m、2H）、3.65～3.53（m、2H）、3.51～3.38（m、1H）、2.95～2.80（m、2H）、2.78～2.52（m、4H）、2.50～2.45（m、3H）、2.42～2.27（m、1H）、2.24～2.14（m、1H）、2.12～1.91（m、4H）、1.80（br d、J＝11.2Hz、2H）、1.64～1.39（m、10H）、1.37～1.22（m、2H）、1.04（d、J＝6.8Hz、3H）、0.95～0.82（m、3H）

【表８－２９】

575	C	B	1006.52	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：14.15（s、1H）、8.99～8.20（m、1H）、7.91（d、J＝7.2Hz、1H）、7.76（d、J＝6.0Hz、1H）、7.52～7.40（m、2H）、7.39～7.31（m、3H）、7.27～7.19（m、2H）、6.92～6.81（m、3H）、6.51（d、J＝4.8Hz、1H）、6.18～6.11（m、2H）、5.97（s、2H）、5.24～4.87（m、3H）、4.56～4.39（m、3H）、4.29（d、J＝3.2Hz、1H）、3.70（d、J＝8.8Hz、1H）、3.56（d、J＝3.2Hz、1H）、3.52～3.39（m、1H）、3.33～3.06（m、7H）、3.02（d、J＝11.2Hz、2H）、2.48～2.33（m、7H）、2.30～2.23（m、4H）、2.21～2.11（m、6H）、2.00～1.93（m、2H）、1.86～1.75（m、1H）、1.50～1.31（m、3H）、0.96（d、J＝6.8Hz、2H）、0.87～0.74（m、4H）

【表８－３０】

576	A	A	1006.53	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：14.12（s、1H）、8.40～8.86（m、1H）、7.98～7.86（m、1H）、7.76（d、J＝6.0Hz、1H）、7.50（s、1H）、7.45～7.35（m、4H）、7.27～7.19（m、2H）、6.92～6.82（m、3H）、6.52（dd、J＝6.0、1.6Hz、1H）、6.14（s、2H）、6.04～5.94（m、2H）、5.19（m、1H）、4.96（m、J＝7.2Hz、1H）、4.49（s、2H）、4.37（t、J＝8.0Hz、1H）、4.29（ s、1H）、3.72（dd、J＝10.0、4.4Hz、1H）、3.58（d、J＝10.0Hz、1H）、3.47～3.39（m、1H）、3.25（d、J＝11.6Hz、2H）、3.15（s、4H）、3.02（d、J＝11.6Hz、2H）、2.52（d、J＝2.0Hz、1H）、2.44（d、J＝7.6Hz、7H）、2.27（s、3H）、2.21～2.12（m、7H）、2.07～1.92（m、3H）、1.79（m、1H）、1.49～1.35（m、3H）、1.00～0.91（m、3H）、0.85～0.74（m、3H）

【表８－３１】

５７７	A	A	１０８０．５３	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１４．１５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．９９（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４８～７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．４０～７．３５（ｍ、２Ｈ）、７．２５～７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．８９～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．５１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．１７～６．０６（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２２～５．０６（ｍ、１Ｈ）、５．０４～４．８７（ｍ、２Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３８（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．１６（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．７４～３．５５（ｍ、２Ｈ）、３．５０～３．４３（ｍ、１Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７３～２．６１（ｍ、１Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．４０～１．８７（ｍ、１４Ｈ）、１．８５～１．５２（ｍ、７Ｈ）、１．４８～１．３４（ｍ、５Ｈ）、１．００～０．９３（ｍ、３Ｈ）、０．９２～０．８７（ｍ、３Ｈ）、０．８５～０．７７（ｍ、３Ｈ）

【表８－３２】

578	A	A	1080.53	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：14.15（br s、1H）、9.03～8.91（m、1H）、8.28（d、J＝8.0Hz、1H）、7.92（d、J＝8.0Hz、1H）、7.76（d、J＝6.0Hz、1H）、7.51～7.46（m、1H）、7.46～7.39（m、2H）、7.32（d、J＝8.4Hz、2H）、7.26～7.19（m、1H）、6.90～6.82（m、2H）、6.51（br d、J＝6.0Hz、1H）、6.15～6.06（m、2H）、5.97（s、2H）、5.22～5.08（m、1H）、5.05～4.85（m、2H）、4.56～4.46（m、2H）、4.46～4.39（m、1H）、4.28（br s、1H）、4.21～4.06（m、2H）、3.75（d、J＝8.8Hz、1H）、3.60～3.39（m、2H）、3.32（br s、1H）、3.25（br d、J＝11.6Hz、2H）、3.02（br d、J＝11.6Hz、2H）、2.72～2.55（m、1H）、2.47～2.45（m、3H）、2.37～1.84（m、13H）、1.83～1.49（m、7H）、1.49～1.33（m、5H）、0.97（d、J＝6.8Hz、2H）、0.93～0.74（m、7H）
579	A	A	1080.53	1H NMR（400MHz、MeOD－d4）δ：8.94～8.82（m、1H）、7.77～7.69（m、2H）、7.48～7.32（m、5H）、7.24～7.22（m、1H）、6.91～6.84（m、2H）、6.54～6.50（m、1H）、6.13～6.11（m、1H）、6.01～5.94（m、1H）、5.13～4.90（m、2H）、4.71～4.33（m、5H）、4.24～4.14（m、2H）、3.80～3.57（m、3H）、3.15～2.89（m、4H）、2.73～2.53（m、2H）、2.49～2.45（m、3H）、2.43～2.01（m、12H）、1.99～1.88（m、1H）、1.80～1.56（m、6H）、1.53～1.43（m、3H）、1.29～1.08（m、4H）、1.05（d、J＝6.8Hz、3H）、1.02～0.93（m、1H）、0.93～0.83（m、3H）

【表８－３３】

580	A	A	1080.53	1H NMR（400MHz、MeOD－d4）δ：8.89～8.82（m、1H）、7.77～7.70（m、2H）、7.47～7.34（m、5H）、7.25～7.18（m、1H）、6.91～6.84（m、2H）、6.54～6.49（m、1H）、6.14～6.08（m、1H）、5.99～5.91（m、1H）、5.10～4.90（m、2H）、4.78～4.29（m、5H）、4.22～4.20（m、2H）、3.86～3.45（m、3H）、3.15～2.85（m、4H）、2.82～2.49（m、2H）、2.48～2.44（m、3H）、2.03（s、12H）、2.00～1.90（m、1H）、1.80～1.56（m、6H）、1.56～1.46（m、3H）、1.30～1.16（m、1H）、1.13～1.10（m、3H）、1.08～1.04（m、4H）、0.93～0.86（m、3H）

【表８－３４】

581	A	A	1080.53	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：9.02～8.88（m、1H）、8.27（d、J＝7.6Hz、1H）、7.91（d、J＝8.0Hz、1H）、7.75（d、J＝6.0Hz、1H）、7.49（s、1H）、7.47～7.39（m、2H）、7.30（d、J＝8.0Hz、2H）、7.21（t、J＝7.6Hz、1H）、6.88～6.79（m、2H）、6.50（br d、J＝6.0Hz、1H）、6.17～6.09（m、1H）、6.06（s、1H）、5.96（s、2H）、5.25～4.82（m、3H）、4.48（br d、J＝1.6Hz、2H）、4.40（t、J＝7.6Hz、1H）、4.30～4.21（m、1H）、4.20～4.08（m、2H）、3.74（d、J＝8.8Hz、1H）、3.59～3.34（m、3H）、3.24（br d、J＝10.8Hz、2H）、3.01（br d、J＝11.6Hz、2H）、2.92～2.76（m、1H）、2.46～2.34（m、9H）、2.30～2.21（m、1H）、2.19～2.14（m、2H）、2.13～2.00（m、4H）、1.99～1.89（m、2H）、1.83～1.73（m、1H）、1.71～1.49（m、5H）、1.45（br d、J＝6.8Hz、1H）、1.34（br d、J＝7.2Hz、3H）、1.25～1.04（m、1H）、0.95（d、J＝6.8Hz、3H）、0.88～0.72（m、6H）

【表８－３５】

582	A	A	1080.53	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：8.99（s、1H）、8.41（d、J＝7.6Hz、1H）、7.92（d、J＝8.0Hz、1H）、7.76（d、J＝6.0Hz、1H）、7.50（s、1H）、7.44（d、J＝8.4Hz、2H）、7.39～7.34（m、2H）、7.22（t、J＝7.6Hz、1H）、6.90～6.82（m、2H）、6.51（br d、J＝6.4Hz、1H）、6.12（br d、J＝7.6Hz、1H）、6.07（s、1H）、5.99～5.88（m、2H）、5.25～4.86（m、3H）、4.49（br s、2H）、4.37（t、J＝8.0Hz、1H）、4.28（br d、J＝2.4Hz、1H）、4.17（br t、J＝6.0Hz、2H）、3.76～3.53（m、2H）、3.49～3.40（m、1H）、3.25（br d、J＝12.0Hz、2H）、3.01（br d、J＝11.2Hz、2H）、2.88（ddd、J＝2.8、6.4、11.2Hz、1H）、2.46（s、9H）、2.18（br d、J＝7.2Hz、4H）、2.13～2.06（m、2H）、2.02（br dd、J＝5.2、8.0Hz、1H）、1.99～1.91（m、2H）、1.86～1.74（m、1H）、1.72～1.55（m、5H）、1.53～1.42（m、2H）、1.38（br d、J＝7.2Hz、3H）、1.23～1.11（m、1H）、1.03～0.93（m、3H）、0.90（t、J＝6.8Hz、3H）、0.84～0.77（m、3H）

【表８－３６】

５８３	D	該当なし	１０９４．５５	１Ｈ　ＮＭＲ：ＥＷ１６２３６－１０２－Ｐ１Ａ、（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ４）δ：８．９０～８．８１（ｍ、１Ｈ）、７．７７～７．６７（ｍ、２Ｈ）、７．４７～７．３２（ｍ、５Ｈ）、７．２４～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９１～６．８３（ｍ、２Ｈ）、６．５２～６．５０（ｍ、１Ｈ）、６．１３～６．１１（ｍ、１Ｈ）、６．０２～５．９４（ｍ、１Ｈ）、５．０８～４．９５（ｍ、２Ｈ）、４．５９～４．５５（ｍ、１Ｈ）、４．５２～４．４０（ｍ、３Ｈ）、４．２２～４．１２（ｍ、２Ｈ）、３．７９～３．５６（ｍ、３Ｈ）、３．１４～３．０５（ｍ、２Ｈ）、２．９３～２．７８（ｍ、２Ｈ）、２．７１～２．５６（ｍ、１Ｈ）、２．５０～２．４３（ｍ、３Ｈ）、２．４１～１．９１（ｍ、１５Ｈ）、１．７１～１．５４（ｍ、４Ｈ）、１．４７（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．４５～１．３６（ｍ、２Ｈ）、１．１３～０．９９（ｍ、６Ｈ）、０．９６～０．８９（ｍ、３Ｈ）、０．８９～０．７３（ｍ、４Ｈ）
５８４	A	A	１０９４．５５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ４）δ：８．９０～８．８３（ｍ、１Ｈ）、７．７８～７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．５０～７．３４（ｍ、５Ｈ）、７．２５～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．５４～６．４９（ｍ、１Ｈ）、６．１３～６．１２（ｍ、１Ｈ）、５．９９～５．９１（ｍ、１Ｈ）、５．１０～４．９９（ｍ、２Ｈ）、４．５４～４．３７（ｍ、４Ｈ）、４．２２～４．１８（ｍ、２Ｈ）、３．８７～３．４５（ｍ、３Ｈ）、３．１５～３．０７（ｍ、２Ｈ）、２．９７～２．７９（ｍ、２Ｈ）、２．７１～２．５９（ｍ、１Ｈ）、２．４９～２．４５（ｍ、３Ｈ）、２．４２～１．９１（ｍ、１５Ｈ）、１．７９～１．６０（ｍ、４Ｈ）、１．６０～１．４１（ｍ、５Ｈ）、１．１４～１．０３（ｍ、６Ｈ）、０．９９～０．７４（ｍ、７Ｈ）

【表８－３７】

585	B	A	1094.55	1H NMR（400MHz、MeOD－d4）δ：8.89～8.80（m、1H）、7.78～7.67（m、2H）、7.47～7.31（m、5H）、7.25～7.17（m、1H）、6.91～6.83（m、2H）、6.52～6.50（m、1H）、6.12～6.11（m、1H）、6.02～5.94（m、1H）、5.08～4.94（m、2H）、4.58～4.54（m、1H）、4.52～4.39（m、3H）、4.21～4.12（m、2H）、3.79～3.48（m、3H）、3.14～3.04（m、2H）、2.92～2.76（m、2H）、2.69～2.58（m、1H）、2.52～2.42（m、3H）、2.41～1.84（m、15H）、1.72～1.55（m、4H）、1.52～1.29（m、5H）、1.16～1.00（m、6H）、0.97～0.87（m、3H）、0.88～0.76（m、4H）
586	A	A	1094.55	1H NMR（400MHz、MeOD－d4）δ：8.89～8.84（m、1H）、7.78～7.70（m、2H）、7.51～7.35（m、5H）、7.26～7.18（m、1H）、6.92～6.83（m、2H）、6.53～6.51（m、1H）、6.13～6.12（m、1H）、6.00～5.90（m、1H）、5.09～4.97（m、2H）、4.54～4.37（m、4H）、4.23～4.17（m、2H）、3.87～3.45（m、3H）、3.12～3.09（m、2H）、2.97～2.82（m、2H）、2.70～2.58（m、1H）、2.49～2.45（m、3H）、2.43～1.91（m、15H）、1.78～1.61（m、4H）、1.59～1.41（m、5H）、1.14～1.02（m、6H）、0.99～0.72（m、7H）

【表８－３８】

５８７	D	該当なし	１１０２．５０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１４．３４～１３．９２（ｍ、１Ｈ）、９．１８～９．０３（ｍ、１Ｈ）、８．５４～８．４０（ｍ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．３８～７．１１（ｍ、３Ｈ）、６．９０～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１５～６．１０（ｍ、１Ｈ）、６．０７（ｓ、１Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２６～５．０５（ｍ、２Ｈ）、５．０２～４．９０（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．４１（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１～４．２３（ｍ、１Ｈ）、４．２０～４．１１（ｍ、２Ｈ）、３．７５（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６６～３．５３（ｍ、１Ｈ）、３．５２～３．４４（ｍ、１Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８２～２．７０（ｍ、２Ｈ）、２．５３（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．３８～２．３１（ｍ、５Ｈ）、２．２９～２．２２（ｍ、１Ｈ）、２．２１～２．１５（ｍ、２Ｈ）、２．１４～２．０１（ｍ、３Ｈ）、２．００～１．９１（ｍ、２Ｈ）、１．８７～１．７０（ｍ、３Ｈ）、１．６７～１．５４（ｍ、５Ｈ）、１．５２～１．３２（ｍ、４Ｈ）、１．２１～１．０６（ｍ、２Ｈ）、０．９６（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、０．８５～０．７８（ｍ、３Ｈ）、０．７６（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）。

【表８－３９】

５８８	A	A	１１０２．５０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．１５（ｓ、１Ｈ）、８．５７（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１８（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．３５～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．２５～７．１８（ｍ、２Ｈ）、６．８９～６．８０（ｍ、２Ｈ）、６．５１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１５～６．０９（ｍ、１Ｈ）、６．０６（ｓ、１Ｈ）、６．００～５．９２（ｍ、２Ｈ）、５．２１～５．０５（ｍ、２Ｈ）、４．９６（クインテット、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３６（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．１７（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．７３～３．５９（ｍ、３Ｈ）、３．２４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、３Ｈ）、３．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８７～２．７７（ｍ、２Ｈ）、２．４５～２．３９（ｍ、３Ｈ）、２．３５（ｓ、３Ｈ）、２．０８（ｂｒ　ｓ、６Ｈ）、２．０５～１．８７（ｍ、５Ｈ）、１．７４（ｄｄｄ、Ｊ＝４．８、８．０、１２．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．６３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、５Ｈ）、１．５０～１．３３（ｍ、４Ｈ）、１．２４～１．１１（ｍ、２Ｈ）、０．９９～０．９０（ｍ、３Ｈ）、０．８６～０．７４（ｍ、３Ｈ）。

【表８－４０】

５８９	D	該当なし	１１２３．５５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．２５（ｓ、１Ｈ）、９．２０～８．８３（ｍ、２Ｈ）、８．７５～８．４６（ｍ、１Ｈ）、８．３８～８．１１（ｍ、１Ｈ）、８．００～７．８５（ｍ、１Ｈ）、７．８４～７．６０（ｍ、１Ｈ）、７．５７～７．４０（ｍ、１Ｈ）、７．３０～７．０８（ｍ、１Ｈ）、７．００～６．７０（ｍ、２Ｈ）、６．６０～６．４０（ｍ、１Ｈ）、６．３０～６．０５（ｍ、２Ｈ）、６．０４～５．８３（ｍ、２Ｈ）、５．３２～５．０１（ｍ、２Ｈ）、５．００～４．８３（ｍ、１Ｈ）、４．６５～４．４０（ｍ、３Ｈ）、４．３９～４．１５（ｍ、２Ｈ）、３．７９～３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．６４～３．４０（ｍ、４Ｈ）、３．３０～３．１５（ｍ、４Ｈ）、３．１０～２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．８０～２．５７（ｍ、７Ｈ）、２．３６～２．２５（ｍ、４Ｈ）、２．２１～２．１３（ｍ、２Ｈ）、２．１２～１．６６（ｍ、１１Ｈ）、１．６４～１．４８（ｍ、３Ｈ）、１．４６～１．３５（ｍ、４Ｈ）、１．１５～１．０２（ｍ、１Ｈ）、１．００～０．９０（ｍ、３Ｈ）、０．８８～０．８０（ｍ、３Ｈ）、０．７８～０．７０（ｍ、１Ｈ）。

【表８－４１】

５９０	A	A	１１２３．５５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１４．２５（ｓ、１Ｈ）、９．３２～９．０１（ｍ、１Ｈ）、９．００～８．７５（ｍ、１Ｈ）、８．７０～８．５８（ｍ、１Ｈ）、８．５７～８．２５（ｍ、１Ｈ）、８．００～７．８３（ｍ、１Ｈ）、７．８２～７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．６０～７．４０（ｍ、１Ｈ）、７．３１～７．０８（ｍ、１Ｈ）、７．００～６．７５（ｍ、２Ｈ）、６．６５～６．３２（ｍ、１Ｈ）、６．２３～６．０５（ｍ、２Ｈ）、６．０４～５．９１（ｍ、２Ｈ）、５．３２～５．０５（ｍ、２Ｈ）、５．０４～４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．６０～４．４５（ｍ、２Ｈ）、４．４４～４．３３（ｍ、１Ｈ）、４．３０～４．１３（ｍ、２Ｈ）、３．８０～３．５０（ｍ、４Ｈ）、３．４８～３．３７（ｍ、１Ｈ）、３．１０～２．９５（ｍ、２Ｈ）、２．７６～２．６０（ｍ、７Ｈ）、２．４０～２．２２（ｍ、５Ｈ）、２．２１～２．０８（ｍ、５Ｈ）、２．０５～１．８５（ｍ、５Ｈ）、１．８４～１．３２（ｍ、１２Ｈ）、１．２５～１．２０（ｍ、１Ｈ）、１．１５～１．０５（ｍ、２Ｈ）、１．００～０．９０（ｍ、３Ｈ）、０．８５～０．７０（ｍ、３Ｈ）。
５９１	A	A	９５７．４８	
５９２	A	A	９８３．４６	

【表８－４２】

593	A	A	1109.59	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：13.85（s、1H）、9.01～8.90（m、1H）、8.45（s、1H）、8.24～8.16（m、3H）、8.05～7.97（m、1H）、7.50～7.40（m、2H）、7.34～7.31（m、1H）、7.27（dt、J＝1.6、7.6Hz、1H）、6.97～6.86（m、2H）、6.47（s、2H）、6.16～6.11（m、1H）、5.16～4.82（m、2H）、4.55～4.39（m、1H）、4.33～4.21（m、1H）、4.20～4.08（m、1H）、3.68（d、J＝8.8Hz、1H）、3.58～3.38（m、5H）、2.99～2.77（m、3H）、2.75～2.68（m、1H）、2.64～2.55（m、2H）、2.46～2.43（m、3H）、2.32～2.20（m、6H）、2.16～1.89（m、5H）、1.87～1.67（m、10H）、1.52～1.33（m、10H）、1.29～1.04（m、5H）、0.96（d、J＝6.8Hz、2H）、0.87～0.72（m、4H）

【表８－４３】

594	A	A	1109.59	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：13.85（s、1H）、9.02～8.95（m、1H）、8.47～8.37（m、2H）、8.19（d、J＝16.8Hz、2H）、8.02（dd、J＝1.5、8.4Hz、1H）、7.48～7.41（m、2H）、7.40～7.34（m、2H）、7.32～7.23（m、1H）、6.96～6.89（m、2H）、6.48（s、2H）、6.16～5.97（m、1H）、5.10（d、J＝3.4Hz、1H）、5.03～4.87（m、1H）、4.37（t、J＝7.8Hz、1H）、4.28（br s、1H）、4.22～4.11（m、1H）、3.77～3.67（m、1H）、3.56（br d、J＝9.8Hz、2H）、3.48～3.39（m、3H）、2.92（br t、J＝9.7Hz、2H）、2.86～2.77（m、1H）、2.70（br dd、J＝2.6、10.4Hz、1H）、2.65～2.56（m、3H）、2.46（s、3H）、2.33～2.19（m、6H）、2.13～1.94（m、4H）、1.83～1.61（m、10H）、1.51～1.31（m、10H）、1.28～1.02（m、5H）、1.01～0.89（m、3H）、0.86～0.71（m、3H）

【表８－４４】

595	A	A	1109.59	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：13.85（br s、1H）、9.03～8.89（m、1H）、8.45（s、1H）、8.25～8.14（m、3H）、8.06～7.98（m、1H）、7.52～7.38（m、3H）、7.35～7.31（m、1H）、7.30～7.24（m、1H）、6.96～6.90（m、2H）、6.47（s、2H）、6.16～6.12（m、1H）、5.14～4.82（m、2H）、4.56～4.39（m、1H）、4.28（br d、J＝3.2Hz、1H）、4.22～4.11（m、1H）、3.68（d、J＝8.8Hz、1H）、3.60～3.39（m、5H）、2.99～2.77（m、3H）、2.70（br dd、J＝2.8、10.4Hz、1H）、2.64～2.56（m、2H）、2.47～2.45（m、3H）、2.32～2.20（m、6H）、2.15～1.89（m、5H）、1.86～1.65（m、10H）、1.51～1.29（m、10H）、1.28～1.04（m、5H）、0.96（d、J＝6.8Hz、2H）、0.86～0.71（m、4H）

【表８－４５】

596	A	A	1109.59	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：13.85（s、1H）、9.03～8.95（m、1H）、8.48～8.35（m、2H）、8.19（d、J＝16.8Hz、2H）、8.02（dd、J＝1.6、8.4Hz、1H）、7.48～7.42（m、2H）、7.40～7.34（m、2H）、7.30～7.24（m、1H）、6.96～6.90（m、2H）、6.48（s、2H）、6.17～5.92（m、1H）、5.10（d、J＝3.6Hz、1H）、5.02～4.87（m、1H）、4.37（t、J＝7.6Hz、1H）、4.29（br d、J＝2.8Hz、1H）、4.23～4.13（m、1H）、3.71（br dd、J＝4.4、10.4Hz、1H）、3.56（br d、J＝9.6Hz、2H）、3.51～3.34（m、5H）、2.92（br t、J＝9.6Hz、2H）、2.81（br d、J＝9.2Hz、1H）、2.70（br dd、J＝3.6、10.0Hz、1H）、2.65～2.56（m、2H）、2.46（s、3H）、2.33～2.16（m、6H）、2.13～1.93（m、4H）、1.85～1.64（m、10H）、1.51～1.31（m、10H）、1.25～1.03（m、4H）、1.00～0.90（m、3H）、0.85～0.76（m、3H）

【表８－４６】

597	C	A	1114.61	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ（ppm）：14.29（s、1H）、8.98（d、J＝6.0Hz、1H）、8.25（d、J＝7.8Hz、1H）、7.96～7.89（m、1H）、7.55～7.27（m、5H）、7.25～7.21（m、1H）、6.87（dd、J＝8.0、6.5Hz、2H）、6.26～6.02（m、3H）、5.12～4.84（m、2H）、4.53～4.38（m、1H）、4.27（brs、1H）、4.20～4.12（m、2H）、3.79～3.60（m、3H）、3.58～3.44（m、2H）、3.17～3.12（m、2H）、2.98（t、J＝11.1Hz、2H）、2.83～2.62（m、5H）、2.46（d、J＝4.2Hz、3H）、2.34～2.27（m、4H）、2.26～2.15（m、4H）、2.13～1.93（m、5H）、1.91～1.74（m、6H）、1.74～1.66（m、3H）、1.66～1.53（m、7H）、1.51～1.43（m、2H）、1.35（d、J＝7.1Hz、3H）、1.26～1.00（m、5H）、0.96（d、J＝6.6Hz、2H）、0.84～0.81（m、3H）、0.75（d、J＝6.7Hz、1H）。

【表８－４７】

598	A	A	1114.61	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ（ppm）：14.29（s、1H）、8.98（d、J＝3.0Hz、1H）、8.39（d、J＝7.7Hz、1H）、7.96～7.89（m、1H）、7.52（s、1H）、7.43（d、J＝8.4Hz、2H）、7.36（d、J＝8.2Hz、2H）、7.27～7.18（m、1H）、6.89～6.86（m、2H）、6.20（brs、2H）、6.06（s、1H）、5.11～4.97（m、1H）、4.91（t、J＝7.2Hz、1H）、4.37（t、J＝7.8Hz、1H）、4.28（brs、1H）、4.17（t、J＝6.6Hz、2H）、3.73～3.60（m、4H）、3.47～3.43（m、1H）、3.19～3.12（m、2H）、2.98（t、J＝11.2Hz、2H）、2.77～2.64（m、5H）、2.46（s、3H）、2.34～3.28（m、4H）、2.26～2.17（m、4H）、2.09～1.99（m、5H）、1.91～1.78（m、5H）、1.78～1.67（m、4H）、1.67～1.56（m、7H）、1.49～1.32（m、5H）、1.26～1.00（m、5H）、0.97～0.93（m、3H）、0.83～0.79（m、3H）。

【表８－４８】

５９９	A	A	１０４０．５４	1H NMR（４００MHz、MeOD）δ：８．９０（s、1H）、８．３８（s、1H）、８．３０～８．２７（m、1H）、８．１３（s、1H）、７．７５（d、J＝８．０Hz、1H）、７．５０～７．３６（m、５H）、７．０５～７．０２（m、２H）、６．００（s、1H）、５．０９～４．９３（m、1H）、４．５４～４．３８（m、２H）、４．３０～４．２７（m、２H）、３．８７～３．８４（m、1H）、３．７８～３．７６（m、1H）、３．７１～３．６８（d、J＝１２．０Hz、1H）、３．６４～３．５２（m、３H）、３．４７～３．４４（m、1H）、３．２４～３．２０（m、２H）、３．０１～２．８５（m、２H）、２．８４～２．５８（m、５H）、２．５０（s、３H）、２．３７～２．２３（m、２H）、２．２３～２．１２（m、６H）、２．０１～１．９５（m、２H）、１．８５～１．７８（m、２H）、１．６６～１．４９（m、１１H）、１．０８（d、J＝８．０Hz、３H）、０．９１（m、J＝８．０Hz、３H）。
６００	D	該当なし	１００７．５１	
６０１	A	A	１００７．５１	

【表８－４９】

６０２	A	A	１０５１．５２	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ４）δ：８．８８（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｓ、１Ｈ）、７．８８～７．７０（ｍ、２Ｈ）、７．４９～７．２３（ｍ、５Ｈ）、７．２９～７．１５（ｍ、１Ｈ）、７．０３～６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．６１～６．５４（ｍ、１Ｈ）、６．２４（ｓ、１Ｈ）、６．１３～６．０５（ｍ、１Ｈ）、５．１３～４．９７（ｍ、２Ｈ）、４．６１～４．３７（ｍ、４Ｈ）、３．８９～３．６８（ｍ、３Ｈ）、３．６７～３．５８（ｍ、２Ｈ）、３．３６～３．３４（ｍ、２Ｈ）、３．２７～３．１８（ｍ、２Ｈ）、３．１４～２．７６（ｍ、８Ｈ）、２．５０～２．４５（ｍ、３Ｈ）、２．４１～２．３０（ｍ、１Ｈ）、２．２８～２．１０（ｍ、７Ｈ）、２．０７～１．９２（ｍ、４Ｈ）、１．８８～１．７９（ｍ、２Ｈ）、１．６１～１．５０（ｍ、３Ｈ）、１．４２～１．２７（ｍ、２Ｈ）、１．０５（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９５～０．８５（ｍ、３Ｈ）
６０３	A	A	１０６５．５３	
６０４	A	A	１０７９．５５	
６０５	D	該当なし	１１０５．５６	
６０６	C	A	１１０４．５９	
６０７	A	A	１１０４．５９	
６０８	A	A	１１２０．５７	

【表８－５０】

６０９	D	該当なし	１０８６．５８	1H NMR（４００MHz、メタノール－ｄ４、ｐｐｍ）：δ８．８９（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４～７．３５（ｍ、５Ｈ）、７．２５～７．２２（ｍ、１Ｈ）、６．９７～６．８９（ｍ、２Ｈ）、６．１３（ｓ、１Ｈ）、５．０５～５．００（ｍ、１Ｈ）、４．６２～４．５９（ｍ、１Ｈ）、４．４５（ｓ、１Ｈ）、４．０２～３．９４（ｍ、１Ｈ）、３．７９～３．７４（ｍ、３Ｈ）、３．７２～３．６７（ｍ、２Ｈ）、３．６６～３．６２（ｍ、１Ｈ）、３．４７～３．４４（ｍ、１Ｈ）、３．３０～３．２５（ｍ、２Ｈ）、３．０８～３．００（ｍ、２Ｈ）、２．８７～２．８２（ｍ、４Ｈ）、２．４９～２．４５（ｍ、３Ｈ）、２．４４～２．３６（ｍ、９Ｈ）、２．３４～２．３１（ｍ、２Ｈ）、２．２９～１．９４（ｍ、５Ｈ）、１．９０（ｓ、３Ｈ）、１．７９～１．７４（ｍ、５Ｈ）、１．６５～１．６２（ｍ、４Ｈ）、１．５４～１．４０（ｍ、３Ｈ）、１．２９～１．２５（ｍ、３Ｈ）、１．０７（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、１．０２～０．７９（ｍ、４Ｈ）

【表８－５１】

６１０	A	A	１０８６．５８	1H NMR（４００MHz、メタノール－ｄ４、ｐｐｍ）：δ８．８８（ｓ、１Ｈ）、７．７７～７．７５（ｍ、１Ｈ）、７．５２（ｓ、１Ｈ）、７．４９～７．３６（ｍ、４Ｈ）、７．２８～７．２２（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．９０（ｍ、２Ｈ）、６．１１（ｓ、１Ｈ）、５．１０～５．００（ｍ、１Ｈ）、４．５５～４．５２（ｍ、１Ｈ）、４．５１～４．４９（ｍ、１Ｈ）、４．０８～３．９５（ｍ、１Ｈ）、３．８５～３．８２（ｍ、１Ｈ）、３．８１～３．７２（ｍ、４Ｈ）、３．７１～３．５２（ｍ、３Ｈ）、３．３１～３．２２（ｍ、２Ｈ）、３．２１～３．０５（ｍ、４Ｈ）、２．９５～２．８５（ｍ、３Ｈ）、２．８２～２．７０（ｍ、３Ｈ）、２．５１～２．４８（ｍ、３Ｈ）、２．４７～２．４０（ｍ、６Ｈ）、２．３９～２．３４（ｍ、２Ｈ）、２．３１～２．０２（ｍ、５Ｈ）、２．００～１．８６（ｍ、４Ｈ）、１．８５～１．７３（ｍ、６Ｈ）、１．７１～１．６２（ｍ、２Ｈ）、１．５８（ｄ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、３Ｈ）、１．４６～１．４３（ｍ、１Ｈ）、１．３８～１．３４（ｍ、２Ｈ）、１．２８（ｓ、１Ｈ）、１．１０～１．０６（ｍ、３Ｈ）、０．９１～０．８５（ｍ、３Ｈ）

【表８－５２】

６１１	D	該当なし	１２１８．６０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６、ｐｐｍ）δ１４．１３（ｓ、１Ｈ）、８．９９（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．５９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．４３（ｍ、４Ｈ）、７．３９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．５５～６．４９（ｍ、１Ｈ）、６．１３（ｍ、２Ｈ）、６．０８～５．９６（ｍ、３Ｈ）、５．２２～５．１５（ｍ、１Ｈ）、５．０６（ｓ、１Ｈ）、４．８１（ｓ、１Ｈ）、４．４９（ｓ、３Ｈ）、４．２７（ｄ、Ｊ＝１５．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．７４（ｓ、１Ｈ）、３．５７（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．２５（ｄ、Ｊ＝１０．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．９３～２．８６（ｍ、３Ｈ）、２．７１～２．６３（ｍ、４Ｈ）、２．４５～２．３０（ｄ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、３Ｈ）、２．３０～２．２０（ｍ、５Ｈ）、２．１７（ｍ、３Ｈ）、２．１２～２．０５（ｍ、３Ｈ）、１．９６（ｓ、６Ｈ）、１．７５（ｓ、５Ｈ）、１．６９（ｍ、４Ｈ）、１．６１（ｓ、２Ｈ）、１．３９（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．２３（ｓ、３Ｈ）、１．０８（ｄ、Ｊ＝１１．１Ｈｚ、２Ｈ）、０．９６～０．９０（ｍ、３Ｈ）、０．７８（ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）。

【表８－５３】

６１２	A	A	１２１８．６１	1H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ１４．１３（ｓ、１H）、８．９９（ｄ、Ｊ＝３．６Hz、１H）、８．５９（ｄ、Ｊ＝８．０Hz、１H）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．９Hz、１H）、７．７６（ｄ、Ｊ＝５．９Hz、１H）、７．６０～７．３９（ｍ、５H）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．７Hz、１H）、６．８５（ｍ、２H）、６．５５～６．４９（ｍ、１H）、６．１３～６．０８（ｍ、２H）、６．００～５．９６（ｍ、３H）、５．２２～５．０６（ｍ、２H）、４．８１（ｓ、１H）、４．４９（ｓ、３H）、４．２７（ｄ、Ｊ＝１５．５Hz、２H）、３．７４～３．５７（ｍ、４H）、３．２７（ｍ、１H）、３．２５（ｍ、１H）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．７Hz、２H）、２．９３～２．８６（ｍ、３H）、２．８０～２．６７（ｍ、４H）、２．４５（ｄ、Ｊ＝５．８Hz、３H）、２．３０～２．０５（ｍ、１２H）、１．９６（ｓ、６H）、１．７５～１．６１（ｍ、９H）、１．３９（ｄ、Ｊ＝１０．５Hz、２H）、１．２３（ｓ、１H）、１．０８（ｄ、Ｊ＝１１．１Hz、２H）、０．９６～０．９０（ｍ、３H）、０．７８（ｄ、Ｊ＝６．９Hz、３H）。

【表８－５４】

６１３	D	該当なし	９２９．４０	1H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ１４．１５（ｓ、１H）、９．０５～８．８８（ｍ、１H）、８．３５～８．２５（ｍ、１H）、８．００～７．８８（ｍ、１H）、７．８３～７．７３（ｍ、１H）、７．５４～７．４５（ｍ、１H）、７．４４～７．３５（ｍ、２H）、７．３４～７．２５（ｍ、１H）、７．２４～７．１５（ｍ、１H）、６．９５～６．６５（ｍ、２H）、６．６０～６．４８（ｍ、１H）、６．２５～６．１２（ｍ、１H）、６．１１～６．０５（ｍ、１H）、６．００～５．８７（ｍ、１H）、５．１５～５．０３（ｍ、１H）、４．９２～４．８０（ｍ、１H）、４．５８～４．４５（ｍ、２H）、４．４４～４．４０（ｍ、１H）、４．３５～４．２０（ｍ、４H）、３．７８～３．７０（ｍ、１H）、３．５５～３．５０（ｍ、４H）、３．４８～３．４５（ｍ、２H）、３．０５～２．９５（ｍ、２H）、２．４５～２．４２（ｍ、２H）、２．２５～２．０２（ｍ、６H）、２．００～１．９０（ｍ、２H）、１．８２～１．７０（ｍ、１H）、１．５０～１．４５（ｍ、１H）、１．３５～１．３０（ｍ、２H）、１．２６～１．２０（ｍ、２H）、１．１８～１．１５（ｍ、１H）、１．０５～０．９０（ｍ、３H）、０．８８～０．８６（ｍ、１H）、０．８５～０．７３（ｍ、３H）。

【表８－５５】

６１４	A	A	９２９．４０	１H NMR（４００MHz、DMSO－d６）δ１４．１５（s、１H）、９．０５～８．９０（m、１H）、８．５０～８．３２（m、１H）、７．９９～７．８５（m、１H）、７．８４～７．７０（m、１H）、７．５２～７．３２（m、４H）、７．２５～７．１６（m、１H）、６．９０～６．７０（m、２H）、６．６０～６．４７（m、１H）、６．２３～６．１１（m、１H）、６．１０～６．００（m、１H）、５．９９～５．８３（m、２H）、５．１８～５．０２（m、１H）、５．００～４．８５（m、１H）、４．５５～４．４５（m、２H）、４．４０～４．２１（m、５H）、３．７３～３．６０（m、２H）、３．１０～２．９９（m、３H）、２．２５～２．１０（m、６H）、２．０５～１．９０（m、３H）、１．８２～１．７０（m、１H）、１．４２～１．３５（m、２H）、１．３０～１．１５（m、５H）、１．０３～０．９０（m、３H）、０．８８～０．７５（m、３H）。
６１５	D	該当なし	１０７２．５６	１H NMR（４００MHz、メタノール－d４）δ（ｐｐｍ）：８．９０（s、１H）、７．７０～７．６３（m、１H）、７．５５～７．３３（m、６H）、７．０５～６．９７（m、２H）、６．１７～６．０９（m、１H）、５．０５～４．９７（m、１H）、４．６３～４．５５（m、１H）、４．５０～４．３４（m、１H）、４．０１～３．７９（m、４H）、３．７５（s、１H）、３．７５～３．６１（m、２H）、３．５７～３．４９（m、４H）、３．２９～３．１８（m、６H）、３．０８～３．０１（m、４H）、２．９４～２．６４（m、６H）、２．６２～２．４６（m、５H）、２．４５～２．３６（m、１H）、２．３５～２．２７（m、２H）、２．２５～２．１９（m、２H）、２．１４～２．０１（m、２H）、２．０１～１．９１（m、２H）、１．９１～１．８１（m、４H）、１．６７～１．５４（m、２H）、１．５４～１．５１（m、２H）、１．３９～１．２５（m、６H）、１．０１～０．８２（m、６H）。

【表８－５６】

６１６	A	A	１０７２．５６	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ（ｐｐｍ）：１４．２９（ｓ、１H）、８．９８（ｓ、１H）、８．３９（ｄ、１H）、７．９３（ｄ、１H）、７．５２（ｓ、１H）、７．４８～７．４１（ｍ、２H）、７．３６（ｄ、２H）、７．２７～７．１７（ｍ、１H）、６．９２～６．８２（ｍ、２H）、６．２２（ｓ、２H）、６．１３（ｓ、１H）、５．１０（ｄ、１H）、４．９５～４．８６（ｍ、１H）、４．３６（ｔ、１H）、４．２８（ｓ、１H）、３．７５～３．６２（ｍ、３H）、３．５６（ｄ、２H）、３．５０～３．４１（ｍ、４H）、３．２９（ｓ、１H）、３．１５（ｄ、３H）、３．０４～２．８７（ｍ、５H）、２．６７（ｓ、２H）、２．５０～２．８０（ｍ、２H）、２．４０～２．４５（ｍ、４H）、２．３４（ｓ、５H）、２．２３（ｓ、４H）、２．００（ｓ、４H）、１．９０～１．６８（ｍ、９H）、１．５１～１．４０（ｍ、３H）、１．４１～１．３２（ｍ、３H）、１．００～０．９０（ｍ、３H）、０．８６～０．７５（ｍ、３H）。
６１７	D	該当なし	１０７２．５６	１HNMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ１４．３０（ｓ、１H）、８．９８（ｍ、１H）、８．２０（ｍ、１H）、７．９６～７．９０（ｍ、１H）、７．６０（ｍ、１H）、７．５５～７．３７（ｍ、４H）、７．３１（ｍ、１H）、６．８８（ｍ、２H）、６．２１～６．１２（ｓ、３H）、５．２０（ｄ、１H）、５．１０（ｍ、１H）、４．８８（ｔ、Ｊ＝７．２Hｚ、１H）、４．４２（ｔ、Ｊ＝７．７Hｚ、１H）、４．３０～４．２４（ｍ、１H）、４．１１（ｓ、１H）、３．６７（ｍ、３H）、３．６０～３．４８（ｍ、４H）、３．２９（ｓ、２H）、３．１５（ｍ、２H）、３．００（ｔ、Ｊ＝１１．１Hｚ、５H）、２．６８（ｓ、４H）、２．４５（ｍ、３H）、２．２６（ｓ、４H）、２．１４（ｍ、７H）、１．９６（ｓ、７H）、１．７６（ｍ、５H）、１．６６（ｍ、１H）、１．４９～１．４１（ｍ、３H）、１．０７～０．８２（ｍ、６H）

【表８－５７】

６１８	A	A	１０７２．５６	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ１４．５０（ｓ、１H）、８．９８（ｍ、１H）、８．４０（ｍ、１H）、７．９６～７．９０（ｍ、１H）、７．６０（ｍ、１H）、７．５５～７．３７（ｍ、２H）、７．４１（ｍ、２H）、７．３１（ｄ、Ｊ＝７．７Hz、１H）、６．９８（ｓ、２H）、６．２０（ｄ、２H）、６．１０（ｍ、１H）、５．２０～５．０８（ｍ、１H）、５．００（ｍ、１H）、４．８８（ｔ、Ｊ＝７．２Hz、１H）、４．３０～４．２４（ｍ、１H）、４．１１（ｓ、１H）、３．６７（ｍ、３H）、３．６０～３．４８（ｍ、３H）、３．２９（ｓ、１H）、３．１５（ｍ、２H）、３．００（ｔ、Ｊ＝１１．１Hz、２H）、２．８８（ｍ、５H）、２．７０（ｍ、４H）、２．６８（ｓ、３H）、２．４５（ｍ、５H）、２．２６（ｓ、７H）、２．１４（ｍ、８H）、１．９６（ｓ、５H）、１．７６（ｍ、１H）、１．２０（ｍ、２H）、１．０１（ｍ、３H）、１．０７～０．８２（ｍ、３H）
６１９	D	該当なし	１０４０．５３	１H NMR（４００MHz、MeOD）δ：８．９１（ｓ、１H）、８．３９（ｓ、１H）、８．３２（ｓ、１H）、８．１２（ｓ、１H）、７．７４～７．７１（ｍ、１H）、７．４９～７．３８（ｍ、５H）、７．０６～７．０２（ｍ、２H）、６．０１（ｓ、１H）、５．０３～４．９８（ｍ、１H）、４．５９（ｔ、Ｊ＝８．０Hz、１H）、４．４５（ｂｒｓ、１H）、４．３８～４．２５（ｍ、３H）、３．７９～３．３５（ｍ、６H）、３．２３（ｄ、Ｊ＝４．０Hz、２H）、２．９７（ｔ、Ｊ＝１２．０Hz、２H）、２．８６～２．５８（ｍ、５H）、２．５０（ｓ、３H）、２．４１～２．３３（ｍ、２H）、２．２７～２．１４（ｍ、５H）、２．０６～１．９６（ｍ、３H）、１．８１～１．７６（ｍ、３H）、１．６４～１．５６（ｍ、７H）、１．５５～１．５０（ｍ、５H）、１．０８（ｄ、Ｊ＝８．０Hz、３H）、０．９３（ｄ、Ｊ＝８．０Hz、３H）。

【表８－５８】

６２０	D	該当なし	１１０５．５９	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．１４（ｓ、１H）、８．９８～８．２０（ｍ、１H）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．０Hｚ、１H）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Hｚ、１H）、７．４９（ｓ、１H）、７．４３（ｓ、１H）、７．３９～７．３０（ｍ、３H）、７．２２（ｍ、Ｊ＝７．６Hｚ、１H）、６．９０～６．７６（ｍ、３H）、６．５２（ｓ、２H）、６．１３（ｄ、Ｊ＝４．２Hｚ、２H）、５．９７（ｓ、２H）、５．３９～５．２６（ｍ、２H）、５．２３～５．０５（ｍ、２H）、５．０２～４．８５（ｍ、１H）、４．５６～４．２０（ｍ、５H）、３．６７（ｄ、Ｊ＝９．２Hｚ、１H）、３．５６（ｄ、Ｊ＝１７．６Hｚ、３H）、３．４９～３．３９（ｍ、２H）、３．４９～３．３８（ｍ、２H）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．２Hｚ、２H）、２．８２～２．５８（ｍ、４H）、２．３１（ｄ、Ｊ＝１６．８Hｚ、６H）、２．２２～２．０４（ｍ、５H）、１．９６（ｓ、５H）、１．８５～１．５５（ｍ、６H）、１．４８～１．３１（ｍ、５H）、０．９７～０．０７（ｍ、６H）
６２１	A	A	１１０５．５９	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．１４（ｓ、１H）、８．８４～８．３６（ｍ、１H）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．０Hｚ、１H）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Hｚ、１H）、７．４９（ｓ、１H）、７．３８（ｓ、４H）、７．２２（ｍ、１H）、６．７９～６．９０（ｍ、３H）、６．４９～６．５７（ｍ、２H）、６．１２（ｄ、Ｊ＝１４．０Hｚ、２H）、５．９７（ｓ、２H）、５．３２（ｓ、２H）、５．２３～５．０８（ｍ、２H）、５．０３～４．８７（ｍ、１H）、４．５３～４．２４（ｍ、５H）、３．７１（ｄ、Ｊ＝６．０Hｚ、１H）、３．６３～３．６５３（ｍ、３H）、３．４２（ｄ、Ｊ＝１１．２Hｚ、２H）、３．２５（ｄ、Ｊ＝１１．２Hｚ、２H）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．６Hｚ、２H）、２．７７～２．６０（ｍ、４H）、２．３６～２．２１（ｍ、４H）、２．２０～２．０５（ｍ、５H）、１．９６（ｓ、５H）、１．８８～１．５４（ｍ、６H）、１．４７～１．３２（ｍ、５H）、１．３１～１．０２（ｍ、２H）、０．９５（ｄ、Ｊ＝６．４Hｚ、３H）、０．８６～０．７５（ｍ、３H）。

【表８－５９】

６２２	A	A	１１０４．５９	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．２０（ｂｒ ｓ、１H）、８．４７（ｄ、Ｊ＝８．０Hz、１H）、７．９８（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．０Hz、１H）、７．８３（ｄ、Ｊ＝６．０Hz、１H）、７．５９～７．４９（ｍ、４H）、７．４７～７．４１（ｍ、２H）、７．３１～７．２５（ｍ、１H）、６．９６～６．８７（ｍ、２H）、６．５８（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Hz、１H）、６．４５～６．４２（ｍ、１H）、６．２０（ｄ、Ｊ＝１．６Hz、１H）、６．１６（ｓ、１H）、６．０３（ｓ、２H）、５．２９～５．２０（ｍ、１H）、５．１７（ｄ、Ｊ＝３．６Hz、１H）、４．９９（クインテット、Ｊ＝７．２Hz、１H）、４．５５（ｂｒ ｓ、２H）、４．４３（ｔ、Ｊ＝７．６Hz、１H）、４．３８～４．２８（ｍ、２H）、３．９４～３．８６（ｍ、３H）、３．７７（ｂｒ ｄｄ、Ｊ＝４．４、１０．４Hz、１H）、３．６９～３．５８（ｍ、３H）、３．４７（ｂｒ ｄ、Ｊ＝９．２Hz、２H）、３．３４～３．２８（ｍ、３H）、３．１１～３．０３（ｍ、２H）、２．８４～２．７２（ｍ、４H）、２．３９～２．２０（ｍ、７H）、２．１９～２．１２（ｍ、２H）、２．１０～１．９５（ｍ、５H）、１．９１～１．６３（ｍ、６H）、１．５３～１．４３（ｍ、４H）、１．２３～１．１０（ｍ、２H）、１．０３～０．９８（ｍ、３H）、０．９０～０．８２（ｍ、３H）

【表８－６０】

６２３	D	該当なし	１０９３．５２	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０６～８．８４（ｍ、１Ｈ）、８．２１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２～７．２９（ｍ、５Ｈ）、７．２２（ｓ、１Ｈ）、６．８９～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．１８～６．１０（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．１１（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４～４．８５（ｍ、２Ｈ）、４．５２～４．４６（ｍ、２Ｈ）、４．４２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６８（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．６２～３．５２（ｍ、３Ｈ）、３．４９～３．３９（ｍ、１Ｈ）、３．３１（ｂｒ　ｓ、７Ｈ）、３．０７～２．９７（ｍ、４Ｈ）、２．４７～２．４３（ｍ、５Ｈ）、２．３２～２．２５（ｍ、３Ｈ）、２．１８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、６Ｈ）、２．００～１．９４（ｍ、２Ｈ）、１．８９～１．７５（ｍ、３Ｈ）、１．７１～１．５８（ｍ、２Ｈ）、１．５７～１．４１（ｍ、３Ｈ）、１．３５（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、０．９６（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、０．８２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、４Ｈ）

【表８－６１】

６２４	A	A	１０９３．５２	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：８．９９（ｓ、１Ｈ）、８．４０（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３～７．４２（ｍ、３Ｈ）、７．３８（ｓ、２Ｈ）、７．２６～７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．８９～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５５～６．４９（ｍ、１Ｈ）、６．１５～６．０９（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．１０（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４（ｔｄ、Ｊ＝７．２、１４．４Ｈｚ、２Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３７（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．７１（ｄｄ、Ｊ＝４．４、１０．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６６～３．５３（ｍ、３Ｈ）、３．４２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．３１～３．２１（ｍ、５Ｈ）、３．１０～２．９９（ｍ、４Ｈ）、２．４６（ｓ、４Ｈ）、２．３２（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、２．２６～２．０４（ｍ、８Ｈ）、２．０３～１．９２（ｍ、３Ｈ）、１．８２（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、１．６５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．５９～１．４８（ｍ、２Ｈ）、１．３８（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、０．９５（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．７９（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）
６２５	D	該当なし	１０３７．４８	１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ、ｐｐｍ）δ８．８８（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０～７．４３（ｍ、６Ｈ）、７．３８（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．１６（ｓ、１Ｈ）、６．９７（ｓ、２Ｈ）、６．１４（ｓ、１Ｈ）、５．２７（ｓ、１Ｈ）、５．０３～５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８７（ｓ、１Ｈ）、４．４５～４．４２（ｍ、２Ｈ）、３．７６～３．６９（ｍ、５Ｈ）、３．３３～３．３１（ｍ、１Ｈ）、２．８０～２．７７（ｍ、４Ｈ）、２．７７～２．７５（ｍ、８Ｈ）、２．３００～２．１８（ｍ、５Ｈ）、２．０１～１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．８８～１．８６（ｍ、２Ｈ）、１．８０～１．７７（ｍ、３Ｈ）、１．７６～１．７３（ｍ、５Ｈ）、１．２６～１．０６（ｍ、２Ｈ）、０．９４（ｓ、３Ｈ）、０．９３（ｍ、３Ｈ）

【表８－６２】

６２６	A	A	１０３７．４８	１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤ３ＯＤ、ｐｐｍ）δ８．８８（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２～７．４４（ｍ、６Ｈ）、７．３１～７．２８（ｍ、２Ｈ）、７．０２～６．９５（ｍ、３Ｈ）、６．１４（ｓ、１Ｈ）、５．２８～５．２７（ｍ、１Ｈ）、５．０３～５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８７～４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．４５～４．４２（ｍ、２Ｈ）、３．８６～３．７９（ｍ、１Ｈ）、３．７０～３．６５（ｍ、４Ｈ）、３．３３～３．３１（ｍ、１Ｈ）、２．８５～２．７７（ｍ、４Ｈ）、２．７７～２．７５（ｍ、８Ｈ）、２．３０～２．０８（ｍ、５Ｈ）、２．０１～１．７２（ｍ、６Ｈ）、１．６５～１．５３（ｍ、５Ｈ）、１．２７～１．２１（ｍ、２Ｈ）、０．９３（ｓ、３Ｈ）、０．９１（ｍ、３Ｈ）

【表８－６３】

６２７	A	A	１０８２．５０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１４．２６～１４．０６（ｍ、１Ｈ）、８．９８（ｓ、１Ｈ）、８．４０（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７～７．８６（ｍ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２～７．４１（ｍ、３Ｈ）、７．３９～７．３１（ｍ、２Ｈ）、７．２２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３～６．７９（ｍ、２Ｈ）、６．５９～６．４８（ｍ、１Ｈ）、６．１３（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０９～６．０５（ｍ、１Ｈ）、５．９９～５．８５（ｍ、２Ｈ）、５．２５～５．１４（ｍ、１Ｈ）、５．１１～４．９８（ｍ、１Ｈ）、４．９６～４．８６（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３７（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．３０～４．２３（ｍ、２Ｈ）、４．１８（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．７４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６４（ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．５３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．４７～３．４１（ｍ、１Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．０９～２．９８（ｍ、２Ｈ）、２．９４～２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．７９～２．７０（ｍ、１Ｈ）、２．６７～２．５４（ｍ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．３２～２．２１（ｍ、５Ｈ）、２．２０～２．１４（ｍ、２Ｈ）、２．０５～１．８８（ｍ、３Ｈ）、１．７８（ｄｄｄ、Ｊ＝４．８、８．０、１２．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．６８～１．４３（ｍ、４Ｈ）、１．３８（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、０．９６（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、６Ｈ）、０．８６～０．７６（ｍ、３Ｈ）

【表８－６４】

６２８	A	A	１０８２．５０	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．１２（s、１H）、８．９８（s、１H）、８．３９（d、J＝７．６Hz、１H）、７．９１（d、J＝８．０Hz、１H）、７．７７（d、J＝６．０Hz、１H）、７．５４～７．４１（m、３H）、７．３８～７．３３（m、２H）、７．２７～７．１２（m、１H）、６．９２～６．７６（m、２H）、６．５２（ｄｄ、J＝２．０、６．０Hz、１H）、６．１３（d、J＝１．６Hz、１H）、６．０７（s、１H）、６．００～５．８９（m、２H）、５．２８～５．１１（m、１H）、５．１１～５．０１（m、１H）、４．９１（ｂｒ　t、J＝７．２Hz、１H）、４．４９（ｂｒ　d、J＝１．２Hz、２H）、４．３７（t、J＝８．０Hz、１H）、４．３３～４．２２（m、２H）、４．１８（ｂｒ　t、J＝６．０Hz、２H）、３．７０（ｄｄ、J＝４．４、１０．８Hz、１H）、３．６４（d、J＝９．６Hz、１H）、３．５３（ｂｒ　d、J＝２．８Hz、１H）、３．４３（ｂｒ　d、J＝８．８Hz、１H）、３．２５（ｂｒ　d、J＝１０．４Hz、２H）、３．０１（ｂｒ　d、J＝１１．６Hz、２H）、２．９４～２．８４（m、１H）、２．８０～２．６８（m、１H）、２．６４～２．５４（m、３H）、２．４５（s、３H）、２．３２～２．２０（m、５H）、２．１９～２．１２（m、２H）、２．０６～１．９１（m、３H）、１．７８（s、１H）、１．６７～１．４３（m、４H）、１．３７（d、J＝７．２Hz、３H）、１．０３～０．９０（m、６H）、０．８５～０．７７（m、３H）

【表８－６５】

６２９	B	A	１１２２．５５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１４．１５（ｓ、１Ｈ）、８．７５～８．６９（ｍ、１Ｈ）、８．１９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．３３（ｍ、３Ｈ）、７．２７～７．２０（ｍ、２Ｈ）、６．９０～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１７～６．０９（ｍ、２Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、５．６４～５．５１（ｍ、２Ｈ）、５．２５～５．１５（ｍ、１Ｈ）、５．１２～４．８０（ｍ、２Ｈ）、４．５５～４．４０（ｍ、３Ｈ）、４．３３～４．２３（ｍ、２Ｈ）、３．７３～３．３９（ｍ、５Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、４Ｈ）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７８～２．６９（ｍ、２Ｈ）、２．３２～２．２２（ｍ、５Ｈ）、２．２２～２．１５（ｍ、２Ｈ）、２．１４～２．０６（ｍ、２Ｈ）、２．０３～１．９０（ｍ、５Ｈ）、１．８６～１．７３（ｍ、３Ｈ）、１．７１～１．５６（ｍ、３Ｈ）、１．４７～１．３１（ｍ、５Ｈ）、１．１６～１．０１（ｍ、２Ｈ）、０．９６（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、０．８６～０．７３（ｍ、４Ｈ）

【表８－６６】

６３０	A	A	１１２２．５５	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１４．１５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．７７～８．６７（ｍ、１Ｈ）、８．３７（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４～７．３９（ｍ、３Ｈ）、７．３２～７．１８（ｍ、３Ｈ）、６．９３～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１９～６．０６（ｍ、２Ｈ）、５．９８（ｓ、２Ｈ）、５．６２～５．５１（ｍ、２Ｈ）、５．２５～５．１４（ｍ、１Ｈ）、５．１１（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．８８（クインテット、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５０（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３６（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２～４．２４（ｍ、２Ｈ）、３．７１（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝４．４、１０．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．６５～３．５２（ｍ、３Ｈ）、３．４１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７７～２．６９（ｍ、２Ｈ）、２．３２～２．０７（ｍ、９Ｈ）、２．０４～１．９１（ｍ、５Ｈ）、１．８４～１．５７（ｍ、６Ｈ）、１．４８～１．３１（ｍ、５Ｈ）、１．１７～１．０３（ｍ、２Ｈ）、１．００～０．９２（ｍ、３Ｈ）、０．８７～０．７５（ｍ、３Ｈ）

【表８－６７】

６３１	A	A	１１０４．５９	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．１５（ｓ、１H）、８．７５～８．６９（m、１H）、８．１９（ｄ、Ｊ＝８．０Hz、１H）、７．９２（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．０Hz、１H）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Hz、１H）、７．５１～７．３３（m、３H）、７．２７～７．２０（m、２H）、６．９０～６．８２（m、２H）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Hz、１H）、６．１７～６．０９（m、２H）、５．９８（ｓ、２H）、５．６４～５．５１（m、２H）、５．２５～５．１５（m、１H）、５．１２～４．８０（m、２H）、４．５５～４．４０（m、３H）、４．３３～４．２３（m、２H）、３．７３～３．３９（m、５H）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．８Hz、４H）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Hz、２H）、２．７８～２．６９（m、２H）、２．３２～２．２２（m、５H）、２．２２～２．１５（m、２H）、２．１４～２．０６（m、２H）、２．０３～１．９０（m、５H）、１．８６～１．７３（m、３H）、１．７１～１．５６（m、３H）、１．４７～１．３１（m、５H）、１．１６～１．０１（m、２H）、０．９６（ｄ、Ｊ＝６．８Hz、２H）、０．８６～０．７３（m、４H）

【表８－６８】

632	A	A	981.46	1H NMR（400MHz、メタノール－d4）δ：8.91（s、1H）、8.47（s、1H）、8.34（d、J＝0.9Hz、1H）、8.11（s、1H）、7.73（dd、J＝1.5、8.1Hz、1H）、7.52～7.36（m、5H）、7.09～6.97（m、2H）、6.04～5.93（m、1H）、5.45（br dd、J＝1.9、6.9Hz、1H）、5.08～4.97（m、1H）、4.52（t、J＝8.2Hz、1H）、4.57～4.41（m、1H）、4.28（br t、J＝5.8Hz、2H）、3.86（dd、J＝4.0、10.9Hz、1H）、3.79～3.59（m、2H）、3.57～3.45（m、2H）、3.26～3.14（m、3H）、3.04～2.88（m、3H）、2.50（s、3H）、2.44～2.31（m、3H）、2.30～2.15（m、3H）、2.26～1.98（m、3H）、1.89～1.74（m、6H）、1.65～1.43（m、5H）、1.07（d、J＝6.5Hz、3H）、0.97～0.83（m、3H）。
633	A	A	981.45	1H NMR（400MHz、メタノール－d4）δ：8.83（d、J＝6.8Hz、1H）、8.37（s、1H）、8.25（d、J＝3.4Hz、1H）、8.01（d、J＝1.3Hz、1H）、7.66～7.57（m、1H）、7.41～7.21（m、5H）、7.00～6.87（m、2H）、5.90（d、J＝6.0Hz、1H）、5.34（br d、J＝7.0Hz、1H）、4.99～4.86（m、1H）、4.78（s、44H）、4.71～4.63（m、1H）、4.49（s、1H）、4.35（br s、1H）、4.24～4.11（m、4H）、3.80～3.48（m、3H）、3.45～3.33（m、2H）、3.16～3.02（m、3H）、2.86（br dd、J＝3.9、12.5Hz、3H）、2.41～2.36（m、3H）、2.33～2.08（m、5H）、1.98～1.85（m、3H）、1.85～1.75（m、1H）、1.72～1.60（m、5H）、1.56～1.50（m、1H）、1.37～1.32（m、3H）、0.98（d、J＝6.6Hz、3H）、0.81（dd、J＝6.7、9.9Hz、3H）。

【表８－６９】

６３４	A	A	１０８２．５０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：８．８９～８．８７（ｍ、１Ｈ）、７．７９～７．７３（ｍ、２Ｈ）、７．４９～７．３８（ｍ、５Ｈ）、７．２４（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３～６．８８（ｍ、２Ｈ）、６．５５（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１４（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０２（ｓ、１Ｈ）、５．２３～４．９６（ｍ、２Ｈ）、４．８５～４．７３（ｍ、１Ｈ）、４．６４～４．２５（ｍ、７Ｈ）、３．８５～３．４２（ｍ、３Ｈ）、３．４０～３．３５（ｍ、２Ｈ）、３．２１～３．００（ｍ、４Ｈ）、２．８３～２．７１（ｍ、１Ｈ）、２．５０～２．４７（ｍ、３Ｈ）、２．４５～２．１３（ｍ、１２Ｈ）、２．０７～１．８６（ｍ、３Ｈ）、１．６２～１．４２（ｍ、４Ｈ）、１．３２～１．２１（ｍ、１Ｈ）、１．１９～１．１２（ｍ、３Ｈ）、１．０７（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９５～０．８７（ｍ、３Ｈ）。
６３５	A	A	１０９６．５２	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１４．１４（ｓ、１Ｈ）、８．９９～８．９７（ｍ、１Ｈ）、８．４２～８．２６（ｍ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９～７．３０（ｍ、５Ｈ）、７．２４～７．２０（ｍ、１Ｈ）、６．８７～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．５２～６．５１（ｍ、１Ｈ）、６．１３（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０９～６．０４（ｍ、１Ｈ）、５．９６（ｓ、２Ｈ）、５．１８～５．０９（ｍ、２Ｈ）、５．０３～４．８６（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｓ、２Ｈ）、４．４３～４．３４（ｍ、１Ｈ）、４．３１～４．２６（ｍ、２Ｈ）、４．１１～４．０４（ｍ、２Ｈ）、３．７５～３．６３（ｍ、１Ｈ）、３．５６～３．４５（ｍ、２Ｈ）、３．２６～３．２３（ｍ、３Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８８～２．８０（ｍ、２Ｈ）、２．４６～３．４５（ｍ、３Ｈ）、２．２７～２．１６（ｍ、７Ｈ）、２．０７～１．９５（ｍ、３Ｈ）、１．８０～１．７５（ｍ、３Ｈ）、１．４６～１．３４（ｍ、３Ｈ）、１．０８～０．９４（ｍ、１２Ｈ）、０．８３～０．７４（ｍ、４Ｈ）。

【表８－７０】

６３６	A	A	１０８２．５０	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．１３（ｓ、１H）、８．９８（ｓ、１H）、８．８４～８．３１（ｍ、１H）、７．９１（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．０Hｚ、１H）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Hｚ、１H）、７．４９（ｓ、１H）、７．４７～７．４１（ｍ、２H）、７．３９～７．３４（ｍ、２H）、７．２６～７．１９（ｍ、１H）、６．９０～６．８１（ｍ、２H）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Hｚ、１H）、６．１３（ｄ、Ｊ＝２．０Hｚ、１H）、６．０７（ｓ、１H）、５．９８～５．８９（ｍ、２H）、５．２２～５．１４（ｍ、１H）、５．０８（ｄ、Ｊ＝３．６Hｚ、１H）、４．９５～４．８６（ｍ、１H）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２H）、４．３７（ｔ、Ｊ＝７．６Hｚ、１H）、４．３２～４．２４（ｍ、２H）、４．１８（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．６Hｚ、２H）、３．７０（ｄｄ、Ｊ＝４．４、１０．８Hｚ、１H）、３．６４（ｄ、Ｊ＝９．６Hｚ、１H）、３．４９～３．３９（ｍ、１H）、３．２７～３．１８（ｍ、３H）、３．０７～２．９６（ｍ、３H）、２．９１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Hｚ、１H）、２．６２～２．５５（ｍ、１H）、２．４５（ｓ、３H）、２．３１～２．２１（ｍ、６H）、２．２０～２．１３（ｍ、３H）、２．０６～１．９０（ｍ、３H）、１．８６～１．７４（ｍ、３H）、１．４８～１．３５（ｍ、３H）、１．３３～１．２３（ｍ、１H）、１．１０～０．９９（ｍ、４H）、０．９８～０．９２（ｍ、３H）、０．８４～０．７６（ｍ、３H）

【表８－７１】

637	B	A	1019.40	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：9.01（d、J＝7.6Hz、1H）、8.55～8.50（m、1H）、8.40（d、J＝8.0Hz、1H）、8.24（s、1H）、8.19（s、1H）、7.92～7.84（m、2H）、7.78～7.74（m、1H）、7.63～7.45（m、4H）、7.31（m、1H）、7.03～6.90（m、3H）、6.19～6.13（m、1H）、5.47～5.39（m、1H）、5.10～4.90（m、1H）、4.59～4.41（m、1H）、4.37～4.21（m、2H）、3.73～3.54（m、9H）、3.12～2.70（m、10H）、2.30～2.17（m、5H）、2.08～1.81（m、6H）、1.75（d、J＝4.8Hz、2H）、1.70（d、J＝6.8Hz、3H）、1.59（s、1H）、1.46（d、J＝7.2Hz、1H）、1.41～1.13（m、5H）、0.95（d、J＝6.8Hz、2H）、0.85～0.75（m、4H）

【表８－７２】

638	A	A	1019.40	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：9.22～8.91（m、1H）、8.55～8.51（m、1H）、8.47（d、J＝7.6Hz、1H）、8.25（s、1H）、8.18（s、1H）、7.89～7.82（m、2H）、7.76（d、J＝2.0Hz、1H）、7.62～7.49（m、4H）、7.32（t、J＝7.6Hz、1H）、7.17～6.92（m、3H）、6.16（s、1H）、5.49～5.39（m、1H）、4.98（m、1H）、4.75～4.65（m、1H）、4.42～4.21（m、3H）、3.65（d、J＝13.2Hz、4H）、3.57（d、J＝9.6Hz、2H）、3.54～3.40（m、4H）、3.32（d、J＝8.8Hz、2H）、3.12～2.86（m、6H）、2.78（m、J＝12.0Hz、3H）、2.32～2.12（m、5H）、2.08～1.99（m、2H）、1.86（s、2H）、1.82～1.75（m、2H）、1.70（d、J＝6.8Hz、3H）、1.62（d、J＝10.8Hz、1H）、1.39（d、J＝7.2Hz、3H）、1.30～1.14（m、2H）、1.01～0.91（m、3H）、0.85～0.76（m、3H）

【表８－７３】

６３９	D	該当なし	１０４９．５４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：８．４９～８．２８（ｍ、２Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．７２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、７．５４～７．３８（ｍ、３Ｈ）、７．２３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６～６．８４（ｍ、２Ｈ）、６．５７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．１７～６．０６（ｍ、２Ｈ）、５．２０～５．１０（ｍ、１Ｈ）、５．５０～４．９２（ｍ、１Ｈ）、４．５５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、３Ｈ）、４．４７～４．２２（ｍ、２Ｈ）、３．７５～３．６２（ｍ、６Ｈ）、３．３６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、３Ｈ）、３．２９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．２２（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．１０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．００（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．９０～２．６６（ｍ、２Ｈ）、２．５２～２．４１（ｍ、４Ｈ）、２．３５（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝６．６、９．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．２９～２．２０（ｍ、３Ｈ）、２．１５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．０５（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、１．９２（ｄｄｄ、Ｊ＝４．６、８．４、１３．１Ｈｚ、３Ｈ）、１．８３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．５７～１．４４（ｍ、３Ｈ）、１．３７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．０８～０．９４（ｍ、３Ｈ）、０．９３～０．８３（ｍ、３Ｈ）。

【表８－７４】

６４０	A	A	１０４９．５４	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：８．３９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１～７．６６（ｍ、２Ｈ）、７．５３～７．４１（ｍ、３Ｈ）、７．２７～７．１８（ｍ、１Ｈ）、６．９５～６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．５６（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．１７～６．０３（ｍ、２Ｈ）、５．２０～５．１１（ｍ、１Ｈ）、５．０２（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．８６（ｓ、３Ｈ）、４．５４～４．５０（ｍ、３Ｈ）、４．４０（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝５．８、１２．１Ｈｚ、３Ｈ）、３．８３（ｄｄ、Ｊ＝４．２、１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．７２（ｂｒｄ、Ｊ＝１２．９Ｈｚ、３Ｈ）、３．６５～３．５７（ｍ、２Ｈ）、３．５４～３．４１（ｍ、１Ｈ）、３．３７（ｂｒｓ、１Ｈ）、３．３４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．１５～３．０８（ｍ、３Ｈ）、２．９７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．９０（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．５１～２．４０（ｍ、４Ｈ）、２．３６（ｔｄ、Ｊ＝６．６、９．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．２９～２．２２（ｍ、２Ｈ）、２．２１～２．１２（ｍ、３Ｈ）、２．０３（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、１．９２（ｄｄｄ、Ｊ＝４．４、８．８、１３．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．８２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１２．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．５８～１．４７（ｍ、３Ｈ）、１．４２～１．３０（ｍ、２Ｈ）、１．０８～１．００（ｍ、３Ｈ）、０．９２～０．８４（ｍ、３Ｈ）

【表８－７５】

６４１	D	該当なし	１１３７．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．０４～８．８７（ｍ、１Ｈ）、８．２４～８．１６（ｍ、１Ｈ）、７．９１（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５～７．２７（ｍ、５Ｈ）、７．２７～７．１９（ｍ、１Ｈ）、６．９１～６．７７（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１７～６．０９（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２７～５．１３（ｍ、１Ｈ）、５．０１（ｓ、１Ｈ）、４．８７（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．４２（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．６７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．５５～３．５１（ｍ、２Ｈ）、３．２６（ｂｒ　ｓ、６Ｈ）、３．１３～２．９６（ｍ、５Ｈ）、２．７７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．４７～２．４２（ｍ、３Ｈ）、２．３１～２．１０（ｍ、１１Ｈ）、２．０６～１．９０（ｍ、３Ｈ）、１．８４～１．６４（ｍ、３Ｈ）、１．６１～１．３８（ｍ、６Ｈ）、１．３５（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、０．９５（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、０．８８～０．７８（ｍ、３Ｈ）、０．７６（ｓ、１Ｈ）

【表８－７６】

６４２	A	A	１１０９．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：８．８７（ｓ、１Ｈ）、８．５２（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝２．００Ｈｚ、２Ｈ）、７．８５（ｄ、Ｊ＝７．７５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７～７．４６（ｍ、４Ｈ）、７．２７（ｔ、Ｊ＝７．１３Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２～６．９７（ｍ、２Ｈ）、６．０４～６．１１（ｍ、１Ｈ）、５．００～５．０７（ｍ、１Ｈ）、４．５１（ｔ、Ｊ＝８．１３Ｈｚ、１Ｈ）、４．４５（ｍ、１Ｈ）、４．２７～４．３５（ｍ、１Ｈ）、４．２０～４．２６（ｍ、１Ｈ）、３．８５（ｄｄ、Ｊ＝１０．６９、４．０６Ｈｚ、１Ｈ）、３．７０（ｍ、、２Ｈ）、３．５４～３．６５（ｍ、３Ｈ）、３．４２（ｍ、１Ｈ）、３．１７（ｍ、２Ｈ）、３．０５（ｄ、Ｊ＝７．３８Ｈｚ、２Ｈ）、２．８８（ｍ、４Ｈ）、２．７７（ｍ、３Ｈ）、２．６２～２．７１（ｍ、２Ｈ）、２．４８（ｓ、３Ｈ）、２．３６（ｍ、１Ｈ）、２．１０～２．２７（ｍ、６Ｈ）、１．９８（ｍ、５Ｈ）、１．８２（ｍ、４Ｈ）、１．５８～１．６２（ｍ、４Ｈ）、１．４１～１．５２（ｍ、５Ｈ）、１．２６～１．３７（ｍ、２Ｈ）、１．０５（ｄ、Ｊ＝６．５０Ｈｚ、３Ｈ）、０．８５～０．９３（ｍ、３Ｈ）。

【表８－７７】

６４３	A	A	１１３５．４０	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：９．０１～８．９５（m、１H）、８．２３～８．１４（m、１H）、７．９４～７．８７（m、１H）、７．７６（d、J＝６．０Hz、１H）、７．５１～７．４５（m、２H）、７．４５～７．３７（m、２H）、７．３４～７．２９（m、１H）、７．２５～７．１９（m、１H）、６．８９～６．８１（m、２H）、６．５２（ｄｄ、J＝２．０、６．０Hz、１H）、６．１３（d、J＝２．０Hz、１H）、５．９９～５．８６（m、３H）、５．２２～５．１５（m、１H）、５．１３～４．９４（m、１H）、４．９３～４．８３（m、１H）、４．５６～４．４６（m、２H）、４．４２（ｄｔ、J＝３．２、７．６Hz、１H）、４．３１～４．２２（m、２H）、３．６７（d、J＝８．８Hz、１H）、３．５９～３．５０（m、２H）、３．２３（ｂｒ　ｓ、３H）、３．０１（ｂｒ　ｄ、J＝１１．６Hz、２H）、２．７７～２．６７（m、２H）、２．５２（ｂｒ　ｓ、２H）、２．４６（ｂｒ　ｓ、２H）、２．４４（ｓ、２H）、２．３１～２．２２（m、６H）、２．１７（ｂｒ　ｄ、J＝７．２Hz、２H）、２．１１～１．８７（m、７H）、１．８５～１．７２（m、４H）、１．６４～１．２６（m、９H）、１．１９～１．０８（m、３H）、０．９６（d、J＝６．８Hz、２H）、０．８７～０．８０（m、３H）、０．７６（d、J＝６．８Hz、１H）。

【表８－７８】

644	A	A	1135.40	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：14.13（br s、1H）、9.02～8.94（m、1H）、8.39（dd、J＝2.8、7.6Hz、1H）、7.95～7.88（m、1H）、7.77（d、J＝6.0Hz、1H）、7.49（s、1H）、7.47～7.41（m、2H）、7.40～7.29（m、2H）、7.25～7.19（m、1H）、6.90～6.80（m、2H）、6.52（dd、J＝2.0、6.0Hz、1H）、6.13（d、J＝1.6Hz、1H）、5.96（s、2H）、5.93～5.87（m、1H）、5.24～5.14（m、1H）、5.12～5.07（m、1H）、4.98～4.85（m、1H）、4.49（br s、2H）、4.44～4.34（m、1H）、4.32～4.22（m、2H）、3.76～3.65（m、1H）、3.59～3.51（m、1H）、3.47～3.39（m、1H）、3.29～3.21（m、6H）、3.01（br d、J＝11.6Hz、2H）、2.70（br d、J＝5.2Hz、1H）、2.53～2.51（m、2H）、2.46～2.44（m、3H）、2.31～2.21（m、6H）、2.19～2.12（m、2H）、2.08～1.88（m、6H）、1.85～1.70（m、4H）、1.60～1.43（m、3H）、1.42～1.31（m、5H）、1.17～1.09（m、3H）、0.98～0.92（m、3H）、0.85～0.75（m、3H）。

【表８－７９】

６４５	A	A	１１３７．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．１１～８．７４（ｍ、２Ｈ）、８．３７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４～７．５７（ｍ、１Ｈ）、７．５３～７．４１（ｍ、３Ｈ）、７．３８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、３Ｈ）、６．９８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１７．６Ｈｚ、２Ｈ）、６．８１（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、６．２６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、６．１８（ｓ、１Ｈ）、５．５５～５．２７（ｍ、１Ｈ）、５．２６～５．１９（ｍ、１Ｈ）、４．９２（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．８０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、４．４０～４．２６（ｍ、３Ｈ）、３．７１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、３Ｈ）、３．５９～３．５７（ｍ、３Ｈ）、３．１７（ｂｒ　ｓ、９Ｈ）、２．４７～２．４４（ｍ、６Ｈ）、２．２２（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝６．０、８．８Ｈｚ、５Ｈ）、２．０８～１．９２（ｍ、６Ｈ）、１．８１（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、１．７４～１．５６（ｍ、５Ｈ）、１．４７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．３９（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．０３～０．９１（ｍ、３Ｈ）、０．８６～０．７３（ｍ、３Ｈ）

【表８－８０】

６４６	A	A	１０９１．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：８．８７（ｓ、１Ｈ）、８．５９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．６８～７．８２（ｍ、２Ｈ）、７．３５～７．４９（ｍ、５Ｈ）、７．２３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．１３Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｄ、Ｊ＝７．８８Ｈｚ、２Ｈ）、６．５５（ｄ、Ｊ＝０．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．０３～６．１８（ｍ、２Ｈ）、５．１０～５．１７（ｍ、１Ｈ）、５．０１～５．０６（ｍ、１Ｈ）４．４０～４．４９（ｍ、４Ｈ）、３．８３～３．８６（ｍ、１Ｈ）、３．５９～３．６４（ｍ、２Ｈ）、３．３６（ｓ、３Ｈ）、３．２０～３．２８（ｍ、６Ｈ）、３．０７～３．１８（ｍ、７Ｈ）、２．７３～２．９０（ｍ、２Ｈ）、２．４８（ｓ、３Ｈ）、２．３２～２．４２（ｍ、４Ｈ）、２．１０～２．２７（ｍ、５Ｈ）、１．８８～２．００（ｍ、１Ｈ）、１．７２～１．８１（ｍ、２Ｈ）、１．５８～１．６８（ｍ、４Ｈ）、１．５２（ｄ、Ｊ＝６．８８Ｈｚ、３Ｈ）、１．０５（ｄ、Ｊ＝６．５０Ｈｚ、３Ｈ）、０．８５～０．９３（ｍ、３Ｈ）。

【表８－８１】

６４７	D	該当なし	１０９１．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：８．８５～８．８９（ｍ、１Ｈ）、８．５６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．７０～７．８０（ｍ、２Ｈ）、７．４０～７．４８（ｍ、３Ｈ）、７．３３～７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．２２（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．６３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６～６．９０（ｍ、２Ｈ）、６．５４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝５．５０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０９～６．１７（ｍ、２Ｈ）、５．１０～５．１２（ｍ、１Ｈ）、４．９５～５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．５１～４．５２（ｍ、２Ｈ）、４．４１～４．４３（ｍ、１Ｈ）、３．６４～３．７５（ｍ、３Ｈ）、３．１７～３．２５（ｍ、６Ｈ）、３．０９～３．１２（ｍ、２Ｈ）、３．００～３．０４（ｍ、２Ｈ）、２．８８～２．９７　ｍ、４Ｈ）、２．６９～２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．４７～～２．５１（ｍ、４Ｈ）、２．３２～２．４１（ｍ、４Ｈ）、２．１９～２．２７（ｍ、３Ｈ）、２．１２～２．１７（ｍ、２Ｈ）、１．９３～２．００（ｍ、１Ｈ）、１．６５～１．７４（ｍ、４Ｈ）、１．５５～１．６４（ｍ、５Ｈ）、１．４９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．００Ｈｚ、３Ｈ）、１．０６（ｄ、Ｊ＝６．６３Ｈｚ、３Ｈ）、０．９１（ｄ、Ｊ＝６．６３Ｈｚ、３Ｈ）。

【表８－８２】

６４８	A	A	１０９５．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝８．８７（ｓ、１Ｈ）、８．５６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、２Ｈ）、７．８５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５～７．４８（ｍ、４Ｈ）、７．２７（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、２Ｈ）、６．０２～６．１２（ｍ、１Ｈ）、４．９８～５．０７（ｍ、１Ｈ）、４．５１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．４４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．２６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．８４（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝１０．６、３．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．９Ｈｚ、２Ｈ）、３．５７～３．６５（ｍ、２Ｈ）、３．４４～３．５７（ｍ、２Ｈ）、３．１７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．０５（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、２．８６（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．５３～２．７１（ｍ、５Ｈ）、２．４８（ｓ、３Ｈ）、２．２７～２．３９（ｍ、２Ｈ）、２．１０～２．２３（ｍ、３Ｈ）、１．８７～２．０１（ｍ、７Ｈ）、１．８１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１２．９Ｈｚ、２Ｈ）、１．７４（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、１．５９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、３Ｈ）、１．５２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）、１．２３～１．４６（ｍ、６Ｈ）、１．０４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、３Ｈ）、０．８５～０．９３　ｐｐｍ（ｍ、３Ｈ）

【表８－８３】

６４９	D	該当なし	１１６１．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ３）δ＝８．７１（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５～７．３３（ｍ、５Ｈ）、７．３３～７．２８（ｍ、２Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．３７（ｄｄ、Ｊ＝８．０、４．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０４（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．９２（ｓ、１Ｈ）、５．３７～５．２９（ｍ、１Ｈ）、５．０９～４．９５（ｍ、３Ｈ）、４．８６～４．７４（ｍ、１Ｈ）、４．６８～４．５９（ｍ、１Ｈ）、４．４１（ｓ、２Ｈ）、４．３７～４．２９（ｍ、１Ｈ）、３．７６～３．６８（ｍ、１Ｈ）、３．６７～３．５５（ｍ、３Ｈ）、３．３２～３．２３（ｍ、２Ｈ）、３．２１～２．９４（ｍ、１２Ｈ）、２．８８～２．７９（ｍ、１Ｈ）、２．５５（ｓ、４Ｈ）、２．５０～２．４２（ｍ、５Ｈ）、２．２８～２．００（ｍ、１０Ｈ）、１．９７～１．８６（ｍ、２Ｈ）、１．７０（ｓ、２Ｈ）、１．６４～１．５２（ｍ、３Ｈ）、１．４１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．０６（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、３Ｈ）、０．９４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【表８－８４】

６５０	D	該当なし	１１６１．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ３）δ＝８．７０（ｓ、１Ｈ）、８．５０（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．５９（ｍ、２Ｈ）、７．３７～７．４６（ｍ、４Ｈ）、７．２８～７．３２（ｍ、２Ｈ）、７．０２～７．０９（ｍ、１Ｈ）、６．９０（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．３７（ｄｄ、Ｊ＝８．０、４．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０３（ｄ、Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．９２（ｓ、１Ｈ）、５．３９～５．３０（ｍ、１Ｈ）、５．０３～５．１４（ｍ、１Ｈ）、４．８９（ｓ、２Ｈ）、４．６４～４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．５８　４．６４（ｍ、１Ｈ）、４．４０（ｓ、２Ｈ）、４．３７～４．３０（ｍ、１Ｈ）、３．８３～３．７４（ｍ、１Ｈ）、３．６８～３．５８（ｍ、３Ｈ）、３．５０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．０７～３．３２（ｍ、１１Ｈ）、２．９２～３．０６（ｍ、６Ｈ）、２．８０～２．８８（ｍ、１Ｈ）、２．５４～２．５９（ｍ、３Ｈ）、２．０８～２．３１（ｍ、９Ｈ）、１．９６～２．０５（ｍ、１Ｈ）、１．９４～１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．７６～１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．５６～１．６３（ｍ、３Ｈ）、１．５２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．０６（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、３Ｈ）、０．９４（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、３Ｈ）

【表８－８５】

６５１	D	該当なし	１１３９．４０	１H NMR（４００MHz、MeOD－ｄ４）δ：９．０３～８．８９（m、１H）、７．８２～７．７１（m、２H）、７．４７（s、１H）、７．４５～７．３３（m、１H）、７．３０～７．０９（m、３H）、６．９４～６．８３（m、２H）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Hz、１H）、６．１７～６．０３（m、２H）、５．１８～５．０７（m、１H）、４．９８（d、Ｊ＝７．２Hz、１H）、４．６２～４．５５（m、１H）、４．５１（ｂｒ　s、２H）、４．４４（ｂｒ　d、Ｊ＝１．６Hz、１H）、４．３８（ｂｒ　t、Ｊ＝６．０Hz、１H）、３．８２～３．４８（m、５H）、３．３５（s、３H）、３．１１（d、Ｊ＝１１．６Hz、２H）、２．８９～２．７２（m、４H）、２．４８～２．３４（m、８H）、２．３４～２．０９（m、９H）、２．０１～１．９２（m、１H）、１．８８（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝４．４、１０．４Hz、２H）、１．８２～１．６６（m、３H）、１．５９（ｂｒ　d、Ｊ＝７．２Hz、２H）、１．４９（d、Ｊ＝７．２Hz、３H）、１．３１～１．１３（m、２H）、１．０５（d、Ｊ＝６．８Hz、２．５H）、０．９７～０．８９（m、３H）、０．８５（d、Ｊ＝６．８Hz、０．５H）

【表８－８６】

６５２	A	A	１１３９．４０	１H NMR（４００MHz、MeOD－ｄ４）δ：８．９８（s、１H）、７．８１～７．６９（m、２H）、７．４７（s、１H）、７．４４～７．３５（m、１H）、７．２９～７．１３（m、３H）、６．９３～６．８３（m、２H）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Hz、１H）、６．１５～５．９９（m、２H）、５．１７～５．０６（m、１H）、５．０３（d、Ｊ＝７．２Hz、１H）、４．５６～４．４８（m、３H）、４．４７～４．３３（m、２H）、３．８４（ｄｄ、Ｊ＝４．０、１０．８Hz、１H）、３．７１～３．４３（m、４H）、３．４０～３．３２（m、３H）、３．１１（d、Ｊ＝１１．６Hz、２H）、２．９０～２．６８（m、４H）、２．４６～２．３４（m、８H）、２．２８～２．０６（m、９H）、１．９６（ｄｄｄ、Ｊ＝４．４、８．８、１３．２Hz、１H）、１．９１～１．６８（m、５H）、１．６５～１．４７（m、５H）、１．３３～１．１６（m、２H）、１．０４（d、Ｊ＝６．８Hz、３H）、０．９３～０．８２（m、３H）

【表８－８７】

653	A	A	1137.40	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：14.25～14.04（m、1H）、8.99（s、1H）、8.38（br d、J＝8.4Hz、1H）、7.92（d、J＝6.8Hz、1H）、7.77（d、J＝6.0Hz、1H）、7.55～7.31（m、5H）、7.28～7.17（m、1H）、6.99～6.76（m、2H）、6.58～6.43（m、1H）、6.12（d、J＝13.2Hz、2H）、5.98（s、2H）、5.19（br s、1H）、5.11（d、J＝3.6Hz、1H）、4.89～4.78（m、2H）、4.49（br s、2H）、4.41（s、1H）、4.28（br t、J＝5.6Hz、2H）、3.81～3.68（m、1H）、3.64～3.54（m、4H）、3.42（br d、J＝10.8Hz、1H）、3.28～3.20（m、3H）、3.01（br d、J＝11.2Hz、2H）、2.79～2.61（m、4H）、2.46（s、3H）、2.36～2.24（m、5H）、2.18（br d、J＝7.2Hz、3H）、2.09（br s、2H）、1.96（br s、5H）、1.85～1.56（m、6H）、1.40（br d、J＝10.0Hz、2H）、1.09（br dd、J＝1.2、12.6Hz、2H）、0.94（d、J＝6.8Hz、3H）、0.79（br d、J＝6.8Hz、3H）

【表８－８８】

６５４	A	A	１１３５．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．７０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、９．０２～８．８１（ｍ、１Ｈ）、８．３４（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０～７．７８（ｍ、２Ｈ）、７．５３～７．３４（ｍ、５Ｈ）、７．２６（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４～６．８５（ｍ、２Ｈ）、６．６１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、６．２４～６．０１（ｍ、４Ｈ）、５．２９～４．９９（ｍ、２Ｈ）、４．８１～４．６６（ｍ、１Ｈ）、４．５７（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．４４～４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．３５～４．２３（ｍ、２Ｈ）、３．７９～３．３７（ｍ、９Ｈ）、３．１３～２．８９（ｍ、６Ｈ）、２．８０（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．４８～２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．４２～２．３２（ｍ、４Ｈ）、２．２６～２．１４（ｍ、３Ｈ）、２．１１～１．９６（ｍ、６Ｈ）、１．９３～１．７１（ｍ、７Ｈ）、１．３２～１．０４（ｍ、３Ｈ）、１．０２～０．８８（ｍ、６Ｈ）、０．８７～０．７６（ｍ、３Ｈ）
６５５	D	該当なし	１１２１．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ４）δ：８．９０～８．８２（ｍ、１Ｈ）、７．８０～７．６９（ｍ、２Ｈ）、７．５０～７．３３（ｍ、５Ｈ）、７．２６～７．１７（ｍ、１Ｈ）、６．９２～６．８４（ｍ、２Ｈ）、６．５４（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．１３（ｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、２Ｈ）、５．１６～５．０８（ｍ、１Ｈ）、４．９９（ｄｄ、Ｊ＝７．２、３．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．８１～４．７４（ｍ、１Ｈ）、４．６１～４．５５（ｍ、２Ｈ）、４．５１（ｓ、２Ｈ）、４．４３（ｓ、１Ｈ）、４．３６（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．７６～３．６０（ｍ、４Ｈ）、３．５８～３．４４（ｍ、２Ｈ）、３．３５（ｓ、１Ｈ）、３．１５～２．９４（ｍ、４Ｈ）、２．９２～２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．６３（ｄ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、４Ｈ）、２．４９～２．３４（ｍ、９Ｈ）、２．２８～２．１８（ｍ、３Ｈ）、２．１５（ｓ、２．０１～１．８８（ｍ、４Ｈ）、１．８５（ｄ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．７１（ｓ、３Ｈ）、１．６１～１．４５（ｍ、４Ｈ）、１．２３（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．０７～０．８３（ｍ、６Ｈ）

【表８－８９】

656	A	A	1121.40	1H NMR（400MHz、400MHz、MeOD－d4）δ：8.89～8.83（m、1H）、7.79～7.71（m、2H）、7.49～7.35（m、5H）、7.27～7.19（m、1H）、6.93～6.85（m、2H）、6.57～6.52（m、1H）、6.16～6.10（m、2H）、5.15（d、J＝3.2Hz、1H）、5.09～4.98（m、1H）、4.79～4.73（m、1H）、4.57（s、1H）、4.55～4.48（m、3H）、4.44（s、1H）、4.42～4.36（m、1H）、3.84（dd、J＝10.8、4.0Hz、1H）、3.78～3.67（m、1H）、3.66～3.58（m、2H）、3.55（dd、J＝8.4、4.0Hz、2H）、3.36（s、1H）、3.11（d、J＝11.2Hz、4H）、3.03～2.61（m、6H）、2.52～2.32（m、8H）、2.28～2.11（m、5H）、2.07～1.93（m、4H）、1.92～1.71（m、4H）、1.66～1.50（m、4H）、1.28（d、J＝7.6Hz、1H）、1.05（d、J＝6.4Hz、3H）、0.94～0.86（m、3H）。

【表８－９０】

657	A	A	1121.40	1H NMR（400MHz、400MHz、MeOD－d4）δ：8.86（s、1H）、7.79～7.69（m、2H）、7.48～7.34（m、5H）、7.22（m、J＝7.6Hz、1H）、6.92～6.84（m、2H）、6.54（d、J＝6.4Hz、1H）、6.15～6.04（m、2H）、5.14（d、J＝3.6Hz、1H）、5.07～4.96（m、1H）、4.79～4.69（m、1H）、4.60～4.34（m、6H）、3.87～3.66（m、2H）、3.65～3.50（m、4H）、3.35（s、1H）、3.09（d、J＝11.2Hz、4H）、2.93（m、J＝11.2Hz、1H）、2.79～2.65（m、4H）2.53～2.31（m、9H）、2.28～2.09（m、5H）、2.07～1.92（m、4H）、1.91～1.70（m、4H）、1.69～1.56（m、1H）、1.51（d、J＝7.2Hz、3H）、1.35～1.23（m、1H）、1.05（d、J＝6.4Hz、3H）、0.93～0.86（m、3H）。

【表８－９１】

６５８			１０４８．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝８．２７（ｓ、３Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５～７．５０（ｍ、１Ｈ）、７．４６～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３２～７．２８（ｍ、１Ｈ）、７．２５～７．１９（ｍ、３Ｈ）、７．０７～７．００（ｍ、１Ｈ）、６．９３～６．８５（ｍ、１Ｈ）、６．３６（ｄｄ、Ｊ＝６．０、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．０１（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．８７（ｓ、１Ｈ）、５．３６～５．２６（ｍ、１Ｈ）、５．２５～５．１５（ｍ、２Ｈ）、４．９９～４．９０（ｍ、１Ｈ）、４．７４（ｄｄ、Ｊ＝８．４、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．６５～４．５５（ｍ、１Ｈ）、４．４３～４．３６（ｍ、２Ｈ）、４．３４～４．２６（ｍ、１Ｈ）、３．６９～３．６３（ｍ、３Ｈ）、３．５７～３．４９（ｍ、３Ｈ）、３．３０～３．２０（ｍ、３Ｈ）、３．１９～３．１０（ｍ、２Ｈ）、３．０９～２．９８（ｍ、４Ｈ）、２．８７～２．７６（ｍ、４Ｈ）、２．５８～２．５０（ｍ、１Ｈ）、２．４７～２．４０（ｍ、５Ｈ）、２．２８～２．０７（ｍ、５Ｈ）、２．０５～１．９５（ｍ、２Ｈ）、１．９５～１．８０（ｍ、４Ｈ）、１．７４～１．６２（ｍ、１Ｈ）、１．４３～１．２７（ｍ、５Ｈ）、１．１０～１．００（ｍ、３Ｈ）、０．９５～０．８７（ｍ、３Ｈ）

【表８－９２】

６５９	D	該当なし	１０９１．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ：８．６４～８．６９（ｍ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、Ｊ＝６．００Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３（ｄ、Ｊ＝７．１３Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８～７．４１（ｍ、６Ｈ）、７．２５（ｓ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝８．１３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｔ、Ｊ＝７．３２Ｈｚ、１Ｈ）、６．３２（ｄｄ、Ｊ＝６．００、１．７５Ｈｚ、１Ｈ）、５．９９（ｄ、Ｊ＝１．７５Ｈｚ、１Ｈ）、５．８６～５．９０（ｍ、１Ｈ）、４．９３～５．０９（ｍ、２Ｈ）、４．８５（ｓ、２Ｈ）、４．７８（ｄｄ、Ｊ＝８．１９、４．１９Ｈｚ、１Ｈ）、４．６１（クインテット、Ｊ＝５．４４Ｈｚ、１Ｈ）、４．３６（ｍ、２Ｈ）、３．７０（ｄｄ、Ｊ＝１０．５１、５．７５Ｈｚ、１Ｈ）、３．５２～３．５９（ｍ、２Ｈ）、３．０７～３．２７（ｍ、９Ｈ）、２．５６～２．６５（ｍ、３Ｈ）、２．５２（ｓ、３Ｈ）、２．３９～２．４６（ｍ、３Ｈ）、２．３４～２．３７（ｍ、２Ｈ）、２．１５～２．２３（ｍ、４Ｈ）、２．０７～２．１３（ｍ、３Ｈ）、１．９６～２．０１（ｍ、１Ｈ）、１．７４～１．８１（ｍ、２Ｈ）、１．４８～１．６２（ｍ、７Ｈ）、１．３９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．８８Ｈｚ、３Ｈ）、１．２８～１．３４（ｍ、２Ｈ）、１．０４（ｄ、Ｊ＝６．５０Ｈｚ、３Ｈ）、０．９３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．６３Ｈｚ、３Ｈ）。

【表８－９３】

６６０	A	A	１０９１．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝８．６７（ｓ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１～７．６２（ｍ、２Ｈ）、７．３６～７．４３（ｍ、４Ｈ）、７．２９（ｓ、１Ｈ）、７．２５（ｓ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．３２（ｄｄ、Ｊ＝６．０、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．９９（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．８９（ｓ、１Ｈ）、４．９９～５．１３（ｍ、２Ｈ）、４．８５（ｓ、２Ｈ）、４．６５（　ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．５９（ｓ、１Ｈ）、４．３７（ｓ、２Ｈ）、３．７７（ｄｄ、Ｊ＝１０．４、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６２（ｄｄ、Ｊ＝１０．４、３．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．４８（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．０７～３．２６（ｍ、９Ｈ）、２．６１（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．５３（ｓ、３Ｈ）、２．３８～２．４９（ｍ、４Ｈ）、２．３４（ｓ、２Ｈ）、２．２０（ｄ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、４Ｈ）、２．０７～２．１３（ｍ、３Ｈ）、１．９６～２．０１（ｍ、１Ｈ）、１．７２～１．８３（ｍ、５Ｈ）、１．５８（ｓ、４Ｈ）、１．５０（ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）、１．２５～１．３７（ｍ、２Ｈ）、１．０４（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．９２（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）。

【表８－９４】

６６１	A	A	１１５１．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１４．１４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．９９（ｓ、１Ｈ）、８．４０（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｓ、１Ｈ）、７．４７～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．４０～７．２９（ｍ、２Ｈ）、７．２２（ｓ、１Ｈ）、６．９１～６．７８（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１２（ｄ、Ｊ＝１３．２Ｈｚ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２６～５．１５（ｍ、１Ｈ）、５．１０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．９１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、４．３６（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２～４．２０（ｍ、２Ｈ）、３．７７～３．６６（ｍ、１Ｈ）、３．６５～３．５２（ｍ、３Ｈ）、３．５２～３．３７（ｍ、４Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、３Ｈ）、３．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７７～２．５９（ｍ、４Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．３１～２．２２（ｍ、４Ｈ）、２．１８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．１２～２．０５（ｍ、２Ｈ）、２．０４～１．９１（ｍ、５Ｈ）、１．８９～１．５７（ｍ、８Ｈ）、１．４７～１．３３（ｍ、２Ｈ）、１．１７～１．０１（ｍ、２Ｈ）、０．９５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．８５～０．７３（ｍ、３Ｈ）

【表８－９５】

662	B	A		1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：14.28～14.01（m、1H）、9.18～8.87（m、1H）、8.34（d、J＝8.0Hz、1H）、7.92（d、J＝8.0Hz、1H）、7.77（d、J＝6.0Hz、1H）、7.52～7.36（m、5H）、7.28～7.17（m、1H）、6.96～6.79（m、2H）、6.61～6.46（m、1H）、6.11（d、J＝20.0Hz、2H）、5.97（s、2H）、5.23～5.15（m、1H）、5.12（d、J＝4.0Hz、1H）、4.99～4.76（m、1H）、4.68～4.44（m、3H）、4.43～4.33（m、1H）、4.32～4.22（m、1H）、3.82～3.71（m、1H）、3.62～3.53（m、2H）、3.45～3.38（m、2H）、3.25（br d、J＝11.6Hz、4H）、3.19～3.10（m、1H）、3.01（br d、J＝11.6Hz、2H）、2.79～2.58（m、3H）、2.47（s、3H）、2.33（s、2H）、2.29（br d、J＝2.8Hz、3H）、2.18（br d、J＝7.2Hz、3H）、2.13～2.06（m、2H）、1.95（br d、J＝6.8Hz、6H）、1.89～1.81（m、2H）、1.76（br s、2H）、1.69（br d、J＝14.8Hz、2H）、1.62（br d、J＝2.0Hz、1H）、1.40（q、J＝10.0Hz、2H）、1.18～1.01（m、2H）、1.01～0.91（m、2H）、0.87（br d、J＝6.4Hz、2H）、0.82～0.71（m、3H）

【表８－９６】

663	B	B		1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：14.14（br s、1H）、9.00～8.96（m、1H）、8.30（d、J＝8.0Hz、1H）、7.92（d、J＝8.0Hz、1H）、7.78（d、J＝6.0Hz、1H）、7.54～7.35（m、5H）、7.23（t、J＝7.6Hz、1H）、6.90～6.83（m、2H）、6.53（br d、J＝6.0Hz、1H）、6.14（s、1H）、6.09（s、1H）、5.97（s、2H）、5.24～4.89（m、2H）、4.78～4.65（m、1H）、4.53～4.47（m、2H）、4.47～4.40（m、1H）、4.39～4.25（m、2H）、3.83～3.37（m、4H）、3.30～3.13（m、7H）、3.02（br d、J＝11.2Hz、2H）、2.78～2.59（m、4H）、2.48～2.46（m、3H）、2.31～2.23（m、4H）、2.22～2.14（m、3H）、1.97（br s、6H）、1.82～1.60（m、7H）、1.24～0.96（m、3H）、0.93～0.80（m、6H）、0.79～0.69（m、3H）

【表８－９７】

６６４	A	A	１１０９．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ＝８．８７（ｓ、１Ｈ）、８．４７（ｓ、２Ｈ）、８．３０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．０９（ｓ、２Ｈ）、７．８５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６～７．４７（ｍ、４Ｈ）、７．２７（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、６．０４～６．１２（ｍ、１Ｈ）、４．９５～５．０８（ｍ、１Ｈ）、４．５１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．４４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．３１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、４．０１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．８４（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝１０．８、４．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．７１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．９Ｈｚ、２Ｈ）、３．６３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝９．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．５０～３．６０（ｍ、１Ｈ）、３．４７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．３７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．０７（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、２．８８（ｂｒ　ｓ、５Ｈ）、２．７６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、２．５２（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、２．４８（ｓ、３Ｈ）、２．３０～２．３１（ｍ、１Ｈ）、２．２８～２．４３（ｍ、１Ｈ）、２．１９（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝１２．８、８．１Ｈｚ、３Ｈ）、１．９２～２．０７（ｍ、５Ｈ）、１．８２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、４Ｈ）、１．７４（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、１．５６～１．６５（ｍ、５Ｈ）、１．５２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．４３～１．４９（ｍ、１Ｈ）、１．２７～１．４１（ｍ、３Ｈ）、１．０１～１．０８（ｍ、３Ｈ）、０．８６～０．９３　ｐｐｍ（ｍ、３Ｈ）

【表８－９８】

６６５	A	A	１０９５．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：８．８９（ｓ、１Ｈ）、８．５２（ｓ、１Ｈ）、８．３１（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．１１（ｓ、２Ｈ）、７．８７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．８８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８～７．４８（ｍ、４Ｈ）、７．２９（ｔ、Ｊ＝７．６３Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６～６．９８（ｍ、２Ｈ）、６．０６～６．１４（ｍ、１Ｈ）、５．００～５．１１（ｍ、１Ｈ）、４．５３（ｔ、Ｊ＝８．０７Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２～４．４８（ｍ、１Ｈ）、４．２６～４．３２（ｍ、１Ｈ）、３．８２～３．９５（ｍ、２Ｈ）、３．７１～３．７３（ｍ、２Ｈ）、３．６１～３．６６（ｍ、３Ｈ）、３．２５～３．２７（ｍ、２Ｈ）、３．１５～３．１８（ｍ、３Ｈ）、２．８９（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１１．５１Ｈｚ、３Ｈ）、２．７７～２．８１（ｍ、３Ｈ）、２．５９～２．６５（ｍ、２Ｈ）、２．５０（ｓ、３Ｈ）、２．３２～２．４３（ｍ、２Ｈ）、２．１８～２．２３（ｍ、２Ｈ）、１．９０～２．０６（ｍ、８Ｈ）、１．８２～１．８４（ｍ、４Ｈ）、１．６０～１．６２（ｍ、４Ｈ）、１．５４（ｄ、Ｊ＝７．００Ｈｚ、３Ｈ）、１．２７～１．４９（ｍ、５Ｈ）１．０７（ｄ、Ｊ＝６．５０Ｈｚ、３Ｈ）、０．８８～０．９５（ｍ、３Ｈ）。

【表８－９９】

６６６	A	A	１１５７．３０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１４．１４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、９．２０（ｓ、１Ｈ）、８．４４（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．２７～７．１５（ｍ、３Ｈ）、６．９１～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６～６．０７（ｍ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．２３～５．１５（ｍ、１Ｈ）、５．１２（ｄ、Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．３８～４．２５（ｍ、３Ｈ）、３．７７～３．６９（ｍ、１Ｈ）、３．６２～３．５３（ｍ、３Ｈ）、３．４５～３．３８（ｍ、２Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、３Ｈ）、３．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７６～２．６８（ｍ、２Ｈ）、２．６６（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、２．３１～２．２４（ｍ、６Ｈ）、２．２０～２．１５（ｍ、２Ｈ）、２．１３～２．０２（ｍ、３Ｈ）、１．９６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、４Ｈ）、１．８４～１．５８（ｍ、６Ｈ）、１．４８～１．３２（ｍ、５Ｈ）、１．１６～１．０２（ｍ、２Ｈ）、１．０１～０．９６（ｍ、２Ｈ）、０．９３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．８４～０．７４（ｍ、３Ｈ）。

【表８－１００】

667	C	A	1151.40	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：9.07～8.96（m、1H）、8.44（d、J＝8.4Hz、1H）、8.25（s、1H）、7.92（d、J＝7.2Hz、1H）、7.78（d、J＝6.0Hz、1H）、7.55～7.47（m、3H）、7.47～7.39（m、2H）、7.26～7.19（m、1H）、6.91～6.82（m、2H）、6.53（dd、J＝1.6、6.0Hz、1H）、6.12（d、J＝18.4Hz、2H）、5.98（s、2H）、5.23～5.16（m、1H）、5.09～4.99（m、1H）、4.54～4.43（m、3H）、4.40～4.24（m、2H）、3.80～3.75（m、1H）、3.57～3.51（m、7H）、3.29～3.24（m、7H）、3.02（br d、J＝11.6Hz、2H）、2.77～2.68（m、2H）、2.47（s、3H）、2.31～2.15（m、6H）、2.10（br d、J＝6.8Hz、2H）、2.05～1.89（m、6H）、1.82～1.52（m、5H）、1.40（q、J＝9.6Hz、2H）、1.16～1.03（m、2H）、1.02～0.85（m、3H）、0.83～0.73（m、3H）

【表８－１０１】

668	A	A	1151.40	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：9.07～8.96（m、1H）、8.44（d、J＝8.4Hz、1H）、8.25（s、1H）、7.92（d、J＝7.0Hz、1H）、7.78（d、J＝6.0Hz、1H）、7.55～7.47（m、3H）、7.47～7.39（m、2H）、7.26～7.19（m、1H）、6.91～6.82（m、2H）、6.53（dd、J＝1.6、6.0Hz、1H）、6.12（d、J＝18.4Hz、2H）、5.98（s、2H）、5.23～5.16（m、1H）、5.09～4.99（m、1H）、4.54～4.43（m、3H）、4.40～4.24（m、2H）、3.80～3.75（m、1H）、3.57～3.51（m、7H）、3.29～3.24（m、7H）、3.02（br d、J＝11.6Hz、2H）、2.77～2.68（m、2H）、2.47（s、3H）、2.31～2.15（m、6H）、2.10（br d、J＝6.8Hz、2H）、2.05～1.89（m、6H）、1.82～1.52（m、5H）、1.40（q、J＝9.6Hz、2H）、1.16～1.03（m、2H）、1.02～0.85（m、3H）、0.83～0.73（m、3H）

【表８－１０２】

６６９	C	B	１１６５．４０	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．１５～１４．１３（m、１H）、９．０３～８．９５（m、１H）、８．３７（d、J＝８．４Hz、１H）、７．９６～７．７５（m、２H）、７．５４～７．３７（m、５H）、７．２７～７．１９（m、１H）、６．９１～６．８２（m、２H）、６．５５～６．５１（m、１H）、６．１８～６．０８（m、２H）、５．９８（s、２H）、５．２５～５．０３（m、２H）、４．９８～４．８６（m、１H）、４．５２～４．４８（m、２H）、４．４４～４．２４（m、３H）、３．７９～３．７５（m、１H）、３．６６～３．５２（m、３H）、３．２８～３．２０（m、７H）、３．０４～３．００（m、２H）、２．８０～２．６０（m、４H）、２．３７～２．０５（m、１２H）、２．０３～１．９０（m、７H）、１．８３～１．６７（m、４H）、１．８５～１．３４（m、５H）、１．１８～１．０２（m、２H）、１．００～０．８６（m、３H）、０．８０～０．７４（m、３H）
６７０	A	A	１１６５．４０	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．１８～１４．１１（m、１H）、８．９９（s、１H）、８．４２（d、J＝８．４Hz、１H）、７．９７～７．８８（m、１H）、７．７８（d、J＝６．０Hz、１H）、７．５０（s、１H）、７．４８～７．４４（m、２H）、７．４０～７．３３（m、２H）、７．２７～７．２０（m、１H）、６．９０～６．８２（m、２H）、６．５４～６．５２（m、１H）、６．１７～６．０９（m、２H）、６．０２～５．９３（m、２H）、５．２６～５．０１（m、２H）、４．９８～４．９０（m、１H）、４．５２～４．４８（m、２H）、４．４１～４．２４（m、３H）、３．７８～３．５４（m、１H）、３．２６～３．２１（m、６H）、３．０３～３．２９（m、２H）、２．７９～２．６０（m、６H）、２．３５～２．２７（m、６H）、２．２２～２．０８（m、３H）、２．１３～２．０５（m、３H）、２．００～１．９１（m、６H）、１．８２～１．６８（m、６H）、１．４８～１．３４（m、３H）、１．１７～１．０２（m、３H）、０．９８～０．９１（m、３H）、０．８２～０．７６（m、３H）

【表８－１０３】

671	A	A	1146.30	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：9.00（s、1H）、8.70（d、J＝8.0Hz、1H）、8.17（s、1H）、7.91（d、J＝8.0Hz、1H）、7.77（d、J＝6.0Hz、1H）、7.53～7.45（m、5H）、7.24～7.20（m、1H）、6.88～6.83（m、2H）、6.53～6.51（m、1H）、6.12（d、J＝7.2Hz、2H）、5.99～5.97（m、2H）、5.20～5.12（m、3H）、4.89（s、2H）、4.38（t、J＝8.0Hz、1H）、4.30～4.27（m、2H）、3.76～3.73（m、1H）、3.61～3.55（m、4H）、3.02～3.00（m、4H）、2.75～2.72（m、3H）、2.46（s、3H）、2.29～1.96（m、18H）、1.84～1.61（m、7H）、1.44～1.37（m、2H）、1.14～1.06（m、2H）、0.97～0.93（m、3H）、0.83～0.77（m、3H）。

【表８－１０４】

672	A	A	1160.40	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：14.14（s、1H）、9.00（s、1H）、8.57（d、J＝8.8Hz、1H）、7.92（dd、J＝8.0、1.2Hz、1H）、7.77（d、J＝6.0Hz、1H）、7.52～7.45（m、3H）、7.44～7.36（m、2H）、7.26～7.19（m、1H）、6.90～6.81（m、2H）、6.53（dd、J＝6.0、2.0Hz、1H）、6.18～6.09（m、2H）、5.98（s、2H）、5.24～5.08（m、1H）、4.96（m、1H）、4.49（s、2H）、4.40～4.21（m、3H）、3.74（dd、J＝10.4、4.0Hz、1H）、3.65～3.54（m、3H）、3.44（d、J＝10.8Hz、1H）、3.25（d、J＝10.4Hz、3H）、3.01（d、J＝11.2Hz、2H）、2.76～2.60（m、6H）、2.46（s、3H）、2.37～2.13（m、8H）、2.12～2.06（m、3H）、1.96（s、6H）、1.87～1.75（m、3H）、1.70（d、J＝12.8Hz、2H）、1.63（s、1H）、1.46～1.34（m、2H）、1.16～1.02（m、2H）、0.99～0.91（m、3H）、0.84～0.76（m、3H）

【表８－１０５】

６７３	C	B	１１６０．４０	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．１４（ｓ、１H）、９．０３～８．９６（ｍ、１H）、８．４５（ｄ、Ｊ＝８．４Hz、１H）、７．９１（ｄ、Ｊ＝６．８Hz、１H）、７．７７（ｄ、Ｊ＝５．６Hz、１H）、７．５２～７．３９（ｍ、５H）、７．２６～７．１８（ｍ、１H）、６．９１～６．８０（ｍ、２H）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝６．０、１．６Hz、１H）、６．１１（ｄ、Ｊ＝１７．２Hz、２H）、５．９７（ｓ、２H）、５．２４～５．０８（ｍ、１H）、４．９６～４．８０（ｍ、１H）、４．４９（ｓ、２H）、４．４２～４．２３（ｍ、３H）、３．７６（ｄｄ、Ｊ＝１０．４、４．８Hz、１H）、３．６０（ｓ、１H）、３．５５（ｄ、Ｊ＝９．６Hz、１H）、３．４０（ｄ、Ｊ＝１１．２Hz、１H）、３．３０～３．１８（ｍ、４H）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．２Hz、２H）、２．８２～２．６２（ｍ、３H）、２．４６（ｓ、３H）、２．３３（ｓ、１H）、２．３２～２．２５（ｍ、４H）、２．２３～２．０３（ｍ、７H）、１．９６（ｓ、７H）、１．８１～１．５２（ｍ、６H）、１．４６～１．２２（ｍ、３H）、１．１５～１．０２（ｍ、２H）、０．９８～０．８４（ｍ、３H）、０．８０～０．７４（ｍ、３H）。

【表８－１０６】

６７４	A	A	１１０５．４０	１H NMR（４００MHz、MeOD－ｄ４）δ：８．１４（ｓ、１H）、７．８３～７．６８（ｍ、２H）、７．６１（ｄ、Ｊ＝８．４Hz、２H）、７．４８～７．３７（ｍ、３H）、７．２８～７．１６（ｍ、１H）、６．９７～６．８１（ｍ、２H）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Hz、１H）、６．１３（ｄ、Ｊ＝２．０Hz、１H）、６．０８（ｓ、１H）、５．１７～５．０８（ｍ、１H）、５．０２（ｑ、Ｊ＝７．２Hz、１H）、４．５７～４．４８（ｍ、３H）、４．４６～４．３３（ｍ、２H）、３．８４（ｄｄ、Ｊ＝４．０、１０．８Hz、１H）、３．７０～３．４８（ｍ、４H）、３．４０～３．３４（ｍ、２H）、３．１１（ｂｒｄ、Ｊ＝１１．６Hz、２H）、２．９１～２．６８（ｍ、４H）、２．４４～２．３４（ｍ、８H）、２．２７～２．０６（ｍ、９H）、１．９９～１．６３（ｍ、７H）、１．６２～１．４７（ｍ、５H）、１．２９～１．１５（ｍ、２H）、１．０５（ｄ、Ｊ＝６．４Hz、３H）、０．９５～０．８１（ｍ、３H）

【表８－１０７】

６７５	A	A	１１２２．４０	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．１５（ｓ、１H）、９．０１（ｓ、１H）、８．５４～８．４６（ｍ、２H）、７．９２（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．０Hz、１H）、７．８０～７．７６（ｍ、２H）、７．７１（ｓ、１H）、７．５０（ｓ、１H）、７．２７～７．１９（ｍ、１H）、６．９１～６．８１（ｍ、２H）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．１Hz、１H）、５．９８（ｓ、２H）、５．２５～５．１５（ｍ、１H）、５．１２（ｄ、Ｊ＝３．６Hz、１H）、４．９４（ｓ、１H）、４．５０（ｂｒ　ｓ、２H）、４．３９～４．２３（ｍ、３H）、３．７０（ｂｒ　ｓ、１H）、３．６５～３．５２（ｍ、３H）、３．４４（ｓ、１H）、３．２８～３．２３（ｍ、３H）、３．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Hz、３H）、２．７２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１．６Hz、１H）、２．６６（ｓ、３H）、２．３２～２．２３（ｍ、４H）、２．１８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Hz、３H）、２．１０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Hz、２H）、２．０６～１．８９（ｍ、６H）、１．８１～１．６７（ｍ、５H）、１．６２（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝２．４、４．８Hz、１H）、１．４１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Hz、６H）、１．１５～１．０５（ｍ、２H）、１．００～０．８９（ｍ、３H）、０．８５～０．７５（ｍ、３H）。

【表８－１０８】

676	B	A	1075.30	1H NMR（400MHz、MeOD－d4）δ：8.92～8.79（m、1H）、7.78（d、J＝6.0Hz、1H）、7.71（dd、J＝1.2、8.0Hz、1H）、7.50～7.29（m、5H）、7.27～7.17（m、1H）、6.95～6.82（m、2H）、6.53（dd、J＝2.0、6.0Hz、1H）、6.18（d、J＝2.0Hz、1H）、6.13～6.04（m、1H）、5.01～4.93（m、2H）、4.61～4.54（m、1H）、4.50（br s、2H）、4.42（br s、1H）、3.76～3.56（m、3H）、3.55～3.45（m、2H）、3.41（s、2H）、3.35（br s、2H）、3.18～3.04（m、4H）、2.92（br d、J＝9.6Hz、2H）、2.75～2.52（m、3H）、2.51～2.44（m、3H）、2.41～2.30（m、1H）、2.26～2.08（m、5H）、2.07～2.01（m、2H）、1.98～1.80（m、5H）、1.73～1.60（m、2H）、1.59～1.42（m、3H）、1.08～0.92（m、3H）、0.91～0.81（m、3H）

【表８－１０９】

677	A	A	1075.40	1H NMR（400MHz、MeOD－d4）δ：8.90～8.80（m、1H）、7.84～7.65（m、2H）、7.55～7.29（m、5H）、7.27～7.17（m、1H）、6.97～6.80（m、2H）、6.58～6.48（m、1H）、6.17（d、J＝2.0Hz、1H）、6.12～5.99（m、1H）、5.03（q、J＝7.2Hz、1H）、4.68～4.56（m、1H）、4.54～4.45（m、3H）、4.44～4.37（m、1H）、3.88～3.69（m、1H）、3.65～3.57（m、2H）、3.55～3.46（m、2H）、3.34（br s、3H）、3.19～3.05（m、4H）、2.87（br s、2H）、2.71（br s、1H）、2.59～2.45（m、4H）、2.41～2.30（m、1H）、2.26～2.09（m、5H）、2.06～1.75（m、8H）、1.74～1.61（m、2H）、1.59～1.46（m、3H）、1.04（d、J＝6.4Hz、3H）、0.93～0.81（m、3H）
678	A	A	1048.40	

【表８－１１０】

６７９	A	A	１１５７．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１４．１４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、９．１５（ｓ、１Ｈ）、８．５６（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．３７～７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．２６～７．１８（ｍ、２Ｈ）、６．８９～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．１７～６．０５（ｍ、２Ｈ）、６．０１～５．９２（ｍ、２Ｈ）、５．２４～５．０５（ｍ、３Ｈ）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、４．４０～４．２０（ｍ、３Ｈ）、３．６９（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝４．４、１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６４～３．５１（ｍ、３Ｈ）、３．４５～３．３９（ｍ、１Ｈ）、３．２５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．４Ｈｚ、３Ｈ）、３．０１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．７７～２．６９（ｍ、２Ｈ）、２．６５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、２．３４～２．２４（ｍ、５Ｈ）、２．２２～２．１３（ｍ、３Ｈ）、２．０９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．０４～１．９１（ｍ、５Ｈ）、１．７５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝３．２Ｈｚ、４Ｈ）、１．４９～１．３７（ｍ、５Ｈ）、１．３２～１．１７（ｍ、４Ｈ）、１．１４～１．０３（ｍ、２Ｈ）、０．９８～０．９１（ｍ、４Ｈ）、０．８４～０．７４（ｍ、３Ｈ）。

【表８－１１１】

６８０	D	該当なし	１１５７．４０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．１６～９．１０（ｍ、１Ｈ）、８．２８（ｓ、１Ｈ）、８．２５（ｓ、１Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．３８（ｄｄ、Ｊ＝１０．０、６．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８～７．１８（ｍ、２Ｈ）、６．８９～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．５５～６．４９（ｍ、１Ｈ）、６．１３（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、５．９７（ｓ、２Ｈ）、５．１８（ｓ、１Ｈ）、５．０２（ｍ、１Ｈ）、４．４９（ｓ、２Ｈ）、４．４４～４．１８（ｍ、３Ｈ）、３．６８（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．５４（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．２５（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、６Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．６０～２．７４（ｍ、４Ｈ）、２．３４～２．３７（ｍ、３Ｈ）、２．３１～２．３４（ｍ、１Ｈ）、２．２２～２．３１（ｍ、５Ｈ）、２．１７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．０２～２．１２（ｍ、３Ｈ）、１．９６（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、１．７６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、３Ｈ）、１．６５（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、１．４６（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．３３～１．４２（ｍ、４Ｈ）、１．０６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、０．９５（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、０．７２～０．８５（ｍ、４Ｈ）

【表８－１１２】

６８１	A	A	１１５７．３０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．１３（ｓ、１Ｈ）、８．４８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１５（ｓ、１Ｈ）、７．９４～７．８９（ｍ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９（ｓ、１Ｈ）、７．４５～７．３７（ｍ、１Ｈ）、７．３０（ｄｄ、Ｊ＝１０．４、６．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５～７．１９（ｍ、１Ｈ）、６．９０～６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．５２（ｄｄ、Ｊ＝６．０、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６～６．０９（ｍ、２Ｈ）、６．０１～５．９４（ｍ、２Ｈ）、５．２３～５．１５（ｍ、１Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝１４．０、６．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．４９（ｓ、２Ｈ）、４．３４（ｍ、１Ｈ）、４．３２～４．２３（ｍ、２Ｈ）、３．７７～３．６７（ｍ、１Ｈ）、３．６５～３．５１（ｍ、４Ｈ）、３．４０（ｓ、２Ｈ）、３．２６（ｓ、２Ｈ）、３．０１（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．７７～２．７１（ｍ、２Ｈ）、２．７０～２．６６（ｍ、２Ｈ）、２．３６（ｓ、３Ｈ）、２．３４～２．２４（ｍ、５Ｈ）、２．２２～２．１０（ｍ、５Ｈ）、２．０８～１．９９（ｍ、３Ｈ）、１．９６（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．７８（ｄｄ、Ｊ＝８．０、４．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．７２（ｓ、１Ｈ）、１．６９（ｓ、１Ｈ）、１．４７～１．３６（ｍ、５Ｈ）、１．１０（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、０．９４（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）０．８２～０．７５（ｍ、３Ｈ）。

【表８－１１３】

682	B	A	1139.40	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：9.01～8.88（m、1H）、8.38（s、1H）、8.23（d、J＝8.0Hz、1H）、7.91（dd、J＝1.6、8.0Hz、1H）、7.77（d、J＝6.0Hz、1H）、7.49（s、1H）、7.45～7.36（m、2H）、7.31（d、J＝8.4Hz、1H）、7.22（s、1H）、6.90～6.80（m、2H）、6.52（dd、J＝2.0、6.0Hz、1H）、6.20～6.11（m、2H）、5.97（s、2H）、5.25～5.12（m、1H）、5.06～4.77（m、1H）、4.49（br s、2H）、4.42（t、J＝7.6Hz、1H）、4.27（br d、J＝6.0Hz、2H）、3.69（d、J＝8.8Hz、1H）、3.53（br d、J＝4.4Hz、2H）、3.27～3.14（m、6H）、3.01（br d、J＝12.0Hz、4H）、2.74（br d、J＝3.2Hz、2H）、2.47～2.39（m、6H）、2.28（br s、5H）、2.17（br d、J＝7.2Hz、4H）、2.07～1.90（m、3H）、1.89～1.51（m、7H）、1.49～1.29（m、5H）、0.95（d、J＝6.8Hz、2H）、0.88～0.67（m、4H）

【表８－１１４】

683	A	A	1139.40	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：8.97（s、1H）、8.40（d、J＝7.6Hz、1H）、8.29（s、1H）、7.91（dd、J＝1.6、8.0Hz、1H）、7.76（d、J＝6.0Hz、1H）、7.54～7.30（m、5H）、7.23～7.14（m、1H）、6.93～6.80（m、2H）、6.51（dd、J＝2.0、6.0Hz、1H）、6.17～6.07（m、2H）、5.96（s、2H）、5.22～4.97（m、2H）、4.90（t、J＝7.2Hz、1H）、4.48（br s、2H）、4.35（t、J＝8.0Hz、1H）、4.30～4.19（m、2H）、3.70（br dd、J＝3.6、10.4Hz、1H）、3.56（br d、J＝9.6Hz、2H）、3.26～3.21（m、5H）、3.00（br d、J＝11.2Hz、5H）、2.80～2.69（m、2H）、2.44（s、3H）、2.30～2.24（m、4H）、2.21～2.12（m、5H）、2.04～1.92（m、3H）、1.88～1.56（m、8H）、1.46～1.34（m、5H）、0.99～0.89（m、3H）、0.78（d、J＝6.8Hz、3H）

【表８－１１５】

684	C	B	1107.40	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：9.02～8.88（m、1H）、8.26～8.15（m、2H）、7.91（dd、J＝1.6、8.0Hz、1H）、7.77（d、J＝6.0Hz、1H）、7.51～7.44（m、2H）、7.44～7.38（m、2H）、7.31（d、J＝8.4Hz、1H）、7.25～7.18（m、1H）、6.90～6.80（m、2H）、6.52（dd、J＝2.0、6.0Hz、1H）、6.13（s、2H）、5.97（s、2H）、5.23～5.13（m、1H）、5.07～4.94（m、1H）、4.87（クインテット、J＝7.2Hz、1H）、4.49（br s、2H）、4.41（t、J＝7.6Hz、1H）、4.27（br d、J＝5.2Hz、2H）、3.67（br d、J＝8.8Hz、3H）、3.23（br s、2H）、3.01（br d、J＝11.2Hz、3H）、2.79～2.69（m、3H）、2.52～2.52（m、2H）、2.46（s、1H）、2.44（s、2H）、2.31～2.22（m、5H）、2.21～2.09（m、5H）、2.08～1.86（m、4H）、1.82～1.64（m、5H）、1.48～1.32（m、7H）、0.95（d、J＝6.8Hz、2H）、0.81（d、J＝6.8Hz、3H）、0.74（d、J＝6.8Hz、1H）。

【表８－１１６】

６８５	A	A	１１０７．４０	１H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：８．９８（ｓ、１H）、８．４０（ｄ、J＝８．０Hz、１H）、８．２１（ｓ、１H）、７．９２（ｄｄ、J＝１．２、８．０Hz、１H）、７．７７（ｄ、J＝６．０Hz、１H）、７．４９（ｓ、１H）、７．４３（ｄ、J＝８．０Hz、２H）、７．３９～７．３３（ｍ、２H）、７．２５～７．１９（ｍ、１H）、６．８９～６．８１（ｍ、２H）、６．５２（ｄｄ、J＝２．０、６．０Hz、１H）、６．１５～６．１０（ｍ、２H）、５．９７（ｓ、２H）、５．２４～４．９９（ｍ、２H）、４．９１（クインテット、J＝７．２Hz、１H）、４．４９（ｂｒ　ｓ、２H）、４．３６（ｔ、J＝７．６Hz、１H）、４．２８（ｂｒ　ｓ、２H）、３．７４～３．６１（ｍ、４H）、３．５５（ｂｒ　ｄ、J＝９．６Hz、１H）、３．０１（ｂｒ　ｄ、J＝１１．２Hz、３H）、２．７７～２．７１（ｍ、３H）、２．４５（ｓ、３H）、２．２９（ｂｒ　ｄｄ、J＝７．２、１１．６Hz、４H）、２．２４～２．１３（ｍ、６H）、２．０７～１．９２（ｍ、４H）、１．８４～１．６８（ｍ、６H）、１．４９～１．３２（ｍ、８H）、０．９７～０．９２（ｍ、３H）、０．８４～０．７６（ｍ、３H）。

【表８－１１７】

６８６	D	該当なし	１１４０．３０	１H NMR（４００MHz、メタノール－ｄ４）δ：８．９１～８．８２（ｍ、１H）、７．７６（ｄ、J＝６．０Hz、１H）、７．６９（ｄｄｄ、J＝１．６、４．８、７．６Hz、１H）、７．４６～７．３３（ｍ、５H）、７．２５～７．１６（ｍ、１H）、６．９１～６．８３（ｍ、２H）、６．５２（ｄｄ、J＝１．６、６．０Hz、１H）、６．１２（ｓ、１H）、６．１０～５．９３（ｍ、１H）、５．１６～５．０７（ｍ、１H）、４．６７～４．４８（ｍ、３H）、４．４７～４．３１（ｍ、４H）、３．８７～３．７３（ｍ、１H）、３．７２～３．６４（ｍ、１H）、３．６２～３．４２（ｍ、２H）、３．３６～３．３２（ｍ、２H）、３．３０（ｂｒ　ｓ、１H）、３．２１～３．０４（ｍ、４H）、３．０３～２．９５（ｍ、２H）、２．８６～２．７６（ｍ、１H）、２．６２～２．５１（ｍ、１H）、２．４９～２．４５（ｍ、３H）、２．４３～２．３７（ｍ、４H）、２．３６～２．０４（ｍ、８H）、２．０３～１．５７（ｍ、９H）、１．０９～１．０１（ｍ、３H）、０．９５～０．８０（ｍ、３H）

【表８－１１８】

６８７	D	該当なし	１１４０．３０	１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ：８．９４～８．８１（ｍ、１Ｈ）、７．８２～７．６９（ｍ、２Ｈ）、７．５９～７．３８（ｍ、５Ｈ）、７．２４（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６～６．８２（ｍ、２Ｈ）、６．６０～６．４９（ｍ、１Ｈ）、６．１５（ｓ、１Ｈ）、６．０６～５．８６（ｍ、１Ｈ）、５．２２～５．０６（ｍ、１Ｈ）、４．６２（ｔｄ、Ｊ＝８．０、１３．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．５３（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、４．４４～４．２６（ｍ、３Ｈ）、３．９３～３．６５（ｍ、２Ｈ）、３．６４～３．４２（ｍ、２Ｈ）、３．３７（ｓ、３Ｈ）、３．３２（ｓ、１Ｈ）、３．１８～２．９１（ｍ、６Ｈ）、２．８２～２．５５（ｍ、２Ｈ）、２．５２～２．４６（ｍ、３Ｈ）、２．４５～２．３９（ｍ、４Ｈ）、２．３４～２．２０（ｍ、５Ｈ）、２．１８～２．０５（ｍ、３Ｈ）、２．００～１．７７（ｍ、４Ｈ）、１．７６～１．５２（ｍ、４Ｈ）、１．１１～１．００（ｍ、２Ｈ）、０．９３（ｄｄ、Ｊ＝６．８、１２．８Ｈｚ、２Ｈ）、０．８５（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、０．６０～０．３６（ｍ、１Ｈ）
６８８	D	該当なし	１１８８．５０	
６８９	A	A	１１８８．４０	
６９０	A	A	１１３７．４０	
６９１	A	A	１１３７．４０	

【表８－１１９】

６９２	A	A		1H NMR（４００MHz、MeOD－ｄ４）δ：８．８１～８．７２（m、１H）、７．７３～７．５７（m、２H）、７．４０～７．２２（m、５H）、７．１２（t、J＝７．２Hz、１H）、６．８５～６．７１（m、２H）、６．４３（ｄｄ、J＝２．０、６．０Hz、１H）、６．０８～５．９０（m、２H）、５．０４～４．９８（m、１H）、４．９７～４．８６（m、１H）、４．５２～４．３７（m、５H）、４．３６～４．２４（m、２H）、３．７９～３．４２（m、５H）、３．２６～３．２３（m、１H）、３．０３～２．９７（m、２H）、２．９４～２．８０（m、２H）、２．７３～２．５８（m、２H）、２．３９～２．３５（m、３H）、２．３４～２．２３（m、５H）、２．１８～２．０２（m、５H）、１．９３～１．７４（m、３H）、１．７４～１．５９（m、３H）、１．５１～１．３３（m、５H）、１．２９～１．１６（m、４H）、０．９８～０．７０（m、１２H）

10

20

30

40

50

【表８－１２０】

６９３	A	A		1H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．１９（ｓ、１H）、９．０７～８．６９（ｍ、１H）、８．４０（ｄ、J＝７．６Hｚ、１H）、７．９４（ｄｄ、J＝１．６、８．４Hｚ、１H）、７．８１（ｄ、J＝６．０Hｚ、１H）、７．５７（ｓ、１H）、７．４９～７．４２（ｍ、２H）、７．４０～７．３４（ｍ、２H）、７．２５（ｓ、１H）、６．９９～６．８１（ｍ、２H）、６．６３（ｄｄ、J＝２．０、６．０Hｚ、１H）、６．４０（ｓ、２H）、６．２０（ｄ、J＝２．０Hｚ、１H）、６．１１（ｓ、１H）、５．２５～５．１７（ｍ、１H）、５．１３～４．９９（ｍ、１H）、４．９２（ｔ、J＝７．２Hｚ、１H）、４．３７（ｔ、J＝７．６Hｚ、１H）、４．３３～４．２５（ｍ、２H）、３．７２（ｂｒ ｄｄ、J＝４．８、１０．４Hｚ、１H）、３．６７～３．４９（ｍ、７H）、３．４７～３．３９（ｍ、１H）、３．３０～３．２３（ｍ、１H）、３．１８（ｂｒｓ、３H）、２．８１～２．６０（ｍ、４H）、２．５３（ｄ、J＝２．０Hｚ、１H）、２．４６（ｓ、３H）、２．３９～２．１５（ｍ、５H）、２．１１（ｂｒ ｄ、J＝６．８Hｚ、２H）、２．０６～１．８７（ｍ、３H）、１．８５～１．５１（ｍ、６H）、１．４９～１．３４（ｍ、５H）、１．１８～１．０１（ｍ、２H）、１．００～０．９０（ｍ、３H）、０．８７～０．７５（ｍ、３H）
６９４	D	該当なし		
６９５	A	A		
６９６	D	該当なし		

【表８－１２１】

６９７	D	該当なし		１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ４）δ：８．４０（ｓ、１Ｈ）、８．１７～８．０４（ｍ、２Ｈ）、７．８５（ｄｄ、Ｊ＝１．６、８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５～７．６２（ｍ、２Ｈ）、７．５６～７．３８（ｍ、２Ｈ）、７．３１～７．１９（ｍ、１Ｈ）、７．００～６．８８（ｍ、２Ｈ）、６．１４～５．９７（ｍ、１Ｈ）、５．３６（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３～４．９０（ｍ、２Ｈ）、４．５４（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．４５～４．２９（ｍ、２Ｈ）、３．７７～３．５４（ｍ、５Ｈ）、３．１０～２．９３（ｍ、１Ｈ）、２．８８～２．６５（ｍ、４Ｈ）、２．４５～２．１１（ｍ、８Ｈ）、２．０９～１．９９（ｍ、２Ｈ）、１．９２（ｄｄｄ、Ｊ＝４．８、８．４、１３．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．８４～１．６０（ｍ、８Ｈ）、１．５７～１．４１（ｍ、５Ｈ）、１．３０～１．１２（ｍ、２Ｈ）、１．０４（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２．６Ｈ）、０．９７～０．８７（ｍ、３Ｈ）、０．８４（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、０．４Ｈ）

【表８－１２２】

６９８	A	A		１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＭｅＯＤ－ｄ４）δ：８．４２（ｓ、１Ｈ）、８．１９～８．０６（ｍ、２Ｈ）、７．８８（ｄｄ、Ｊ＝１．６、８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６～７．６０（ｍ、２Ｈ）、７．５７～７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．２７（ｄｔ、Ｊ＝１．６、７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１～６．８９（ｍ、２Ｈ）、６．１２～５．８８（ｍ、１Ｈ）、５．３８（ｄｑ、Ｊ＝２．０、６．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．０３（ｑ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．８０～４．５７（ｍ、１Ｈ）、４．５０（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．４５～４．３２（ｍ、２Ｈ）、３．９０～３．７２（ｍ、１Ｈ）、３．７０～３．４２（ｍ、４Ｈ）、３．０９～２．９６（ｍ、１Ｈ）、２．９１～２．７８（ｍ、２Ｈ）、２．７６～２．６５（ｍ、２Ｈ）、２．４５～２．２５（ｍ、５Ｈ）、２．２２～１．９８（ｍ、５Ｈ）、１．９７～１．８７（ｍ、１Ｈ）、１．８７～１．６５（ｍ、７Ｈ）、１．６１～１．４５（ｍ、５Ｈ）、１．３１～１．１４（ｍ、２Ｈ）、１．１０～０．９９（ｍ、３Ｈ）、０．９６～０．８２（ｍ、３Ｈ）

【表８－１２３】

６９９	A	A		1H NMR（４００MHz、DMSO－d６）δ：９．２１～８．８５（m、１H）、８．５２（d、J＝８．０Hz、１H）、８．２７～８．２５（m、２H）、８．２４～８．１９（m、１H）、８．０７～７．９８（d、J＝８．０Hz、１H）、７．６６～７．６１（s、１H）、７．５９～７．４６（m、５H）、７．３９～７．２９（m、１H）、７．０６～７．０３（m、１H）、７．０２～６．８９（m、３H）、６．７３～６．５９（s、１H）、６．３１～６．２１（s、１H）、６．１７～６．０４（m、２H）、５．２９～５．１８（m、１H）、５．１０～４．９６（m、１H）、４．７４～４．６７（s、２H）、４．５３～４．４５（m、２H）、４．４４～４．３８（m、１H）、３．８９～３．６５（m、６H）、３．６４～３．５４（m、４H）、３．１７～３．０１（m、４H）、２．９４～２．８４（m、２H）、２．５８（s、３H）、２．３８～２．２４（m、５H）、２．２０～２．０８（m、４H）、２．０４～１．８０（m、８H）、１．７５～１．５６（m、３H）、１．５３～１．４６（m、３H）、１．３８～１．１６（m、３H）、１．１０～１．０５（m、３H）、０．９４～０．８７（m、３H）。
７００	D	該当なし		

【表８－１２４】

７０１	D	該当なし	1H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：９．１９～８．９２（m、１H）、８．３０～８．２０（m、１H）、８．１４（s、１H）、７．９１（d、J＝８．０Hz、１H）、７．７６（d、J＝６．０Hz、１H）、７．５１～７．１８（m、６H）、６．９０～６．７９（m、２H）、６．５２（d、J＝４．４Hz、１H）、６．２４～５．９２（m、４H）、５．２３～５．１３（m、１H）、４．８６～４．６６（m、１H）、４．５４～４．３６（m、４H）、４．３５～４．２０（m、５H）、３．７６（s、１H）、３．４５～３．４０（m、２H）、３．２４（d、J＝１１．２Hz、３H）、３．００（d、J＝１１．２Hz、２H）、２．９１～２．６８（m、５H）、２．５５～２．５１（m、２H）、２．４６～２．３７（m、３H）、２．３６～２．１４（m、８H）、２．０７～１．９１（m、３H）、１．７８（s、４H）、１．４６（s、４H）、１．１０～０．６２（m、５H）、０．４１～０．２０（m、１H）

【表８－１２５】

７０２	D	該当なし	1H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：９．０２～８．８９（m、１H）、８．４２（t、J＝７．２Hz、１H）、８．１５（s、１H）、７．９１（d、J＝８．０Hz、１H）、７．７６（d、J＝６．０Hz、１H）、７．５２～７．２８（m、５H）、７．２６～７．１３（m、１H）、６．８９～６．７９（m、２H）、６．５６～６．４３（m、１H）、６．１９～５．８７（m、４H）、５．１７（d、J＝４．０Hz、１H）、４．９９～４．６２（m、１H）、４．５４～４．３３（m、５H）、４．３６～４．２３（m、４H）、３．７４（s、１H）、３．６５～３．６３（m、１H）、３．３１～３．１５（m、４H）、３．０１（d、J＝１１．２Hz、２H）、２．８９～２．６１（m、５H）、２．５８～２．５２（m、１H）、２．４５（s、２H）、２．３５～２．１５（m、９H）、２．０３～１．８９（m、３H）、１．７７（s、４H）、１．６２～１．３７（m、５H）、１．０１～０．６７（m、６H）

【表８－１２６】

703	B	A	1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：14．21～14．06（m、1H）、9．02～8．95（m、1H）、8．19（d、J＝8．0Hz、1H）、7．91（d、J＝8．0Hz、1H）、7．76（d、J＝6．0Hz、1H）、7．52～7．45（m、2H）、7．45～7．37（m、2H）、7．31（dd、J＝3．2、8．4Hz、1H）、7．22（t、J＝7．6Hz、1H）、6．90～6．80（m、2H）、6．51（dd、J＝1．6、6．0Hz、1H）、6．14（d、J＝4．0Hz、2H）、5．96（s、2H）、5．19～4．97（m、2H）、4．93～4．80（m、1H）、4．49（br s、2H）、4．41（t、J＝7．6Hz、1H）、4．27（br dd、J＝4．0、8．8Hz、1H）、3．68（d、J＝9．2Hz、1H）、3．57～3．51（m、1H）、3．30～3．20（m、6H）、3．01（br d、J＝11．6Hz、3H）、2．47～2．43（m、5H）、2．42～2．35（m、3H）、2．21～2．08（m、5H）、2．07～1．87（m、5H）、1．84～1．74（m、1H）、1．45（d、J＝7．2Hz、1H）、1．34（dd、J＝1．6、7．2Hz、3H）、0．95（d、J＝6．8Hz、2H）、0．88～0．80（m、6H）、0．74（d、J＝6．8Hz、1H）。

【表８－１２７】

704	A	A		1H NMR（400MHz、DMSO－d6）δ：8.99（s、1H）、8.41（d、J＝8.0Hz、1H）、7.92（d、J＝8.8Hz、1H）、7.77（d、J＝6.0Hz、1H）、7.51（s、1H）、7.47～7.42（m、2H）、7.40～7.35（m、2H）、7.28～7.18（m、1H）、6.92～6.82（m、2H）、6.57～6.50（m、1H）、6.14（d、J＝12.4Hz、2H）、5.98（s、2H）、5.17～5.08（m、1H）、4.96～4.88（m、1H）、4.49（br s、2H）、4.41～4.34（m、1H）、4.32～4.25（m、1H）、3.76～3.64（m、1H）、3.57（d、J＝9.6Hz、1H）、3.26（br dd、J＝2.4、10.4Hz、4H）、3.20～3.06（m、5H）、3.03（br d、J＝11.6Hz、2H）、2.46（s、7H）、2.23～2.09（m、6H）、2.07～1.92（m、5H）、1.83～1.73（m、1H）、1.50～1.43（m、1H）、1.38（d、J＝7.2Hz、3H）、0.95（br d、J＝6.0Hz、3H）、0.88（d、J＝6.4Hz、3H）、0.84～0.77（m、3H）。

【表８－１２８】

705	A	A		1H NMR（400MHz、MeOD－d4）δ：8.99～8.76（m、1H）、7.84～7.69（m、2H）、7.57～7.18（m、6H）、7.00～6.82（m、2H）、6.62～6.46（m、1H）、6.22～6.01（m、2H）、4.51～4.43（m、3H）、3.93～3.55（m、6H）、3.15～3.09（m、2H）、2.95～2.59（m、8H）、2.58～2.37（m、7H）、2.32～2.12（m、9H）、2.09～1.98（m、8H）、1.89～1.68（m、4H）、1.61～1.47（m、3H）、1.20～1.01（m、9H）、0.95～0.84（m、3H）

【表８－１２９】

７０７	A	A		1H NMR（４００MHz、DMSO－ｄ６）δ：１４．３０（ｂｒ ｓ、1H）、９．０３～８．６５（m、１H）、８．３９（d、J＝７．６Hz、１H）、７．９３（d、J＝７．２Hz、１H）、７．５３（s、１H）、７．４４（d、J＝８．０Hz、２H）、７．３９～７．３３（m、２H）、７．２７～７．１９（m、１H）、６．９２～６．８３（m、２H）、６．２３（s、２H）、６．０９（s、１H）、５．１２～４．９８（m、１H）、４．９１（t、J＝７．２Hz、１H）、４．４２～４．２２（m、３H）、３．７８～３．６４（m、３H）、３．６２～３．５２（m、３H）、３．５１～３．３６（m、３H）、３．３０（ｂｒ ｓ、１H）、３．２６～３．１９（m、１H）、３．１９～３．０９（m、２H）、３．０６～２．９１（m、３H）、２．７６～２．７０（m、１H）、２．６３（ｂｒ ｄｄ、J＝３．５、６．８Hz、１H）、２．４５（s、３H）、２．４２～２．３４（m、２H）、２．２８（ｂｒ ｄ、J＝１１．２Hz、１H）、２．２５～２．１５（m、５H）、２．０８（ｂｒ ｄ、J＝６．８Hz、２H）、２．０４～１．９０（m、５H）、１．８７～１．５３（m、９H）、１．３８（ｂｒ ｄ、J＝７．２Hz、５H）、１．２２（d、J＝７．２Hz、３H）、１．１４～１．０３（m、２H）、０．９９～０．８９（m、３H）、０．８５～０．７４（m、３H）。
７０８	A	A		
７１３	B	A		
７１４	D	該当なし		
７１５	A	A		

【表８－１３０】

７１６	Ａ	Ａ		

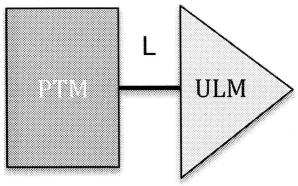
ＤＣ５０　（ｎＭ）＊
Ａ＜２．５
２．５≦Ｂ＜１０
１０≦Ｃ＜３０
Ｄ≧３０
ＮＡ、計算されていない／曲線適合なし
＊＊Ｄｍａｘ（分解率％）
Ａ＞７５
５０＜Ｂ≦７５
Ｃ≦５０
ＮＡ、計算されていない／曲線適合なし

【１３６４】
ＳＭＡＲＣＡ２、ＢＲＡＨＭＡ、またはＢＲＭタンパク質動員部分およびＥ３リガーゼ動員部分を含む新規の二官能性分子が、ＰＲＯＴＡＣ技術を通じて記載されている。本開示の二官能性分子は、ＳＭＡＲＣＡ２を積極的に分解し、ロバストな細胞増殖抑制およびアポトーシス誘導をもたらす。ＰＲＯＴＡＣ媒介タンパク質分解は、従来のアプローチによって病理学的タンパク質を「薬剤化不可能」に標的化する上で有望な戦略を提供する。
【１３６５】
本出願全体を通して引用されているすべての参考文献、特許、係属中の特許出願および公開された特許の内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。当業者は、本明細書に記述される本開示の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、または日常的な実験のみを使用して確認することができるであろう。かかる均等物は、以下の請求項に包含されることが意図される。本明細書に記載される詳細な実施例および実施形態は、解説目的のための例示としてのみ提供され、決して本開示を限定するものとはみなされないことを理解されたい。その観点での様々な改変または変更は、当分野の当業者に提案されるものであり、本出願の主旨および範囲内に含まれ、添付の請求項の範囲内で考慮される。例えば、成分の相対量は、望ましい効果を最適化するために変更されてもよく、追加的な成分が加えられてもよく、および／または類似した成分が、記載される成分のうちの１つ以上と置き換えられてもよい。本開示のシステム、方法、およびプロセスに関連付けられた追加的な有益な特徴および機能は、添付の請求項から明らかであろう。さらに当分野の当業者は、日常的な実験手法を越えない手法を使用して、本明細書に記載される本開示の特定の実施形態に対する多くの均等を認識するか、または確認することができるであろう。かかる均等物は、以下の請求項に包含されることが意図される。

【図面】

【図１Ａ】

図１Ａ



【図１Ｂ】

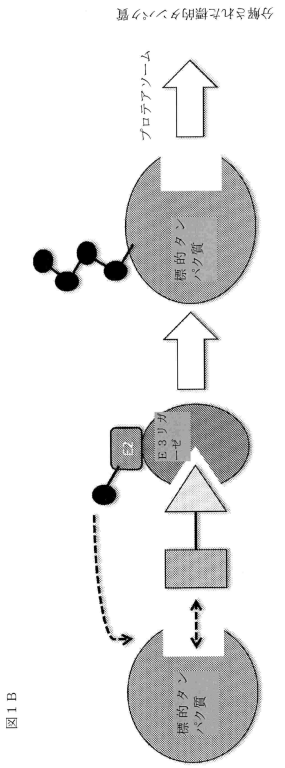


図１Ｂ

フロントページの続き

(51)国際特許分類　　FI
C07D 487/08 (2006.01)　　C07D 487/08

(74)代理人　100133400
弁理士　阿部 達彦
(72)発明者　アンドリュー・ピー・クルー
アメリカ合衆国・コネチカット・０６４３７・ギルフォード・ウィンターベリー・ロード・２
(72)発明者　ジン・ワン
アメリカ合衆国・コネチカット・０６４６０・ミルフォード・エルム・ストリート・２５
(72)発明者　マイケル・バーリン
アメリカ合衆国・ニュージャージー・０８８２２・フレミントン・ヘンドリック・ロード・１４
(72)発明者　ピーター・ドラゴヴィッチ
アメリカ合衆国・カリフォルニア・９４０８０・サウス・サン・フランシスコ・ディーエヌエー・ウェイ・１
(72)発明者　フイフェン・チェン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・９４０８０・サウス・サン・フランシスコ・ディーエヌエー・ウェイ・１
(72)発明者　リアンナ・スターベン
アメリカ合衆国・カリフォルニア・９４０８０・サウス・サン・フランシスコ・ディーエヌエー・ウェイ・１
審査官　高橋 樹理

(56)参考文献　特表２０１８－５１０８５１（ＪＰ，Ａ）
特表２０１８－５１２４４９（ＪＰ，Ａ）
NATURE CHEMICAL BIOLOGY，2019年07月，Vol.15，p.672-680

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）