(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-536504
(P2023-536504A)
(43)公表日　令和5年8月25日(2023.8.25)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 417/14 (2006.01)		C07D	417/14	CSP	4C063
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	ZNA	4C084
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/02		4C086
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	4H045
A61K 31/501 (2006.01)		A61K	31/501		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全154頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-507923(P2023-507923)
(86)(22)出願日　令和3年8月3日(2021.8.3)
(85)翻訳文提出日　令和5年3月31日(2023.3.31)
(86)国際出願番号　PCT/IB2021/057089
(87)国際公開番号　WO2022/029617
(87)国際公開日　令和4年2月10日(2022.2.10)
(31)優先権主張番号　202041033326
(32)優先日　令和2年8月4日(2020.8.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
インド(IN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523039020
オーリジーン オンコロジー リミテッド
インド共和国 ５６０１００ バンガロール ホスール ロード エレクトロニック・シティ フェーズ ２ ケーアイエーディービー・インダストリアル・エリア ３９－４０
(74)代理人　110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(72)発明者　アッビネニ，チャンドラセカール
インド共和国 ５００ ０７２ テランガーナ州 ハイデラバード クカットパリィー スリ・サイ・ダッタ・エンクレーブ エイチ．ナンバー １５－２１－４８／１４／ジー３
最終頁に続く

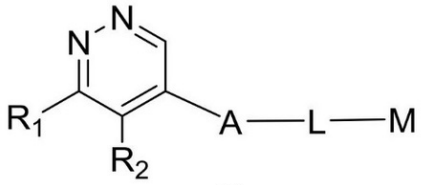
(54)【発明の名称】　ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４分解剤としての６置換ピリダジン化合物

(57)【要約】
本発明は式（Ｉ）の６置換ピリダジン化合物を提供し、当該化合物はＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４分解剤として治療上有用である。これら化合物は、対象のＳＭＡＲＣＡ２および／もしくはＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患または障害の処置、ならびに／またはその進行を遅らせるのに有用である。本発明はまた、当該化合物、および、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグのうち少なくとも１つを含む医薬組成物の調製を提供する。
【選択図】なし

10

20

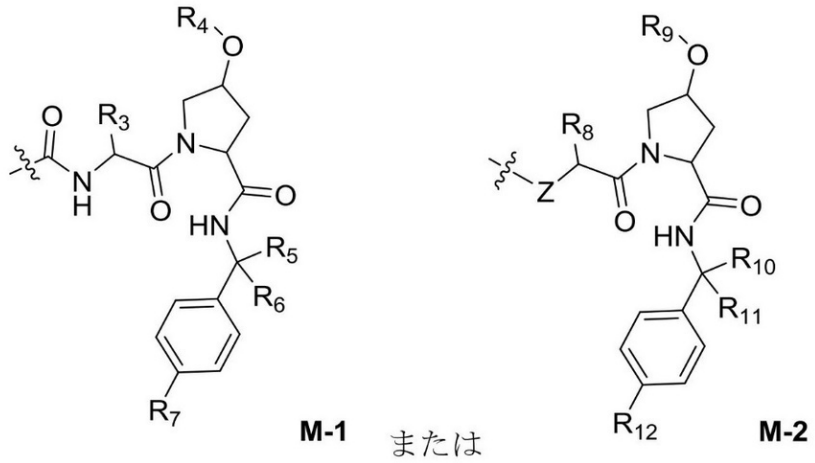
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグであって、
式中、
Ａは、５～６員ヘテロアリーレニルまたは６員アリーレニルを表し、アリーレニルおよびヘテロアリーレニルは、Ｒａの１、２、または３つの出現で置換され、
Ｒａは、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、またはシアノであり、
$Ｒ_1$は、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、－ＣＯＯＲｂ、－ＣＯＮ（Ｒｂ）$_2$、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アミノ、－ＯＮａ、－ＣＯＯＲｃ、および－ＯＣＯＲｃから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換され、
ＲｂとＲｃは、それぞれ出現時に独立して水素、アルキル、またはアミノアルキルを表し、
$Ｒ_2$は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、またはシアノであり、
Ｌは、結合、－Ｏ－（$ＣＨ_2$）ｐ－、－Ｏ－（$ＣＨ_2$）ｐ－Ｏ－、－Ｃ≡Ｃ－アルキレニル－、－ＮＲｘ－（$ＣＨ_2$）ｐ－、－ＮＲｘ－（$ＣＨ_2$）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（$ＣＨ_2$）ｐ－Ｃ≡Ｃ－、－ＮＲｘ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、－（３～１０員シクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、または－Ｏ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－であり、シクロアルキレニルおよびヘテロシクロアルキレニルは、Ｒｄの１、２、または３つの出現で置換され、Ｌの左側はＡと結合し、Ｌの右側はＭと結合しており、
Ｒｄは、それぞれ出現時に独立して、水素、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、
ＲｘとＲｙは、それぞれ出現時に独立して、水素、アルキル、およびハロゲンから選択され、
Ｍは、Ｍ－１およびＭ－２：

【化２】



から選択され、
式中、
Ｚは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアミノアルキニルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換された５～６員ヘテロアリーレニルであり、アミノアルキルおよびアミノアルキニルは、アルキルおよび－ＣＯＣＨ$_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換され、
Ｒ$_3$とＲ$_8$は、独立してアルキル、アシル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルを表し、
Ｒ$_4$とＲ$_9$は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、－ＣＯ－アミノアルキル、またはアシルを表し、アルキルは、－ＯＣＯＲ’または－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）$_2$により任意選択で置換され、
Ｒ’とＲ’’は、独立して水素およびアルキルから選択され、
Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_{10}$、およびＲ$_{11}$は、独立して水素、アルキル、ハロゲン、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル－、－ＣＯＮＲｕＲｖ、アシル、－Ｎａ、－アルキル－ヘテロシクロアルキル、および－ヘテロアルキル－ヘテロシクロアルキルを表し、アミノアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、アルキルおよび－ＣＯＣＨ$_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換され、あるいは
Ｒ$_5$とＲ$_6$は、それらが結合するＣ原子と一体的に組み合わさることで、アルキルまたは－ＣＯＣＨ$_3$により任意選択で置換される４～６員ヘテロシクロアルキルを形成し、またはＲ$_{10}$とＲ$_{11}$は、それらが結合するＣ原子と一体的に組み合わさることで、アルキルまたは－ＣＯＣＨ$_3$により任意選択で置換される４～６員ヘテロシクロアルキルを形成し、
ＲｕとＲｖは、独立して水素、アルキル、４～６員シクロアルキル、または６員アリールを表し、
Ｒ$_7$とＲ$_{12}$は、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、またはハロアルキルで置換されるチアゾリルを表し、
ｐは、１、２、３、および４から選択される整数であり、
ｎは、０、１、２、および３から選択される整数である、
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項２】
Ｒ^{1}が、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールが、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキ

ル、およびアミノから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項３】

R^1が、ハロゲン、ヒドロキシ、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、およびハロアルキルから独立に選択される１または２つの基により任意選択で置換される、請求項１から２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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項４】

R^1が、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、およびハロゲンから選択される１または２つの基により任意選択で置換されたフェニルを表す、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

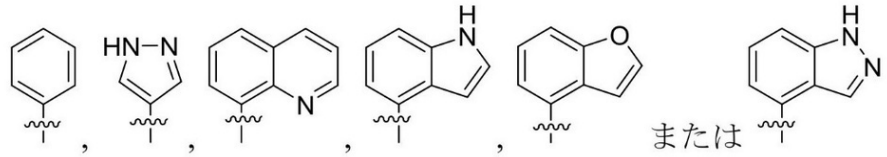
【請求項５】

R^1が、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、およびハロアルキルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換された５～１０員ヘテロアリールを表す、請求項１から４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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項６】

R^1が、

【化３】



を表し、各環は、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、およびハロゲンから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換される、請求項１から５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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項７】

R_2が、独立して水素またはハロゲンを表す、請求項１から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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項８】

Ａが、Ｒａの１または２つの出現で置換されたフェニレニルを表す、請求項１から７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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項９】

Ａが、Ｒａの１または２つの出現で置換された５～６員ヘテロアリーレニルを表す、請求項１から８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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項１０】

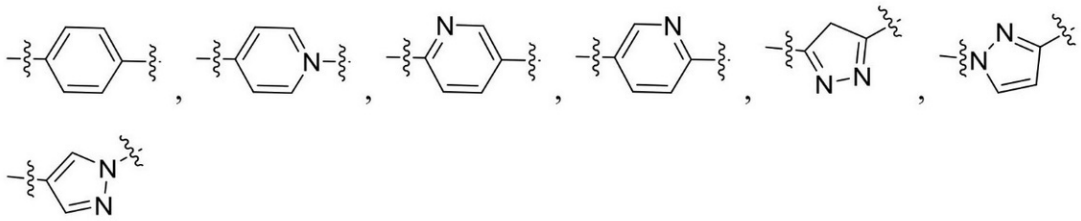
Ａが、フェニレニル、フラニレニル、チエニレニル、ピロリレニル、イミダゾリレニル、オキサゾリレニル、イソキサゾリレニル、チアゾリレニル、イソチアゾリレニル、１Ｈ－テトラゾリレニル、オキサジアゾリレニル、トリアゾリレニル、ピラゾリレニル、ピリジレニル、ピリミジレニル、ピラジニレニル、ピリダジニレニル、１，２，３－トリアジニレニル、１，２，４－トリアジニレニル、または１，３，５－トリアジニレニルを表し

、各基は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される１または２つの置換基により置換される、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項１１】

Ａが、

【化４】



を表し、各環は、Ｒａの１または２つの出現により任意選択で置換され、環の左側はピリダジン環と結合し、環の右側はＬと結合する、請求項１から１０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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項１２】

Ｌが、結合、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、－（３～１０員シクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ、または－Ｏ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－であり、シクロアルキレニルおよびヘテロシクロアルキレニルは、Ｒｄの１または２つの出現で置換される、請求項１から１１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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項１３】

Ｌが、結合、－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、または－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である、請求項１２に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項１４】

前記ヘテロシクロアルキレニルが、ピペリジニレニル、ピペラジニレニル、アゼチジニレニル、ピロリジニレニル、テトラヒドロピリジレニル、ジアゾビシクロオクタニレニル、アザビシクロオクタニレニル、アザスピロヘプタニレニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリダジニレニル、モルホリニレニル、チオモルホリニレニル、１，４－ジオキサニレニル、ジオキシドチオモルホリニレニル、オキサピペラジニレニル、オキサピペリジニレニル、テトラヒドロピラニレニル、ジヒドロピラニレニル、およびジヒドロピリミジニレニルから選択される、請求項１２に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

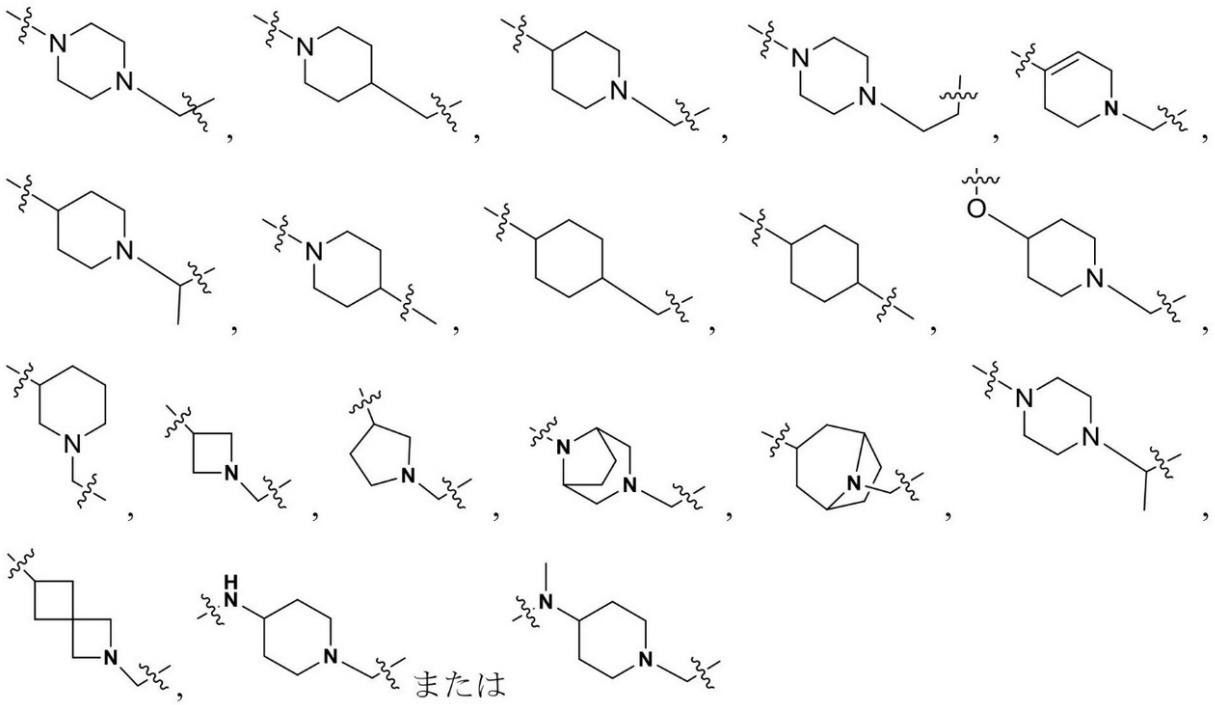
【請求項１５】

前記シクロアルキレニルが、シクロプロピレニル、シクロブチレニル、シクロペンチレニル、シクロヘキシレニル、およびシクロヘプチレニルから選択される、請求項１２に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項１６】

Ｌが、－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、ＮＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、

【化５】



であり、各環は、Ｒｄの１または２つの出現で置換される、請求項１から１５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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項１７】

ＭがＭ－１であり、式中、

Ｚは、オキサゾリレニルまたはイソキサゾリレニルであり、

Ｒ$_3$は、アルキル、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルを表し、

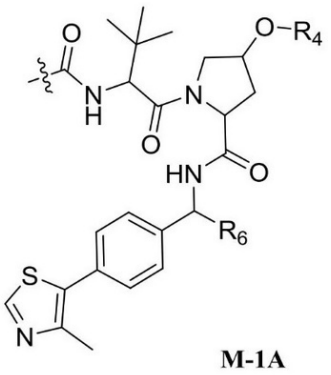
Ｒ$_4$は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアシルを表し、

Ｒ$_5$とＲ$_6$は、独立して水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または（アルキル）アミノアルキル－を表し、

Ｒ$_7$は、アルキルで置換されたチアゾリルを表す、

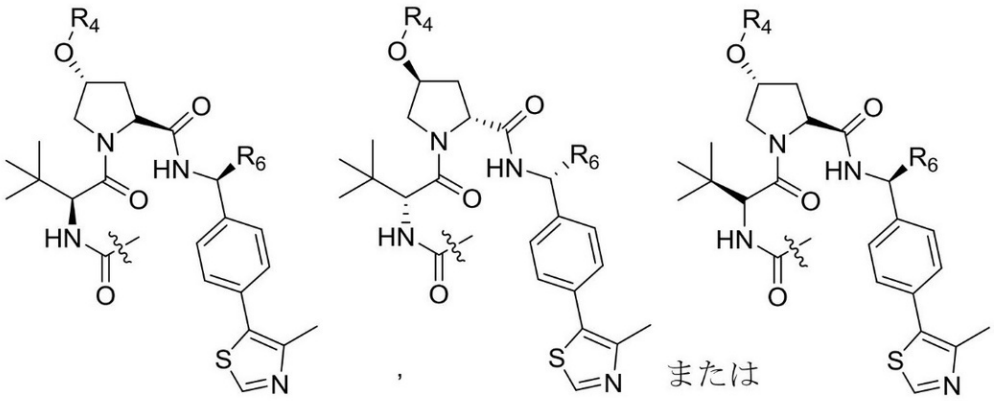
請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項１８】
Ｍ－１が、式Ｍ－１Ａ：
【化６】



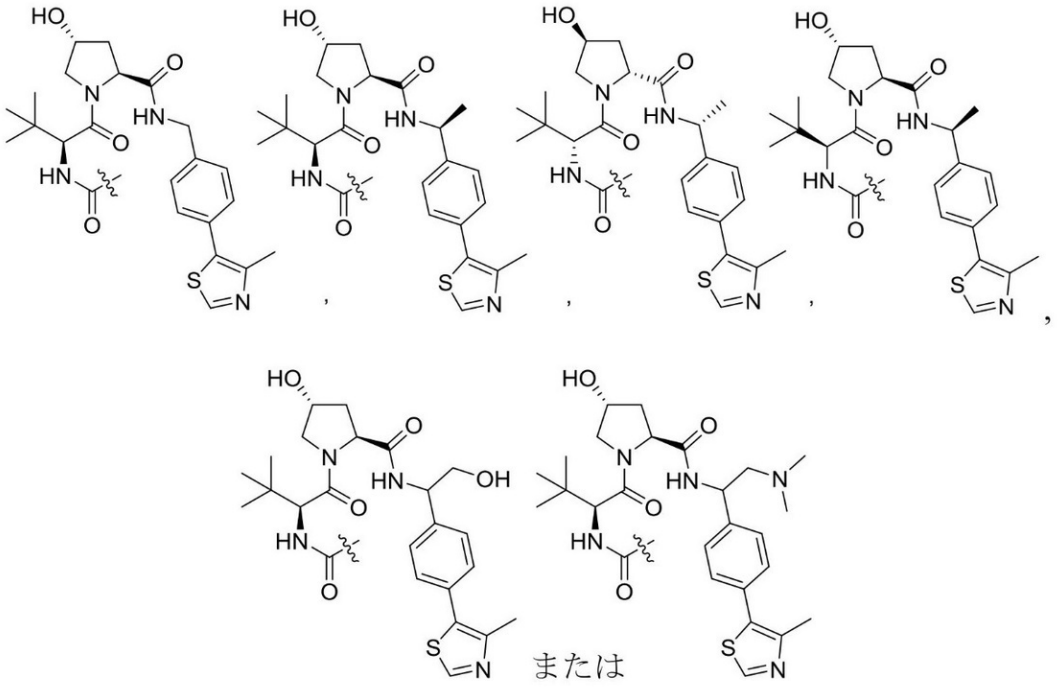
M-1A

により表される、請求項１７に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項１９】
Ｍ－１Ａが、式：
【化７】



により表され、
式中、
Ｒ４は、水素およびアルキルから選択され、
Ｒ６は、水素、ヒドロキシアルキル、（アルキル）アミノアルキル－、およびアルキルから選択される、
請求項１８に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項２０】
Ｍ－１Ａが、式：

【化８】



により表される、請求項１９に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項２１】

ＭがＭ－２であり、式中、

Ｚは、オキサゾリレニルまたはイソキサゾリレニルであり、

Ｒ８は、アルキル、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルを表し、

Ｒ９は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアシルを表し、

ＲＲ１０とＲ１１は、独立して水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または（アルキル）アミノアルキル－を表し、

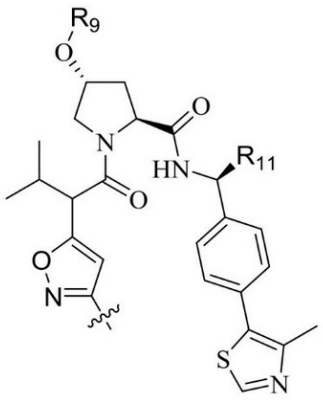
Ｒ１２は、アルキルで置換されたチアゾリルを表す、

請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項２２】

Ｍ－２が、式：

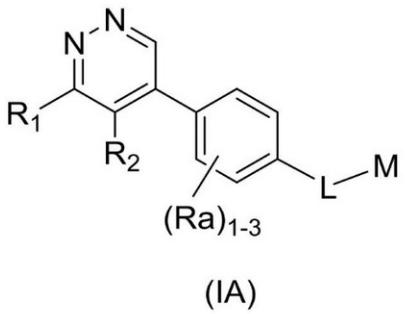
【化９】



により表され、式中、

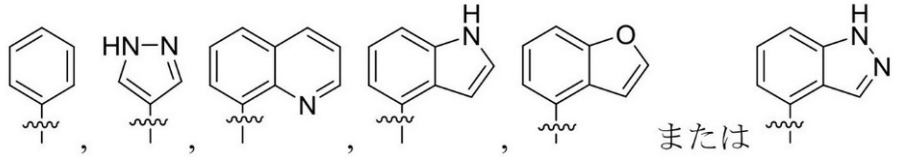
Ｒ９は水素を表し、

Ｒ１１は、独立して水素またはアルキルを表す、
請求項２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項２３】
式（ＩＡ）：
【化１０】



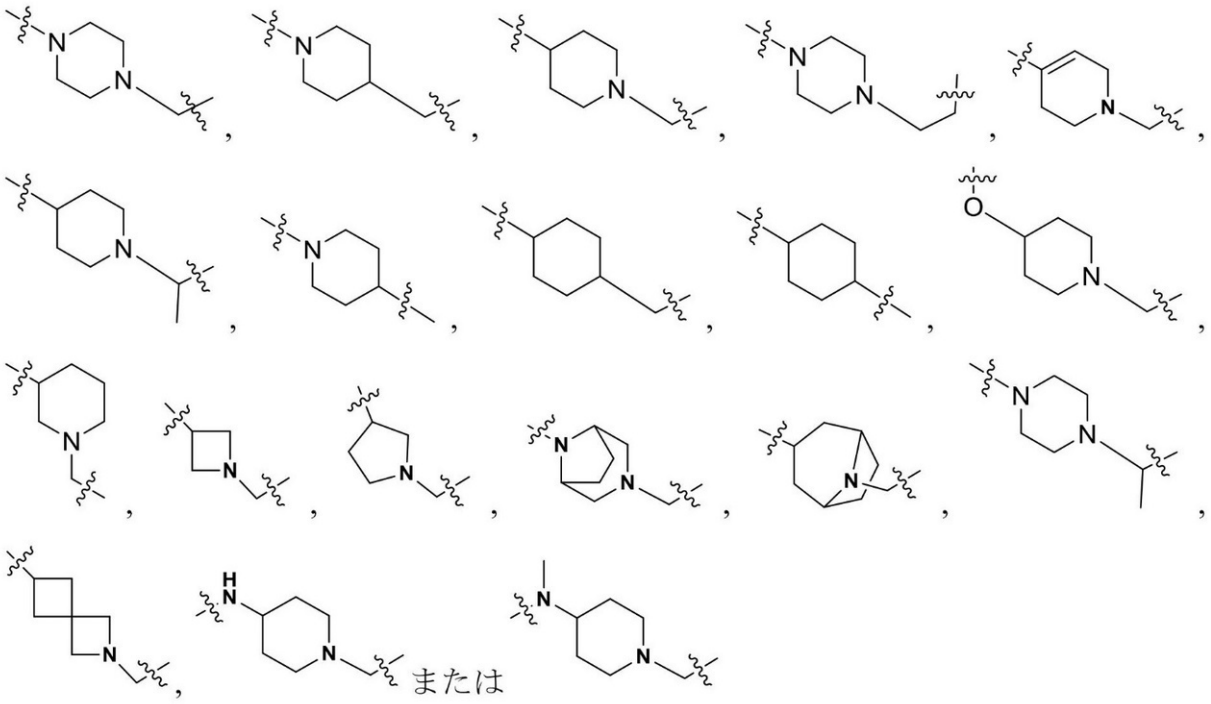
(IA)

の化合物により表される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項２４】
Ｒ[1]が、ハロゲン、ヒドロキシ、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールを表し、アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、およびハロアルキルから独立に選択される１または２つの基により任意選択で置換される、請求項２３に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項２５】
Ｒ[1]が、－Ｃｌ、－ＯＨ、
【化１１】



を表し、各環は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、およびハロアルキルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換される、請求項２３から２４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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項２６】
Ｌが、結合、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、（３～１０員シクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ、または－Ｏ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－である、請求項２３に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項２７】
Ｌが、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、

【化１２】

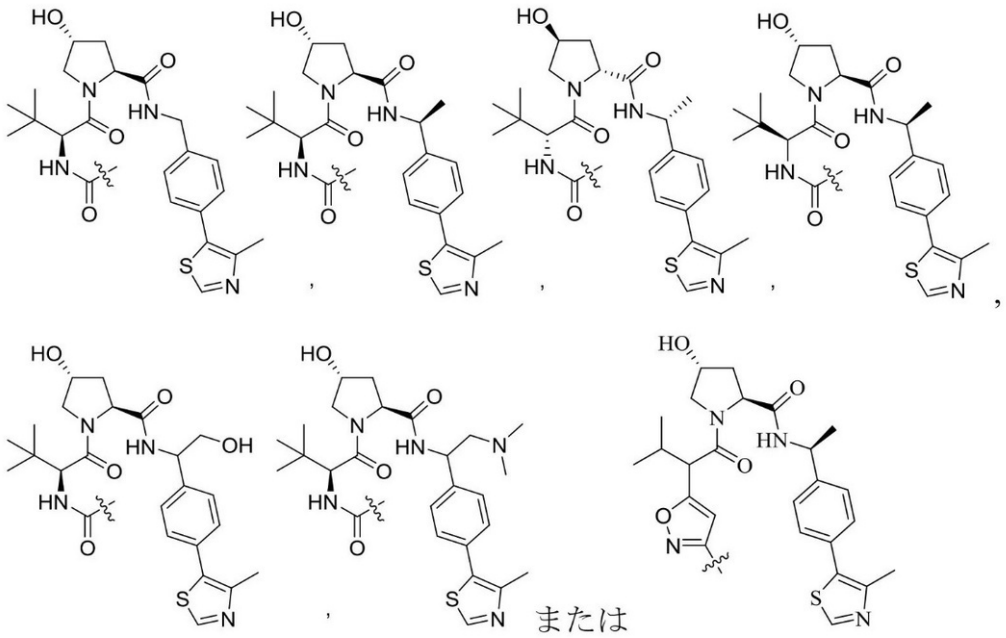


であり、各環は、Ｒｄの１または２つの出現で置換される、請求項２３に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項２８】

Ｍが、

【化１３】

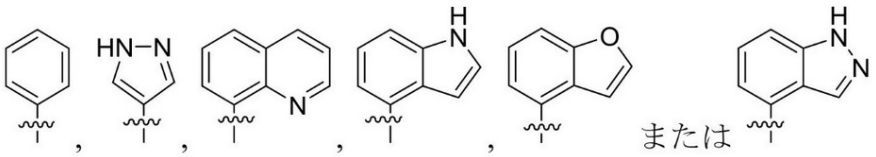


を表す、請求項２３に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項２９】

Ｒ１が、－Ｃｌ、－ＯＨ、

【化１４】



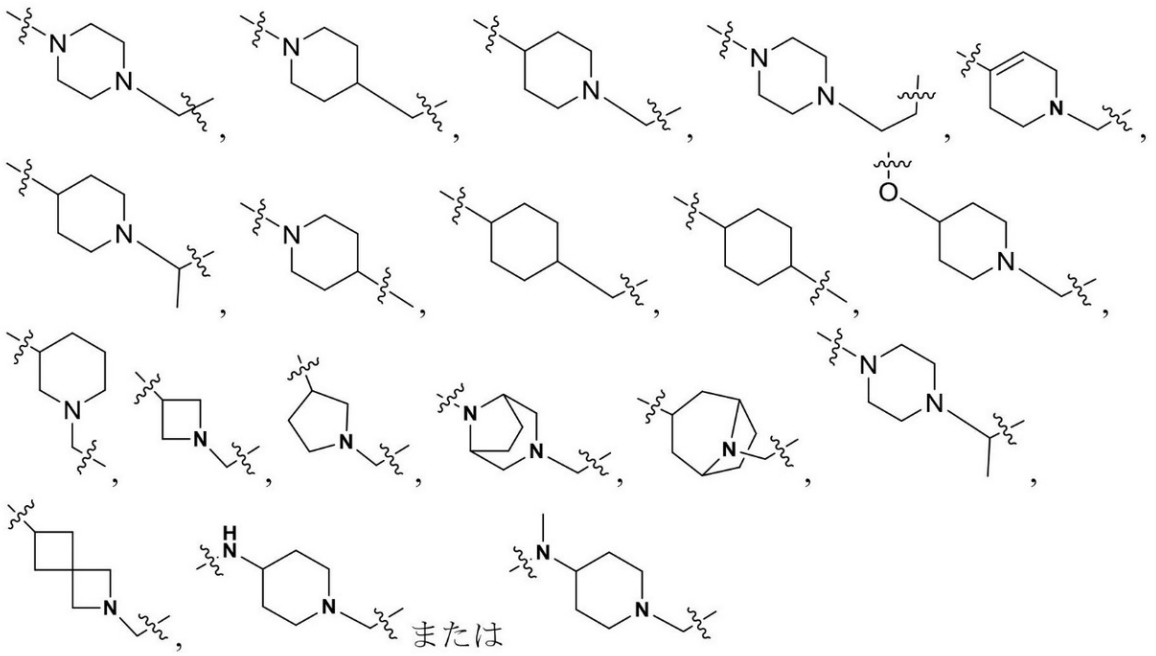
を表し、各環は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、およびハロアルキルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換され、

R_2が、水素またはハロゲンであり、

Ｒａが、水素またはハロゲンであり、

Ｌが、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、

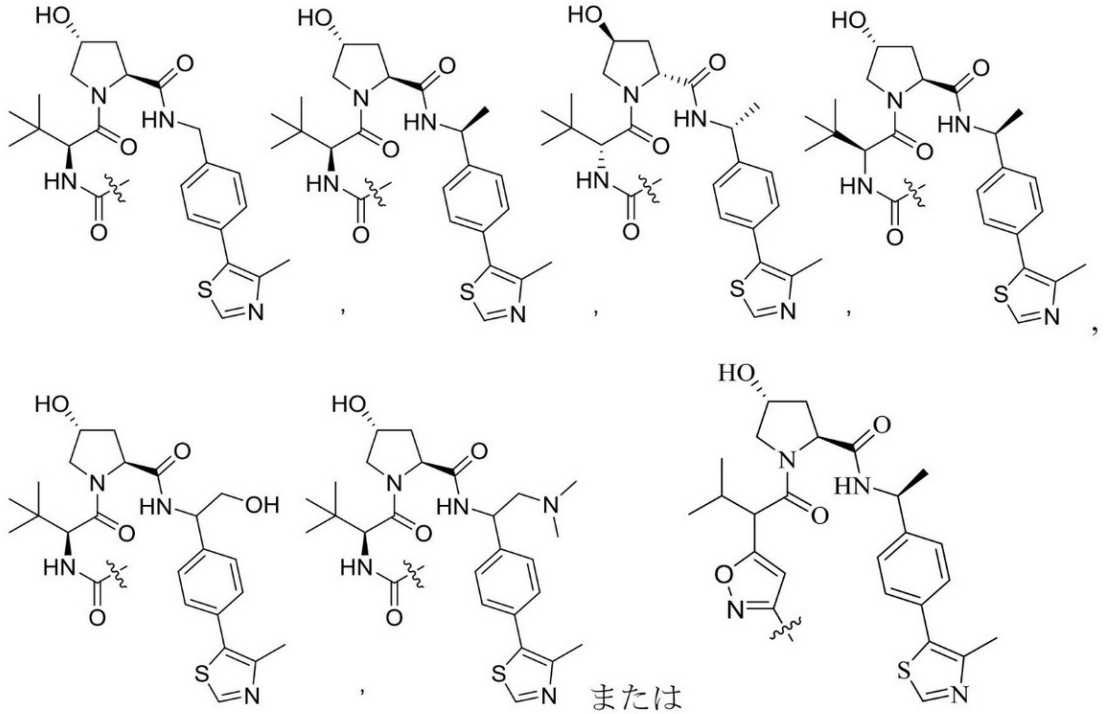
【化１５】



であり、各環は、Ｒｄの１または２つの出現で置換され、

Ｍが、

【化１６】

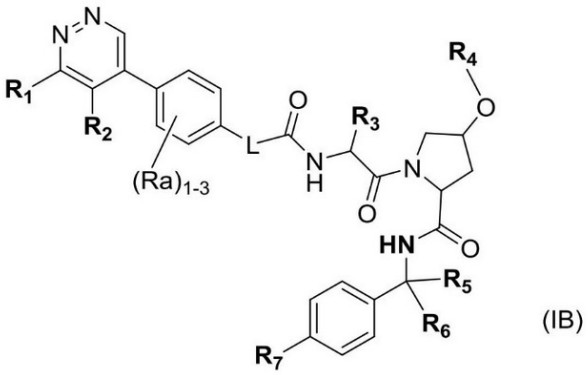


を表す、請求項２３から２８のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項３０】

式（ＩＢ）：

【化１７】

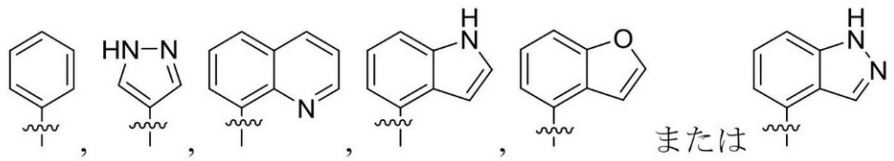


の化合物により表される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項３１】

Ｒ[1]が、－Ｃｌ、－ＯＨ、

【化１８】



を表し、各環は、アルキル、ヒドロキシ、およびハロゲンから独立に選択される１または

２つの基により任意選択で置換される、請求項３０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

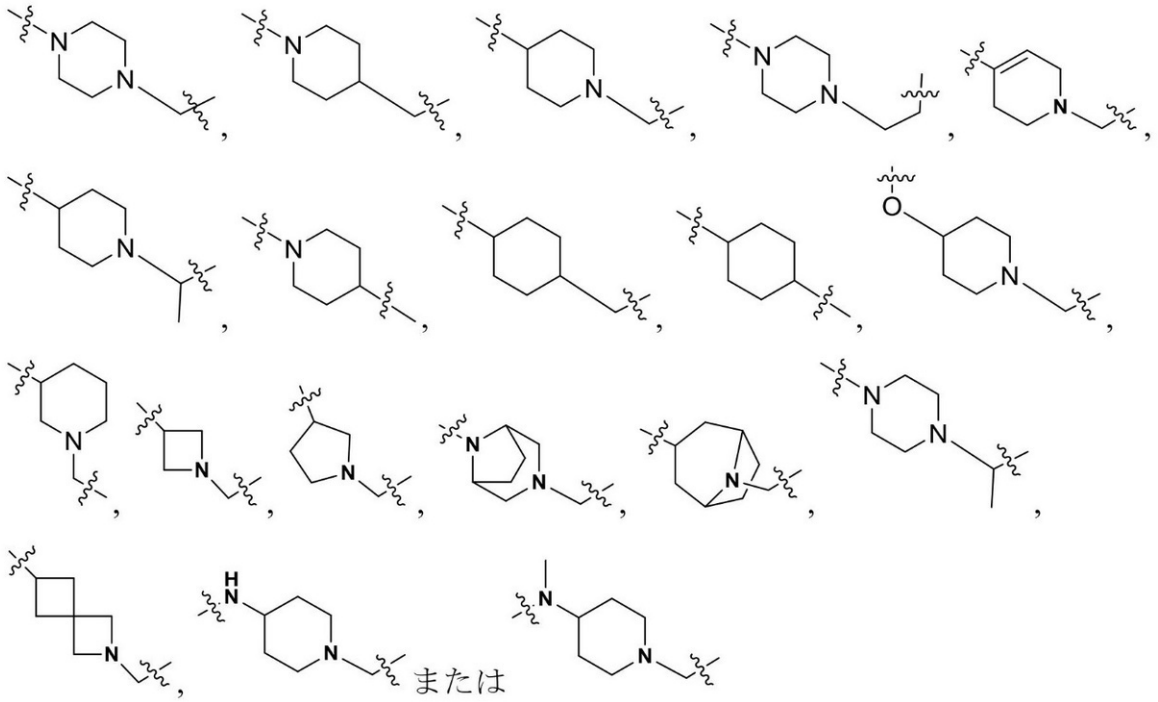
【請求項３２】

Ｌが、結合、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、（３～１０員シクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ、または－Ｏ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－である、請求項３０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項３３】

Ｌが、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、

【化１９】

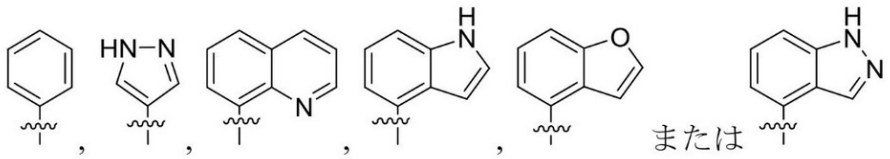


であり、各環は、Ｒｄの１または２つの出現で置換される、請求項３０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項３４】

Ｒ^{1}が、－Ｃｌ、－ＯＨ、

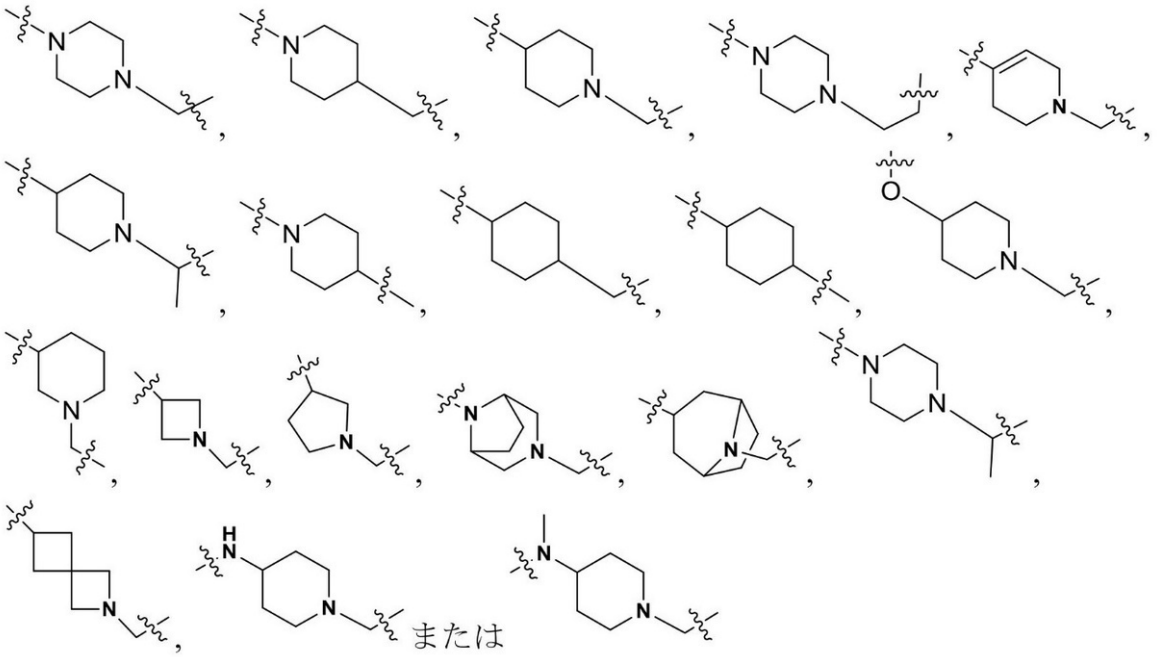
【化２０】



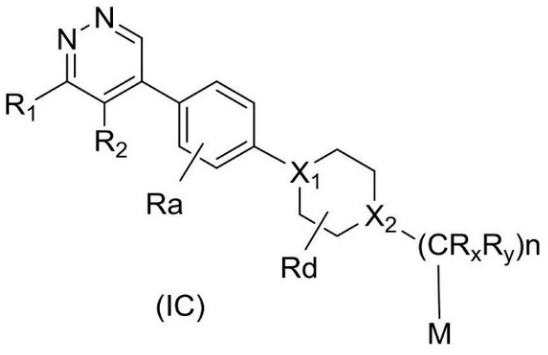
を表し、各環は、アルキル、ヒドロキシ、およびハロゲンから独立に選択される１または２つの基により任意選択で置換され、

Ｒ$_2$が、水素またはハロゲンであり、

Ｒａが、水素またはハロゲンであり、
Ｌが、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、
【化２１】

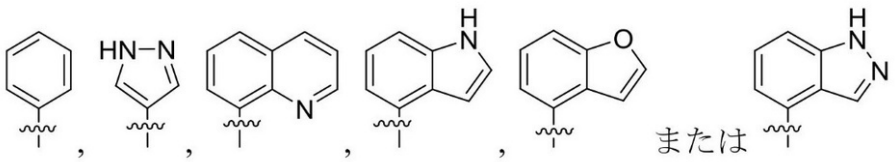


であり、各環は、Ｒｄの１または２つの出現で置換され、
Ｒ$_3$がアルキルを表し、
Ｒ$_4$が、水素またはアルキルを表し、
Ｒ$_5$が水素を表し、
Ｒ$_6$が、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または（アルキル）アミノアルキル－を表し、
Ｒ$_7$が、アルキルで置換されたチアゾリルを表す、
請求項３０から３３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項３５】
式（ＩＣ）：
【化２２】

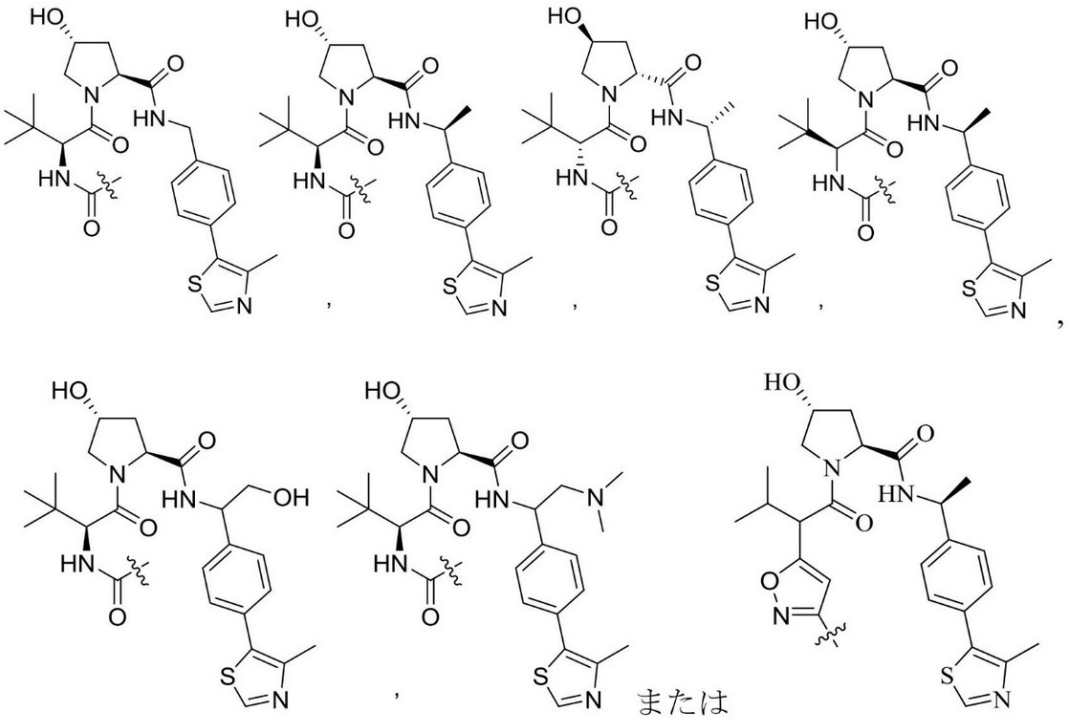


の化合物により表され、式中、Ｘ$_1$とＸ$_2$は、独立してＮまたはＣである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロ

ドラッグ。
【請求項３６】
Ｒ^{1}が、－Ｃｌ、－ＯＨ、
【化２３】

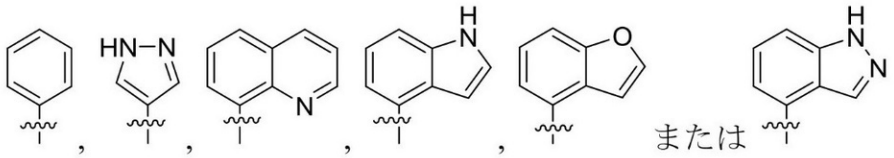


であり、各環は、アルキル、ヒドロキシ、およびハロゲンから独立に選択される１または２つの基により任意選択で置換される、請求項３５に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項３７】
Ｒｘが水素であり、Ｒｙが水素またはアルキルである、請求項３５に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項３８】
Ｍが
【化２４】



を表す、請求項３５から３７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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項３９】
Ｘ$_{1}$とＸ$_{2}$が、独立してＮまたはＣを表し、
Ｒ$_{1}$が、－Ｃｌ、－ＯＨ、

【化２５】



であり、各環は、アルキル、ヒドロキシ、およびハロゲンから独立に選択される１または２つの基により任意選択で置換され、

R_2が、水素またはハロゲンであり、

Ｒａが、水素またはハロゲンを表し、

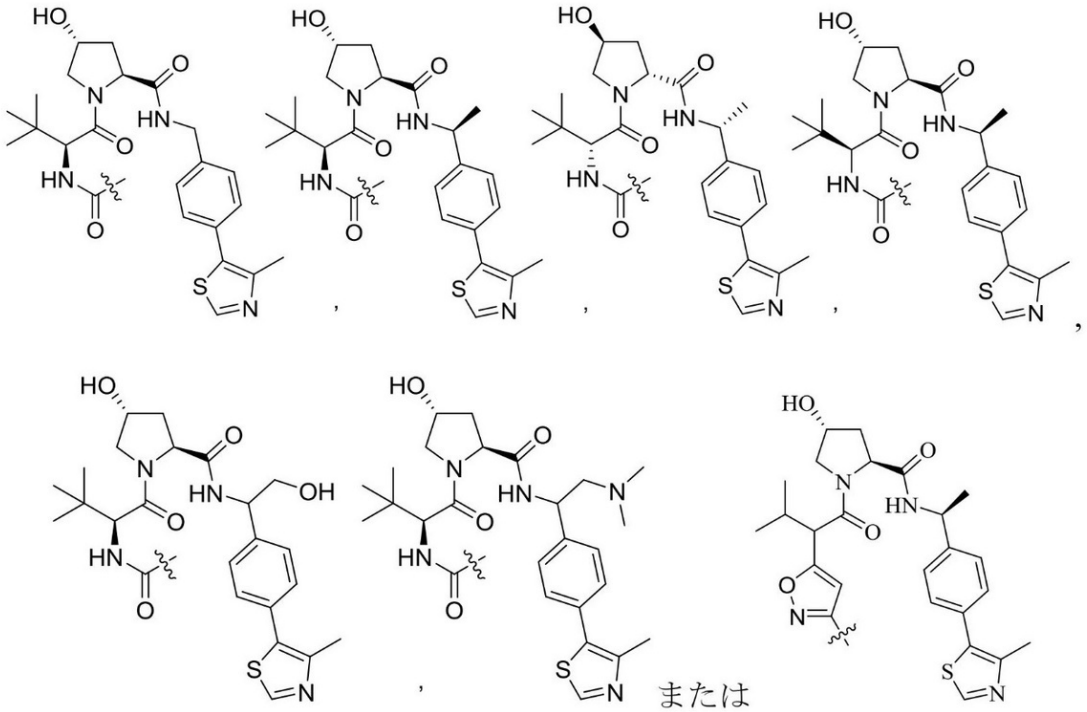
Ｒｄが、水素またはヒドロキシであり、

Ｒｘが水素であり、

Ｒｙが、水素またはアルキルであり、

Ｍが、

【化２６】



を表し、

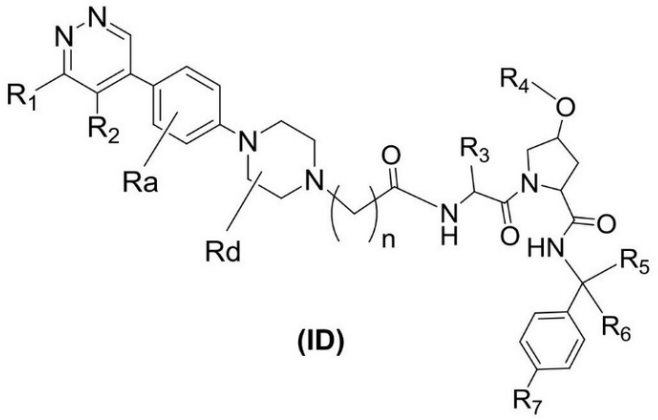
ｎが、０、１、２、または３である、

請求項３５から３８のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項４０】

式（ＩＤ）：

【化２７】



(ID)

の化合物により表される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項４１】

Ｒ^{1}が、ハロゲン、ヒドロキシ、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択で置換されたヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、およびハロアルキルであり、

Ｒ$_{2}$が、水素またはハロゲンであり、

Ｒａが、水素またはハロゲンを表し、

Ｒｄが、水素またはヒドロキシであり、

Ｒ$_{3}$が、アルキル、アシル、またはハロアルキルを表し、

Ｒ$_{4}$が、水素またはアルキルを表し、

Ｒ$_{5}$が水素を表し、

Ｒ$_{6}$が、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシアルキル、または（アルキル）アミノアルキル－を表し、

Ｒ$_{7}$が、アルキルで置換されたチアゾリルであり、

ｎが、０、１、２、または３である、

請求項４０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項４２】

【表１－１】

化合物	IUPAC
1	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(3-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
2	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
3	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-クロロピラジン-4-イル)フェニル)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、
4	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
5	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(5-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
6	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(1-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
7	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-フルオロフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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１－２】

8	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(3-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
9	(2S,4R)-1-((S)-3,3-ジメチル-2-(2-(4-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
10	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
11	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
12	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-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、
13	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
14	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

【表１－３】

15	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
16	N-((S)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-1-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド、
17	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)シクロヘキシル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
18	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
19	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェノキシ)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
20	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
21	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

【表１－４】

22	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
23	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(3-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
24	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(8-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
25	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
26	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
27	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(5-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
28	2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-

【表１－５】

	3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
29 (異性体-1)	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
30 (異性体-2)	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
31	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(6-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
32	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-ヒドロキシ-4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
33	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
34	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェノキシ)ペンタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
35	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェノキシ)ブタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイ

【表１－６】

	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、
36	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(5-((4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)アミノ)ペンタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
37	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
38	(2S,4R)-1-((S)-3,3-ジメチル-2-(2-(4-(4-(6-(キノリン-8-イル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
39	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(1H-インドール-7-イル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
40	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(ベンゾフラン-7-イル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
41	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(1H-インダゾール-7-イル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
42	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(3-(2-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェノキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-

【表１－７】

	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、
43	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(3-(3-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェノキシ)プロポキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
44	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(3-(2-((4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)(メチル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
45	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-((4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)アミノ)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
46	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-((4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)(メチル)アミノ)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
47	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-ヒドロキシピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
48	(2S,4R)-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)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)ピロリジン-2-カルボキサミド、

【表１－８】

49	(2S,4R)-N-(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-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)ピロリジン-2-カルボキサミド、および
50	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(3-(2-((4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項４３】

請求項１から４２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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項４４】

薬剤として使用される、請求項４３に記載の医薬組成物。

【請求項４５】

ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４である、対象の標的タンパク質を分解するのに使用される、請求項４３に記載の医薬組成物。

【請求項４６】

前記対象が、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患または障害に罹患している、請求項４５に記載の医薬組成物。

【請求項４７】

ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４により媒介される疾患または障害を処置、またはその進行を遅くするのに使用される、請求項４３に記載の医薬組成物。

【請求項４８】

前記疾患または障害が、血液癌、肺癌（ＮＳＣＬＣ、すなわち非小細胞肺癌）、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星細胞腫、骨髄単球性、前骨髄球性）、急性Ｔ細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原生癌、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄球性（顆粒白血球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、異常増殖性変化（形成異常症および異形成）、胎児性癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮性悪性腫瘍、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部癌、血管芽細胞腫、肝臓癌、肝細胞癌、ホルモン感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肝臓癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ性白血病、リンパ腫（ホジキン型、非ホジキン型、バーキット型）、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、および子宮の悪性病変ならびに過剰増殖性障害、Ｔ細胞またはＢ細胞起源のリンパ性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、ＮＵＴ中線細胞腫（ＮＭＣ）、乏突起神経膠

腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腺癌、乳頭癌、松果体腫、一次性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍（ＭＲＴ）、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌、固形腫瘍（細胞腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、ならびにウィルムス腫瘍から選択される癌である、請求項４６または４７に記載の医薬組成物。

【請求項４９】

薬剤として使用するための、請求項１から４２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可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項５０】

標的タンパク質を分解する方法であって、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを治療有効量で対象に投与する工程を含み、前記化合物は標的タンパク質の分解に有効である、方法。

【請求項５１】

前記標的タンパク質がＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４である、請求項５０に記載の方法。

【請求項５２】

対象におけるＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患または障害を処置するか、またはその進行を遅くする方法であって、請求項１から４２のいずれか一項に記載の化合物を治療有効量で、処置を必要とする対象に投与する工程を含む方法。

【請求項５３】

前記疾患または障害が癌である、請求項５２に記載の方法。

【請求項５４】

前記癌が、血液癌、肺癌（ＮＳＣＬＣ、すなわち非小細胞肺癌）、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星細胞腫、骨髄単球性、前骨髄球性）、急性Ｔ細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原生癌、子宮頚癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄球性（顆粒白血球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、異常増殖性変化（形成異常症および異形成）、胎児性癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮性悪性腫瘍、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部癌、血管芽細胞腫、肝臓癌、肝細胞癌、ホルモン感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肝臓癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ性白血病、リンパ腫（ホジキン型、非ホジキン型、バーキット型）、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、および子宮の悪性病変ならびに過剰増殖性障害、Ｔ細胞またはＢ細胞起源のリンパ性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、ＮＵＴ中線細胞腫（ＮＭＣ）、乏突起神経膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腺癌、乳頭癌、松果体腫、一次性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍（ＭＲＴ）、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌、固形腫瘍（細胞腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、ならびにウィルムス腫瘍から選択される、請求項５３に記載の方法。

【請求項５５】

癌に罹患した対象の腫瘍成長を阻害する方法であって、請求項１から４２のいずれか一項に記載の化合物を治療有効量で、阻害を必要とする対象に投与する工程を含む方法。

【請求項５６】

前記癌が、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する、請求項５５に記載の方法。

【請求項５７】
ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患または障害の処置に使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５８】
前記疾患または障害が癌である、請求項５７に記載の化合物。
【請求項５９】
前記癌が、血液癌、肺癌（ＮＳＣＬＣ、すなわち非小細胞肺癌）、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星細胞腫、骨髄単球性、前骨髄球性）、急性Ｔ細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原生癌、子宮頚癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄球性（顆粒白血球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、異常増殖性変化（形成異常症および異形成）、胎児性癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮性悪性腫瘍、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部癌、血管芽細胞腫、肝臓癌、肝細胞癌、ホルモン感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肝臓癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ性白血病、リンパ腫（ホジキン型、非ホジキン型、バーキット型）、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、および子宮の悪性病変ならびに過剰増殖性障害、Ｔ細胞またはＢ細胞起源のリンパ性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、ＮＵＴ中線細胞腫（ＮＭＣ）、乏突起神経膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腺癌、乳頭癌、松果体腫、一次性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍（ＭＲＴ）、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌、固形腫瘍（細胞腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、ならびにウィルムス腫瘍から選択される、請求項５７に記載の化合物。
【請求項６０】
ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患または障害を処置するための薬剤の製造における、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグの使用。
【請求項６１】
前記疾患または障害が、血液癌、肺癌（ＮＳＣＬＣ、すなわち非小細胞肺癌）、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星細胞腫、骨髄単球性、前骨髄球性）、急性Ｔ細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原生癌、子宮頚癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄球性（顆粒白血球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、異常増殖性変化（形成異常症および異形成）、胎児性癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮性悪性腫瘍、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部癌、血管芽細胞腫、肝臓癌、肝細胞癌、ホルモン感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肝臓癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ性白血病、リンパ腫（ホジキン型、非ホジキン型、バーキット型）、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、および子宮の悪性病変ならびに過剰増殖性障害、Ｔ細胞またはＢ細胞起源のリンパ性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、ＮＵＴ中線細胞腫（ＮＭＣ）、乏突起神経膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腺癌、乳頭癌、松果体腫、一次性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍（ＭＲＴ）、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌、固形腫瘍（細胞腫および肉

腫）、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、ならびにウィルムス腫瘍から選択される癌である、請求項６０に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、２０２０年８月４日出願のインド仮特許出願第２０２０４１０３３３２６号に基づく利益を主張し、その明細書は全体を参照することで本明細書に援用される。

【０００２】

技術分野

本発明は、６置換ピリダジン化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグに関し、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患または障害の処置におけるＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４分解剤として有用である。本発明はまた、当該ピリダジン化合物、およびそれを含む医薬組成物の調製法に関する。

【背景技術】

【０００３】

癌ゲノムのプロファイリングによる最も有意な所見の１つは、哺乳動物のＳＷＩ／ＳＮＦ（ＳＷＩｔｃｈ／Ｓｕｃｒｏｓｅ　Ｎｏｎ－Ｆｅｒｍｅｎｔａｂｌｅ）クロマチンリモデリング複合体の様々なサブユニットが頻繁に突然変異するという発見である。ヒト癌の約２０％が、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体、すなわちヒストンＤＮＡ接触を妨害することにより遺伝子調節に影響を及ぼすクロマチンリモデリング複合体のサブユニットにおける体細胞突然変異に関連する（ＰＮＡＳ　Ｆｅｂｒｕａｒｙ　２５，２０１４．１１１（８）３１２８－３１３３）。

【０００４】

ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体は、密接に関連して進化的に保存された２つの触媒ＡＴＰａｓｅサブユニットであるＢｒａｈｍａ（ＢＲＭ／ＳＭＡＲＣＡ２）またはＢｒａｈｍａ関連遺伝子１（ＢＲＧ１／ＳＭＡＲＣＡ４）のうち、いずれかを含有している。これらはタンパク質レベルで約７５％の同一性を共有している。ＢＲＧ１含有複合体とＢＲＭ含有複合体は、ある程度の冗長性を呈するが、固有に機能する場合がある。ヒト癌では、ＢＲＧ１は突然変異が最も頻繁に生じるサブユニット遺伝子の１つと考えられており、一方でＢＲＭ遺伝子は突然変異が稀である。ＢＲＧ１／ＳＭＡＲＣＡ４突然変異は肺腺癌の約１０～１５％に生じる。ＢＲＭ／ＳＭＡＲＣＡ２は、ＢＲＧ１／ＳＭＡＲＣＡ４の機能突然変異の損失を抱える腫瘍細胞の成長に必須である。ＢＲＧ１が不足した癌細胞でＢＲＭが欠乏すると、細胞周期停止、老化の誘導、および全体的なＨ３Ｋ９ｍｅ３１値の上昇が生じる（ＰＮＡＳ　Ｆｅｂｒｕａｒｙ　２５，２０１４．１１１（８）３１２８－３１３３）。

【０００５】

一部の腫瘍型では、ＳＷＩ／ＳＮＦ複合体内で突然変異が生じると、ＳＭＡＲＣＡ４を欠く腫瘍細胞が生存するのにＳＭＡＲＣＡ２が必要になるなど、状況に特異的な脆弱性が生じてしまう。ＳＭＡＲＣＡ２／４の合成上の致死的な関連性に対するこの所見は、ｉｎｖｉｖｏで変換し、それにより、ＳＭＡＲＣＡ４が不足した癌の処置における治療標的としてＳＭＡＲＣＡ２が有望であると強調される。さらに、ＳＭＡＲＣＡ４が不足した患者集団は、一般的に標的化可能な腫瘍遺伝子（突然変異体ＥＧＦＲまたはＡＬＫ転座など）を欠いているため、さらにＳＭＡＲＣＡ２阻害剤を開発する可能性が強調される。ＳＭＡＲＣＡ４値が高い腫瘍中のＳＭＡＲＣＡ４機能の特徴解析では、増殖と生存を増大させるシグナル伝達経路に対する効果が認められる。値の上昇を呈する腫瘍中でのＳＭＡＲＣＡ４ノックダウンは、増殖および他の癌細胞特性を阻害すると知られている。試験ではさらに、ＳＭＡＲＣＡ４のノックダウン／調節により既知の化学療法剤に対する感度が増すと示されており、こうして、ＳＭＡＲＣＡ４の標的化も既存の化学療法アプローチに対する

アジュバント療法とすることができると示される（ＰＮＡＳ　Ｆｅｂｒｕａｒｙ　２５，２０１４．１１１（８）３１２８－３１３３；Ｊ　Ｐａｔｈｏｌ．２０１６　Ｆｅｂ；２３８（３）：３８９－４００）。

【０００６】

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

【０００７】

ユビキチン－プロテアソームシステム（ＵＰＳ）は、細胞内タンパク質の値を調節して、増殖、分化、および細胞死を含む細胞機能を正常に維持するのに必要なタンパク質合成とタンパク質分解との間に微細なバランスを提供する、主要経路である。ユビキチン化は翻訳後修飾であり、このときに小タンパク質であるユビキチンは基質タンパク質上でリシン残基に共有結合され、Ｅ１活性化酵素、Ｅ２コンジュゲーション酵素、およびＥ３ライゲーション酵素の間での密接な協働、その後のタグ付けされたタンパク質の分解に関与する酵素反応のカスケードにより連続して実行される（Ｊ．Ｂｉｏｓｃｉ．３１（１），Ｍａｒｃｈ　２００６，１３７－１５５；Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ　Ｔｈｅｒ　Ｔａｒｇｅｔｓ．２０１３　Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ；１７（９）：１０９１－１１０８　ａｎｄ　Ｃｅｌｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ（２０１６）２６：４８４－４９８）。

【０００８】

タンパク質分解を標的とするキメラは、Ｅ３ユビキチンリガーゼのリガンドにリンカーを介して接続される目的の標的タンパク質のリガンドを含有する、ヘテロ二機能性分子である。２つの結合タンパク質のこのような両機能性分子媒介型ヘテロ二量体化に際し、標的タンパク質はユビキチン化され、細胞中のプロテアソームにより分解される。多くのこのような両機能性分子は、目的のタンパク質に対する高親和性リガンドを用いて様々な基質に対しＥ３ユビキチンリガーゼを動員するように開発されている。これらのアプローチを用いて有効に分解されるタンパク質として、ＲＩＰＫ２やＥＲＲα、ＢＲＤ４、ＢＲＤ９、ＢＣＲ／Ａｂｌ、ＡｂｌやＥｒαが挙げられる（Ｃｅｌｌ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　２５，１－１０，Ｊａｎｕａｒｙ　１８，２０１８）。Ｅ３ユビキチンリガーゼ（その内６００以上がヒトに存在すると知られる）はユビキチン化に対する基質特異性をもたらし、特定のタンパク質基質に対する特異性に起因して一般的なプロテアソーム阻害剤よりも魅力的な治療標的である。

【０００９】

ＳＭＡＲＣＡ２およびＳＭＡＲＣＡ４のブロモドメインを標的とする小分子リガンドが報告されている（ＧｅｒｓｔｅｎｂｅｒｇｅｒらによるＪｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２０１６，５９，４８００－４８１１；Ｈｏｆｆｍａｎらによる２０１４ｂ，ＰＮＡＳ，７７７，３１２８－３１３３；Ｓｕｔｈｅｒｅｌｌらによる２０１６年のＪｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　５９、５０９５－５１０１；国際公開第２０１６１３８１１４号）。ＳＭＡＲＣＡ４活性を欠く細胞はＳＭＡＲＣＡ２の損失に対して弱いが（Ｈｏｆｆｍａｎらによる２０１４ａ、ＰＮＡＳ　７７７，３１２８－３１３３）、ＳＭＡＲＣＡ２／４阻害剤はこれら抗増殖作用を表型模写することができなかった（Ｖａｎｇａｍｕｄｉら、２０１５）。これに応じて、細胞中のＳＭＡＲＣＡ２変異体では、内在性タンパク質が抑制され、無傷のブロモドメインは増殖の維持に必要ではないことを認めた（Ｖａｎｇａｍｕｄｉらによる２０１５年のＣａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　７５，３８６５－３８７８）。このため、ＳＭＡＲＣＡ２／４ＢＤ阻害剤はＳＭＡＲＣＡ４突然変異癌の処置に使用することからは除外

されるが、ＰＲＯＴＡＣコンジュゲーションに対し魅力的なリガンドを提供できる。

【００１０】

したがって、ＳＭＡＲＣＡ２／４の非機能的ブロモドメインを標的とするＰＲＯＴＡＣは、治療目的でＳＭＡＲＣＡ４変異癌細胞中のＳＭＡＲＣＡ２の脆弱性を活用する機会を提供する必要があると推論される。Ｅ３リガーゼバインダ（ｂｉｎｄｅｒ）に対する好適なＳＭＡＲＣＡリガンドのコンジュゲーションの原理は、国際公開第２０１６／１０５５１８号、第２０１７／００７６１２号、および第２０１７／０１１３７１号に記載されている。しかし、いずれの公報にも、ＳＭＡＲＣＡタンパク質の具体例と、対応する分解は実証されていない。

【発明の概要】

【００１１】

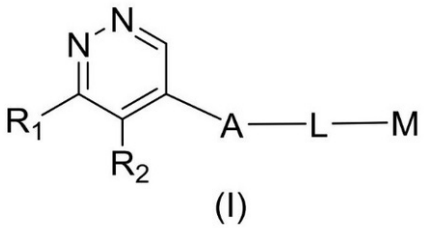
本明細書には、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４分解剤として、かつＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存するか媒介される疾患または障害の処置に有用である、６置換ピリダジン化合物およびその医薬組成物が提供される。

【００１２】

一態様では、本発明は、式（Ｉ）：

【００１３】

【化１】



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグであって、

式中、

Ａは、５～６員ヘテロアリーレニル（ｈｅｔｅｒｏａｒｙｌｅｎｙｌ）または６員アリーレニル（ａｒｙｌｅｎｙｌ）を表し、アリーレニルおよびヘテロアリーレニルは、Ｒａの１、２、または３つの出現で置換され、

Ｒａは、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、またはシアノであり、

R_1は、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、－ＣＯＯＲｂ、－ＣＯＮ（Ｒｂ）$_2$、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アミノ、－ＯＮａ、－ＣＯＯＲｃ、および－ＯＣＯＲｃから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換され、

ＲｂとＲｃは、それぞれ出現時に独立して水素、アルキル、またはアミノアルキルを表し、

R_2は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、またはシアノであり、

Ｌは、結合、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－Ｃ≡Ｃ－アルキレニル－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｃ≡Ｃ－、－ＮＲｘ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、－（３～１０員シクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、または－Ｏ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－であり、シクロアルキレニルおよびヘテロシク

ロアルキレニルは、Ｒｄの１、２、または３つの出現で置換され、Ｌの左側はＡと結合し、Ｌの右側はＭと結合しており、

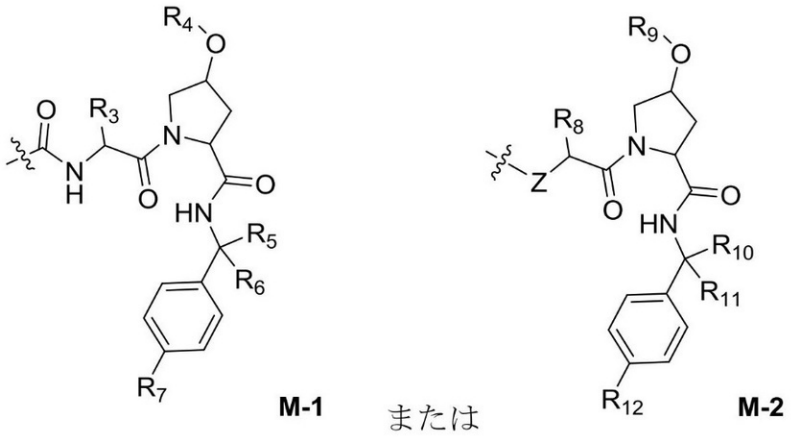
Ｒｄは、それぞれ出現時に独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択され、

ＲｘとＲｙは、それぞれ出現時に独立して、水素、アルキル、およびハロゲンから選択され、

Ｍは、Ｍ－１およびＭ－２：

【００１４】

【化２】



から選択され、

式中、

Ｚは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアミノアルキニルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換された５～６員ヘテロアリーレニルであり、アミノアルキルおよびアミノアルキニルは、アルキルおよび－ＣＯＣＨ$_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換され、

Ｒ$_3$とＲ$_8$は、独立してアルキル、アシル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルを表し、

Ｒ$_4$とＲ$_9$は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、－ＣＯ－アミノアルキル、またはアシルを表し、アルキルは、－ＯＣＯＲ’または－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）$_2$により任意選択で置換され、

Ｒ’とＲ’’は、独立して水素およびアルキルから選択され、

Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_{10}$、およびＲ$_{11}$は、独立して水素、アルキル、ハロゲン、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル－、－ＣＯＮＲｕＲｖ、アシル、－Ｎａ、－アルキル－ヘテロシクロアルキル、および－ヘテロアルキル－ヘテロシクロアルキルを表し、アミノアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、アルキルおよび－ＣＯＣＨ$_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換され、あるいは

Ｒ$_5$とＲ$_6$は、それらが結合するＣ原子と一体的に組み合わさることで、アルキルまたは－ＣＯＣＨ$_3$により任意選択で置換される４～６員ヘテロシクロアルキルを形成し、またはＲ$_{10}$とＲ$_{11}$は、それらが結合するＣ原子と一体的に組み合わさることで、アルキルまたは－ＣＯＣＨ$_3$により任意選択で置換される４～６員ヘテロシクロアルキルを形成し、

ＲｕとＲｖは、独立して水素、アルキル、４～６員シクロアルキル、または６員アリールを表し、

Ｒ$_7$とＲ$_{12}$は、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、またはハロアルキルで置換されるチアゾリルを表し、

ｐは、１、２、３、および４から選択される整数であり、

ｎは、０、１、２、および３から選択される整数である、
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを提供する。
【００１５】
別の態様では、本発明は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグと、少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤（薬学的に許容可能な担体または希釈剤など）とを含む医薬組成物を提供する。
【００１６】
また別の態様では、本発明は式（Ｉ）の化合物の調製に関する。
【００１７】
別の態様では、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存するか媒介される疾患または障害を処置するための、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを含む医薬組成物を提供する。
【００１８】
別の態様では、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４タンパク質の分解により利益が得られる疾患または障害、例えば癌を処置するかその進行を遅らせるための、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを含む医薬組成物を提供する。
【００１９】
別の態様では、本発明は、標的タンパク質を分解する方法であって、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを治療有効量で対象に投与する工程を含む方法を提供し、化合物は標的タンパク質の分解に有効である。
【００２０】
別の態様では、本発明は、癌に罹患した対象を処置する方法であって、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを治療有効量で投与する工程を含む方法を提供する。
【００２１】
別の態様では、本発明は、癌に罹患した対象の腫瘍成長を阻害する方法であって、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを治療有効量で投与する工程を含む方法を提供する。
【００２２】
別の態様では、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存するか媒介される疾患または障害を処置するための薬剤の製造における、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグの使用を提供する。
【発明を実施するための形態】
【００２３】
本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４分解剤として、かつＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存するか媒介される疾病の処置に有用な、式（Ｉ）の化合物と称される６置換ピリダジン化合物を提供する。本発明は、当該化合物またはその立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを治療剤として含む医薬組成物をさらに提供する。
【００２４】
各実施形態は、本発明の制限ではなく本発明の説明により提供される。実際、本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく、本明細書に記載の化合物、組成物、および方法に対して様々な改変と変更を行うことができると、当業者に明白であろう。例えば、一実施形態の一部として例示または記載される特徴を別の実施形態に適用して、別のさらなる実施形態を得ることができる。このため、本発明はこのような改変と変更、およびそれらの

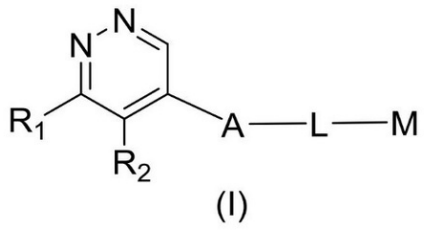
等価物を含むことが意図される。本発明の他の目的、特徴、および態様は、以下の詳細な説明に開示されるか、または詳細な説明から明白となる。本議論は例示的実施形態のみの記述であり、本発明のより広範な態様を制限すると解釈されるべきでないことは、当業者によって理解されるものである。

【００２５】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ）：

【００２６】

【化３】



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグであって、

式中、

Ａは、５～６員ヘテロアリーレニルまたは６員アリーレニルを表し、アリーレニルおよびヘテロアリーレニルは、Ｒａの１、２、または３つの出現で置換され、

Ｒａは、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、またはシアノであり、

R_1は、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、－ＣＯＯＲｂ、－ＣＯＮ（Ｒｂ）$_2$、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アミノ、－ＯＮａ、－ＣＯＯＲｃ、および－ＯＣＯＲｃから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換され、

ＲｂとＲｃは、それぞれ出現時に独立して水素、アルキル、またはアミノアルキルを表し、

R_2は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、またはシアノであり、

Ｌは、結合、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－Ｃ≡Ｃ－アルキレニル－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｃ≡Ｃ－、－ＮＲｘ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、－（３～１０員シクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、または－Ｏ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－であり、シクロアルキレニルおよびヘテロシクロアルキレニルは、Ｒｄの１、２、または３つの出現で置換され、Ｌの左側はＡと結合し、Ｌの右側はＭと結合しており、

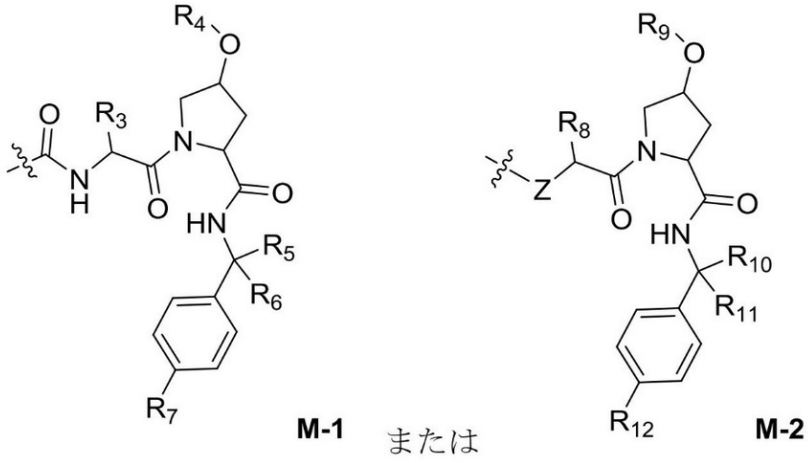
Ｒｄは、それぞれ出現時に独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択され、

ＲｘとＲｙは、それぞれ出現時に独立して、水素、アルキル、およびハロゲンから選択され、

Ｍは、Ｍ－１およびＭ－２：

【００２７】

【化４】



から選択され、
式中、
Ｚは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアミノアルキニルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換された５～６員ヘテロアリーレニルであり、アミノアルキルおよびアミノアルキニルは、アルキルおよび－ＣＯＣＨ$_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換され、
Ｒ$_3$とＲ$_8$は、独立してアルキル、アシル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルを表し、
Ｒ$_4$とＲ$_9$は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、－ＣＯ－アミノアルキル、またはアシルを表し、アルキルは、－ＯＣＯＲ’または－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）$_2$により任意選択で置換され、
Ｒ’とＲ’’は、独立して水素およびアルキルから選択され、
Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_{10}$、およびＲ$_{11}$は、独立して水素、アルキル、ハロゲン、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル－、－ＣＯＮＲｕＲｖ、アシル、－Ｎａ、－アルキル－ヘテロシクロアルキル、および－ヘテロアルキル－ヘテロシクロアルキルを表し、アミノアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、アルキルおよび－ＣＯＣＨ$_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換され、あるいは
Ｒ$_5$とＲ$_6$は、それらが結合するＣ原子と一体的に組み合わさることで、アルキルまたは－ＣＯＣＨ$_3$により任意選択で置換される４～６員ヘテロシクロアルキルを形成し、またはＲ$_{10}$とＲ$_{11}$は、それらが結合するＣ原子と一体的に組み合わさることで、アルキルまたは－ＣＯＣＨ$_3$により任意選択で置換される４～６員ヘテロシクロアルキルを形成し、
ＲｕとＲｖは、独立して水素、アルキル、４～６員シクロアルキル、または６員アリールを表し、
Ｒ$_7$とＲ$_{12}$は、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、またはハロアルキルで置換されるチアゾリルを表し、
ｐは、１、２、３、および４から選択される整数であり、
ｎは、０、１、２、および３から選択される整数である、
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを提供する。

【００２８】
一実施形態では、Ｒ$_1$は、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アル

キル、ハロアルキル、およびアミノから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換される。

【００２９】

一実施形態では、R_1は、ハロゲン、ヒドロキシ、－CH_2OH、－COOH、－$COOCH_3$、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、およびハロアルキルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換される。

【００３０】

一実施形態では、R_1は、ハロゲン、ヒドロキシ、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、－$OCOCH_3$、および－$CH(NH_2)(CH(CH_3)_2)$から独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換される。

【００３１】

一実施形態では、R_1は、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールを表し、アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、およびハロアルキルから独立に選択される１または２つの基により任意選択で置換される。

【００３２】

一実施形態では、R_1は、６～１０員アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、およびハロアルキルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換される。

【００３３】

一実施形態では、R_1は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、およびハロアルキルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換された６～１０員アリールである。

【００３４】

一実施形態では、R_1は、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、およびハロゲンから独立に選択される１または２つの基により任意選択で置換されたフェニルである。

【００３５】

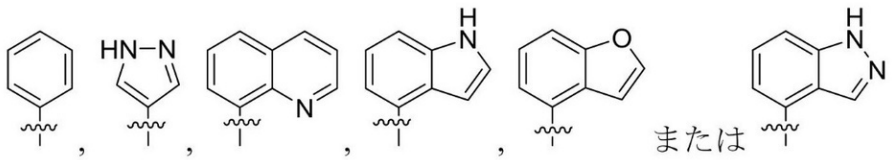
一実施形態では、R_1は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、およびハロアルキルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換された５～１０員ヘテロアリールである。

【００３６】

一実施形態では、R_1は、

【００３７】

【化５】



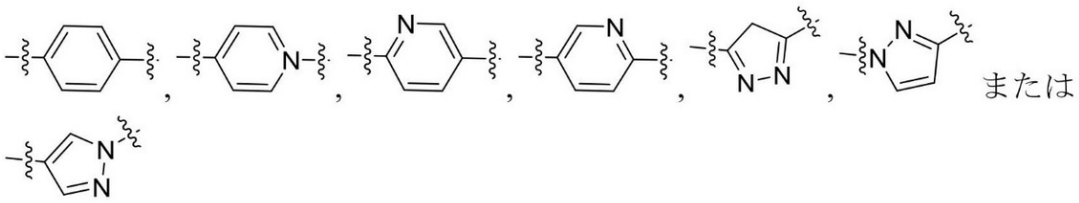
を表し、各基は、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、およびハロゲンから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換される。

【００３８】

一実施形態では、R_2は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、またはハロアルキルである。

【００３９】
一実施形態では、R_2は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、またはハロアルキルである。
【００４０】
一実施形態では、R_2は、独立して水素またはハロゲンを表す。
【００４１】
一実施形態では、Ａは、Ｒａの１または２つの出現で置換されたフェニレニル（ｐｈｅｎｙｌｅｎｙｌ）を表す。
【００４２】
一実施形態では、Ａは、Ｒａの１または２つの出現で置換された５～６員ヘテロアリーレニルを表す。
【００４３】
一実施形態では、Ａは、フェニレニル、フラニレニル（ｆｕｒａｎｙｌｅｎｙｌ）、チエニレニル（ｔｈｉｅｎｙｌｅｎｙｌ）、ピロリレニル（ｐｙｒｒｏｌｙｌｅｎｙｌ）、イミダゾリレニル（ｉｍｉｄａｚｏｌｙｌｅｎｙｌ）、オキサゾリレニル（ｏｘａｚｏｌｙｌｅｎｙｌ）、イソキサゾリレニル（ｉｓｏｘａｚｏｌｙｌｅｎｙｌ）、チアゾリレニル（ｔｈｉａｚｏｌｙｌｅｎｙｌ）、イソチアゾリレニル（ｉｓｏｔｈｉａｚｏｌｙｌｅｎｙｌ）、１Ｈ－テトラゾリレニル（ｔｅｔｒａｚｏｌｙｌｅｎｙｌ）、オキサジアゾリレニル（ｏｘａｄｉａｚｏｌｙｌｅｎｙｌ）、トリアゾリレニル（ｔｒｉａｚｏｌｙｌｅｎｙｌ）、ピラゾリレニル（ｐｙｒａｚｏｌｙｌｅｎｙｌ）、ピリジレニル（ｐｙｒｉｄｙｌｅｎｙｌ）、ピリミジレニル（ｐｙｒｉｍｉｄｉｎｙｌｅｎｙｌ）、ピラジニレニル（ｐｙｒａｚｉｎｙｌｅｎｙｌ）、ピリダジニレニル（ｐｙｒｉｄａｚｉｎｙｌｅｎｙｌ）、１，２，３－トリアジニレニル（ｔｒｉａｚｉｎｙｌｅｎｙｌ）、１，２，４－トリアジニレニル、または１，３，５－トリアジニレニルを表し、各基は、Ｒａの１または２つの出現により任意選択で置換される。
【００４４】
一実施形態では、Ａは、フェニレニル、ピリジレニル、ピリミジレニル、ピラジニレニル、またはピリダジニレニルを表し、各基は、Ｒａの１、２、または３つの出現により任意選択で置換される。
【００４５】
一実施形態では、Ａは、フェニレニル、フラニレニル、チエニレニル、ピロリレニル、イミダゾリレニル、オキサゾリレニル、イソキサゾリレニル、チアゾリレニル、イソチアゾリレニル、１Ｈ－テトラゾリレニル、オキサジアゾリレニル、トリアゾリレニル、ピラゾリレニル、ピリジレニル、ピリミジレニル、ピラジニレニル、ピリダジニレニル、１，２，３－トリアジニレニル、１，２，４－トリアジニレニル、または１，３，５－トリアジニレニルを表し、上記の基は、それぞれ水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、またはシアノから選択される１または２つの置換基で置換される。
【００４６】
一実施形態では、Ａは、フェニレニル、ピリジレニル、ピリミジレニル、またはピリダジニレニルを表し、フェニレニル、ピリジレニル、ピリミジレニル、およびピリダジニレニルは、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、またはシアノから選択される１または２つの置換基により任意選択で置換される。
【００４７】
一実施形態では、Ａは、
【００４８】

【化６】



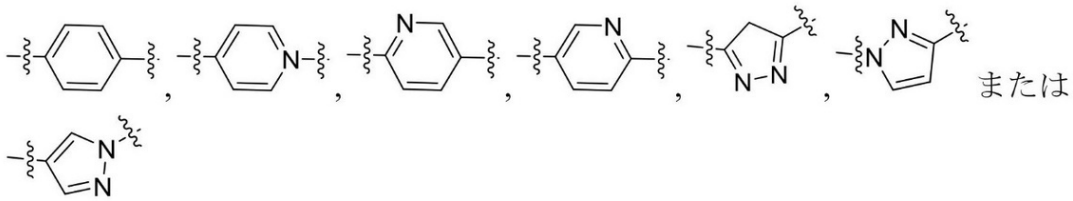
を表し、各環は、Ｒａの１または２つの出現により任意選択で置換され、Ａの左側はピリダジン環と結合し、環の右側はＬと結合する。

【００４９】

一実施形態では、Ａは、

【００５０】

【化７】



を表し、各基は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択される１または２つの置換基により任意選択で置換され、Ａの左側はピリダジン環と結合し、環の右側はＬと結合する。

【００５１】

一実施形態では、Ｌは、結合、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、－（３～１０員シクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ、または－Ｏ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－であり、シクロアルキレニルおよびヘテロシクロアルキレニルは、Ｒｄの１または２つの出現で置換される。

【００５２】

一実施形態では、Ｌは結合であり、ＭはＡに結合する。一実施形態では、Ｌは－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－である。一実施形態では、Ｌは－Ｏ－ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－または－Ｃ≡Ｃ－アルキレニル－である。一実施形態では、Ｌは－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－Ｃ≡Ｃ－（ＣＨ$_2$）$_{1-4}$－である。一実施形態では、Ｌは－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。

【００５３】

一実施形態では、Ｌは－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）$_{1-4}$である。一実施形態では、Ｌは－ＮＲｘ－ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＲｘ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＲｘ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＲｘ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－

である。一実施形態では、Ｌは－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{1-4}$－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＨ－ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、Ｌは－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。一実施形態では、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。

【００５４】

一実施形態では、Ｌは－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）$_{1-4}$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＲｘ－ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＲｘ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＲｘ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＲｘ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である。一実施形態では、Ｌは－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である。

【００５５】

一実施形態では、Ｌは、結合、－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、ＮＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、または－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－である。

【００５６】

一実施形態では、Ｌは、－ＮＲｘ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、（３～１０員シクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ、または－Ｏ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－であり、シクロアルキレニルおよびヘテロシクロアルキレニルは、Ｒｄの１または２つの出現で置換される。

【００５７】

一実施形態では、Ｌは、－ＮＲｘ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）$_{0-3}$である。一実施形態では、Ｌは、－ＮＨ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）$_{0-3}$である。一実施形態では、Ｌは、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）$_{0-3}$であり、ヘテロシクロアルキレニルは、Ｒｄの１または２つの出現により任意選択で置換される。

【００５８】

一実施形態では、Ｌは、（３～１０員シクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）$_{0-3}$であり、シクロアルキレニルは、Ｒｄの１または２つの出現により任意選択で置換される。

【００５９】

一実施形態では、Ｌは、３～１０員ヘテロシクロアルキレニル－（ＣＲｘＲｙ）$_{0-3}$－であり、ヘテロシクロアルキレニルは、Ｒｄの１、２、または３つの出現により任意選択で置換される。

【００６０】

一実施形態では、Ｌは、－Ｏ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）$_{0-3}$－であり、ヘテロシクロアルキレニルは、Ｒｄの１、２、または３つの出現により任意選択で置換される。

【００６１】

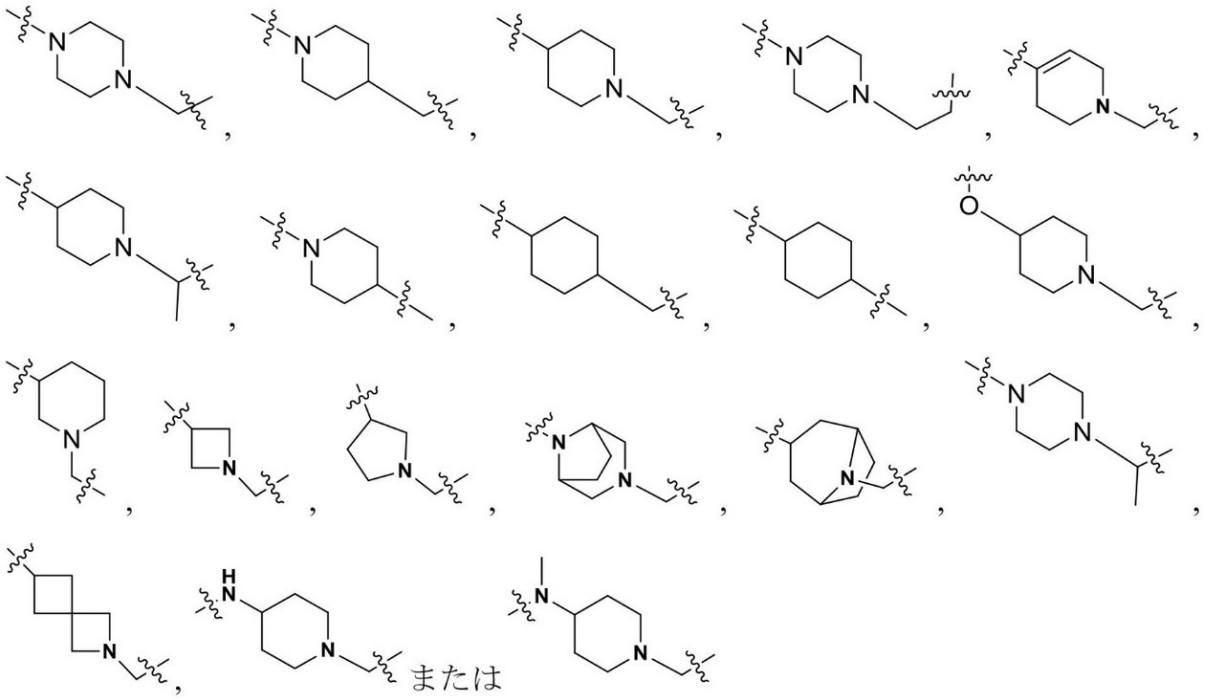
一実施形態では、Ｌは、－ＮＲｘ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）$_{0-3}$、－ＮＨ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）$_{0-3}$、または－Ｎ（ＣＨ$_3$）－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）$_{0-3}$であり、ヘテロシクロアルキレニルは、ピペリジニレニル（ｐｉｐｅｒｉｄｉｎｙｌｅｎｙｌ）、ピペラジニレニル（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｙｌｅｎｙｌ）、アゼチジニレニル（ａｚｅｔｉｄｉｎｙｌｅｎｙｌ）、ピロリジニレニル（ｐｙｒｏｌｉｄｉｎｙｌｅｎｙｌ）、テトラヒドロピリジニレニル（ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｐｙｒｉｄｉｎｙｌｅｎｙｌ）、ジアゾビシクロオクタニレニル（ｄｉａｚｏｂｉｃｙｃｌｏｏｃｔａｎｙｌｅｎｙｌ）、アザビシクロオクタニレニル（ａｚａｂｉｃｙｃｌｏｏｃｔａｎｙｌｅｎｙｌ）、アザスピロヘプタニレニル（ａｚａｓｐｉｒｏｈｅｐｔａｎｙｌｅｎｙｌ）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリダジニレニル（ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｐｙｒｉｄａｚｉｎｙｌｅｎｙｌ）、モルホリニレニル（ｍｏｒｐｈｏｌｉｎｙｌｅｎｙｌ）、チオモルホリニレニル（ｔｈｉｏｍｏｒｐｈｏｌｉｎｙｌｅｎｙｌ）、１，４－ジオキサニレニル（ｄｉｏｘａｎｙｌｅｎｙｌ）、ジオキシドチオモルホリニレニル（ｄｉｏｘｉｄｏｔｈｉｏｍｏｒｐｈｏｌｉｎｙｌｅｎｙｌ）、オキサピペラジニレニル（ｏｘａｐｉｐｅｒａｚｉｎｙｌｅｎｙｌ）、オキサピペリジニレニル（ｏｘａｐｉｐｅｒｉｄｉｎｙｌｅｎｙｌ）、テトラヒドロピラニレニル（ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｐｙｒａｎｙｌｅｎｙｌ）、ジヒドロピラニレニル（ｄｉｈｙｄｒｏｐｙｒａｎｙｌｅｎｙｌ）、およびジクロロピリミジニレニル（ｄｉｈｙｄｒｏｐｙｒｉｍｉｄｉｎｙｌｅｎｙｌ）から選択され、各基は、Ｒｄの１または２つの出現で置換される。

【００６２】

一実施形態では、Ｌは、（３～１０員シクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）$_{0-3}$であり、シクロアルキレニルは、シクロプロピレニル、シクロブチレニル、シクロペンチレニル、シクロヘキシレニル、およびシクロヘプチレニルから選択される。一実施形態では、Ｌは、

【００６３】

【化８】



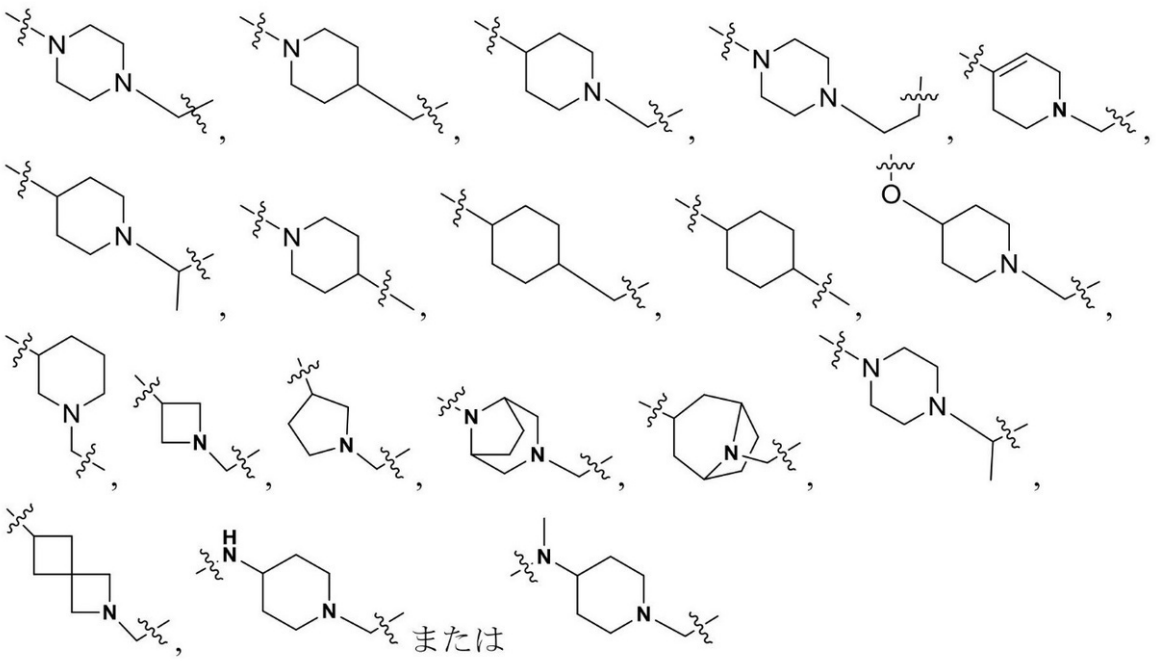
であり、各環は、Ｒｄの１または２つの出現で置換され、各環は、Ｒｄの１または２つの出現で置換され、Ｌの左側はＡと結合し、Ｌの右側はＭと結合する。

【００６４】

一実施形態では、Ｌは、－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、ＮＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、

【００６５】

【化９】



であり、各環は、Ｒｄの１または２つの出現で置換される。

【００６６】

式（Ｉ）の化合物の一実施形態では、

Ａは、５～６員ヘテロアリーレニルまたは６員アリーレニルを表し、アリーレニルおよびヘテロアリーレニルは、Ｒａの１、２、または３つの出現で置換され、

Ｒａは、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、またはシアノであり、

$Ｒ_1$は、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、－ＣＯＯＲｂ、－ＣＯＮ（Ｒｂ）$_2$、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アミノ、－ＯＮａ、－ＣＯＯＲｃ、および－ＯＣＯＲｃから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換され、

ＲｂとＲｃは、それぞれ出現時に独立して、水素、アルキル、またはアミノアルキルから選択され、

$Ｒ_2$は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、またはシアノであり、

Ｌは、結合、－Ｏ－（$ＣＨ_2$）ｐ－、－Ｏ－（$ＣＨ_2$）ｐ－Ｏ－、－Ｃ≡Ｃ－アルキレニル、６員ヘテロシクロアルキレニル、または６員ヘテロシクロアルキレニル－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－であり、ヘテロシクロアルキレニルは、Ｒｄの１、２、または３つの出現により任意選択で置換され、

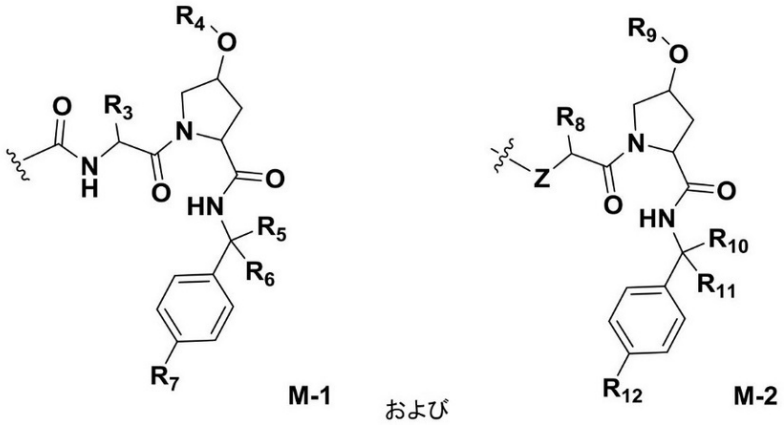
Ｒｄは、それぞれ出現時に独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、およびシアノから選択され、

ＲｘとＲｙは、それぞれ出現時に独立して、水素およびアルキルから選択され、

Ｍは、

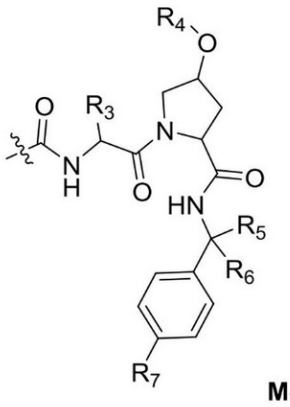
【００６７】

【化１０】



から選択され、
式中、
Ｚは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアミノアルキニルから選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換された５～６員ヘテロアリーレニルであり、アミノアルキルおよびアミノアルキニルは、アルキルおよび－ＣＯＣＨ$_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換され、
Ｒ$_3$とＲ$_8$は、独立してアルキル、アシル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルを表し、
Ｒ$_4$とＲ$_9$は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、－ＣＯ－アミノアルキル、またはアシルを表し、アルキルは、－ＯＣＯＲ’または－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）$_2$により任意選択で置換され、
Ｒ’とＲ’’は、独立して水素およびアルキルから選択され、
Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、Ｒ$_{10}$、およびＲ$_{11}$は、独立して水素、アルキル、ハロゲン、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、－ＣＯＮＲｕＲｖ、アシル、－Ｎａ、－アルキル－ヘテロシクロアルキル、および－ヘテロアルキル－ヘテロシクロアルキルから選択され、アミノアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、アルキルおよび－ＣＯＣＨ$_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換され、あるいは
Ｒ$_5$とＲ$_6$は、それらが結合するＣ原子と一体的に組み合わさることで、アルキルまたは－ＣＯＣＨ$_3$により任意選択で置換される４～６員ヘテロシクロアルキルを形成し、またはＲ$_{10}$とＲ$_{11}$は、それらが結合するＣ原子と一体的に組み合わさることで、アルキルまたは－ＣＯＣＨ$_3$により任意選択で置換される４～６員ヘテロシクロアルキルを形成し、
ＲｕとＲｖは、独立して水素、アルキル、４～６員シクロアルキル、または６員アリールを表し、
Ｒ$_7$とＲ$_{12}$は、独立してアルキル、ヒドロキシ、アミノ、またはハロアルキルで置換されるチアゾリルであり、
ｐは、１および２から選択される整数であり、
ｎは、１、２、および３から選択される整数である。
【００６８】
一実施形態では、Ｍは、Ｍ－１：
【００６９】

【化１１】



M-1

であり、

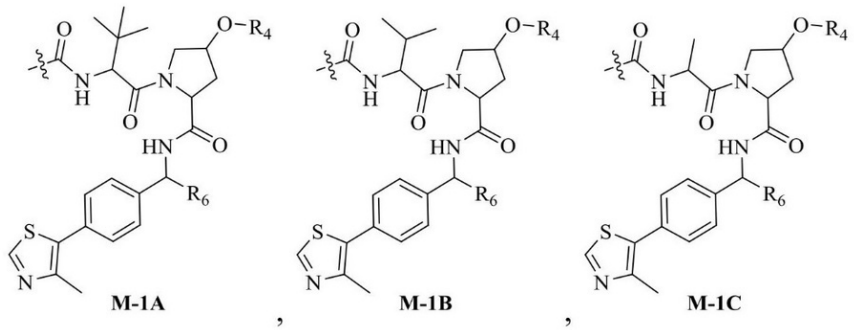
式中、Ｚは、オキサゾリレニルまたはイソキサゾリレニルであり、Ｒ$_3$は、アルキル、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルを表し、Ｒ$_4$は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアシルを表し、Ｒ$_5$とＲ$_6$は、独立して水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または（アルキル）アミノアルキル－を表し、Ｒ$_7$は、アルキルで置換されたチアゾリルを表す。

【００７０】

一実施形態では、Ｍは、Ｍ－１Ａ、Ｍ－１Ｂ、およびＭ－１Ｃ：

【００７１】

【化１２】



M-1A , M-1B , M-1C

から選択され、

式中、

Ｒ$_4$は、水素、アルキル、アシル、または－Ｎａであり、アルキルは、－ＯＣＯＲ’または－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’’）$_2$により任意選択で置換され、

Ｒ’とＲ’’は、独立して水素およびアルキルから選択され、

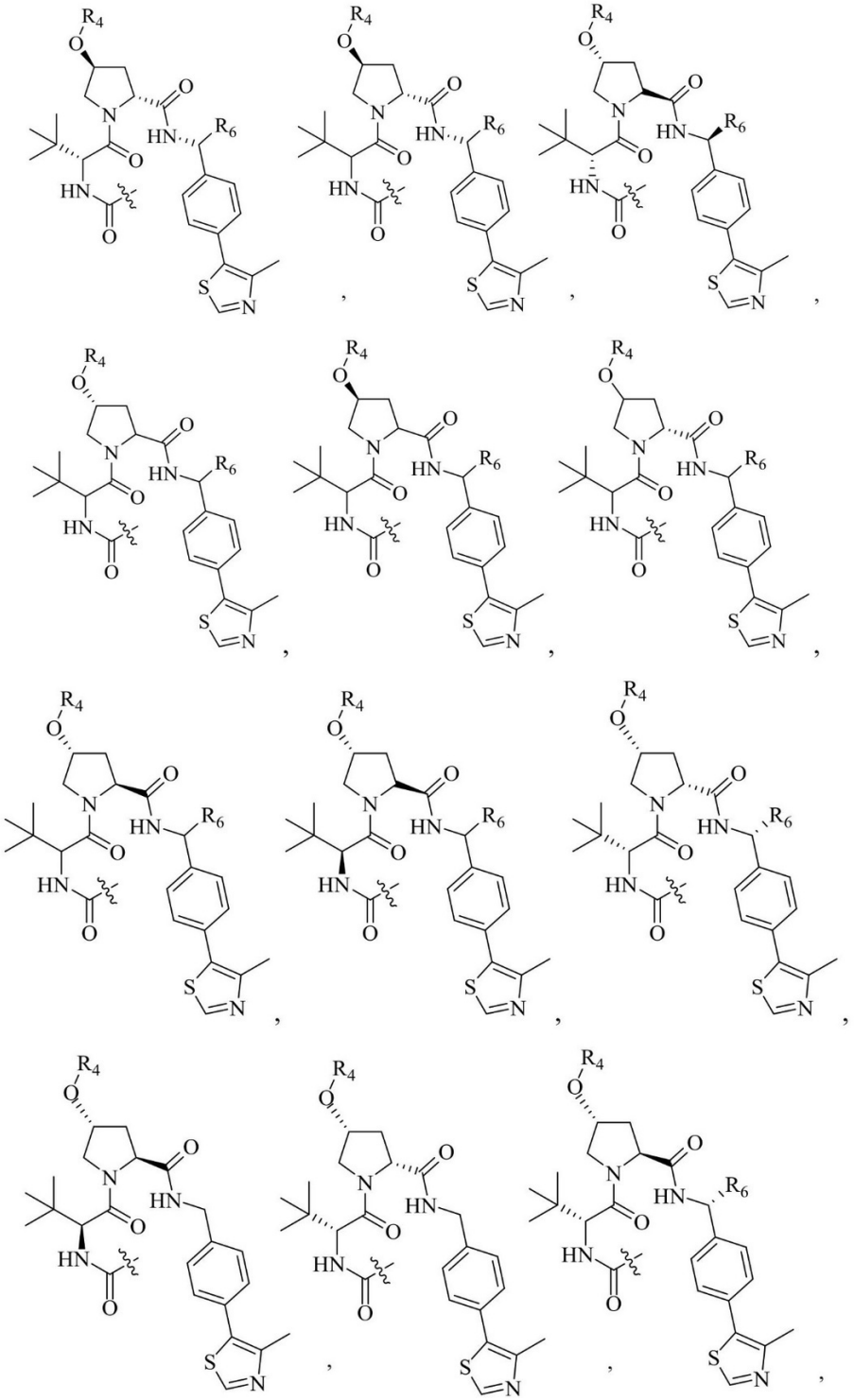
Ｒ$_6$は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、またはハロアルキルであり、アミノアルキルは、アルキルおよび－ＣＯＣＨ$_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換される。

【００７２】

一実施形態では、Ｍ－１Ａは、

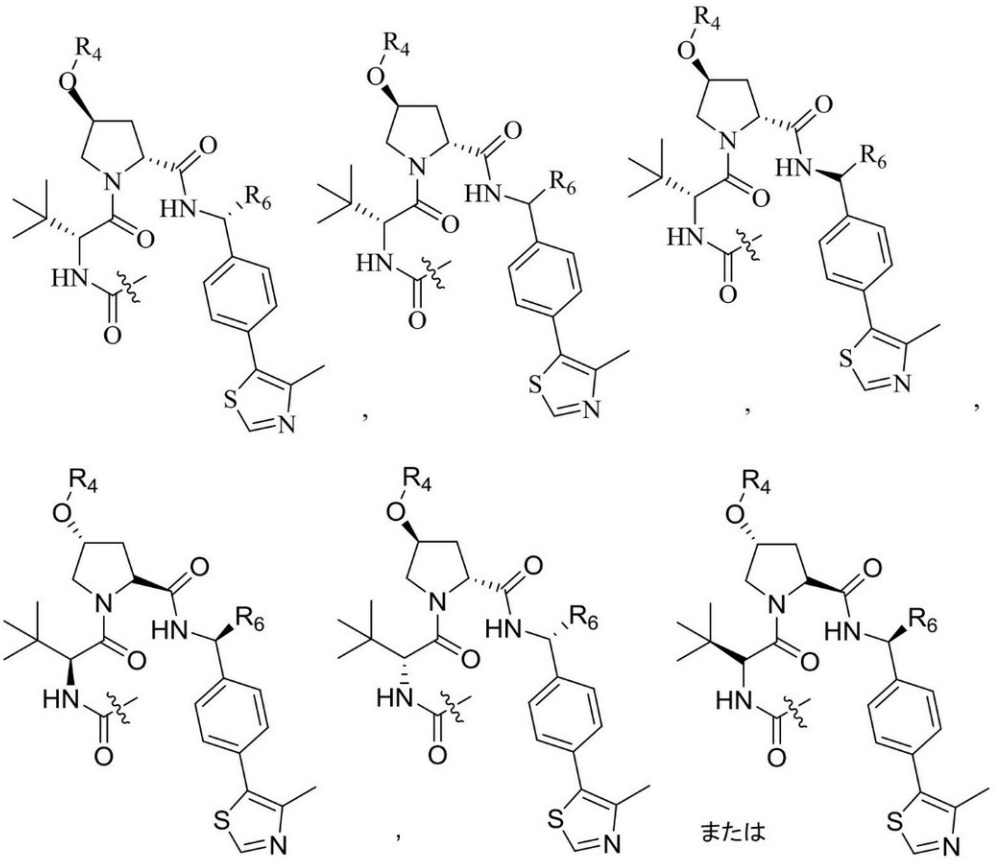
【００７３】

【化１３】



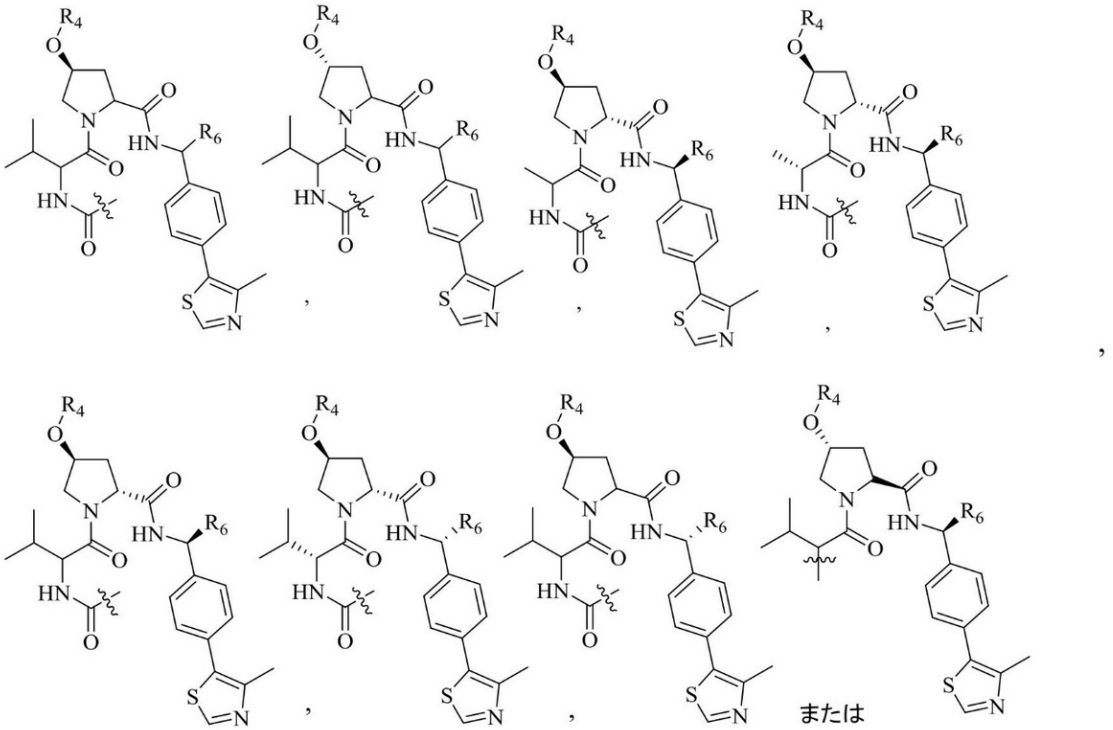
【００７４】

【化１４】

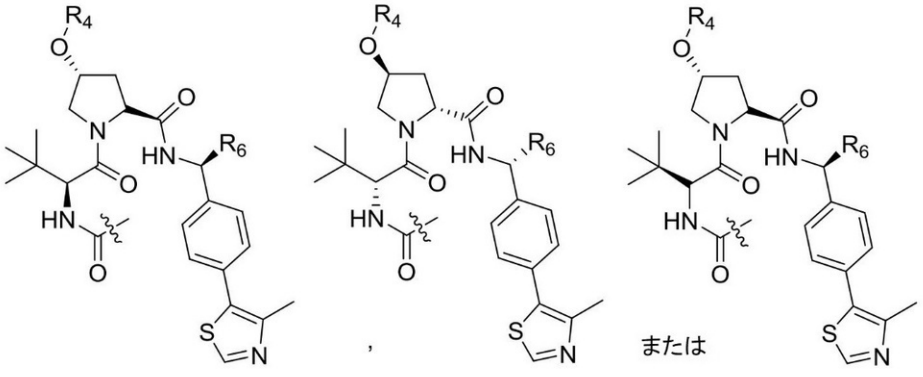


であり、
式中、
R_4は、水素、アルキル、アシル、および－Naから選択され、アルキルは、－ＯＣＯＲ’および－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）$_2$により任意選択で置換され、
Ｒ’とＲ’’は、独立して水素およびアルキルから選択され、
R_6は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルから選択され、アミノアルキルは、アルキルおよび－ＣＯＣＨ$_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換される。
【００７５】
一実施形態では、Ｍ－１ＢとＭ－１Ｃは、
【００７６】

【化１５】

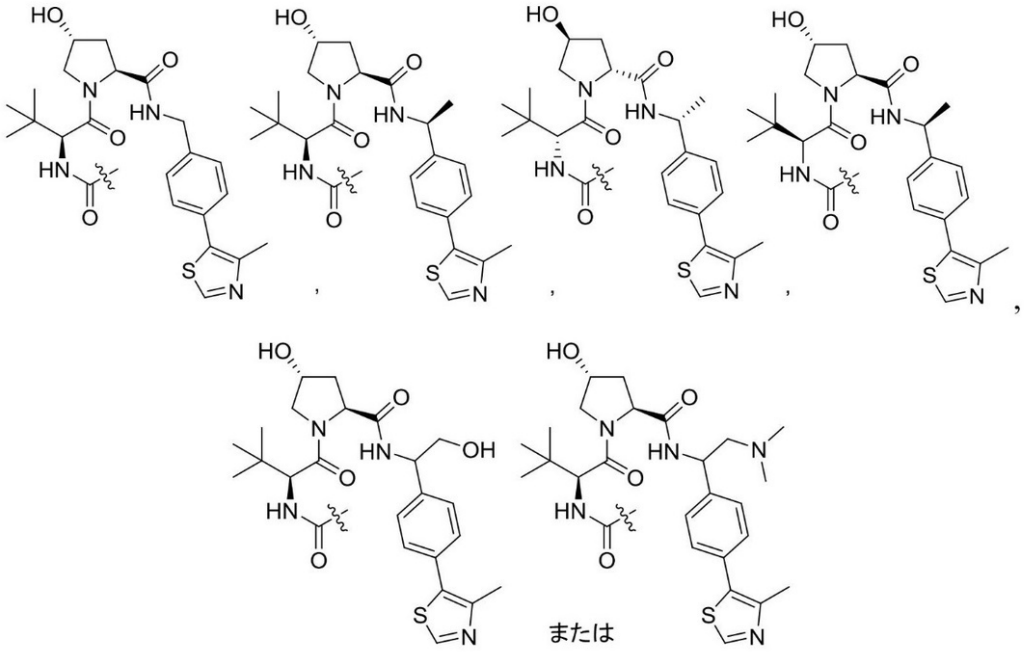


であり、
式中、
Ｒ４は、水素、アルキル、アシル、および－Ｎａから選択され、アルキルは、－ＯＣＯＲ’および－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）２により任意選択で置換され、
Ｒ’とＲ’’は、独立して水素およびアルキルから選択され、
Ｒ６は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびアミノアルキルから選択され、アミノアルキルは、アルキルおよび－ＣＯＣＨ３から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換される。
【００７７】
一実施形態では、Ｍ－１Ａは、式：
【００７８】
【化１６】

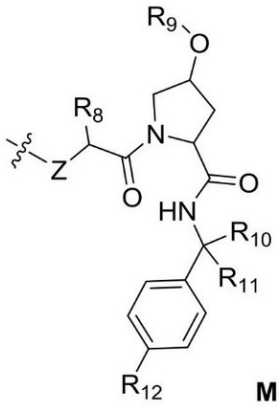


により表され、
式中、
Ｒ４は、水素およびアルキルから選択され、
Ｒ６は、水素、ヒドロキシアルキル、（アルキル）アミノアルキル－、またはアルキルから選択される。

【００７９】
一実施形態では、Ｍ－１Ａは、構造：
【００８０】
【化１７】

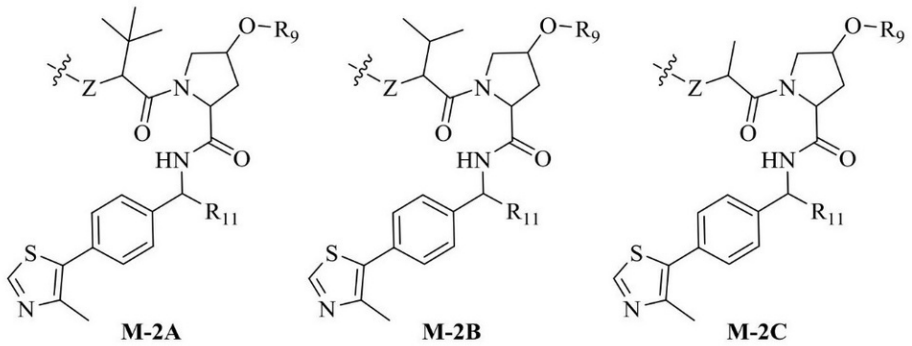


により表される。
【００８１】
一実施形態では、Ｍは、Ｍ－２：
【００８２】
【化１８】



であり、式中、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、Ｒ１１、およびＲ１２は、式（Ｉ）の化合物で定義されるとおりである。
【００８３】
一実施形態では、Ｍは、Ｍ－２であり、式中、
Ｚは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアミノアルキニルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換された５～６員ヘテロアリーレニルを表し、アミノアルキルおよびアミノアルキニルは、アルキルおよび－ＣＯＣＨ３から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換され、
Ｒ８は、アルキル、アシル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、

またはアミノアルキルを表し、
　R_9は、水素、アルキル、アシル、または－Ｎａを表し、
　R_{10}とR_{11}は、独立して水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、およびアミノアルキルから選択され、アミノアルキルは、アルキルまたは－$COCH_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換され、
　R_{12}は、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、またはハロアルキルで置換された５～６員ヘテロアリールである。
【００８４】
　一実施形態では、Ｍは、Ｍ－２であり、式中、Ｚは、オキサゾリレニルまたはイソキサゾリレニルであり、R_8は、アルキル、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルを表し、R_9は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアシルを表し、R_{10}とR_{11}は、独立して水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または（アルキル）アミノアルキル－を表し、R_{12}は、アルキルで置換されたチアゾリルを表す。
【００８５】
　一実施形態では、Ｍ－２は、Ｍ－２Ａ、Ｍ－２Ｂ、およびＭ－２Ｃ：
【００８６】
【化１９】



から選択され、
式中、
　Ｚは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアミノアルキニルから選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換されたオキサゾリレニルを表し、アミノアルキルおよびアミノアルキニルは、アルキルおよび－$COCH_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換され、
　R_9は、水素、アルキル、アシル、または－Ｎａであり、
　R_{11}は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、アミノアルキルは、アルキルおよび－$COCH_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換される。
【００８７】
　一実施形態では、Ｍは、Ｍ－１Ａ、Ｍ－１Ｂ、Ｍ－１Ｃ、Ｍ－２Ａ、Ｍ－２Ｂ、およびＭ－２Ｃから選択され、式中、
　Ｚは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびアミノアルキニルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換された５～６員ヘテロアリーレニルを表し、アミノアルキルおよびアミノアルキニルは、アルキルおよび－$COCH_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換され、
　R_4とR_9は、独立して水素、アルキル、アシル、または－Ｎａであり、アルキルは、－ＯＣＯＲ’または－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ’）$_2$により任意選択で置換され、
　Ｒ’とＲ’’は、独立して水素およびアルキルから選択され、

R_6とR_{11}は、独立して水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアミノアルキルであり、アミノアルキルは、アルキルおよび－$COCH_3$から選択される１または２つの置換基により任意選択で置換される。

【００８８】

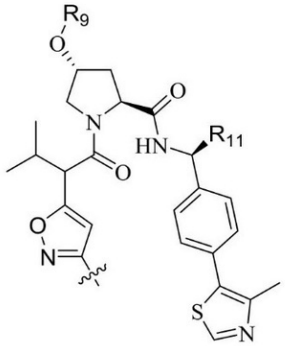
一実施形態では、Ｚは、イソキサゾリレニル、オキサゾリレニル、またはピラゾリレニルを表す。

【００８９】

一実施形態では、Ｍ－２は、構造：

【００９０】

【化２０】



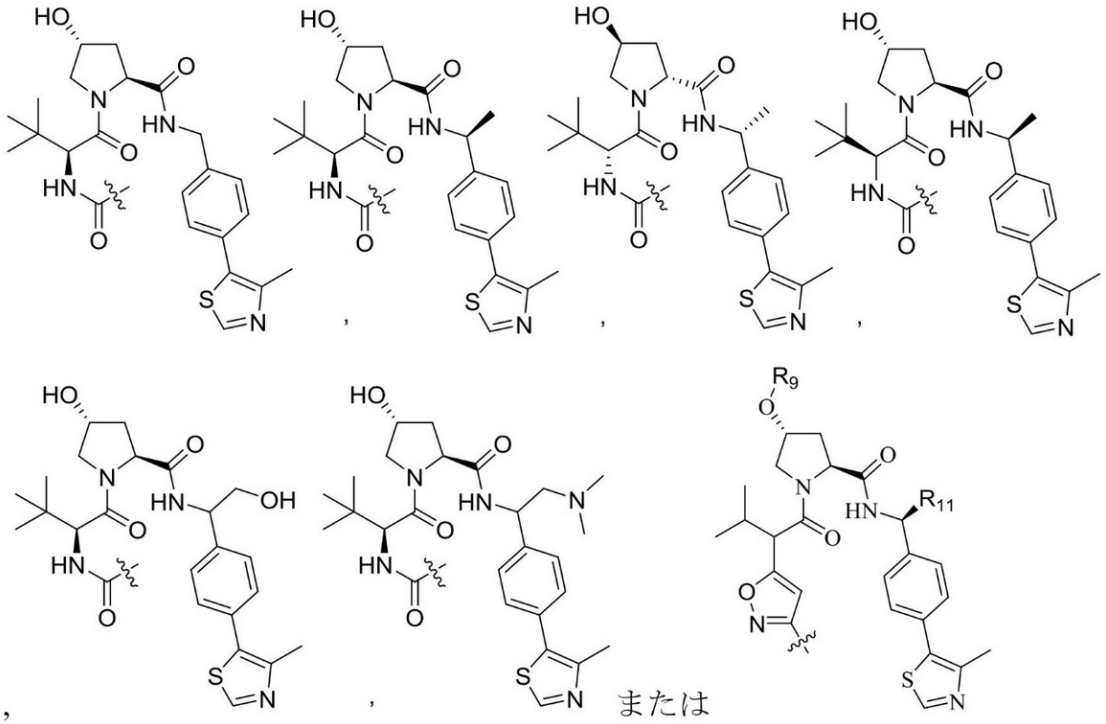
により表され、式中、R_9は水素を表し、R_{11}は、水素またはアルキルを表す。

【００９１】

一実施形態では、Ｍは、構造：

【００９２】

【化２１】

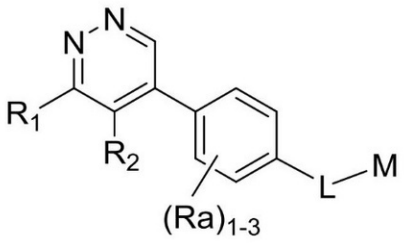


により表される。

【００９３】

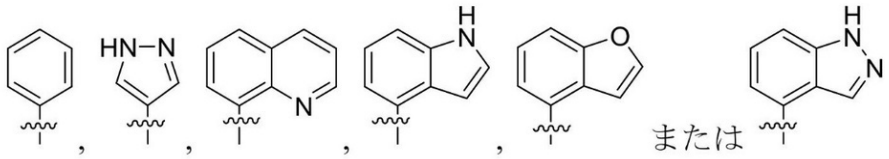
一実施形態では、Ｌが結合である場合、Ｍは、式（Ｉ）の化合物のＡに結合する。

【００９４】
一実施形態では、本発明は、式（ＩＡ）：
【００９５】
【化２２】



(IA)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを提供し、
式中、R_1、R_2、Ｒａ、Ｌ、およびＭは、式（Ｉ）の化合物で定義されるとおりである。
【００９６】
式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、R_1は、ハロゲン、ヒドロキシ、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、およびハロアルキルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換される。
【００９７】
式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、R_1は、６～１０員アリールまたは５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、およびハロアルキルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換される。
【００９８】
式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、R_1は、－Ｃｌ、－ＯＨ、
【００９９】
【化２３】



であり、各環は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、およびハロアルキルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換される。
【０１００】
式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、R_2は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、またはハロアルキルである。
【０１０１】
式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、R_2は、水素またはハロゲンを表す。
【０１０２】
式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、Ｒａは、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、またはシアノである。
【０１０３】

式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、Ｒａは、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アルコキシ、およびハロアルキルである。

【０１０４】

式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、Ｒａは、水素、ハロゲン、またはハロアルキルである。

【０１０５】

式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、Ｒａは、水素またはハロゲンである。

【０１０６】

式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、Ｌは結合である。

【０１０７】

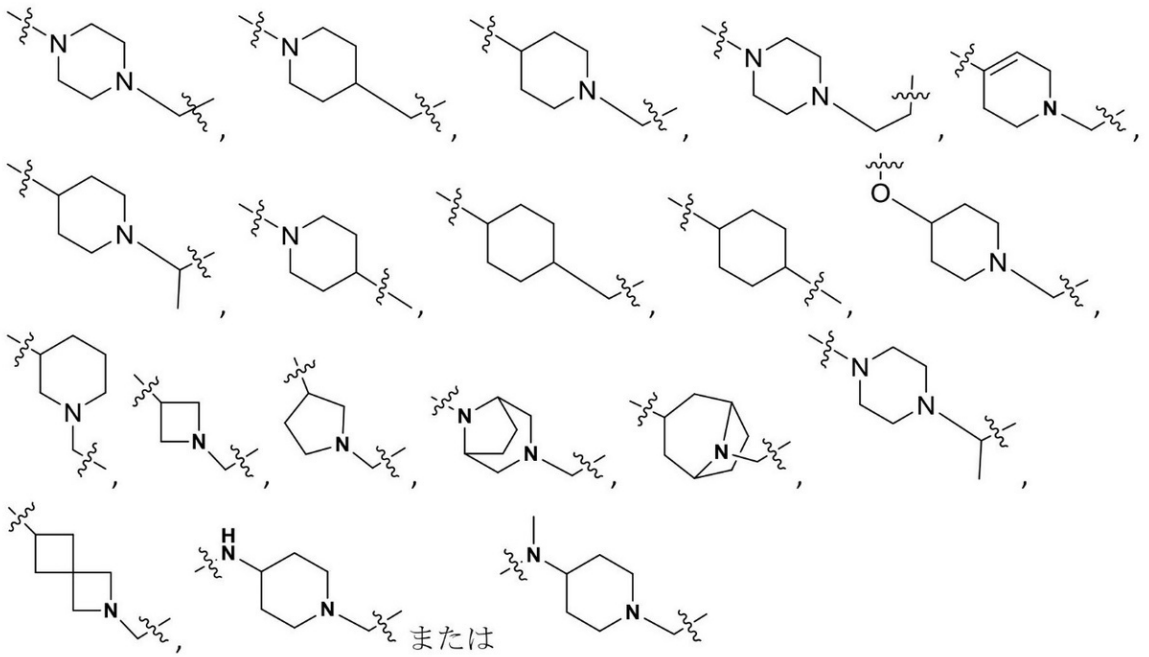
式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、Ｌは、結合、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－、－ＮＲｘ－（ＣＨ$_2$）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、－（３～１０員シクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ、または－Ｏ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－である。

【０１０８】

式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、Ｌは、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、

【０１０９】

【化２４】



であり、各基は、Ｒｄの１または２つの出現で置換される。

【０１１０】

式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、Ｍは、Ｍ－１およびＭ２から選択され、

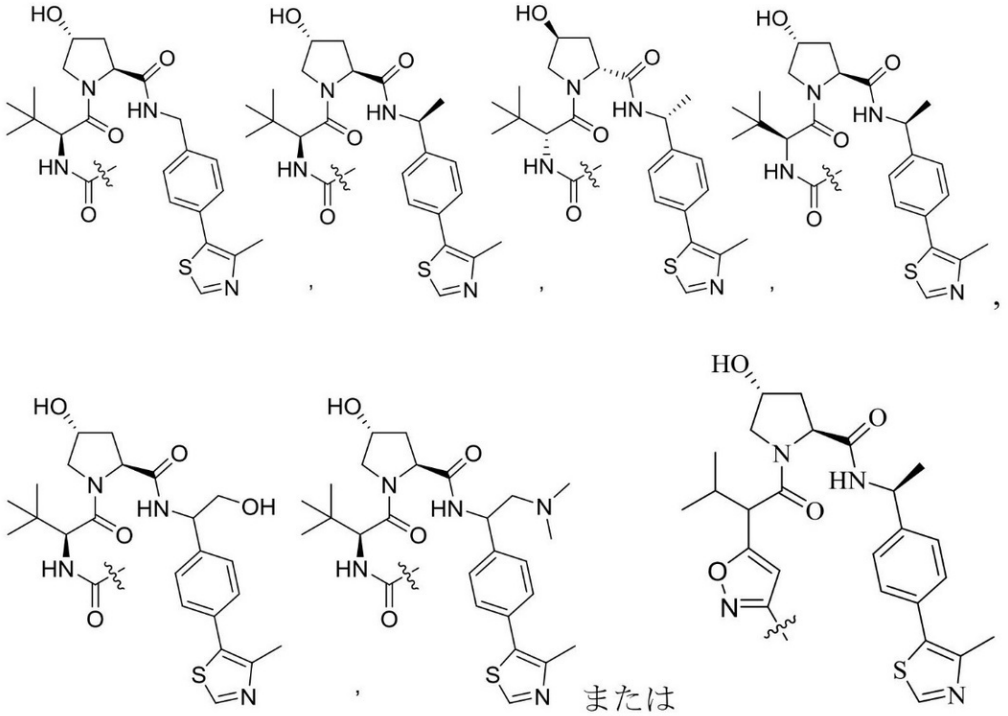
式中、

Ｚは、オキサゾリレニルまたはイソキサゾリレニルであり、

Ｒ$_3$とＲ$_8$は、独立してアルキル、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルを表し、

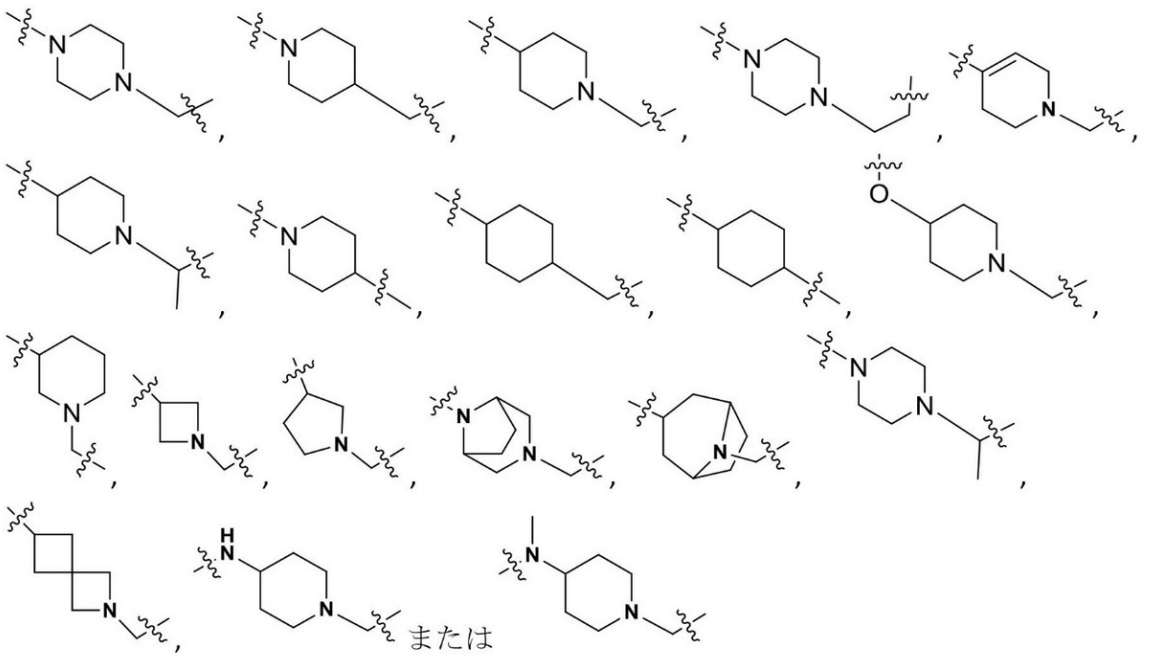
Ｒ$_4$とＲ$_9$は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキ

シアルキル、またはアシルを表し、
　R_5とR_6は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または（アルキル）アミノアルキル－を表し、
　R_{10}とR_{11}は、独立して水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または（アルキル）アミノアルキル－を表し、
　R_7とR_{12}は、アルキルで置換されたチアゾリルを表す。
【０１１１】
　式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、Ｍは、構造：
【０１１２】
【化２５】



により表される。
【０１１３】
　式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、
　R_1は、ハロゲン、ヒドロキシ、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、およびハロアルキルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換され、
　R_2は、水素またはハロゲンであり、
　Ｒａは、それぞれ出現時に独立して、水素、ハロゲン、またはハロアルキルを表し、
　Ｌは、結合、－Ｏ－$CH_2CH_2CH_2$－、－Ｏ－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－Ｏ－CH_2CH_2－Ｏ－、－Ｏ－$CH_2CH_2CH_2$－Ｏ－、－ＮＨ－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－Ｎ（CH_3）－CH_2CH_2－Ｏ－、－Ｎ（CH_3）－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－ＮＨ－CH_2CH_2－Ｏ－、
【０１１４】

【化２６】



であり、各基は、Ｒｄの１または２つの出現で置換され、

Ｚは、オキサゾリレニルまたはイソキサゾリレニルであり、

R_3とR_8は、独立してアルキル、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルを表し、

R_4とR_9は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはアシルを表し、

R_5とR_6は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または（アルキル）アミノアルキル－を表し、

R_{10}とR_{11}は、独立して水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または（アルキル）アミノアルキル－を表し、

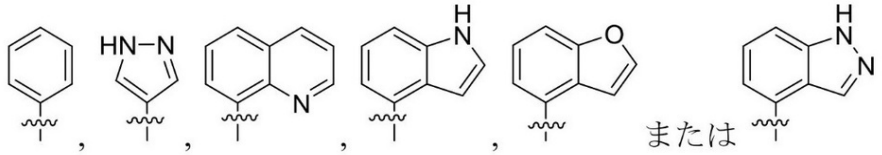
R_7とR_{12}は、アルキルで置換されたチアゾリルを表す。

【０１１５】

式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、R_1は、－Ｃｌ、－ＯＨ、

【０１１６】

【化２７】



を表し、各環は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、およびハロアルキルから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換され、

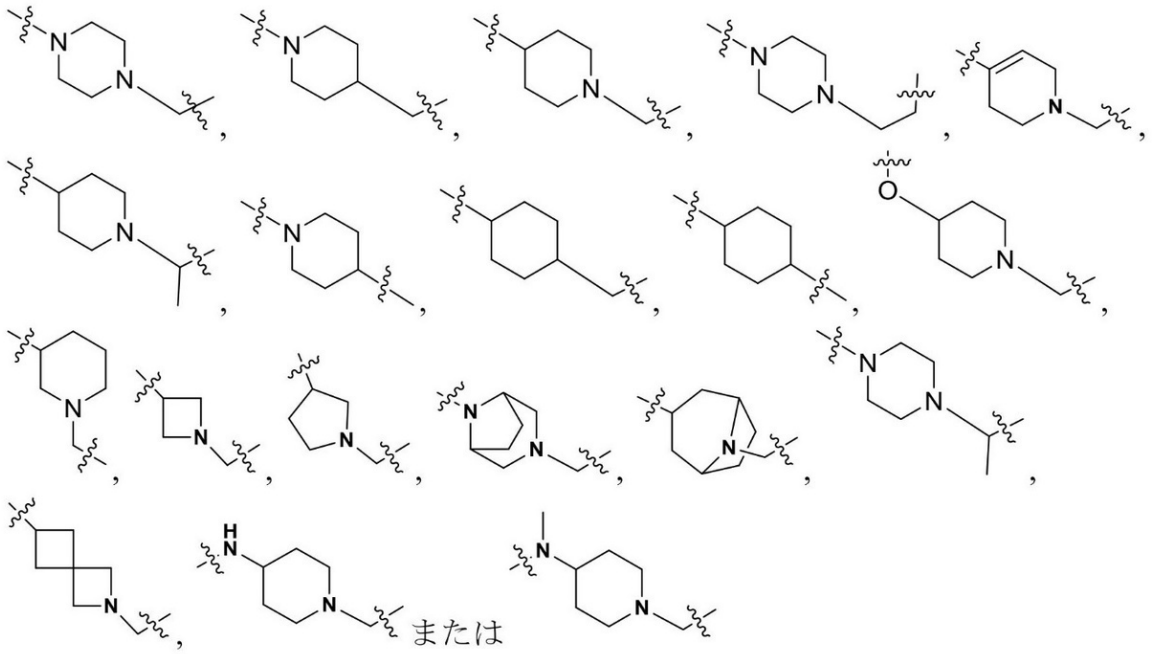
R_2は、水素またはハロゲンであり、

Ｒａは、水素またはハロゲンであり、

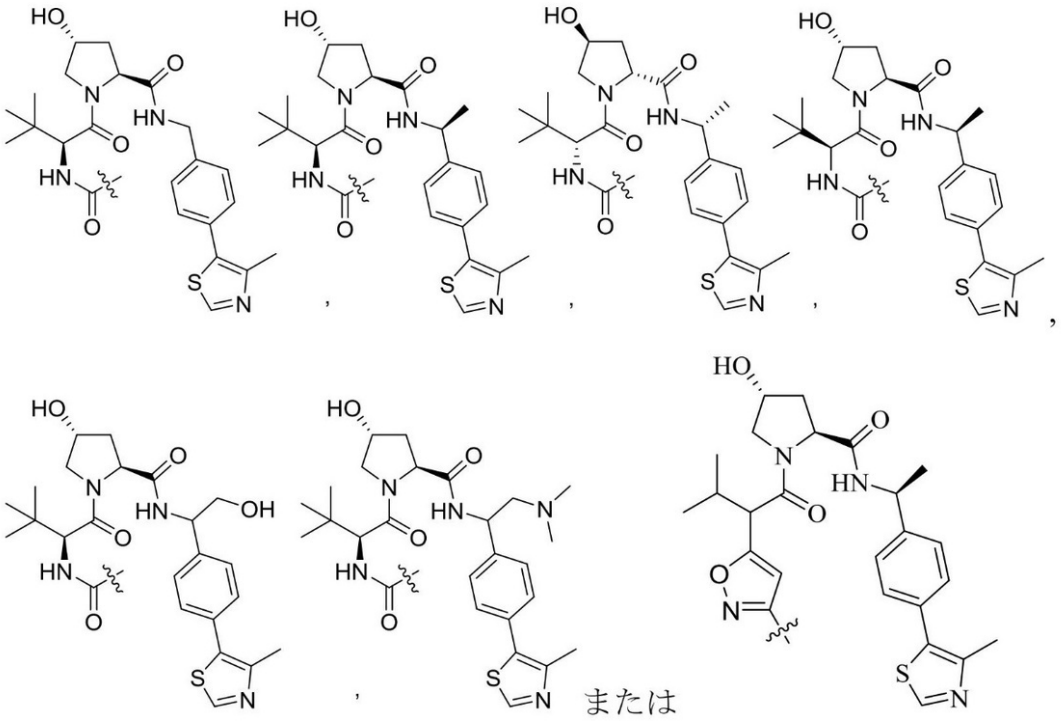
Ｌは、－Ｏ－$CH_2CH_2CH_2$－、－Ｏ－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－Ｏ－CH_2CH_2－Ｏ－、－Ｏ－$CH_2CH_2CH_2$－Ｏ－、－ＮＨ－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－Ｎ（CH_3）－CH_2CH_2－Ｏ－、－Ｎ（CH_3）－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－ＮＨ－CH_2CH_2－Ｏ－、

【０１１７】

【化２８】

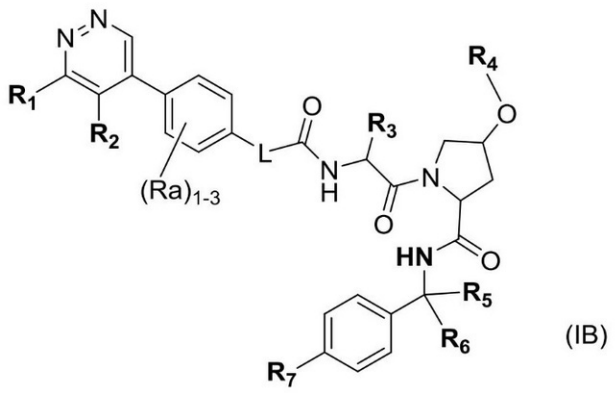


であり、各環は、Ｒｄの１または２つの出現で置換され、
Ｍは、
【０１１８】
【化２９】



を表す。
【０１１９】
一実施形態では、本発明は、式（ＩＢ）：
【０１２０】

【化３０】



(IB)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを提供し、

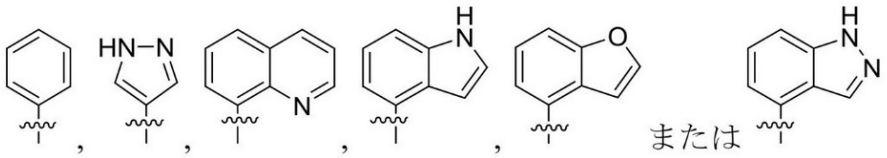
式中、R_1、R_2、Ｒａ、R_3、R_4、R_5、R_6、およびR_7は、式（Ｉ）の化合物で定義されるとおりである。

【０１２１】

式（ＩＢ）の化合物の一実施形態では、R_1は、－Ｃｌ、－ＯＨ、

【０１２２】

【化３１】



を表し、各環は、アルキル、ヒドロキシ、およびハロゲンから独立に選択される１または２つの基により任意選択で置換される。

【０１２３】

式（ＩＢ）の化合物の一実施形態では、Ｌは、結合、－Ｏ－（CH_2）ｐ－、－Ｏ－（CH_2）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（CH_2）ｐ－、－ＮＲｘ－（CH_2）ｐ－Ｏ－、－ＮＲｘ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、（３～１０員シクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－、（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ、または－Ｏ－（３～１０員ヘテロシクロアルキレニル）－（ＣＲｘＲｙ）ｎ－である。

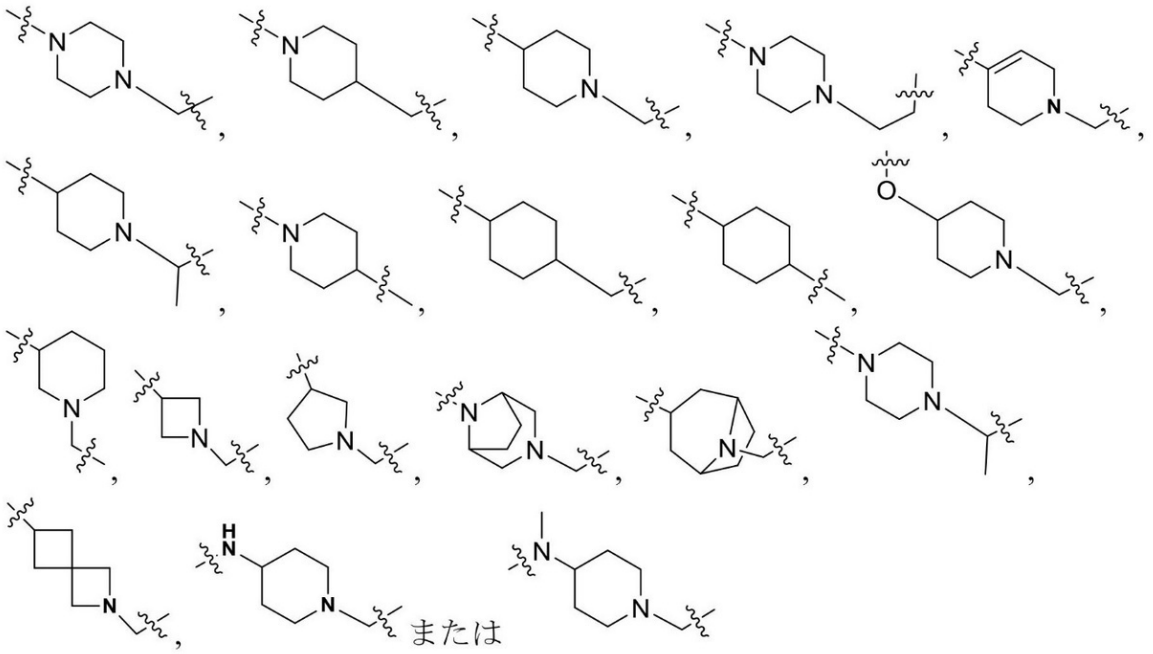
【０１２４】

式（ＩＡ）の化合物の一実施形態では、

Ｌは、－Ｏ－$CH_2CH_2CH_2$－、－Ｏ－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－Ｏ－CH_2CH_2－Ｏ－、－Ｏ－$CH_2CH_2CH_2$－Ｏ－、－ＮＨ－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－Ｎ（CH_3）－CH_2CH_2－Ｏ－、－Ｎ（CH_3）－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－ＮＨ－CH_2CH_2－Ｏ－、

【０１２５】

【化３２】



であり、各環は、Ｒｄの１または２つの出現で置換される。

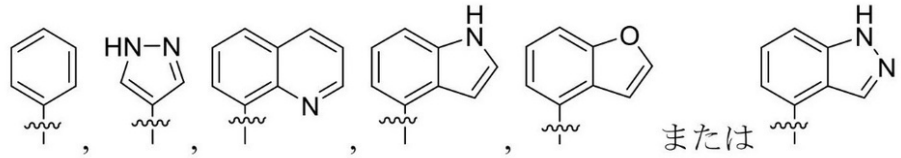
【０１２６】

式（ＩＢ）の化合物の一実施形態では、

R_1は、－Ｃｌ、－ＯＨ、

【０１２７】

【化３３】



を表し、各環は、アルキル、ヒドロキシ、およびハロゲンから独立に選択される１、２、または３つの基により任意選択で置換され、

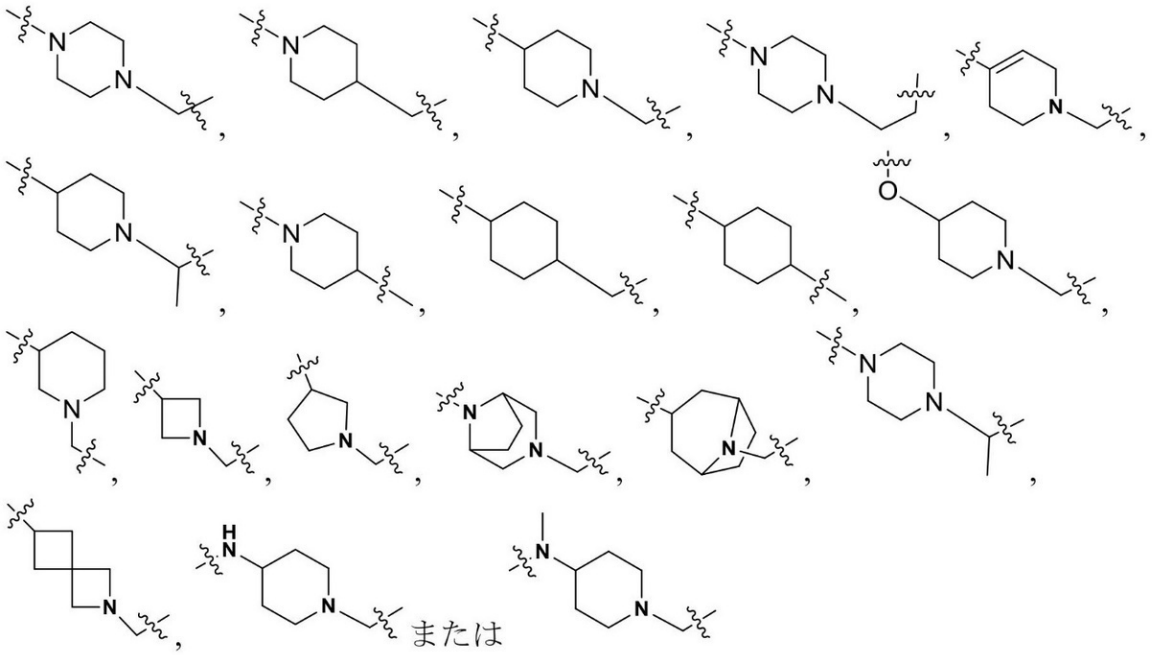
R_2は、水素またはハロゲンであり、

Ｒａは、水素またはハロゲンであり、

Ｌは、結合、－Ｏ－$CH_2CH_2CH_2$－、－Ｏ－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－Ｏ－CH_2CH_2－Ｏ－、－Ｏ－$CH_2CH_2CH_2$－Ｏ－、－ＮＨ－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－Ｎ（CH_3）－CH_2CH_2－Ｏ－、－Ｎ（CH_3）－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－ＮＨ－CH_2CH_2－Ｏ－、

【０１２８】

【化３４】



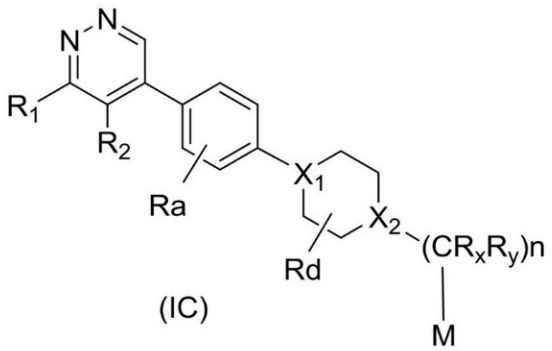
であり、各基は、Ｒｄの１または２つの出現で置換され、
Ｒ$_3$はアルキルを表し、
Ｒ$_4$は、水素またはアルキルを表し、
Ｒ$_5$は水素を表し、
Ｒ$_6$は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または（アルキル）アミノアルキル－を表し、
Ｒ$_7$は、アルキルで置換されたチアゾリルを表す。

【０１２９】

一実施形態では、本発明は、式（ＩＣ）：

【０１３０】

【化３５】



の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを提供し、

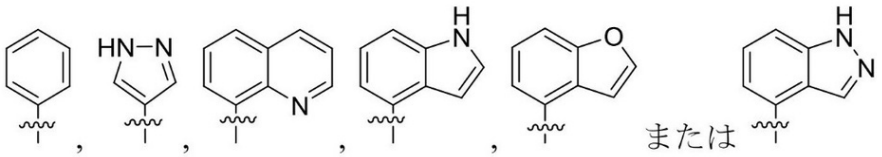
式中、Ｘ$_1$とＸ$_2$は、独立してＮまたはＣであり、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒａ、Ｒｄ、Ｒｘ、Ｒｙ、Ｘ$_1$、Ｘ$_2$、ｎ、およびＭは、式（Ｉ）の化合物に定義されるとおりである。

【０１３１】

式（ＩＣ）の化合物の一実施形態では、Ｒ$_1$は、－Ｃｌ、－ＯＨ、

【０１３２】

【化３６】



であり、各環は、アルキル、ヒドロキシ、およびハロゲンから独立に選択される１または２つの基により任意選択で置換される。

【０１３３】

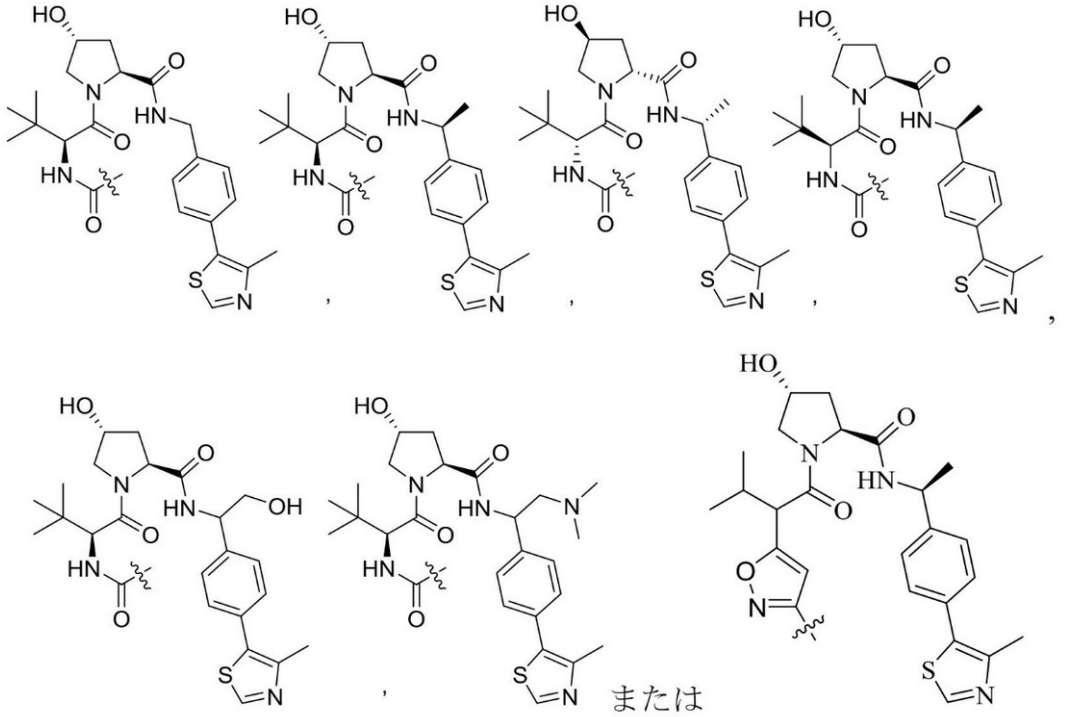
式（ＩＣ）の化合物の一実施形態では、Ｒｘは水素であり、Ｒｙは、水素またはアルキルである。

【０１３４】

式（ＩＣ）の化合物の一実施形態では、Ｍは、

【０１３５】

【化３７】



を表す。

【０１３６】

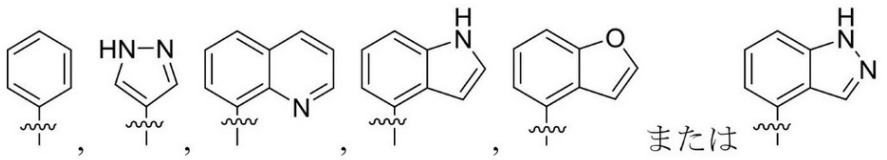
式（ＩＣ）の化合物の一実施形態では、

X_1とX_2は、独立してＮまたはＣを表し、

R_1は、－Ｃｌ、－ＯＨ、

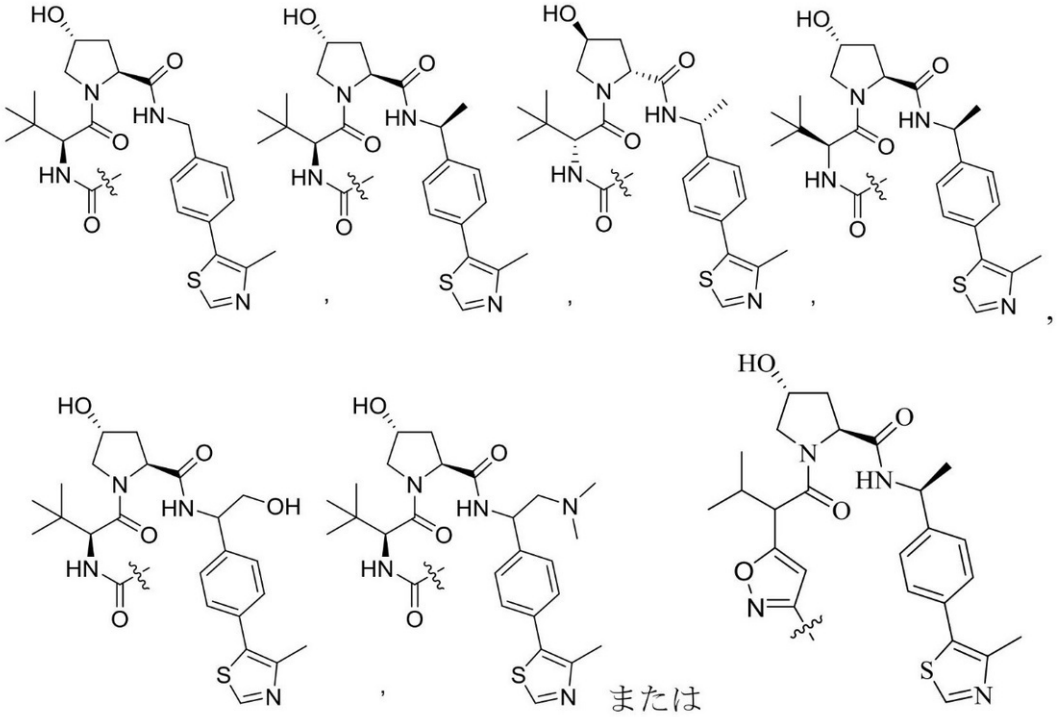
【０１３７】

【化３８】

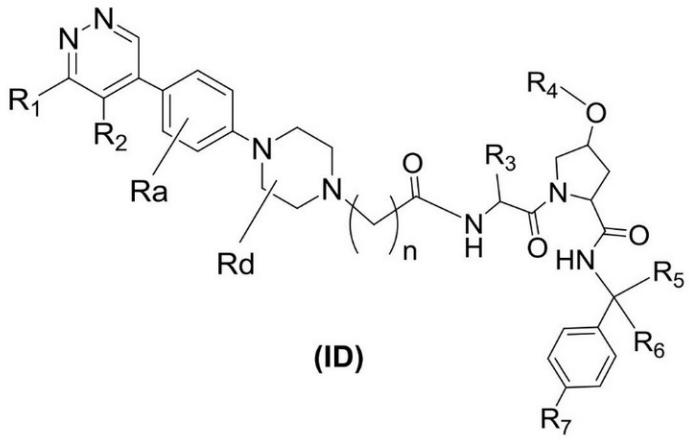


であり、各環は、アルキル、ヒドロキシ、およびハロゲンから独立に選択される１または

２つの基により任意選択で置換され、
　R_2は、水素またはハロゲンであり、
　Ｒａは、水素またはハロゲンを表し、
　Ｒｄは、水素またはヒドロキシであり、
　Ｒｘは水素であり、
　Ｒｙは、水素またはアルキルであり、
　Ｍは、
【０１３８】
【化３９】

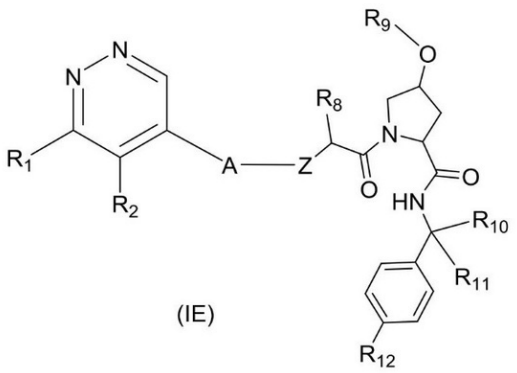


を表し、
　ｎは０、１、２、または３である。
【０１３９】
　一実施形態では、本発明は、式（ＩＤ）：
【０１４０】
【化４０】



の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロド

ラッグを提供し、
式中、R_1、R_2、Ｒａ、Ｒｄ、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、およびｎは、式（Ｉ）の化合物で定義されるとおりである。
【０１４１】
式（ＩＤ）の化合物の一実施形態では、
R_1は、ハロゲン、ヒドロキシ、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択で置換されたヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、およびハロアルキルであり、
R_2は、水素またはハロゲンであり、
Ｒａは、水素またはハロゲンを表し、
Ｒｄは、水素またはヒドロキシであり、
R_3は、アルキル、アシル、またはハロアルキルを表し、
R_4は、水素またはアルキルを表し、
R_5は水素を表し、
R_6は、水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、または（アルキル）アミノアルキル－を表し、
R_7は、アルキルで置換されたチアゾリルであり、
ｎは、０、１、２、または３である。
【０１４２】
式（ＩＤ）の化合物の一実施形態では、
R_1は、ハロゲン、ヒドロキシ、６～１０員アリール、または５～１０員ヘテロアリールであり、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択で置換されたヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、およびハロアルキルであり、
R_2は、水素またはハロゲンであり、
Ｒａは、水素またはハロゲンを表し、
Ｒｄは、水素またはヒドロキシであり、
R_3は、アルキル、アシル、またはハロアルキルを表し、
R_4は、水素またはアルキルを表し、
R_5は水素を表し、
R_6は、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシアルキル、または（アルキル）アミノアルキル－を表し、
R_7は、アルキルで置換されたチアゾリルであり、
ｎは、０、１、２、または３である。
【０１４３】
一実施形態では、本発明は、式（ＩＥ）：
【０１４４】
【化４１】



(IE)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを提供し、

式中、R_1、R_2、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、A、およびZは、式（I）の化合物で定義されるとおりである。

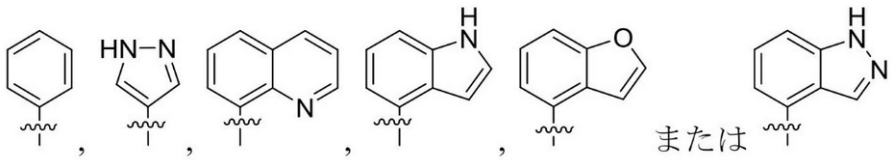
【０１４５】

式（ＩＥ）の化合物の一実施形態では、

R_1は、－Ｃｌ、－ＯＨ、

【０１４６】

【化４２】



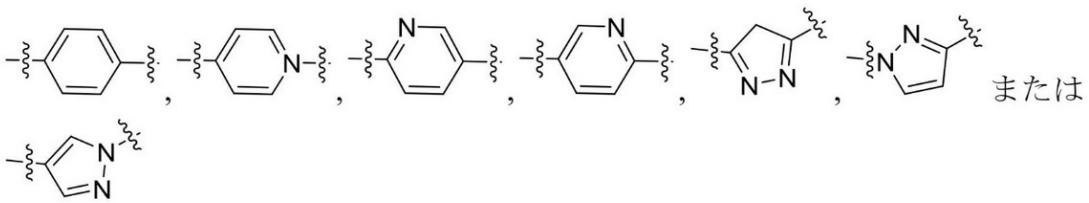
を表し、各環は、アルキル、ヒドロキシ、およびハロゲンから独立に選択される１または２つの基により任意選択で置換され、

R_2は、水素またはハロゲンであり、

Aは、

【０１４７】

【化４３】



を表し、各環は、水素またはハロゲンの１または２つの出現で置換され、

Zは、オキサゾリレニルまたはイソキサゾリレニルを表し、

R_8はアルキルを表し、

R_9は水素を表し、

R_{10}は水素を表し、

R_{11}はアルキルを表し、

R_{12}は、アルキルで置換されたチアゾリルを表す。

【０１４８】

一実施形態では、本発明は、以下：

【０１４９】

【表１－１】

化合物	IUPAC
1	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(3-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
2	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
3	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-クロロピラジン-4-イル)フェニル)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、
4	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
5	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(5-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
6	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(1-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
7	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-フルオロフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、

【０１５０】

【表１－２】

8	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(3-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
9	(2S,4R)-1-((S)-3,3-ジメチル-2-(2-(4-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
10	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
11	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
12	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-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、
13	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
14	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

【０１５１】

【表１－３】

15	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
16	N-((S)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-1-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド、
17	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)シクロヘキシル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
18	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
19	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェノキシ)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
20	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
21	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

【０１５２】

【表１－４】

22	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
23	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(3-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
24	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(8-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
25	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
26	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-フルオロ-4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
27	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(5-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)ピリジン-2-イル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
28	2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

【０１５３】

【表１－５】

29 (異性体-1)	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
30 (異性体-2)	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
31	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(6-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
32	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-ヒドロキシ-4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
33	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
34	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェノキシ)ペンタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
35	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェノキシ)ブタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

【０１５４】

【表１－６】

36	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(5-((4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)アミノ)ペンタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
37	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
38	(2S,4R)-1-((S)-3,3-ジメチル-2-(2-(4-(4-(6-(キノリン-8-イル)ピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
39	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(1H-インドール-7-イル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
40	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(ベンゾフラン-7-イル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
41	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(1H-インダゾール-7-イル)ピラジン-4-イル)フェニル)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、
42	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(3-(2-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

【０１５５】

【表１－７】

43	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(3-(3-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェノキシ)プロポキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
44	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(3-(2-((4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)(メチル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
45	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-((4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)アミノ)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
46	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-((4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)(メチル)アミノ)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
47	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-ヒドロキシピラジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
48	(2S,4R)-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)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)ピロリジン-2-カルボキサミド、
49	(2S,4R)-N-(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-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)ピロリジン-2-カルボキサミド、および

【０１５６】

【表１－８】

50	(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(3-(2-((4-(6-(2-ヒドロキシフェニル)ピラジン-4-イル)フェニル)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)-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド、

から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを提供する。

【０１５７】

処置方法

一実施形態では、本発明は、薬剤として使用するための式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを提供する。

【０１５８】

一実施形態では、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患または障害を処置するための薬剤の製造における、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグの使用を提供する。

【０１５９】

一実施形態では、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患または障害の処置に使用するための、式（Ｉ）の化合物、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを提供する。

【０１６０】

一実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患または障害は、癌である。

【０１６１】

一実施形態では、本発明は、標的タンパク質を分解する方法であって、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを治療有効量で対象に投与する工程を含み、化合物が標的タンパク質の分解に有効である、方法を提供する。

【０１６２】

一実施形態では、本発明は、対象のＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患または障害を処置、またはその進行を遅らせる方法であって、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを治療有効量で、処置を必要とする対象に投与する工程を含む方法を提供する。

【０１６３】

一実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患または障害は、癌を含む。

【０１６４】

一実施形態では、本発明は、癌に罹患した対象の腫瘍成長を阻害する方法であって、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを、阻害を必要とする対象に投与する工程を含む方法を提供する。

【０１６５】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグと、少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤（薬学的に許容可能な担体または希釈剤など）とを含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可

能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを少なくとも１つ、治療有効量で含むのが好ましい。本発明に記載の化合物は、薬学的に許容可能な賦形剤（担体や希釈剤など）に関連付けられるか、担体により希釈されるか、またはカプセル、サシェ、紙、もしくはその他の容器の形とすることができる担体に封入される場合がある。

【０１６６】

一実施形態では、本発明は、対象の標的タンパク質を分解するのに使用される、式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を提供し、標的タンパク質はＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４である。

【０１６７】

一実施形態では、対象は、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患または障害に罹患している。

【０１６８】

一実施形態では、対象は、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４である標的タンパク質により媒介される癌に罹患している。

【０１６９】

一実施形態では、本発明は、薬剤として使用するための、本明細書に記載される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを含む医薬組成物を提供する。

【０１７０】

一実施形態では、本発明は、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４により媒介される疾患または障害を処置するか、またはその進行を遅らせるのに使用するための、式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【０１７１】

一実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する疾患または障害は、血液癌、肺癌（ＮＳＣＬＣ、すなわち非小細胞肺癌）、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星細胞腫、骨髄単球性、前骨髄球性）、急性Ｔ細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原生癌、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄球性（顆粒白血球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、異常増殖性変化（ｄｙｓｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｖｅ　ｃｈａｎｇｅｓ）（形成異常症および異形成）、胎児性癌、子宮内膜癌、内皮肉腫（ｅｎｄｏｔｈｅｌｉｏｓａｒｃｏｍａ）、上衣腫、上皮性悪性腫瘍、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部癌、血管芽細胞腫、肝臓癌、肝細胞癌、ホルモン感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肝臓癌、リンパ管内皮肉腫（ｌｙｍｐｈａｇｉｏｅｎｄｏｔｈｅｌｉｏｓａｒｃｏｍａ）、リンパ管肉腫、リンパ性白血病、リンパ腫（ホジキン型、非ホジキン型、バーキット型）、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、および子宮の悪性病変ならびに過剰増殖性障害、Ｔ細胞またはＢ細胞起源のリンパ性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、ＮＵＴ中線細胞腫（ＮＭＣ）、乏突起神経膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腺癌、乳頭癌、松果体腫、一次性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍（ＭＲＴ）、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌、固形腫瘍（細胞腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、ならびにウィルムス腫瘍から選択される癌である。

【０１７２】

一実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する癌は、ＮＳＣＬＣ（すなわち、非小細胞肺癌）などの肺癌である。

【０１７３】

一実施形態では、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４に依存する癌は、黒色腫である。

【０１７４】

さらなる一実施形態では、癌は、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４依存性癌である。

【０１７５】

経口投与用の液体剤形として、薬学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、エリキシルが挙げられる。液体剤形は、活性化合物に加えて例えば水や他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（具体的に、綿実油、落花生油、トウモロコシ（ｃｏｍ）油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、ゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物など、当該技術分野で一般に使用される不活性希釈剤を含有してもよい。経口組成物はまた、不活性希釈剤に加えて湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味料、香味料、香料などのアジュバントを含むこともできる。

【０１７６】

注射可能な調製物、例えば注射可能な滅菌水性懸濁液または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤を使用して、既知の技術に従って製剤化される場合もある。注射可能な滅菌調製物は、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液として、非経口的に許容可能で無毒の希釈剤または溶媒に入った注射可能な滅菌溶液、懸濁液、またはエマルジョンであってもよい。利用され得る許容可能なビヒクルと溶媒は、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．、および等張食塩水である。加えて、慣例通りに滅菌固定油が溶媒または懸濁媒体として利用される。この目的では、合成モノグリセリドやジグリセリドを含む配合固定油を利用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射可能な調製物に使用される。

【０１７７】

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

【０１７８】

直腸投与または経膣投与用の組成物は坐薬であるのが好ましく、本出願の化合物を、周囲温度では固形であるが体温では液体であるため直腸または鞘状腔中で溶解して活性化合物を放出する、カカオバター、ポリエチレングリコール、坐薬ワックスなどの好適な非刺激性賦形剤または担体と混合させることにより調製可能である。

【０１７９】

同様のタイプの固形組成物は、ラクトースや乳糖などの賦形剤のほか、高分子量ポリエチレングリコールなどを用いて、充填された軟および硬ゼラチンカプセル中で充填剤として利用される場合もある。

【０１８０】

活性化合物は、上記のような１つまたは複数の賦形剤を含むマイクロカプセル化形態とすることもできる。錠剤、糖衣錠（ｄｒａｇｇｅｒｓ）、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固形剤形は、医薬品製造業界において周知である腸溶コーティングや制御放出コーティングといったコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。こうした固形剤形では、活性化合物は、スクロース、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも１つの不活性希釈剤と混合される場合もある。このような剤形は、通常実施されるように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば錠剤化滑沢剤、ステアリン酸

マグネシウムや微結晶性セルロースなどの他の錠剤化補助物質を含むがこれらに限定されない物質を含む場合もある。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、剤形は緩衝化剤を含む場合もある。

【０１８１】

本出願における化合物の局所投与または経皮投与用の剤形として、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入薬、またはパッチが挙げられる。有効成分は、薬学的に許容可能な担体、および必要に応じていずれかの防腐剤または緩衝液と滅菌条件下で混合される。眼用製剤、点耳液、眼軟膏、粉末、および溶液はさらに、本出願の範囲内にあるものと企図される。

【０１８２】

軟膏、ペースト、クリーム、およびゲルは、本出願の活性化合物に加えて、動物性脂肪、植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、および酸化亜鉛、またはそれらの混合物といった賦形剤を含有する場合もある。

【０１８３】

粉末とスプレーは、本出願の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、またはこれら物質の混合物などの賦形剤を含有する場合もある。スプレーは、クロロフルオロ炭化水素などの従来の噴霧剤をさらに含有することができる。

【０１８４】

経皮パッチには、身体に化合物を制御送達するというさらなる利点がある。こうした剤形は、適切な媒体に化合物を溶解または分注することにより製造できる。皮膚を介して化合物の流入を増加させるために吸収促進剤も使用できる。律速膜を提供するか、またはポリマーマトリクスもしくはゲル中に化合物を分散させることにより、速度を制御することができる。

【０１８５】

本開示の化合物および医薬組成物の投与は、治療剤に対するいずれかの投与形態により達成できる。これらの形態として、全身投与、または経口、経鼻、非経口、静脈内、経皮、経膣、直腸、局所の投与形態など局所投与が挙げられる。

【０１８６】

意図した投与形態に応じて、本開示の化合物または医薬組成物は、例えば注射液、錠剤、坐薬、丸剤、時間放出カプセル剤、エリキシル、チンキ、エマルジョン、シロップ、粉末、液体、懸濁液などの固体、半固体、または液体の剤形とすることができ、時に単位用量にあり、かつ従来の薬務に適合させることもできる。同様に、化合物または医薬組成物は、静脈内（ボーラスと点滴の両方）、腹腔内、皮下、または筋肉内の投与形態、および、医薬品技術分野の当業者に周知されるすべての形態で投与することもできる。

【０１８７】

例示的な医薬組成物は、本開示の１つまたは複数の化合物と薬学的に許容可能な担体とを含む錠剤およびゼラチンカプセルであり、担体は、ａ）希釈剤、例えば精製水、水添植物油や部分水添植物油などのトリグリセリド油、もしくはそれらの混合物、トウモロコシ油、オリーブ油、ヒマワリ油、ベニバナ油、ＥＰＡやＤＨＡなどの魚油またはそのエステル、トリグリセリド、もしくは混合物、ω－３脂肪酸もしくはその誘導体、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、ナトリウム、サッカリン、グルコース、および／またはグリシン、ｂ）錠剤において潤滑剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸のマグネシウム塩もしくはカルシウム塩、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、および／もしくはポリエチレングリコール、ｃ）望ましい場合に結合剤、例えば、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、炭酸マグネシウム、グルコースやβ－ラクトースなどの天然糖類、コーンシロップ、

天然および合成ガム（アカシア、トラガント、またはアルギン酸ナトリウムなど）、ワックス、および／もしくはポリビニルピロリドン、ｄ）崩壊剤、例えばデンプン、寒天、メチルセルロース、ベントナイト、キサンタンガム、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、発泡性混合物、ｅ）吸収性物質、着色剤、風味剤、および甘味料、ｆ）Ｔｗｅｅｎ８０、Ｌａｂｒａｓｏｌ、ＨＰＭＣ、ＤＯＳＳ、ｃａｐｒｏｙｌ９０９、ｌａｂｒａｆａｃ、ｌａｂｒａｆｉｌ、ｐｅｃｅｏｌ、ｔｒａｎｓｃｕｔｏｌ、ｃａｐｍｕｌ　ＭＣＭ、ｃａｐｍｕｌ　ＰＧ－１２、ｃａｐｔｅｘ３５５、ｇｅｌｕｃｉｒｅ、ｖｉｔａｍｉｎ　ＥＴＧＰＳ、他の許容可能な乳化剤などの乳化剤もしくは分散剤、ならびに／またはｇ）シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－シクロデキストリン、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ２００など化合物の吸収を増強する薬剤などであるが、これらに限定されない。

【０１８８】

液体、具体的に注射用組成物は、例えば溶解や分散などにより調製できる。例えば、本開示の１つまたは複数の化合物は、例えば水、生理食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒に溶解されるか、混合されると、注射可能な等張性の溶液または懸濁液を生じさせる。アルブミン、カイロミクロン粒子、血清タンパク質などのタンパク質を使用して、本開示の化合物を可溶化できる。

【０１８９】

本開示の１つもしくは複数の化合物または組成物は、非経口投与（ｐａｒｅｎｔａｌ　ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）により送達できる。注射可能な非経口投与は、一般的に皮下、筋肉内、または静脈内の注射および注入に使用される。注射液は、液体溶液、懸濁液、または注射前に液体に溶解するのに適した固体形態のうちいずれかの従来の形態で調製できる。

【０１９０】

定義

別段の定めのない限り、本明細書で使用される技術用語と科学用語はすべて、本明細書中の発明特定事項が属する技術分野の当業者が共通して理解するものと同じ意味を有する。本明細書と添付の特許請求の範囲で使用されるように、反対の意味で特定されていない限り、以下の用語は、本発明の理解を容易にするべく示された意味を有する。

【０１９１】

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

【０１９２】

本明細書で使用するとき、「任意選択の」または「任意選択で」という用語は、後に記載される事象または状況が生じる場合もあれば生じない場合もあること、この記載には事象または状況が生じる場合に加えて生じない場合も含まれることを意味する。例えば、「任意選択で置換されたアルキル」は、アルキルが置換される場合のほか、置換されない事象または状況を意味する。

【０１９３】

「置換された」という用語は、骨格の１つまたは複数の炭素上で水素を置き換える置換基を有する部分を指す。「置換」または「で置換された」は、かかる置換が、置換された原子および置換基の許容原子価に従っており、置換により安定した化合物、例えば再編成、環化、脱離などにより形質転換を自発的に受けない化合物が得られるという暗黙の条件を含むことが理解される。本明細書で使用するとき、「置換された」という用語は、有機化合物の許容可能な置換基すべてを含むことが企図される。広範な態様では、許容可能な置換基として、有機化合物の非環式および環式置換基、分枝および未分枝置換基、炭環式および複素環式置換基、芳香族および非芳香族置換基が挙げられる。許容可能な置換基は、適切な有機化合物に対して１つまたは複数の同じもの、または異なるものとすることができる。本発明の目的では、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載される水素置換基および／または有機化合物の許容可能な置換基を有する場合もある。適切な場合、置換基自体が置換可能であることが当業者により理解されるであ

ろう。

【０１９４】

本明細書で使用するとき、「アルキレニル」という用語は、本明細書に定義される二価アルキル基を指す。「アルキル」という用語は、C_1－C_{10}直鎖アルキル基やC_3－C_{10}分枝鎖アルキル基を含むがこれらに限定されない、飽和脂肪族基を指す。「アルキル」基は、好ましくはC_1－C_6直鎖アルキル基またはC_3－C_6分枝鎖アルキル基を指す。「アルキル」基は、最も好ましくはC_1－C_4直鎖アルキル基またはC_3－C_8分枝鎖アルキル基を指す。「アルキル」の例として、メチル、エチル、１－プロピル、２－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、１－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、ｎｅｏ－ペンチル、１－ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、１－ヘプチル、２－ヘプチル、３－ヘプチル、４－ヘプチル、１－オクチル、２－オクチル、３－オクチル、４－オクチルが挙げられるが、これらに限定されない。したがって、「アルキレニル」の例として、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－CH（CH_3）CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－CH（CH_3）$CH_2CH_2CH_2$－、および－CH_2CH（CH_3）CH_2CH_2－が挙げられるが、これらに限定されない。「アルキル」基は、任意選択で置換される場合もある。

【０１９５】

本明細書で使用するとき、「ハロアルキル」という用語は、１つまたは複数のハロゲン原子で置換されたアルキルを指し、ハロ基とアルキル基は上記で定義されるとおりである。「ハロアルキル」の例として、フルオロメチル、ジフルオロメチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９６】

本明細書で使用するとき、「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換されたアルキル基を指し、アミノ基とアルキル基は上記で定義されるとおりである。「アミノアルキル」の例として、－CH_3－NH_2、－CH_2－CH_2－NH_2、－CH_2－CH_2－CH_2－NH_2、－CH（CH_3）－CH_2－NH_2、－CH_2－CH_2－NH（CH_3）、および－CH_2－CH_2N（CH_3）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９７】

本明細書で使用するとき、「アルキルアミノ」という用語は、１または２つのアルキル基で置換されたアミノ基を指し、アミノ基とアルキル基は上記で定義されるとおりである。「アルキルアミノ」の例として、－NH（CH_3）、－N（CH_3）$_2$、－NH（C_2H_5）、－NH（C_2H_5）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９８】

本明細書で使用するとき、「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシアルキル」という用語は、上で定義されるアルキル基を指し、アルキル基の水素原子のうち１つまたは複数がヒドロキシル基で置換されている。ヒドロキシアルキル部分の例として、－CH_2OH、－CH_2CH_2OH、－$CH_2CH_2CH_2OH$、－CH_2CH（OH）CH_2OH、－CH_2CH（OH）CH_3、－CH（CH_3）CH_2OHが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１９９】

本明細書で使用するとき、「シクロアルキレニル」という用語は、本明細書に定義される二価シクロアルキレニルを指す。「シクロアルキル」という用語は、C_3－C_{10}飽和環状炭化水素環を意味する。シクロアルキルは単環式の場合もあり、典型的には３～７個の炭素環原子を含有する。単環式シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキルは、代替的に多環式であるか、１より多くの環を含有する場合もある。多環式シクロアルキルの例として、架橋、縮合、およびスピロ環式のカルボシクリルが挙げられる。したがって、「シクロアルキレニル」の例として、シクロプロピレニル、シクロブチレニル、シクロペンチレニル、シクロヘキシレニル、シクロヘプチレニル

が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２００】

本明細書で使用するとき、「ヘテロシクロアルキレニル」という用語は、本明細書に定義される二価ヘテロシクロアルキルを指す。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、３～１５員の非芳香族、飽和、もしくは部分飽和の二環式、スピロ環式、単環式、または多環式の架橋環系を指し、環の大きさに別段の言及のない限り、この環系は、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、ＮＨ、およびＣ（Ｏ）から選択される少なくとも１つのヘテロ原子またはヘテロ基を有しており、残りの環原子は、独立して炭素、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される。「ヘテロシクロアルキル」という用語はまた、Ｏ、Ｎ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、ＮＨ、およびＣ（Ｏ）から選択される少なくとも１つのヘテロ原子またはヘテロ基を有する二環式架橋環系を指す。「ヘテロシクロアルキル」の例として、アゼチジニル、オキセタニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ジヒドロピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，４－ジオキサニル、ジオキシドチオモルホリニル、オキサピペラジニル、オキサピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロピラニル、インドリニル、インドリニルメチル、イソインドリニル、オキソイソインドリニル、ジオキソイソインドリニル、アザビシクロオクタニル、ジアザビシクロオクタニル、アゾシニル、クロマニル、イソクロマニル、キサンテニル、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタニルが挙げられるが、これらに限定されない。したがって、「ヘテロシクロアルキレニル」の例として、アゼチジニレニル、オキセタニレニル、ピロリジニレニル、ピペリジニレニル、ピペラジニレニル、テトラヒドロピリジニレニル、ジアゾビシクロオクタニレニル、アザビシクロオクタニレニル、アザスピロヘプタニレニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリダジニレニル、モルホリニレニル、チオモルホリニレニル、１，４－ジオキサニレニル、ジオキシドチオモルホリニレニル、オキサピペラジニレニル、オキサピペリジニレニル、テトラヒドロピラニレニル、ジヒドロピラニレニル、ジヒドロピリミジニレニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキル置換基の結合は、炭素原子またはヘテロ原子のいずれかを介して生じ得る。ヘテロシクロアルキル基は、任意選択で前述の１つまたは複数の基により１つまたは複数の好適な基で置換され得る。好ましくは、「ヘテロシクロアルキル」は、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、およびチオモルホリニルから選択される５～６員環（環の大きさが具体的に言及されない場合に限る）を意味する。すべてのヘテロシクロアルキルは、前述の１つまたは複数の基により任意選択で置換される。

【０２０１】

本明細書で使用するとき、「ヘテロアリーレニル」という用語は、本明細書に定義される二価ヘテロアリールを指す。「ヘテロアリール」という用語は、単独で、または他の用語との組合せにおいて、環の大きさが具体的に言及されない限り、合計５～１４個の環原子を含有する完全に不飽和の環系を意味する。環原子の少なくとも１つはヘテロ原子（すなわちＯ、Ｎ、またはＳ）であり、残りの環原子／基はＣ、Ｎ、Ｏ、およびＳから独立に選択される。ヘテロアリールは、単環（単環式）、または一体的に縮合されるか共有結合される多環（二環式、三環式、多環式）であってもよい。環の大きさが具体的に言及されない限り、「ヘテロアリール」は５～６員環であるのが好ましい。環は、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１～４個の追加のヘテロ原子を含有する場合があり、Ｎ原子は任意選択で四級化される。テロアリール部分の好適な環位置は、定義された化学構造に共有結合される場合もある。「ヘテロアリール」の例として、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、シンノリニル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、１Ｈ－テトラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル（ピリジニル）、３－フルオロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンズオ

キサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、チアントレン、ジベンゾフラニル、ジベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、９Ｈ－カルバゾイル、α－カルボリニル、インドリジニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル、プリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾトリアジアゾリル、カルバゾイル、ジベンゾチエニル、アクリジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。したがって、ヘテロアリーレニルの例として、フラニレニル、チエニレニル、ピロリレニル、ピラゾリレニル、イミダゾリレニル、オキサゾリレニル、イソキサゾリレニル、チアゾリレニル、イソチアゾリレニル、１Ｈ－テトラゾリレニル、オキサジアゾリレニル、トリアゾリルエニル、ピリジレニル（ピリジニレニル）、ピリミジニレニル、ピラジニレニル、ピリダジニレニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、任意選択でさらに置換されてもよい。

【０２０２】

本明細書で使用するとき、「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素炭素二重結合を含有するとともに直鎖、分枝鎖、またはそれらの組合せであり得る炭素鎖を指す。「アルケニル」の例として、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、１－プロペニル、２－ブテニル、２－メチル－２－ブテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２０３】

本明細書で使用するとき、「アミノ」という用語は－NH_2基を指す。

【０２０４】

本明細書で使用するとき、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、単独または他の用語との組合せにおいて、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

【０２０５】

本明細書で使用するとき、「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、単独または他の用語との組合せにおいて、－ＯＨを意味する。

【０２０６】

本明細書で使用するとき、「オキソ」という用語は＝Ｏ基を指す。

【０２０７】

本明細書で使用するとき、「アルコキシ」という用語は、基－Ｏ－アルキルを指し、アルキル基は上記で定義されるとおりである。例示的なC_1－C_{10}アルコキシ基として、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、またはｎ－ペントキシが挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、１つまたは複数の好適な基により任意選択で置換できる。好ましくは、「アルコキシ」という用語は、C_1－C_4アルコキシ基を指す。C_1－C_4アルコキシの数例として、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、またはｔ－ブトキシが挙げられる。

【０２０８】

「アリール」という用語は、本明細書でそのまま、または別の基の一部として利用するとき、炭素原子が６～１４個の単環式、二環式、または多環式の芳香族炭化水素環系を意味する。好ましくは、「アリール」は（C_6－C_{10}）アリールを指す。アリール基の例として、フェニル、ナフチル、ビフェニル、アントリル、インダニル、ビフェニレニル、アセナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。好ましいアリール基は、フェニルである。「アルキレン」という用語は、二価アリール基を指す。したがって、アリーレニルの例として、フェニレニル、ナフチレニル、ビフェニレニル、アントリレニル（ａｎｔｈｒｙｌｅｎｙｌ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２０９】

「アシル」という用語は、基Ｒ－ＣＯ－または－ＣＯ－Ｒを指し、Ｒは上記で定義される任意選択で置換されたアルキルである。「アシル」基の例として、CH_3CO－、ＣＨ

$_3$ＣＨ$_2$ＣＯ－、ＣＨ$_3$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ－、または（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨＣＯ－が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２１０】

本明細書で使用するとき、「ヘテロ原子」という用語は、硫黄、窒素、または酸素原子を示す。

【０２１１】

本明細書で使用するとき、「化合物」という用語は、本発明に開示される化合物を含む。「塩／塩類」という用語は、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウム、およびＮ$^+$（Ｃ$_{1-4}$アルキル）$_4$塩を含む適切な塩基に由来する塩を意味する。

【０２１２】

本明細書で使用するとき、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」または「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語は、概して備える（ｉｎｃｌｕｄｅ）の意味で使用され、すなわち１つもしくは複数の機能または成分の存在を許容する。

【０２１３】

本明細書で使用するとき、「または」という用語は、別段の定めのない限り「および／または」を意味する。

【０２１４】

本明細書で使用するとき、「備えること（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語は、「備える（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「備える（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」、および「備われる（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」などの他の形態と同様に、限定的ではない。

【０２１５】

本明細書で使用するとき、「組成物」という用語は、特定量の特定成分を含む生成物のほか、特定量での特定成分の組合せから直接または間接的に得られる生成物をすべて包含するように意図される。「薬学的に許容可能な」とは、担体、希釈剤、または賦形剤が、製剤の他の成分に適合する必要があり、レシピエントに対し有害であってはならないことを意味する。

【０２１６】

本明細書で使用するとき、「医薬組成物」という用語は、治療有効量の少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を意味する。

【０２１７】

医薬組成物は通常、約１重量％～９９重量％、例えば約５重量％～７５重量％、約１０重量％～約５０重量％、または約１０重量％～約３０重量％の、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を含有する。医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体の量は、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約２．５ｍｇ～約５００ｍｇ、もしくは約５ｍｇ～約２５０ｍｇの範囲、または、前述の範囲よりも１ｍｇ～１０００ｍｇ高いか低い広範な範囲内とすることができる。

【０２１８】

本明細書で使用するとき、「薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤」という表現は、ヒトまたは家庭用動物への使用に許容可能として米国食品医薬品局が承認するあらゆるアジュバント、担体、賦形剤、滑剤、甘味料、希釈剤、防腐剤、染料／着色剤、香味料、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定化剤、等張剤、溶媒、界面活性剤、または乳化剤を含むが、これらに限定されない。

【０２１９】

本開示で使用するとき、「投与する（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒ）」、「投与すること（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｉｎｇ）」、または「投与（ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）」という用語は、本開示の１つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または本開示の１つもしくは複数の化合物を含む組成物を対象に直接投与すること、あるいは

、化合物のプロドラッグ誘導体もしくはアナログ、または化合物もしくは組成物の薬学的に許容可能な塩を対象に間接的に投与することを指し、これにより対象の体内に同等量の活性化合物を生じさせることができる。

【０２２０】

本開示で使用するとき、「担体」という用語は、担体、賦形剤、および希釈剤を包含しており、液体もしくは固形充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、封入材料など、対象の器官または身体部分から別の器官または身体部分へと医薬品を運ぶか輸送するのに必要な材料、組成物、またはビヒクルを意味する。

【０２２１】

本明細書では、「処置する（ｔｒｅａｔ）」、「処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」、および「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」という用語は、疾患および／またはその付随症状を緩和するか阻害する方法を意味する。

【０２２２】

本明細書で使用するとき、「対象」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【０２２３】

本明細書で使用するとき、疾患の「進行を遅らせる」とは、疾患（癌など）の発症を延期する、妨げる、遅くする、遅延させる、安定させる、および／または延ばすことを意味する。この遅れは、既往歴および／または処置されている個体の履歴に応じて、様々な長さの時間とすることができる。当業者に明らかなように、十分または大幅な遅れは、実際に個体がその疾患を発症していないという点で予防を包含する可能性がある。例えば、転移の発症など後期の癌が遅くされる場合がある。

【０２２４】

本明細書で使用するとき、「治療有効量」という用語は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ、あるいは式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを含む組成物の、疾患または障害を患う特定の対象に所望の治療応答をもたらすのに、具体的にはＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４が媒介する癌に関連する疾患または障害への使用に有効な量を意味する。具体的に、「治療有効量」という用語は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグの、投与されたときに処置が行われる疾患または障害に正の修飾を誘発させるか、対象の処置が行われる疾患または障害の症状のうち１つもしくは複数の発症を防止してある程度和らげるのに十分とされる量を含む。化合物の治療量に関して、対象の処置に使用される化合物の量は、過度または重度な副作用を回避するほど少なく、適切な医学的良識の範囲内で考慮することもできる。化合物または組成物の治療有効量は、処置が行われる特定の疾病、処置または予防が行われる疾病の重症度、処置の持続時間、同時療法の性質、対象の年齢と身体状況、利用される特定の化合物または組成物、利用される特定の薬学的に許容可能な担体に応じて変動することになる。

【０２２５】

「薬学的に許容可能な」とは、全体的に安全であって無毒であり、生物学的またはその他の点で望ましくない医薬組成物の調製に有用なものを意味し、獣医学、同様にヒトへの医薬用途に許容可能なものを含む。

【０２２６】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、本発明の化合物を適切な酸または塩基と反応させることにより得られる生成物を意味する。本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩として、Ｌｉ塩、Ｎａ塩、Ｋ塩、Ｃａ塩、Ｍｇ塩、Ｆｅ塩、Ｃｕ塩、Ａｌ塩、Ｚｎ塩、Ｍｎ塩などの適切な塩基に由来する塩が挙げられる。薬学的に許容可能で無毒の酸付加塩の例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマ

ル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、４－メチルベンゼンスルホン酸塩、または、ｐ－トルエンスルホン酸塩など、無機酸で形成されたアミノ基の塩である。本発明の特定の化合物（式（Ｉ）の化合物）は、リシン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、またはメトホルミンなどの様々な有機塩基を含む薬学的に許容可能な塩を形成できる。適切な塩基性塩として、アルミニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、または亜鉛塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２７】

「癌」という用語は、本明細書全体にわたり、癌性または悪性新生物、すなわち、細胞増殖によって通常よりも一層早く増殖し、新たな増殖を止めるために開始した刺激を行った後も増殖し続ける異常組織の形成と増殖をもたらす、病理学的プロセスを意味する。悪性新生物は、構造的な組織化、および正常組織と大半の侵襲的な周囲組織との機能的な協働が部分的または完全に欠如しており、様々な部位に転移し、除去を試みた後に再発して、適切に処置を施さないと患者を死亡させるおそれがある。本明細書で使用するとき、新形成という用語は、すべての癌性疾患状態を記述するのに使用され、血液性、腹水性、および固形の悪性腫瘍に関連付けられる病理学的プロセスを包含するか含んでいる。一実施形態では、癌は、ＳＭＡＲＣＡ２および／またはＳＭＡＲＣＡ４媒介型の癌である。癌の例として、血液癌、肺癌（ＮＳＣＬＣ、すなわち非小細胞肺癌）、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星細胞腫、骨髄単球性、前骨髄球性）、急性Ｔ細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原生癌、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄球性（顆粒白血球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、異常増殖性変化（形成異常症および異形成）、胎児性癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮性悪性腫瘍、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部癌、血管芽細胞腫、肝臓癌、肝細胞癌、ホルモン感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肝臓癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ性白血病、リンパ腫（ホジキン型、非ホジキン型、バーキット型）、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、および子宮の悪性病変ならびに過剰増殖性障害、Ｔ細胞またはＢ細胞起源のリンパ性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、ＮＵＴ中線細胞腫（ＮＭＣ）、乏突起神経膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腺癌、乳頭癌、松果体腫、一次性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、悪性ラブドイド腫瘍（ＭＲＴ）、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌、固形腫瘍（細胞腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、ならびにウィルムス腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２８】

「立体異性体」という用語は、式（Ｉ）の化合物の任意のエナンチオマー、ジアステレオマー、または幾何異性体を指し、その場合は常に、それらはキラルであるか、１つまたは複数の二重結合を有する。式（Ｉ）および関連する式で表される化合物がキラルであるとき、ラセミ体または光学的に活性な形態で存在できる。本発明は、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態のほか、Ｄ異性体およびＬ異性体、ならびにそれらの混合物を含むすべての立体化学異性体の形態を包含することを理解されたい。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を伴う市販の出発物質から、またはエナンチオマー生成物の混合物の調製、次にジアステレオマーの混合物への転換などの分離、次に分離もしくは再結晶、クロマトグラフ法、キラルクロマトグラフィーカラム上でのエナンチオマーの直接分離、または当該技術分野で公知の他のあらゆる適切な方法により、合成的に調製

できる。特定の立体化学の出発化合物は、市販のものであるか、または当該技術分野で公知の技法により作製かつ分解することができる。加えて、本発明の化合物は、幾何異性体として存在する場合もある。本発明は、すべてのシス（ｃｉｓ）、トランス（ｔｒａｎｓ）、シン（ｓｙｎ）、アンチ（ａｎｔｉ）、エントゲーゲン（ｅｎｔｇｅｇｅｎ）（Ｅ）、およびツザメン（ｚｕｓａｍｍｅｎ）（Ｚ）の異性体に加え、それらの適切な混合物を含む。

【０２２９】

「エナンチオマー」という用語は、互いに重ね合わせできない鏡像である一対の立体異性体を指す。「エナンチオマー」という用語は、この一対の立体異性体の単一部分を指す。「ラセミ化合物」という用語は、一対のエナンチオマーの１：１混合物を指す。本開示は、本明細書に記載の化合物のエナンチオマーを含む。本明細書に開示される化合物は、それぞれ化合物の全体構造に合致するエナンチオマーをすべて含む。化合物は、ラセミ形態もしくは鏡像異性的に純粋な形態、または立体化学の観点で他のいずれかの形態にある場合もある。いくつかの実施形態では、化合物は（Ｓ）－エナンチオマーである。

【０２３０】

「ジアステレオマー」という用語は、単結合を中心とする回転により重ね合わせ可能とすることができない一組の立体異性体を指す。例えば、シスおよびトランス二重結合、二環式環系上のエンドおよびエキソ置換、ならびに異なる相対配置を有する多数の立体中心を伴う化合物は、ジアステレオマーであると考慮される。「ジアステレオマー」という用語は、この一組の化合物のいずれかの員を指す。提示されるいくつかの例では、この合成経路によって単一のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物が生じる場合もある。本開示は、本明細書に記載の化合物のジアステレオマーを含む。

【０２３１】

医薬組成物

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

【０２３２】

本発明の化合物は、典型的に医薬組成物の形態で投与される。かかる組成物は、医薬分野で周知の手順を用いて調製でき、本発明の化合物を少なくとも１つ含む。本特許出願の医薬組成物は、本明細書に記載の１つまたは複数の化合物と、１つまたは複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む。典型的に、薬学的に許容可能な賦形剤は、規制当局により承認されているか、または一般的にヒトや動物へ安全に使用できるとみなされている。薬学的に許容可能な賦形剤として、担体、希釈剤、滑剤および潤滑剤、防腐剤、緩衝化剤、キレート化剤、ポリマー、ゲル化剤、粘性化剤（ｖｉｓｃｏｓｉｆｙｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）、溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２３３】

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

【０２３４】

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

【０２３５】

医薬組成物はまた、１つまたは複数の薬学的に許容可能な助剤、湿潤剤、懸濁化剤、防腐剤、緩衝液、甘味料、香料、着色剤、またはそれらのあらゆる組合せを含む場合もある。

【０２３６】
医薬組成物は、従来の形態、例えば錠剤、カプセル、溶液、懸濁液、注射液、または局所投与用の生成物にあってもよい。さらに、本発明の医薬組成物は、所望の放出特性をもたらすように製剤化される場合もある。
【０２３７】
純粋な形態または適切な医薬組成物にある本発明の化合物の投与は、医薬組成物に対して容認された投与経路のいずれかを用いて実行できる。投与経路は、適切または所望の作用部位へ本出願の活性化合物を有効に輸送するいずれかの経路の場合がある。好適な投与経路として、経口、経鼻、頬側、皮膚、皮内、経皮、非経口、直腸、皮下、静脈内、尿道内、筋肉内、または局所が挙げられるが、これらに限定されない。
【０２３８】
固形経口製剤として、錠剤、カプセル（軟ゼラチンまたは硬ゼラチン）、糖衣錠（有効成分を粉末またはペレット形態で含有するもの）、トローチ、ロゼンジが挙げられるが、これらに限定されない。
【０２３９】
液体製剤として、懸濁液や溶液など、シロップ、エマルジョン、滅菌注射液が挙げられるが、これらに限定されない。
【０２４０】
化合物の局所剤形として、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、粉末、溶液、点眼薬、点耳薬、含有創被覆（ｉｍｐｒｅｇｎａｔｅｄ　ｄｒｅｓｓｉｎｇｓ）が挙げられ、これらは防腐剤や薬物浸透を補助する溶媒など従来の適切な添加剤を含有する場合もある。
【０２４１】
本明細書に記載の疾患または障害の処置に使用するための化合物の好適な用量は、関連技術分野の当業者が決定できる。治療用量は、一般的に動物実験から導き出した事前証拠に基づきヒトに対する用量範囲試験により特定される。用量は、不要な副作用を引き起こすことなく所望の治療利益をもたらすのに十分でなければならない。投与形態、剤形、および好適な医薬賦形剤も、当業者が十分に使用かつ調整することができる。あらゆる変更と改変が、本出願の範囲内で想到される。
【０２４２】
「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で、または生物学的に本明細書に記載の生体活性化合物（例えば、構造（Ｉ）の化合物）への加溶媒分解により変換され得る化合物を示すように意図される。ゆえに、「プロドラッグ」という用語は薬学的に許容可能な生体活性化合物の前駆物質を意味する。いくつかの実施形態では、プロドラッグは、対象に投与したときは不活性であるが、例えば加水分解によりｉｎ　ｖｉｖｏで活性化合物へと変換される。プロドラッグ化合物は、しばしば哺乳動物に溶解度、組織適合性、または遅延放出といった利点をもたらす（例えば、Ｂｕｎｄｇａｒｄ，Ｈ．によるＤｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（１９８５），ｐｐ．７－９，２１－２４（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ）を参照）。プロドラッグの議論は、Ｈｉｇｕｃｈｉ，Ｔ．らによる「Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ　ａｓ　Ｎｏｖｅｌ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｓｙｓｔｅｍｓ」，Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ　Ｓｅｒｉｅｓ，Ｖｏｌ．１４、およびＢｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ　Ｃａｒｒｉｅｒｓ　ｉｎ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｓｉｇｎ，ｅｄ．Ｅｄｗａｒｄ　Ｂ．Ｒｏｃｈｅ，Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　ａｎｄ　Ｐｅｒｇａｍｏｎ　Ｐｒｅｓｓ，１９８７で提供されており、この両文献は参照により完全に本明細書に援用される。「プロドラッグ」という用語は、あらゆる共有結合された担体を含むことも意図されており、この担体は、かかるプロドラッグが哺乳動物対象に投与されると活性化合物をｉｎ　ｖｉｖｏで放出する。本明細書に記載される活性化合物のプロドラッグは、典型的に慣例どおりの操作またはｉｎ　ｖｉｖｏで修飾が親活性化合物へと切断されるような形で、活性化合物に存在する官能基を修飾することにより調製される。プロドラッグは、化合物であって、ヒドロキシ基、アミノ基、または

メルカプト基が、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物対象に投与されると切断されてそれぞれ遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基、または遊離メルカプト基を形成するいずれかの基に結合される、化合物である。プロドラッグの例として、ヒドロキシ官能基の酢酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩の誘導体、または活性化合物中のアミン官能基のアセトアミド誘導体、ホルムアミド誘導体、およびベンズアミド誘導体などが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、プロドラッグは、リン酸塩、ホスホアルコキシ、エステル、またはボロン酸エステルの置換基を有する構造（Ｉ）の化合物を含む。理論に縛られるものではないが、かかる置換基は、生理学的条件下でヒドロキシル基に変換されると考えられている。したがって、実施形態は本発明の化合物のいずれかを含み、このときにヒドロキシル基は、リン酸塩、ホスホアルコキシ、エステル、またはボロン酸エステル基、例えばリン酸基またはホスホアルコキシ基で置換されている。例えば、いくつかの実施形態では、R_4またはR_9部分上のヒドロキシル基は、リン酸塩、ホスホアルコキシ、エステル、またはボロン酸エステル基、例えばリン酸基またはリン酸アルコキシ基で置換される。

【０２４４】

一実施形態によれば、本発明の化合物はまた、かかる化合物を構成する原子の１つまたは複数において不自然な比率の原子アイソトープを含有できる。例えば、化合物の１つまたは複数の原子が、ある原子について通常自然に見出される支配的な原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子により置換されるという事実を除き、本発明はまた、本明細書に列挙されるものと同一である本発明の同位体標識変異体も包含する。規定される特定の原子または要素のアイソトープはすべて、本発明の化合物の範囲およびその使用の範囲内にあると企図される。本発明の化合物に組み込める同位体として、^{2}H（「Ｄ」）、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I、^{125}Iなど、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫酸、フッ素、塩素、ヨウ素の同位体が挙げられる。本発明の同位体標識化合物は、一般的に同位体標識試薬を非同位体標識試薬に置き換えることにより、以下のスキームと実施例に開示されるものと同様の手順に従って調製することができる。

【０２４５】

実験

本明細書全体で使用される略語をその意味とともに以下に要約する。

【０２４６】

ＭｅＯＨ － メタノール、ＥｔＯＨ － エタノール、ＤＣＭ － ジクロロメタン、ＤＭＦ － Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ＥｔＯＡｃ － 酢酸エチル、ＡＣＮ － アセトニトリル、ＴＨＦ － テトラヒドロフラン、ＤＭＳＯ － ジメチルスルホキシド、ＤＩＰＥＡ － Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ＮＣＳ － Ｎ－クロロスクシンイミド、ＨＡＴＵ － （１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート）、ＫＯＡｃ － 酢酸カリウム、Na_2SO_4 － 硫酸ナトリウム、Na_2CO_3 － 炭酸ナトリウム、K_2CO_3 － 炭酸カリウム、KO^tBu － カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ＴＥＡ － トリエチルアミン、$LiOH・H_2O$ － 水酸化リチウム一水和物、ＥＤＣ．ＨＣｌ － １－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミドヒドロクロリド、ＨＯＢｔ － ヒドロキシベンゾトリアゾール、ＮａＨ － 水素化ナトリウム、NH_4OH － 水酸化アンモニウム、ＮａＯＨ － 水酸化ナトリウム、ＨＣｌ － 塩酸、$Pd(pph_3)_2Cl_2$．ＤＣＭ － ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体、$Pd(OAc)_2$ － パラジウム（ＩＩ）アセテート、Ｐｄ２（ｄｂａ）３ － トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、ｍＬ － ミリリットル、ＴＬＣ － 薄層クロマトグラフィー、ＲＴ － 室温、ｈ － 時間、Ｎ － 正常性、Ｍ － モル濃度、^{1}ＨＮＭＲ － プロトン核磁気共鳴、$DMSO-d_6$ － 重水素化ジメチルスルホキシド、Ｃ

ＤＣｌ$_3$　－　重水素化クロロホルム、ｓ　－　一重項、ｄ　－　二重項、ｔ　－　三重項、ｍ　－　多重項、Ｈ　－　プロトン、ＭＨｚ　－　メガヘルツ、Ｈｚ　－　ヘルツ、Ｐｐｍ　－　パーツ・パー・ミリオン、Ｂｓ　－　広域一重項、ＨＰＬＣ　－　高速液体クロマトグラフィー、ＬＣＭＳ　－　液体クロマトグラフィー質量分析、ｇ　－　グラム、ｍｍｏｌ　－　ミリモル。

【０２４７】

中間体１：５－ブロモ－３－クロロピラジン

工程ａ：５－ブロモ－３－クロロピラジン（１ａ）の合成

４－ブロモ－６－クロロピリダジン－３－アミン（１０．０ｇ、４８．３０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）撹拌溶液にｔｅｒｔブチルニトリル（９．８ｇ、８２．１２ｍｍｏｌ、１．７ｅｑ）を室温で添加した。反応混合物を密封管の中、８０℃で３時間加温した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中５０～６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（５．３ｇ、５７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ９．５０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　１９２．８（Ｍ＋Ｈ）。

【０２４８】

中間体２：Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（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）ピペラジン－１－イル）アセテート

工程ａ：１－（４－ブロモフェニル）ピペラジンヒドロクロリドの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５．０ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）撹拌溶液に４Ｎジオキサンを含むＨＣｌ（５０ｍＬ）を０℃で添加し、窒素雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を真空下で濃縮することで、粗製生成物を得た。粗製生成物をｎ－ペンタンでトリチュレートした後、真空下で乾燥することで、純粋な表題化合物を淡黄色固形物（５ｇ）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ９．２９（ｂｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），５．０６（ｍ，４Ｈ），３．３５（ｍ，４Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５４．８（Ｍ＋Ｈ）。

【０２４９】

工程ｂ：Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－ブロモフェニルピペラジン－１－イル）アセテート）の合成

１－（４－ブロモフェニル）ピペラジンヒドロクロリド（５．０ｇ、１８．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（４．６６ｇ、３６．２ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１５分間撹拌した後、Ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（５．３ｇ、２７．１５ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、１時間撹拌すると固形物が生じ、これを濾過し、真空下で乾燥することで、表題化合物をオフホワイト固形物（４．５ｇ、７０％）として得た。

【０２５０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ７．２９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｓ，２Ｈ），３．０７（ｍ，４Ｈ），２．５８（ｍ，４Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３４０．８（Ｍ＋Ｈ）。

【０２５１】

工程ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（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）ピペラジン－１－イル）アセテートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－ブロモフェニルピペラジン－１－イル）アセテート）（４．２ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）のジオキサン（８０ｍＬ）撹拌溶液に、ビス・ピナコラト・ジボロン（４．５２ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）とＫＯＡｃ（２．３３ｇ、２３．７ｍ

ｍｏｌ）を室温で添加し、窒素で５分間脱気した後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＤＣＭ（０．８９ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、１００℃で４時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、表題化合物をオフホワイト固形物（５ｇ、１００％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ７．５０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２０（ｂｓ，４Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），２．６２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．２６（ｓ，１２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４０２．７（Ｍ＋Ｈ）。

【０２５２】

中間体３：エチル２－（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）ピペリジン－４－イル）アセテート

工程ａ：エチル２－（１－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）アセテートの合成

４－ブロモ－１－フルオロ－２－ニトロベンゼン（２．０ｇ、９．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）撹拌溶液にエチル２－（ピペリジン－４－イル）アセテート（１．８７ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（３．７ｇ、２７．４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１００℃で４時間加温した。反応混合物を冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、粗製生成物を得た。溶出剤としてヘキサン中２０～２５％酢酸エチルを用いて粗製生成物をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を黄色固形物（１．３ｇ、３８％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ７．９９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｑ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８２－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３２－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３７１．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０２５３】

工程ｂ：エチル２－（１－（２－アミノ－４－ブロモフェニル）ピペリジン－４－イル）アセテートの合成

エチル２－（１－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）アセテート（１．３ｇ，３．５ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）と水（３ｍＬ）に溶解した混合撹拌溶液に、鉄分（３．１ｇ、２８ｍｍｏｌ）とＮＨ$_4$ＯＨ（１．５ｇ、２８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で４時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をメタノールで希釈して濾過した。濾液を濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、表題化合物をオフホワイト固形物（１．２ｇ、１００％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ６．８０－６．７８（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｄｄ，Ｊ＝２．４＆６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．６９（ｍ，５Ｈ），１．４０－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２５４】

工程ｃ：エチル２－（１－（４－ブロモフェニル）ピペリジン－４－イル）アセテートの合成

エチル２－（１－（２－アミノ－４－ブロモフェニル）ピペリジン－４－イル）アセテート（１．０ｇ、２．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液にｔｅｒｔブチルニトリル（０．５８ｇ、５．１ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層

を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、粗製生成物を得た。溶出剤としてヘキサン中２０％酢酸エチルを用いて粗製生成物をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．３７ｇ、３４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．３０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，３Ｈ），１．２８－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３２６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０２５５】

工程ｄ：エチル２－（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）ピペリジン－４－イル）アセテートの合成

エチル２－（１－（４－ブロモフェニル）ピペリジン－４－イル）アセテート（０．３７ｇ、１．１３ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液にビス・ピナコラト・ジボロン（０．４５ｇ、１．７ｍｍｏｌ）とＫＯＡｃ（０．２２ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、窒素で５分間脱気した。次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＤＣＭ（０．０９ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、１００℃で６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中１０～１５％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を黄色固形物（０．２５ｇ、５８％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．７２－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．１６（ｍ，１８Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３７３．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０２５６】

中間体４：エチル３－メチル－２－（３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）イソキサゾール－５－イル）ブタノエート

工程ａ：４－ブロモベンズアルデヒドオキシムの合成

４－ブロモベンズアルデヒド（３０ｇ、１６２．１６ｍｍｏｌ）とヒドロキシルアミンヒドロクロリド（１４．６４ｇ、２１０．８ｍｍｏｌ）のエタノール（３００ｍＬ）溶液に、ピリジン（１９．２１ｍＬ、２４３．２ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、室温で６時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、２０分間撹拌した。得られた固形物をさらに水で洗浄し、真空下で乾燥することで、粗製化合物を得た。粗製化合物をヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥することで、表題化合物を白色固形物（２４ｇ、７４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．３７（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　１９９．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０２５７】

工程ｂ：２－（３－（４－ブロモフェニル）イソキサゾール－５－イル）エタン－１－オールの合成

４－ブロモベンズアルデヒドオキシム（１５ｇ、７５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３００ｍＬ）溶液にＮＣＳ（１２．０１ｇ、９０ｍｍｏｌ）を添加し、４５℃で３０分間加温した。反応混合物を室温に降温し、ブター３－イン－１－オール（６．３ｇ，９０ｍｍｏｌ）とＴＥＡ（１０．５２ｍＬ、７５ｍｍｏｌ）を反応混合物に１５分かけて滴加した。反応混合物を４５℃で７時間、再び加温した。反応の完了後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中１０％酢酸エチルを用いて、残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を白色固形物（７．５ｇ、３７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．８０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），４．９２（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｑ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２６７．９０（Ｍ＋Ｈ）。

【０２５８】

工程ｃ：２－（３－（４－ブロモフェニル）イソキサゾール－５－イル）酢酸の合成

２－（３－（４－ブロモフェニル）イソキサゾール－５－イル）エタン－１－オール（７．５ｇ、２７．９ｍｍｏｌ）のアセトン（１５０ｍＬ）撹拌溶液に、０℃でＪｏｎｅｓ試薬（１５ｍＬ）を滴加し、温度を２時間かけて室温にした。反応の完了後、反応の塊をアセトンで希釈して濾過した。濾液を真空下で濃縮することで粗製生成物を得た。粗製生成物をヘキサンでトリチュレートし、真空下で乾燥することで、純粋な表題化合物をオフホワイト固形物（７ｇ、８８％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．８２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２８３．０９（Ｍ＋Ｈ）。

【０２５９】

工程ｄ：エチル２－（３－（４－ブロモフェニル）イソキサゾール－５－イル）アセテートの合成

２－（３－（４－ブロモフェニル）イソキサゾール－５－イル）酢酸（７ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）のエタノール（１４０ｍＬ）撹拌溶液に、０℃でH_2SO_4（７ｍＬ）を滴加した後、８０℃で２時間加温した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を濃縮し、次いでＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中７％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（５．８ｇ、７６％）として得た。

【０２６０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｑ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３０９．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０２６１】

工程ｅ：エチル２－（３－（４－ブロモフェニル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエートの合成

エチル２－（３－（４－ブロモフェニル）イソキサゾール－５－イル）アセテート（５．８ｇ、１８．７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８０ｍＬ）溶液に、$KO^{t}Bu$　１Ｍ溶液（２８．１ｍＬ、２８．１ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、１５分間撹拌した。次いで２－ヨードプロパン（２．２５ｍＬ、２２．５ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、室温で１６時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中４～５％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を無色の液体（３．８ｇ、５７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．８４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３８（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）０．８９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ

－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５１．９（Ｍ＋Ｈ）。
【０２６２】
工程ｆ：エチル３－メチル－２－（３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）イソキサゾール－５－イル）ブタノエートの合成
　エチル２－（３－（４－ブロモフェニル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエート（３．８ｇ、１０．８２ｍｍｏｌ）のジオキサン（５０ｍＬ）撹拌溶液に、ビス－ピナコラートジボロン（４．１２ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）とＫＯＡｃ（２．１２ｇ、２１．６ｍｍｏｌ）を室温で添加し、窒素で５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（０．８８ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、１００℃で２時間加温し、撹拌した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、表題化合物を無色の液体（４．１ｇ，９４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｑ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４４－２．３３（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｓ，１２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４００．２（Ｍ＋Ｈ）。
【０２６３】
中間体５：４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェノール
工程ａ：４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェノールの合成
　５－ブロモ－３－クロロピラジン（５ｇ、２６．０４ｍｍｏｌ）と（４－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（３．３ｇ、２３．４ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（７０ｍＬ）および水（１５ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、Na_2CO_3（７ｇ、６５．１ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で１５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（１．３ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１１０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．５ｇ、２３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１０．１９（ｓ，１Ｈ），９．６１（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２０６．９（Ｍ＋Ｈ）。
【０２６４】
中間体６：エチル１－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペリジン－４－カルボキシレート
　中間体６は、中間体３に記載の手順と同様の手順に従い、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。
【０２６５】
　１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）３．７３（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｔｄ，Ｊ＝１３．２，２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｓ，１２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。
【０２６６】
中間体７：Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（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）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセテート

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモフェニル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレートの合成
１－ブロモ－４－ヨードベンゼン（１ｇ、３．５３ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル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）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（０．８７ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）および水（２．５ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、K_2CO_3（１．２２ｇ、８．８３ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で１５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．３ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１００℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中５０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（１．３ｇ、８３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．５３（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｂｓ，２Ｈ），３．５２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｂｓ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３８．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０２６７】

工程ｂ：４－（４－ブロモフェニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジンヒドロクロリドの合成
ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモフェニル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、０℃で４Ｍ　ＨＣｌの１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄することで、表題化合物（０．８ｇ、９８％）を得た。

【０２６８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．３５（ｂｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），６．２４（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｂｓ，２Ｈ），３．２８（ｂｓ，２Ｈ），２．６６（ｂｓ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２３８（Ｍ＋１）。

【０２６９】

工程ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－ブロモフェニル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセテートの合成
４－（４－ブロモフェニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジンヒドロクロリド（０．８ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（１．１２ｇ、８．７３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１５分間撹拌した後、ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（０．５６ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気下、室温で４時間撹拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、１時間撹拌し、それにより生じた固形物を濾過し、真空下で乾燥することで、表題化合物を黄色固形物（１．３ｇ、９７％）として得た。

【０２７０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．５１（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），６．１９（ｓ，１Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），３．２０（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｂｓ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）：ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５２．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０２７１】

工程ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（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）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセテートの合成
ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－ブロモフェニル）－３，６－ジヒドロピリジン－１

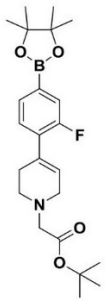
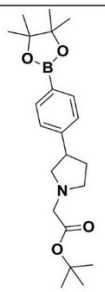
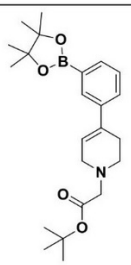
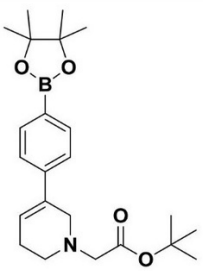
（２Ｈ）－イル）アセテート（０．５ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）撹拌溶液に、ビス・ピナコラト・ジボロン（０．４３ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）とＫＯＡｃ（０．２８ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、窒素で５分間脱気した後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（０．１１ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、１００℃で４時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．５ｇ、８８％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．６３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），３．２２（ｂｓ，４Ｈ），２．７３（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｂｓ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）：ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４００．４（Ｍ＋Ｈ）。

【０２７２】

表１に列記した化合物は、中間体７に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。化合物の特徴解析データを下記の表にまとめる。

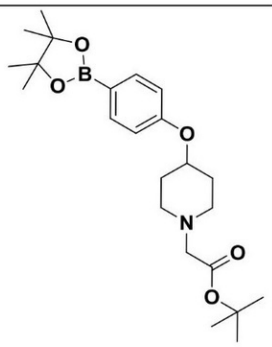
【０２７３】

【表２－１】

中間体	構造	特徴解析データ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)
Tert-ブチル 2-(4-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)アセテート		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.41(m, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 5.98 (bs, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.19 (bs, 3H), 2.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (bs, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (s, 12H); LC-MS: m/z 418.15 (M+H).
Tert-ブチル 2-(3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)アセテート		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.63 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 12H): LC-MS: m/z 388.3 (M+H).
Tert-ブチル 2-(4-(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)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)アセテート		LC-MS: m/z 400.3 (M+H).
Tert-ブチル 2-(5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)アセテート		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.61 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.25 (bs, 1H), 3.40 (bs, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.27 (s, 12H):LC-MS: m/z 400.1 (M+H).

【０２７４】

【表２－２】

Tert-ブチル 2-(4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-イル)アセテート		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.59 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (s, 12H):LC-MS: m/z 418.3 (M+H).

【０２７５】
中間体８：Ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート
工程ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成
４－ブロモ－２－フルオロ－１－ヨードベンゼン（１ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）とＮ－Ｂｏｃピペラジン（０．６３ｇ、３．３９ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍＬ）撹拌溶液に、ＮａＯ^{t}Ｂｕ（０．９３ｇ、９．６３ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で１５分間撹拌した後、Ｐｄ２（ｄｂａ）３（０．１４６ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）とＸａｎｔｐｈｏｓ（０．０９ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１２０℃で６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．６５ｇ、５４％）として得た。

【０２７６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．４４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ　１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｍ，４Ｈ），２．９４（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５８．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０２７７】
工程ｉｉ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成
ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．６５ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液にビス・ピナコラト・ジボロン（０．５５ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）とＫＯＡｃ（０．５３ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、窒素で５分間脱気した後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＤＣＭ（０．１５ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、９０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．６５ｇ、８８％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ７．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｍ，４Ｈ），３．００（ｍ，４Ｈ），１．４

１（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｓ，１２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４０７．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０２７８】

中間体９：エチル２－（４－（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）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノエート

工程ａ：エチル２－（４－（４－ブロモフェニル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノエートの合成

４－（４－ブロモフェニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジンヒドロクロリド（１ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（２．３５ｇ、１８．２ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１５分間撹拌した後、エチル２－ブロモプロパノエート（０．７９ｇ、４．３７ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気下、室温で４時間撹拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、１時間撹拌し、これにより生じた固形物を濾過し、真空下で乾燥することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．８ｇ、５６％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．４６（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），６．１５（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｍ，２Ｈ），３．３９（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｂｓ，２Ｈ），２．７８（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｂｓ，２Ｈ），１．１８（ｍ，６Ｈ）：ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３８（Ｍ＋Ｈ）。

【０２７９】

工程ｂ：エチル２－（４－（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）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノエートの合成

エチル２－（４－（４－ブロモフェニル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）プロパノエート（０．８ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５ｍＬ）撹拌溶液に、ビス・ピナコラト・ジボロン（０．９ｇ、３．５４ｍｍｏｌ）とＫＯＡｃ（０．６９ｇ、７．０９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、窒素で５分間脱気した後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＤＣＭ（０．１９ｇ，０．２３ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、８０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．９ｇ、９８％）として得た。

【０２８０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．６２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），４．１１（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２８（ｂｓ，２Ｈ），２．８４（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｂｓ，２Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ），１．２１（ｍ　６Ｈ）：ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３８６．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０２８１】

中間体１０：エチル２－（４－（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）ピペラジン－１－イル）プロパノエート

中間体１０は、中間体９に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３８９．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０２８２】

中間体１１：エチル２－（４’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）アセテート

工程ａ：エチル２－（４’－ブロモ－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）アセテートの合成

１－ブロモ－４－ヨードベンゼン（０．８ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）、エチル２－（４－

（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－イル）アセテート（０．９９ｇ、３．３９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（８ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、K_2CO_3（０．９７ｇ、７．０７ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で１５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．２３ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１００℃で６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中５０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を無色の液体（０．４８ｇ、５２％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．１６（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｂｓ，２Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｍ，１Ｈ），１．８３－２．０５（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２８３】

工程ｂ：エチル２－（４’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）アセテートの合成

エチル２－（４’－ブロモ－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）アセテート（０．５ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）撹拌溶液にビス・ピナコラト・ジボロン（０．５８ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）とＫＯＡｃ（０．３８ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）を室温で添加し、窒素で5分間脱気した後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（０．１２ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、１００℃で３時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、表題化合物を無色の粘着性固形物（０．４８ｇ、８３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．６１（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），６．１９（ｂｓ，１Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｂｓ，２Ｈ），２．３１（ｍ，３Ｈ），１．８５－２．０４（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２８４】

中間体１２：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）－２，３，４，５－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキシレート

中間体１２は、中間体１１に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．６１（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），６．２２（ｂｓ，１Ｈ），４．０９（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．５０（ｍ，４Ｈ），２．０８（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５７．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０２８５】

中間体１３：Ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタ－２－エン－８－カルボキシレート

中間体１３は、中間体１１に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝

７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．３３（ｍ，２Ｈ），１．８５（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３１２．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０２８６】

中間体１４：Ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－８－（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）－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

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－８－（４－ブロモフェニル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートの合成

１－ブロモ－４－ヨードベンゼン（１．６ｇ、５．６５ｍｍｏｌ）と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（１．４３ｇ、６．７８ｍｍｏｌ）のトルエン（３０ｍＬ）撹拌溶液に、ＫＯｔＢｕ（１．５５ｇ、１３．８９ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で１５分間撹拌した後、Ｐｄ２（ｄｂａ）３、０．２５ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（０．１６ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１１０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中５０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（１．１ｇ、５３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．２４（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－３．２５（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３６７（Ｍ＋Ｈ）。

【０２８７】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－８－（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）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－８－（４－ブロモフェニル）－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（１．１ｇ、２．９９ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）撹拌溶液に、ビス・ピナコラト・ジボロン（１．１４ｇ、４．４９ｍｍｏｌ）とＫＯＡｃ（０．８８ｇ、８．９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、窒素で５分間脱気した後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（０．２４ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、１００℃で４時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、表題化合物を淡黄色固形物（０．５ｇ、４０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．４９（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），４．３４（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｓ，１２Ｈ）。；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４１５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０２８８】

中間体１５：（１’－（Ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１’，２’，３’，６’－テトラヒドロ－［２，４’－ビピリジン］－５－イル）ボロン酸

中間体１５は、中間体１１に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．７２（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｍ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｂｓ，１Ｈ），４．０５（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３０５

．１（Ｍ＋Ｈ）。
【０２８９】
中間体１６：メチル５－（（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アミノ）ペンタノエート
工程ａ：メチル５－（（４－ブロモフェニル）アミノ）ペンタノエートの合成
４－ブロモアニリン（０．５ｇ、２．９０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌溶液にＫ２ＣＯ３（０．１４ｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１５分間撹拌した後、メチル－２－ブロモプロパノエート（１．１３ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気下、６０℃で１４時間撹拌した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を氷冷水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中１０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．２８ｇ、３３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．００（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５２－１．６８（ｍ，４Ｈ）：ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２８８．０（Ｍ＋Ｈ）。
【０２９０】
工程ｂ：メチル５－（（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アミノ）ペンタノエートの合成
メチル５－（（４－ブロモフェニル）アミノ）ペンタノエート（０．２８ｇ、０．９７ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）撹拌溶液に、ビス・ピナコラト・ジボロン（０．３２ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）とＫＯＡｃ（０．２９ｇ、２．９３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、窒素で５分間脱気した後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＤＣＭ（０．０８ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、８０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をセライトに通して濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。組み合わせた有機層を真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中１０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を黄色固形物（０．１５ｇ、４６％）として得た。
【０２９１】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．４１（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），６．０４（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．０５（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５６－１．６８（ｍ，４Ｈ）：１．２８（ｓ，１２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３４．０５（Ｍ＋Ｈ）。
【０２９２】
中間体１７：Ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アゼチジン－１－イル）アセテート
工程ａ：Ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（（４－メトキシフェニル）スルホニル）ヒドラジニリデン（ｈｙｄｒａｚｉｎｅｙｌｉｄｅｎｅ））アゼチジン－１－カルボキシレートの合成
４－メトキシベンゼンスルホノヒドラジド（２ｇ、１１．６８ｍｍｏｌ）とＴｅｒｔ－ブチル３－オキソアゼチジン－１－カルボキシレート（２．３６ｇ、１１．６８ｍｍｏｌ）のトルエン（４０ｍＬ）撹拌溶液に、反応混合物を密封管の中、５０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応の塊を真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中４０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を白色固形物（１．７５ｇ、４２％）として得た。
【０２９３】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．８１（ｂｓ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２Ｈｚ，２Ｈ）

，４．５０（ｂｓ，４Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３５３．９（Ｍ－Ｈ）。

【０２９４】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ブロモフェニル）アゼチジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（（４－メトキシフェニル）スルホニル）ヒドラジニリデン）アゼチジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）と（４－ブロモフェニル）ボロン酸（１．０１ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）のジオキサン（３５ｍＬ）撹拌溶液にCs_2CO_3（１．６５ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で３０分間脱気した。次いで反応混合物を密封管の中、１１０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈して濾過した。濾液を真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中２０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を無色の液体（０．３６ｇ、３４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２１２（Ｍ－１００）。

【０２９５】

工程ｃ：３－（４－ブロモフェニル）アゼチジンの合成

ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－ブロモフェニル）アゼチジン－１－カルボキシレート（０．３６ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）撹拌溶液にトリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）を０℃で添加した後、徐々に室温にし、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．２８ｇ、９７．７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．８５（ｂｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｍ，２Ｈ），４．２０（ｍ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２１２（Ｍ＋Ｈ）。

【０２９６】

工程ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（４－ブロモフェニル）アゼチジン－１－イル）アセテートの合成

３－（４－ブロモフェニル）アゼチジン（０．２８ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．７２ｇ、５．６３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１５分間撹拌した後、Ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（０．２４ｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、１時間撹拌し、これにより生じた固形物を濾過し、真空下で乾燥することで、表題化合物を淡黄色の粘着性固形物（０．２８ｇ、７６％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．４０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｍ，１Ｈ），３．２２（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３２６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０２９７】

工程ｅ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アゼチジン－１－イル）アセテートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（４－ブロモフェニル）アゼチジン－１－イル）アセテート（０．２８ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）撹拌溶液に、ビス・ピナコラト・ジボロン（０．３２ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）とＫＯＡｃ（０．２１ｇ、２．１４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、窒素で５分間脱気した後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（０．０７ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、１１０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、表題化合物を白色の粘着性固形物（０．３ｇ、９３％）として得た。

【０２９８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７６（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），１．３３（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｓ，１２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３７４．４（Ｍ＋Ｈ）。
【０２９９】
中間体１８：Ｔｅｒｔ－ブチル６－（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）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート
工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（（４－メトキシフェニル）スルホニル）ヒドラジニリデン）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの合成
　４－メトキシベンゼンスルホノヒドラジド（１．５ｇ、７．４１ｍｍｏｌ）とＴｅｒｔ－ブチル６－オキソ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（１．５６ｇ、７．４１ｍｍｏｌ）のトルエン（３０ｍＬ）撹拌溶液に、反応混合物を密封管の中、５０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応の塊を真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中３５％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を白色固形物（２．８ｇ、９５％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．２１（ｂｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｂｓ，４Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｍ，４Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９４．１（Ｍ－Ｈ）。
【０３００】
工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－ブロモフェニル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの合成
　Ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（（４－メトキシフェニル）スルホニル）ヒドラジニリデン）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（２．８ｇ、７．０８ｍｍｏｌ）と（４－ブロモフェニル）ボロン酸（２．１３ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）のジオキサン（６０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｃｓ２ＣＯ３（４．６ｇ、１４．１６ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で３０分間脱気した。次いで反応混合物を密封管の中、１１０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈して濾過した。濾液を真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中２０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を無色の液体（１．３ｇ、５２％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）。
【０３０１】
工程ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル６－（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）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレートの合成
　ｔｅｒｔ－ブチル６－（４－ブロモフェニル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（１．３ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）のジオキサン（３５ｍＬ）撹拌溶液に、ビス・ピナコラト・ジボロン（１．４ｇ、５．５３ｍｍｏｌ）とＫＯＡｃ（０．９０ｇ、９．２２ｍｍｏｌ）を室温で添加し、窒素で５分間脱気した後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＤＣＭ（０．３０ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、１１０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、表題化合物をクリーム色の粘着性固形物（０．３ｇ

、９３％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．７４（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｍ，２Ｈ），２．５８（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｓ，１２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３７４．０５（Ｍ＋Ｈ）。

【０３０２】

中間体１９：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（２－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－カルボキサミドヒドロクロリド

工程ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（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）カルバメートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－ブロモフェニル）－２－ヒドロキシエチル）カルバメート（２．４ｇ、７．５９ｍｍｏｌ）と４－メチルチアゾール（０．９ｇ、９．１１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２ｍＬ）撹拌溶液にＫＯＡｃ（１．４９ｇ、１５．８９ｍｍｏｌ）とＰｄ（ＯＡＣ）$_{2}$（０．３４ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で３時間加温した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を室温に降温し、氷冷水に注ぎ入れた。得られた混合物をエチルアセテート（５０ｍＬで２回）で抽出した。組み合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中５０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物（０．５ｇ、３０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．９８（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３５．０（Ｍ＋１）。

【０３０３】

工程ｂ：２－アミノ－２－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１－オールヒドロクロリドの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（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（０．３ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）撹拌溶液に、０℃で４Ｍ　ＨＣｌの１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄することで、表題化合物（０．２ｇ、９５％）を得た。

【０３０４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．０４（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｂｓ，２Ｈ），７．５７（ｍ，４Ｈ），４．３４（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３５．０（Ｍ＋１）。

【０３０５】

工程ｃ：ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（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）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートの合成

２－アミノ－２－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１－オールヒドロクロリド（０．２ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）と（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸（０．３５ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．４８ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ、２．５６ｍｍｏｌ）を滴加して、室温で２時間撹拌した。反応

の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を室温に降温し、氷冷水に注ぎ入れた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬで２回）で抽出した。組み合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶出剤としてＤＣＭ中５％ＭｅＯＨを用いて粗製生成物をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物（０．１７ｇ、５３％）を得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５６１．２（Ｍ＋１）。

【０３０６】

工程ｄ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（２－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－カルボキサミドヒドロクロリドの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（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）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（０．１７ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）撹拌溶液に、０℃で４Ｍ　ＨＣｌの１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をジエチルエーテルで洗浄することで表題化合物（０．１６ｇ、１００％）を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４６１．１（Ｍ＋１）。

【０３０７】

中間体２０：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（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－カルボキサミドヒドロクロリド

工程ａ：２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチルメタンスルホネートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル（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（０．６ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、０℃でメタンスルホン酸クロリド（ｍｅｔｈａｎｅ　ｓｕｌｐｈｏｎｉｃ　ｃｈｌｏｒｉｄｅ）（０．２ｍＬ、２．６９ｍｍｏｌ）、続いてＴＥＡ（０．６４ｍＬ、４．４９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を室温に降温し、氷冷水に注ぎ入れた。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬで２回）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶出剤としてＤＣＭ中２％ＭｅＯＨを用いて粗製生成物をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物（０．４８ｇ、６４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．０１（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｍ，４Ｈ），４．９４（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）：ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４１３．０（Ｍ＋１）。

【０３０８】

工程ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル（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）カルバメートの合成

２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチルメタンスルホネート（０．４８０ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２ｍＬ）撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．６ｍＬ）を添加し、０℃に降温した後、Ｎ，Ｎジメチルアミンガスを反応の塊に１５分かけて通し、反応混合物を１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬで２回）で抽出した。組み合わせた有機層を水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、粗製の表題化合物を茶色の液体（０．３００ｇ、粗製）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．９８（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．４５（ｍ，５Ｈ），４．６

８（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｍ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｓ，９Ｈ）：ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３６２．１（Ｍ＋１）。

【０３０９】

工程ｃ：Ｎ１，Ｎ１－ジメチル－２－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１，２－ジアミンヒドロクロリドの合成

Ｎ１，Ｎ１－ジメチル－２－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エタン－１，２－ジアミンヒドロクロリドは、中間体１９の工程ｂに記載の手順と同様の手順により調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２６２．０（Ｍ＋１）。

【０３１０】

工程ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（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）カルバモイル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートの合成

Ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（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）カルバモイル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）カルバメートは、中間体１９の工程ｃに記載の手順と同様の手順により調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　５８８．３（Ｍ＋１）。

【０３１１】

工程ｅ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（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－カルボキサミドヒドロクロリド

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（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－カルボキサミドヒドロクロリドは、中間体１９の工程ｄに記載の手順と同様の手順により調製した。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４８８．２（Ｍ＋１）。

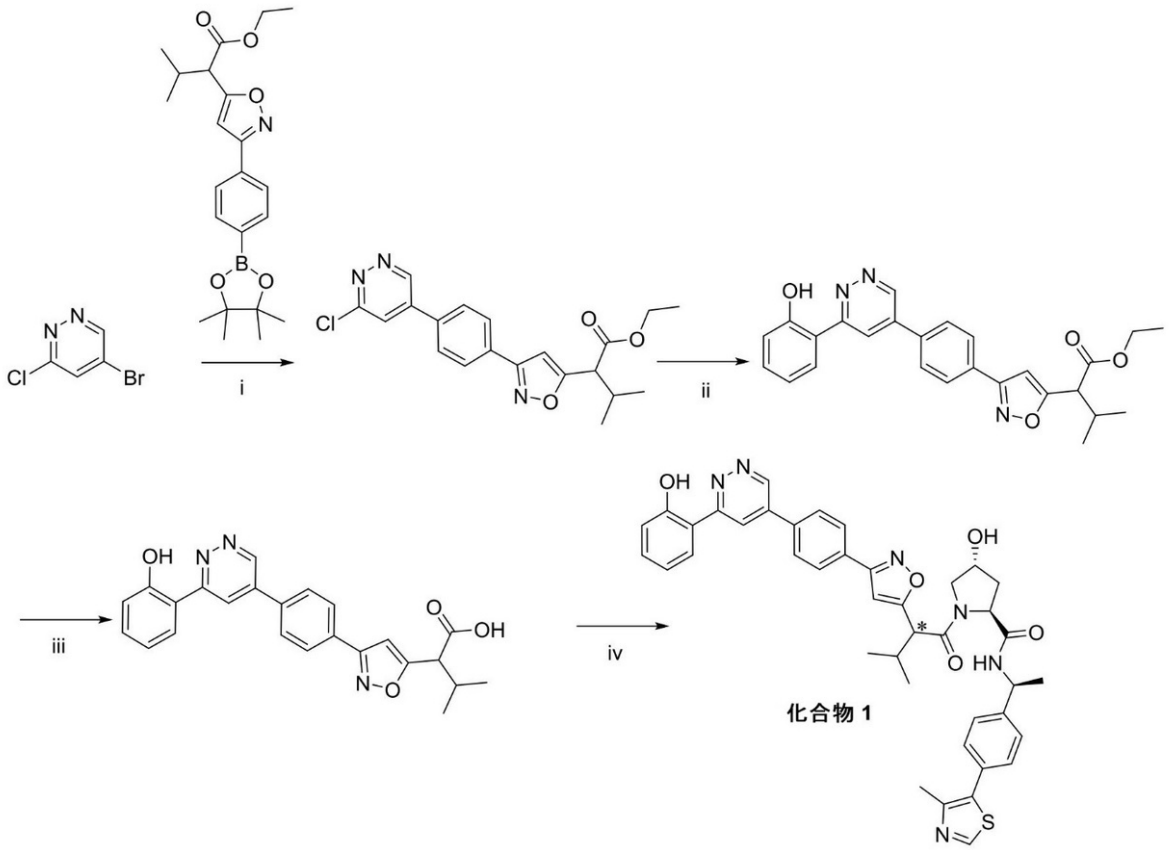
【実施例】

【０３１２】

実施例１：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（２－（３－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物１、ラセミ体）

【０３１３】

【化４４】



【０３１４】

工程ｉ：エチル２－（３－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエートの合成

１，４－ジオキサン（１３ｍＬ）と水（２ｍＬ）との混合物をマイクロウェーブバイアル中で取得し、窒素で５分間脱気した。これに５－ブロモ－３－クロロピラジン（０．９１ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）とエチル３－メチル－２－（３－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）イソキサゾール－５－イル）ブタノエート（１．４２ｇ、３．６３ｍｍｏｌ）を添加し、続いてK_2CO_3（１ｇ、７．２６ｍｍｏｌ）とＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（０．２９ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をマイクロウェーブ下、１１０℃で１時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中５０～６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（１ｇ、７１％）として得た。

【０３１５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ９．７６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４５－２．３８（ｍ，１Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ３８６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０３１６】

工程ｉｉ：エチル２－（３－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－

イル）フェニル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエートの合成
　１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）と水（３ｍＬ）との混合物をマイクロウェーブバイアル中で取得し、窒素で５分間脱気した。これにエチル２－（３－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエート（０．９５ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）と（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．６８ｇ、４．９ｍｍｏｌ）を添加し、続いてK_2CO_3（０．８５ｇ、６．１ｍｍｏｌ）とＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（０．２ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をマイクロウェーブ下、１２０℃で１時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中５０～６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を黄色固形物（０．７５ｇ、６９％）として得た。
【０３１７】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１３．０５（ｓ，１Ｈ），９．６９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１９－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝１４Ｈｚ，３Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４４４．１（Ｍ＋Ｈ）。
【０３１８】
工程ｉｉｉ：２－（３－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチル酪酸の合成
　エチル２－（３－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエート（０．７５ｇ、１．６９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）とH_2O（５ｍＬ）の混合物に溶解した撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（０．２１ｇ、５．０７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。次いで反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をメタノールで希釈し、アンバーライトＩＴ１２０（酸性樹脂）を用いて酸性化してｐＨ６とし、濾過し、濾液を真空下で濃縮することで、表題化合物を暗褐色固形物（０．６５ｇ、９３％）として得た。
【０３１９】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ９．６６（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，２Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３２－２．２７（ｍ，１Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．８０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４１６．１（Ｍ＋Ｈ）。
【０３２０】
工程ｉｖ：（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（２－（３－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドの合成
　２－（３－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）イソキサゾール－５－イル）－３－メチル酪酸（０．１ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、（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－カルボキサミドヒドロクロリド（０．１１ｇ，０．２８ｍｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（０．１４ｇ，０．３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５

ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．２１ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、徐々に室温にし、反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで粗製生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．０２５ｇ、１４％）として得た。

【０３２１】

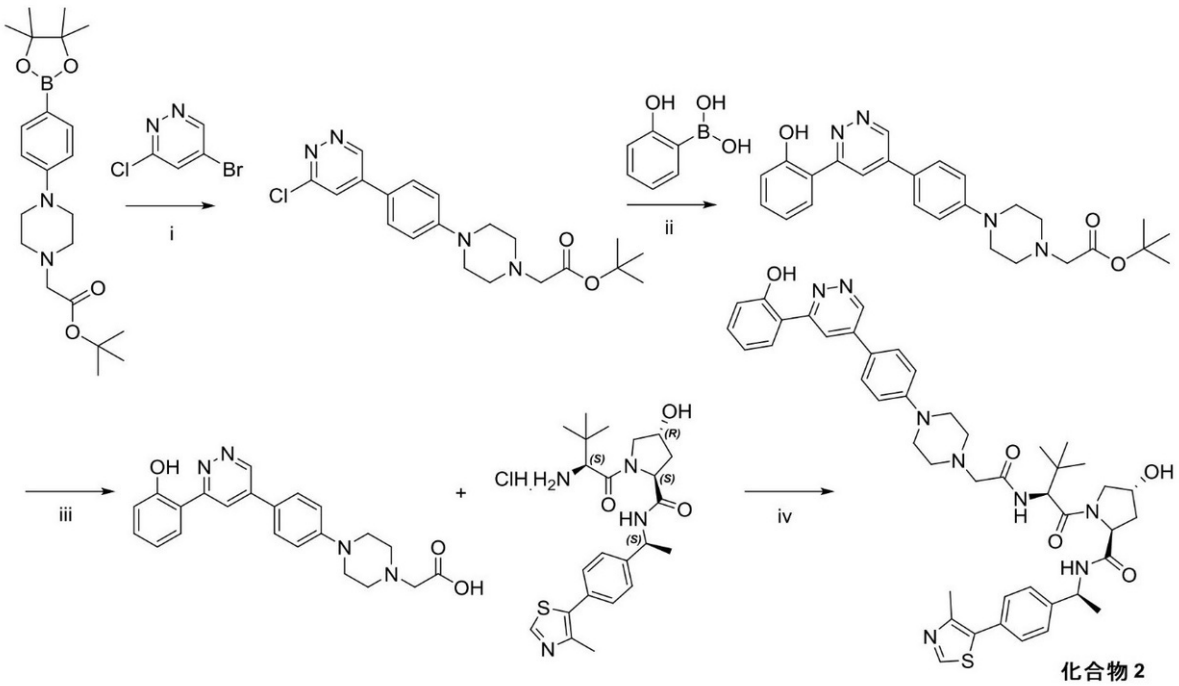
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１３．１２（ｂｓ，１Ｈ），９．６９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．９９（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），８．９０（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．１９－８．２６（ｍ，３Ｈ），８．０６－８．１１（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．３７（ｍ，５Ｈ），７．１０－７．０１（ｍ，３Ｈ），５．１２（ｍ，１Ｈ），４．９５－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｂｓ，１Ｈ），３．８９－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．７６（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，２Ｈ），２．３７（ｓ，１Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７２９．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０３２２】

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

【０３２３】

【化４５】



【０３２４】

工程ｉ：Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセテートの合成

５－ブロモ－３－クロロピラジン（１．６ｇ，８．３ｍｍｏｌ）とＴｅｒｔ－ブチル２－（４－（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）ピペラジン－１－イル）アセテート（２．７８ｇ，６．９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）および水（３ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、K_2CO_3（１．７７ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．６８ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１２０℃で４時間撹拌した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中４０～８０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を粘着性材料（１．７ｇ、６３％）として得た。

【０３２５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．６２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），３．３１（ｂｓ，４Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３８９．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０３２６】

工程ｉｉ：Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセテートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセテート（０．５ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）と（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．２７ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）および水（３ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、Na_2CO_3（０．５４ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．１ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１３０℃で３時間撹拌した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を粘着性材料（０．３５ｇ，６０％）として得た。

【０３２７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．５３（ｓ，１Ｈ），９．５７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），２．５０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４４７．１５（Ｍ＋Ｈ）。

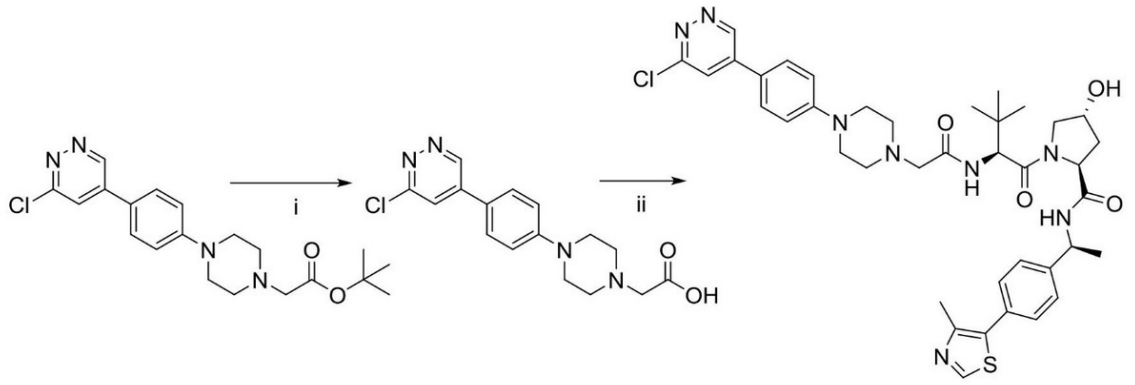
【０３２８】

工程ｉｉｉ：２－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）酢酸の合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセテート（０．７ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に４Ｎジオキサンヒドロクロリド（７ｍＬ）を０℃で添加し、次いで徐々に室温にし、６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥することで、表題化合物を橙色固形物（０．５ｇ、７４％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１０．６（ｂｓ，１Ｈ），９．６７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４６－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．０７－７．０１（ｍ，２Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．６４－３．５７（ｍ，８Ｈ）；ＬＣ－Ｍ

Ｓ：ｍ／ｚ　３９１．１（Ｍ＋Ｈ）。
【０３２９】
工程ｉｖ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドの合成
　２－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）酢酸（０．５ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）と（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（０．６２ｇ、１．２８ｅｑ．）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．７３ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．７ｍＬ、３．８４ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、溶出剤としてＤＣＭ中５％メタノールを用いて粗製生成物をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を黄色固形物（０．１１ｇ、１１％）として得た。
【０３３０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１３．５３（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｂｓ，１Ｈ），３．５９（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，４Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６７－２．６６（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８１７．４５（Ｍ＋Ｈ）。
【０３３１】
実施例３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物３）
【０３３２】

【化４６】



化合物３

【０３３３】
工程ｉ：２－（４－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）酢酸の合成
ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセテート（０．０７ｇ、０．１７９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に４Ｎ－ジオキサンヒドロクロリド（２ｍＬ）を０℃で添加し、次いで徐々に室温にし、１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥することで、表題化合物を橙色固形物（０．０６５ｇ、９９％）として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３３．１（Ｍ＋Ｈ）。
【０３３４】
工程ｉｉ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）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－カルボキサミドの合成
２－（４－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）酢酸（０．０７ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）と（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（０．０９ｇ、０．２０ｅｑ．）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．０９ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．０６ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、粗製生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣにより精製することで、表題化合物を黄色固形物（０．０１４ｇ、８％）として得た。
【０３３５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：９．６０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．９４（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｔ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，１Ｈ），３．５６（ｓ，１Ｈ），３．１８－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５８（ｍ，６Ｈ），２．４２（ｓ，４Ｈ），２．３０（ｓ，２Ｈ），１．８８（ｓ，１Ｈ），１．７４（ｓ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９３（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ

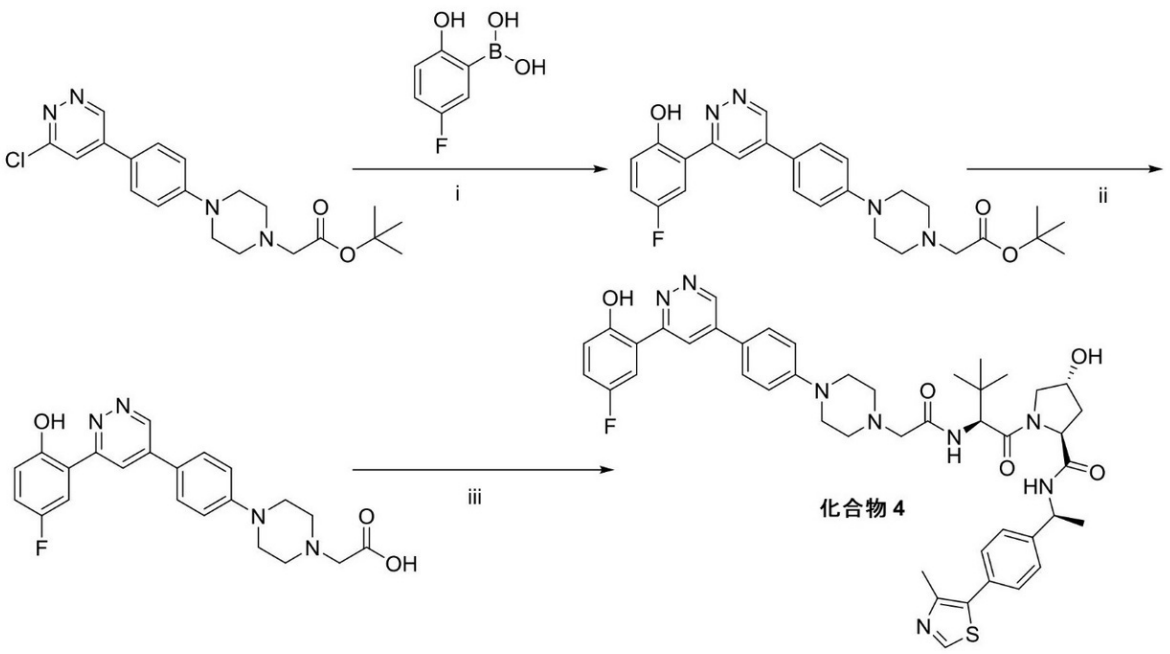
７５９．３５（Ｍ＋Ｈ）。

【０３３６】

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

【０３３７】

【化４７】



【０３３８】

工程ｉ：Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－（６－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセテートの合成

Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセテート（０．１ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）と（４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．０６ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１．６ｍＬ）および水（０．４ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、Na_2CO_3（０．０８ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で１５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．０２ｇ，０．０２６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をマイクロウェーブ下、１３０℃で１．２時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を淡黄色固形物（０．０６ｇ、５０％）として得た。

【０３３９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．３０（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．８＆１０．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０４－７．００（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），２．６６（ｂｓ，４Ｈ），２．４０（ｂｓ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４６５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０３４０】

工程ｉｉ：２－（４－（４－（６－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）酢酸の合成
　Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－（６－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセテート（０．１６ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）撹拌溶液に４Ｎジオキサンヒドロクロリド（１．２ｍＬ）を０℃で添加し、次いで徐々に室温にし、室温で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥することで、表題化合物を橙色固形物（０．１５ｇ、９８％）として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４０７．１（Ｍ－Ｈ）。

【０３４１】

工程ｉｉｉ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（４－（６－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）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－カルボキサミドの合成
　２－（４－（４－（６－（５－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）酢酸（０．０７ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）と（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド化合物（０．０８、０．１６ｅｑ．）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に０℃でＨＡＴＵ（０．０７ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．０５ｍＬ、０．３１ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、粗製生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣにより精製することで、表題化合物を黄色固形物（０．０１４ｇ、１０％）として得た。

【０３４２】

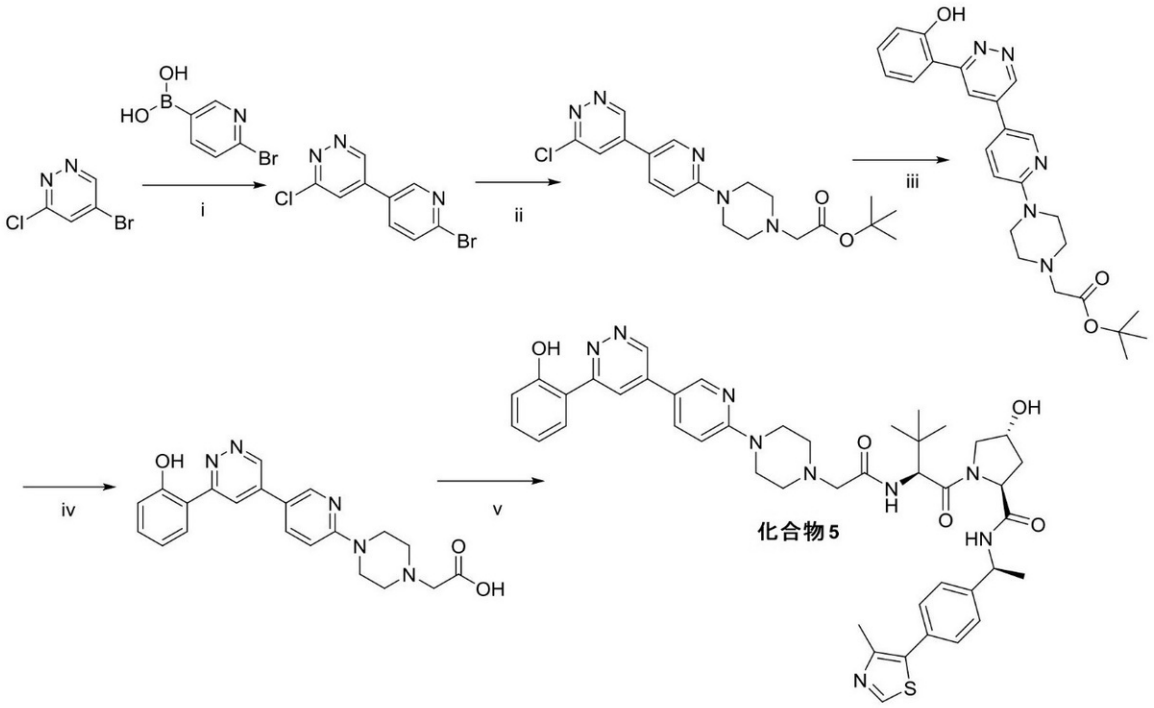
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１３．３０（ｓ，１Ｈ），９．６１（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０４－７．００（ｍ，１Ｈ），５．１２（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｓ，１Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），３．３８－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．６０（ｍ，６Ｈ），２．５５－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．０６（ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｓ，２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８３５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０３４３】

実施例５：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（５－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）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）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物５）

【０３４４】

【化４８】



【０３４５】

工程ｉ：５－（６－ブロモピリジン－３－イル）－３－クロロピラジンの合成

５－ブロモ－３－クロロピラジン（０．５ｇ，２．４８ｍｍｏｌ）と（６－ブロモピリジン－３－イル）ボロン酸（０．４７ｇ、２．４８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）撹拌溶液に、２Ｍ Na_2CO_3（１ｇ、９．９ｍｍｏｌ）の４ｍＬ溶液を添加し、窒素で１５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．０４ｇ，０．０５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をマイクロウェーブ下、８０℃で１時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を黄色固形物（０．４５ｇ、６４％）として得た。

【０３４６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ９．７５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），９．０１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２．４Ｈｚ １Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ２７２（Ｍ＋Ｈ）。

【０３４７】

工程ｉｉ：Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（５－（６－クロロピリダジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）アセテートの合成

５－（６－ブロモピリジン－３－イル）－３－クロロピラジン（０．３２ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１０ｍＬ）撹拌溶液にＴｅｒｔ－ブチル２－（ピペラジン－１－イル）アセテート（０．３５ｇ、１．７８ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（０．８５ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１２０℃で１６時間加温した。次いで反応混合物を冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中４５～５０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を黄色固形物（０．２ｇ、４０％）として得た。

【０３４８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ９．３１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．１９（ｓ，２Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９０．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０３４９】
工程ｉｉｉ：Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（５－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）アセテートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（５－（６－クロロピリダジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）アセテート（０．２５ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）と（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．１３ｇ，０．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に２Ｍ　Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（０．２７ｇ、２．５６ｍｍｏｌ）の１．２ｍＬ溶液を添加し、窒素で１５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．０５ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をマイクロウェーブ下、１２０℃で２時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を黄色固形物（０．１８ｇ、６２％）として得た。

【０３５０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１３．７８（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．２（ｓ，２Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４４８．２５（Ｍ＋Ｈ）。

【０３５１】
工程ｉｖ：２－（４－（５－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸の合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（５－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）アセテート（０．１５ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌溶液に４Ｎジオキサンヒドロクロリド（５ｍＬ）を０℃で添加し、次いで徐々に室温にし、室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥することで、表題化合物を橙色固形物（０．１ｇ、６３％）として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９２．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０３５２】
工程ｖ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（５－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）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）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドの合成

２－（４－（５－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（０．１ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）と（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（０．１３、０．２８ｅｑ．）のＤＭＦ（３ｍ

Ｌ）溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．１４ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．１８ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで粗製生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣにより精製することで、表題化合物を黄色固形物（０．０３ｇ，１６％）として得た。

【０３５３】

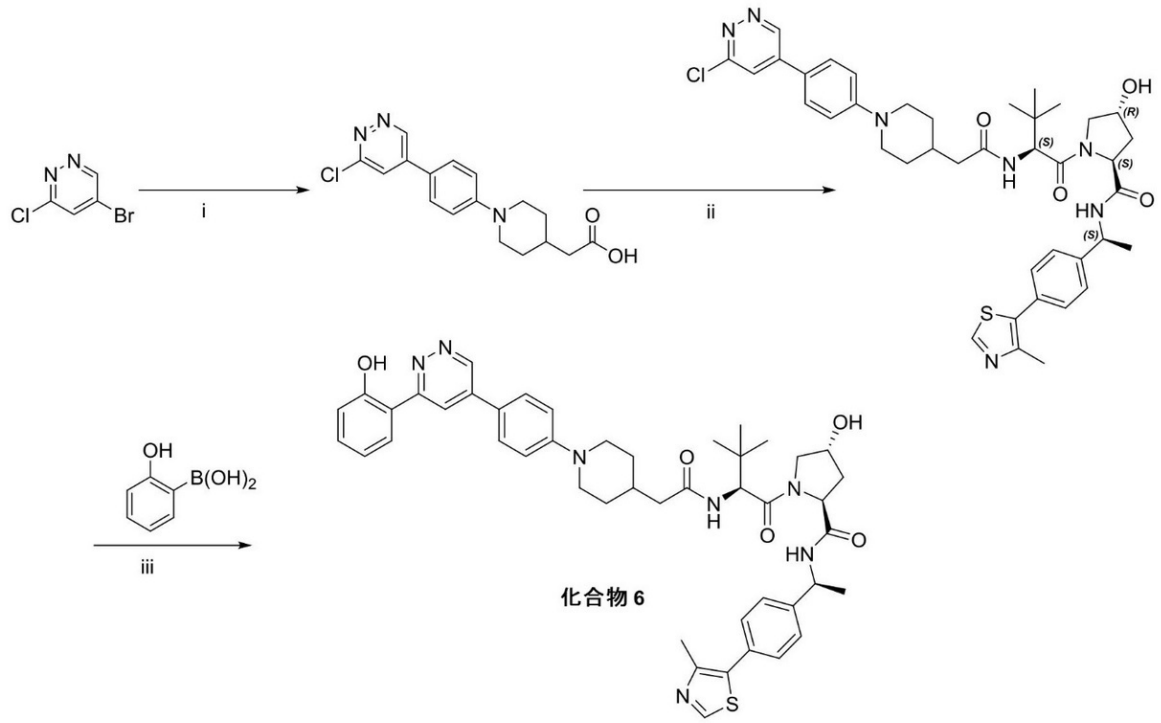
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１３．５（ｂｓ，１Ｈ），９．６１（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，５Ｈ），７．０７－６．９９（ｍ，３Ｈ），５．１２（ｂｓ，１Ｈ），４．８９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｂｓ，１Ｈ），３．７１－３．６０（ｍ，５Ｈ），３．１６－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｂｓ，４Ｈ），２．４５（ｍ，３Ｈ），２．０８－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｓ，１Ｈ），１．７７－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０９６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８１８．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０３５４】

実施例６：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物６）

【０３５５】

【化４９】



【０３５６】

工程ｉ：２－（１－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－イル）酢酸の合成

５－ブロモ－３－クロロピラジン（０．１３ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、エチル２－（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）ピペリジン－４－イル）アセテート（０．２５ｇ，０．６７ｍｍｏｌ）、およびNa_2CO_3（０．２８ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（２ｍＬ）に溶解した撹拌溶液を、窒素で１５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．０５５ｇ、０．００６７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１２０℃で６時間マイクロウェーブを照射した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてＤＣＭ中８～１２％メタノールを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を粘着性材料（０．０９ｇ、４０％）として得た。

【０３５７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．１１（ｓ，１Ｈ），９．６１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９５－３．８９（ｍ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９１－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２０（ｍ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３１．９（Ｍ－Ｈ）。

【０３５８】

工程ｉｉ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドの合成

２－（１－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－イル）酢酸（０．０９ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）と（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（０．１３ｇ、０．２７ｅｑ．）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．１５５ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．１４ｍＬ、０．８１ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶出剤としてＤＣＭ中５％メタノールを用いて粗製生成物をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．１２５ｇ、６１％）として得た。

【０３５９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ９．６１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．９９（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８５（ｍ，３Ｈ），７．４８－７．３６（ｍ，４Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．２１（ｓ，１Ｈ），３．９３－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），２．９５－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．６７（ｍ，５Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２３－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７５６．３（Ｍ－Ｈ）。

【０３６０】

工程ｉｉｉ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４

－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドの合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（１－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（０．１２ｇ，０．１５ｍｍｏｌ）、（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．０３３ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、およびK_2CO_3（０．０７ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解した撹拌溶液を、窒素で５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．０１３ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をマイクロウェーブ下、１２０℃で１時間マイクロウェーブを照射した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてＤＣＭ中８～１２％メタノールを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を淡黄色固形物（０．０１５ｇ、１１％）として得た。

【０３６１】

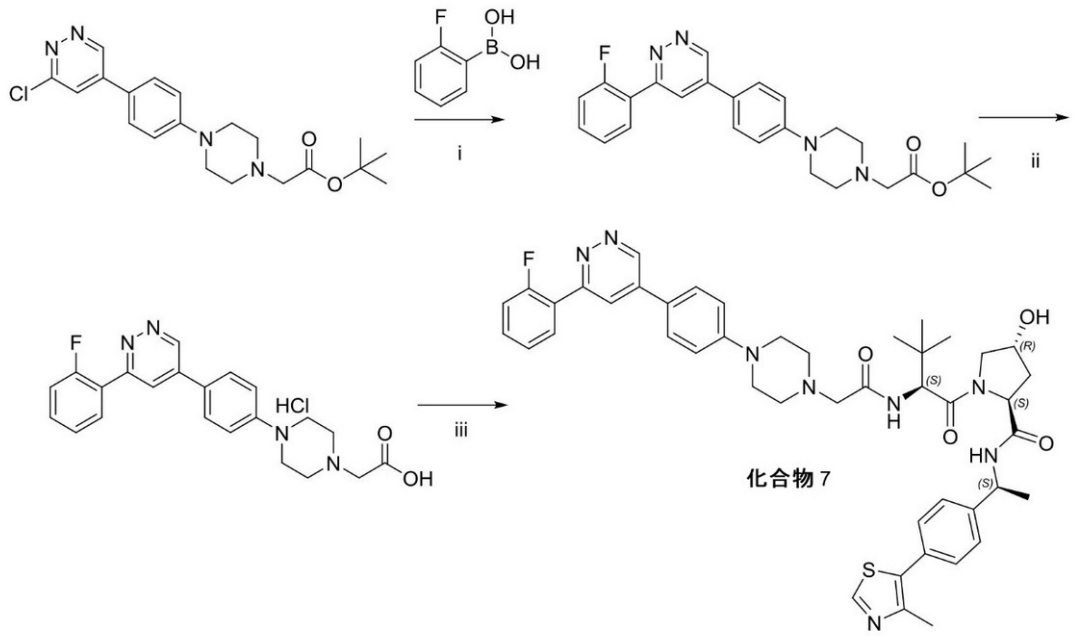
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：１３．５８（ｓ，１Ｈ），９．５６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．９９（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３７（ｍ，５Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９１－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４３－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２６－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８１６．４（Ｍ＋Ｈ）。

【０３６２】

実施例７：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（４－（６－（２－フルオロフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物７）

【０３６３】

【化５０】



【０３６４】

工程ｉ：Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－（６－（２－フルオロフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセテートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセテート（０．２５ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）と２－フルオロフェニル）ボロン酸（０．１３ｇ，０．９６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解した撹拌溶液にK_2CO_3（０．３５ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．０５ｇ，０．０６４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１３０℃で４時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中５０～６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を粘着性材料（０．２２ｇ、７６％）として得た。

【０３６５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．３９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｄｄｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．２０（ｓ，２Ｈ），２．７６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４４９．４５（Ｍ＋Ｈ）。

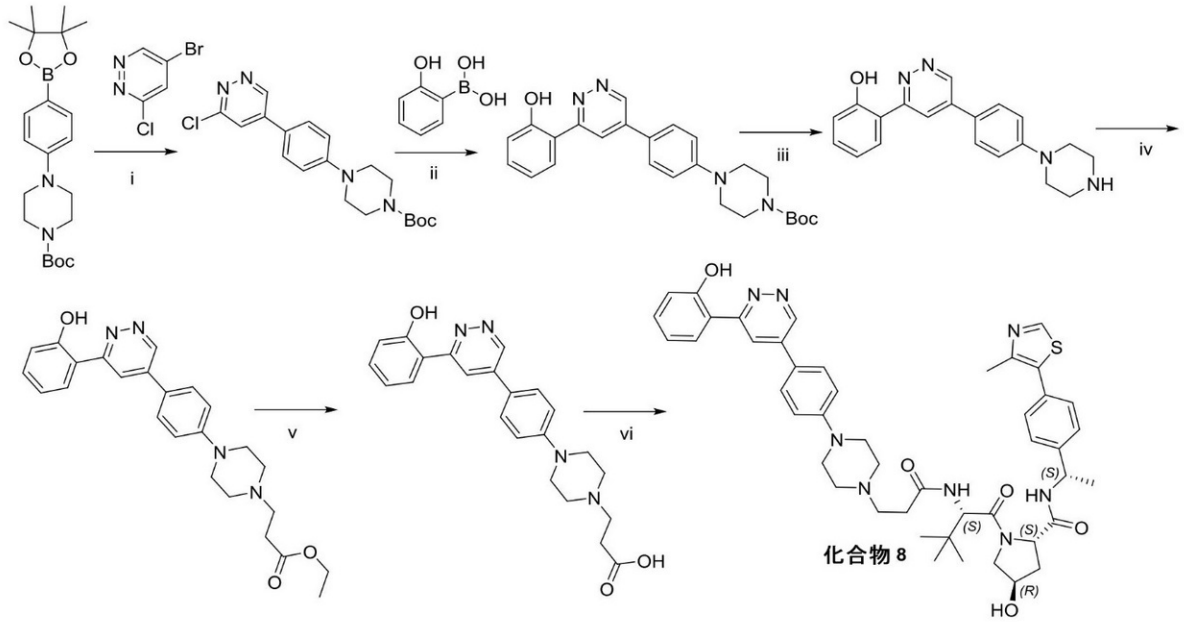
【０３６６】

工程ｉｉ：２－（４－（４－（６－（２－フルオロフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）酢酸ヒドロクロリドの合成

ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－（６－（２－フルオロフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセテート（０．２２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に４Ｎジオキサンヒドロクロリド（２ｍＬ）を０℃で添加し、次いで徐々に室温にし、室温で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥することで、表題化合物を橙色固形物（０．２ｇ、８７％）として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３９３．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０３６７】
工程ｉｉｉ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（４－（６－（２－フルオロフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）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－カルボキサミドの合成
２－（４－（４－（６－（２－フルオロフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）酢酸ヒドロクロリド（０．１ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）と（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（０．１１５、０．２４ｅｑ．）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．１３ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶出剤としてＤＣＭ中５％メタノールを用いて粗製生成物をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を淡黄色固形物（０．０７ｇ、３７％）として得た。
【０３６８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：９．６１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，６Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．２７（ｓ，１Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６６－２．６４（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，４Ｈ），２．０７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２０（ｓ，２Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８１９．４（Ｍ＋Ｈ）。
【０３６９】
実施例８：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（３－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）プロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物８）
【０３７０】

【化５１】



【０３７１】

工程ｉ：Ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

５－ブロモ－３－クロロピラジン（０．７２ｇ、３．８ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル４－（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）ピペラジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）および水（４ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、Na_2CO_3（０．８２ｇ、７．７３ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で１５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．３１ｇ，０．３８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１３０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を淡黄色固形物（０．５ｇ，７２％）として得た。

【０３７２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．３２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｍ，４Ｈ），３．３０（ｍ　４Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３７５．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０３７３】

工程ｉｉ：Ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）と（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．２２ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）および水（２ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、Na_2CO_3（０．４２ｇ、４．０１ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．１１ｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１３０℃で６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中５０～６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃ

ｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．２５ｇ、４３％）として得た。

【０３７４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１３．４５（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４８（ｍ，４Ｈ），３．３１（ｍ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４３３．１０（Ｍ＋Ｈ）。

【０３７５】

工程ｉｉｉ：２－（５－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピリダジン－３－イル）フェノールの合成

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．２５ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に４Ｎジオキサンヒドロクロリド（０．８ｍＬ）を０℃で添加し、次いで徐々に室温にし、室温で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥することで、表題化合物を橙色固形物（０．２１ｇ、９８％）として得た。

【０３７６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ９．７８（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｂｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ　１Ｈ），７．１８－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．０５（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ　１Ｈ），３．５６（ｂｓ，４Ｈ），３．２０（ｂｓ，４Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３３３．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０３７７】

工程ｉｖ：エチル３－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）プロパノエートの合成

２－（５－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）ピリダジン－３－イル）フェノール（０．２ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）撹拌溶液に、エチル３－ブロモプロパノエート（０．１２ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（０．３ｇ、１．６３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、室温で１６時間撹拌した。次いで反応混合物を冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてＤＣＭ中３～５％メタノールを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を粘着性固形物（０．０９ｇ、３８％）として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４３３．１５（Ｍ＋Ｈ）。

【０３７８】

工程ｖ：３－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）プロパン酸

化合物エチル３－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）プロパノエート（０．０９ｇ，０．２０ｍｍｏｌ）をメタノール：ＴＨＦ：H_2O（２ｍＬ：４ｍＬ：１ｍＬ）混合物に溶解した撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（０．０２ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）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減圧下で蒸発させ、得られた残渣をメタノールで希釈し、Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ（登録商標）ＩＴ１２０を用いて酸性化してｐＨ６とし、濾過し、濾液を真空下で濃縮することで、表題化合物を粘着性固形物（０．０５ｇ、５９％）として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４０５．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０３７９】

工程ｖｉ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（３－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イ

ル）プロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド　３－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）プロパン酸（０．０５ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）と（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（０．０９ｇ、０．１８ｅｑ．）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．１４ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．０７ｍＬ、０．３７ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温で３時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで粗製生成物を得て、溶出剤としてＤＣＭ中８～１０％メタノールを用いて粗製生成物をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を淡黄色固形物（０．０１５ｇ，１５％）として得た。

【０３８０】

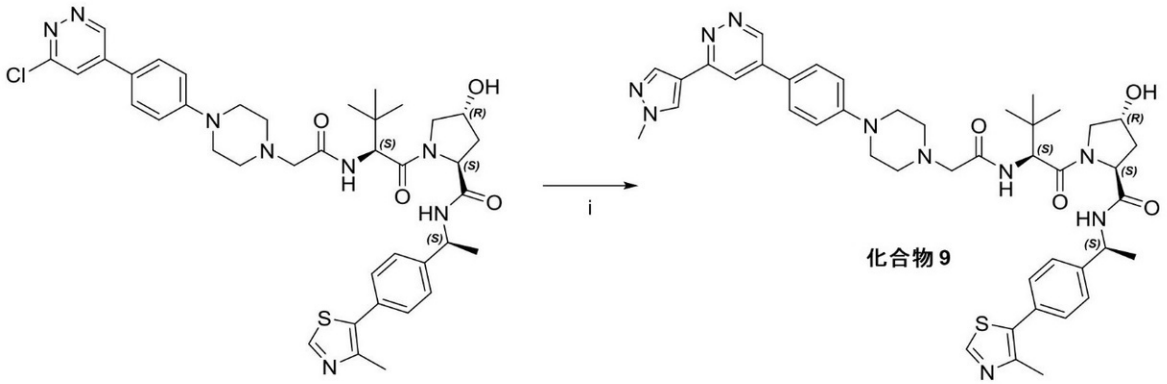
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１３．５１（ｓ，１Ｈ），９．５７（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．４２－８．３６（ｍ，２Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ　１Ｈ），４．９１－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｔ，１Ｈ），４．２８（ｂｓ，１Ｈ），３．６４－３．４８（ｍ，４Ｈ），２．３－２．７（ｍ，９Ｈ），２．０８（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｍ，４Ｈ）；１．２３（ｂｓ，１Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８３１．４０（Ｍ＋Ｈ）。

【０３８１】

実施例９：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（２－（４－（４－（６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物９）

【０３８２】

【化５２】



【０３８３】

工程ｉ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－３，３－ジメチル－２－（２－（４－（４－（６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カル

ボキサミドの合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（０．３ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）と１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル－４－ボロン酸（０．１２３ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、K_2CO_3（０．２２ｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．０３ｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１３０℃で６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、残渣を分取ＨＰＬＣにより精製することで、表題化合物を淡黄色固形物（６ｍｇ、２％）として得た。

【０３８４】

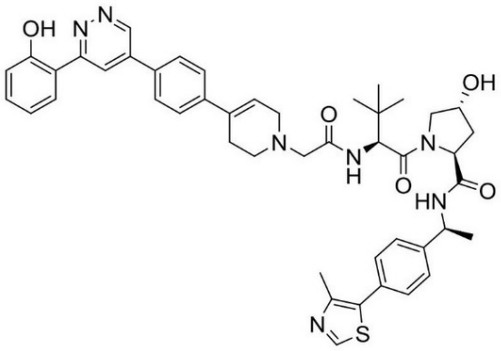
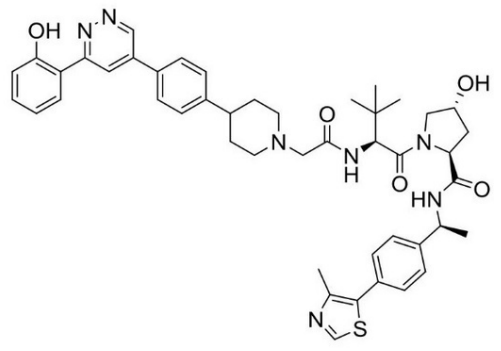
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：９．４０（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７９－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．４２（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２８（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｂｓ，３Ｈ），３．５９（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｂｓ，１Ｈ），３．０５（ｂｓ，１Ｈ），２．６７－２．６６（ｍ，５Ｈ），２．４５（ｂｓ，６Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８０５．４（Ｍ＋Ｈ）。

【０３８５】

下記の表２に列記する化合物は、実施例２に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。化合物の特徴解析データを下記の表にまとめる。

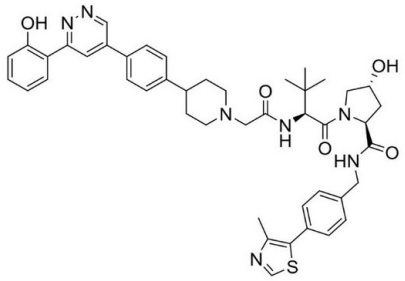
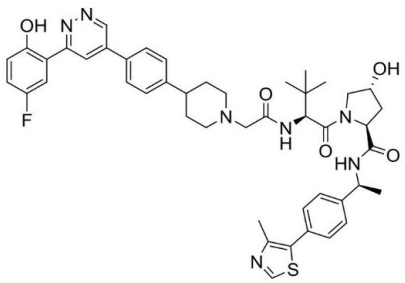
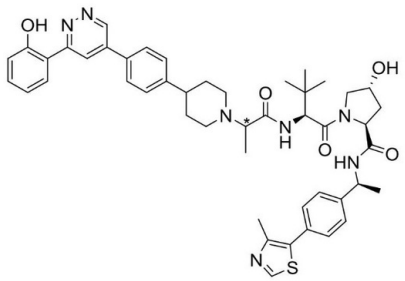
【０３８６】

【表３－１】

構造	特徴解析データ
 化合物 **10**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.12 (s, 1H), 9.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.40 (bs, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 2H), 3.25-3.23 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.40 (S, 3H), 2.01 (S, 1H), 1.70-1.68 (m, 1H), 1.31 (d, J = 8 Hz, 3H), 0.92(s, 9H). LCMS: 814.25 (M+H).
 化合物 **11**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.10 (s, 1H), 9.56 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8 .0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (bs, 1H), 3.55 (bs, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 5H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92(s, 9H). LCMS; m/z 816.6 (M+H).

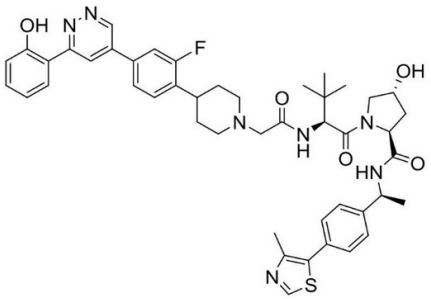
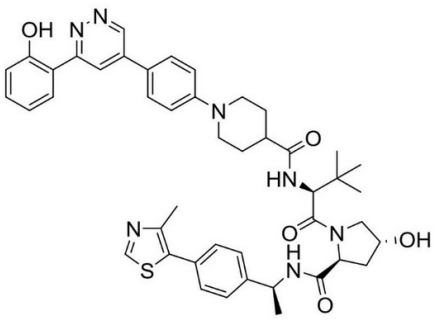
【０３８７】

【表３－２】

 化合物 12	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.08 (bs, 1H), 9.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.66-8.60 (m, 2H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43-7.37 (m, 5H), 7.04-7.00 (m, 2H), 5.16 (bs, 1H), 4.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.46-4.24 (m, 4H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 1H), 3.00-2.99 (m, 3H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.77-1.70 (m, 2H), 0.96(s, 9H); LC-MS: m/z 802.6 (M+H)
 化合物 13	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.95 (s, 1H), 9.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.12 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.96 (d, J = 14.8 Hz, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.52-2.47 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.25-1.22 (m, 2H), 0.96 (s, 9H). LCMS: m/z 834.4 (M+H).
 化合物 14、ラセミ体	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.12 (s, 1H), 9.59 (bs, 1H), 8.97 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 5.12 (bs, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.47-4.45 (m, 2H), 4.28 (bs, 1H), 3.60 (bs, 2H), 3.25-3.24 (m, 2H), 2.93 (bs, 2H), 2.80 (bs,

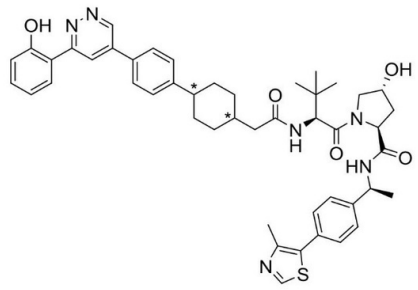
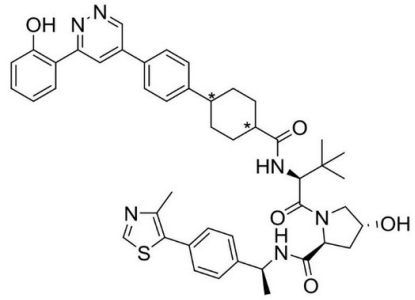
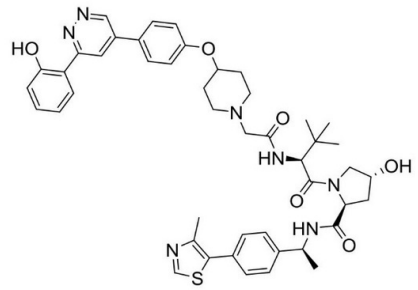
【０３８８】

【表３－３】

	2H), 2.44 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 3H), 1.38-1.35 (m, 3H), 1.16-1.10 (m, 3H), 0.96 (s, 9H) ; LC-MS: m/z 831.6
 化合物 **15**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.09 (s, 1H), 9.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.97 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 2.92 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H). LCMS; m/z 835.4 (M+H).
 化合物 **16**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ13.09 (s, 1H), 9.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.37-7.22 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.93 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.60-3.41 (m, 1H), 2.83 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 3H), 1.34 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H). LCMS 802.2 (M+H).

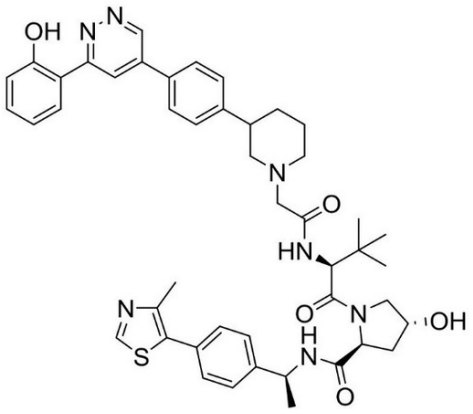
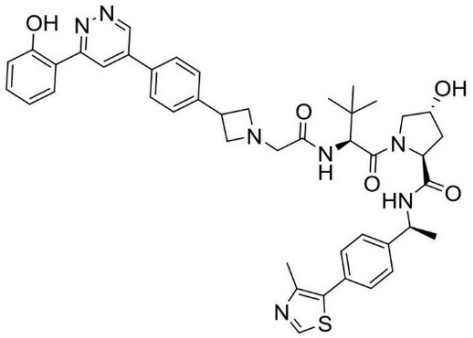
【０３８９】

【表３－４】

 化合物 17、ラセミ体	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.18 (s, 1H), 9.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.27 (m, 6H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.93 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.80 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 1.57 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.95 (s, 9H). LCMS; m/z 815.6 (M+H).
 化合物 18、ラセミ体	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.32 (s, 2H), 9.58 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47-7.37 (m, 6H), 7.04-6.99 (m, 3H), 5.14 (s, 1H), 4.93-490 (m, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.01 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H). LCMS: m/z 801.5 (M+H).
 化合物 19	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.31 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45-8.32 (m, 2H), 8.32-8.15 (m, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.87-7.72 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.59 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.82 (s, 2H),

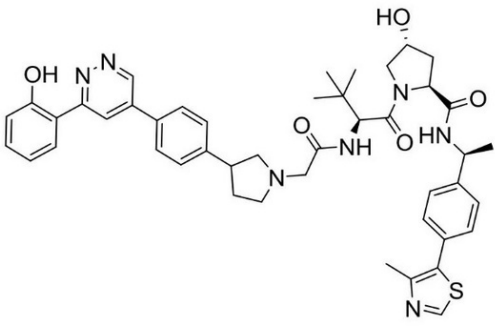
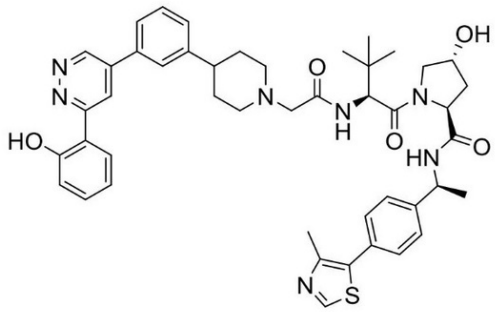
【０３９０】

【表３－５】

	1.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.27-1.24 (m, 3H), 1.16 (s, 2H), 0.94 (s, 9H). LCMS; m/z 832.3 (M+H).
 化合物 20	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.52 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.06 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.79-1.70 (m, 3H), 1.60 (s, 2H), 1.34 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H). LCMS 816.6 (M+H).
 化合物 21	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.18 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 5.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.12 (s, 2H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (s, 1H), 0,99 (s, 9H).

【０３９１】

【表３－６】

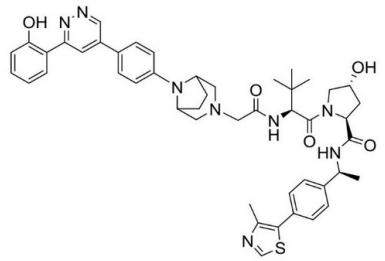
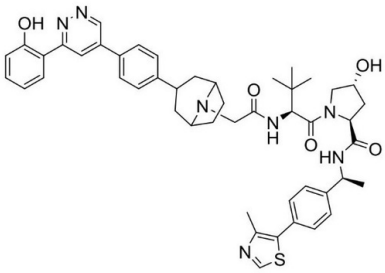
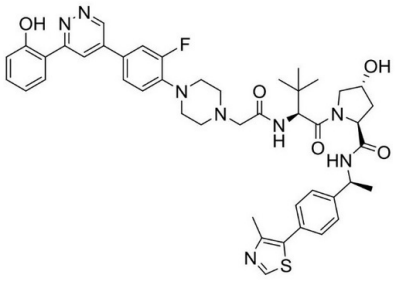
 化合物 **22**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.15 (s, 1H), 9.64-9.61 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73-8.71 (m, 1H), 8.52-8.45 (m, 1H), 8.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.94-4.93 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.48 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.40-2.38 (m, `1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.41-1.38 (m, 3H), 1.00-0.94 (m, 9H). LCMS m/z 802.6 (M+H).
 化合物 **23**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.51 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 6.97 (s, 2H), 4.88 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 5H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H). LCMS; m/z 817.3 (M+H).

【０３９２】

下記の表３に列記する化合物は、実施例８に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。化合物の特徴解析データを下記の表にまとめる。

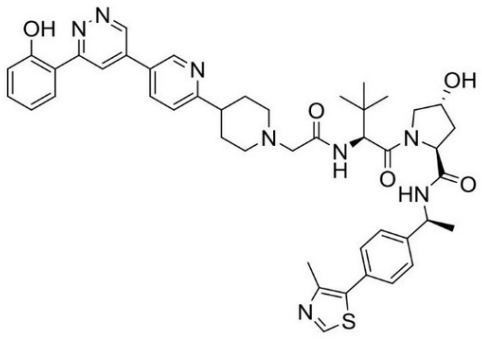
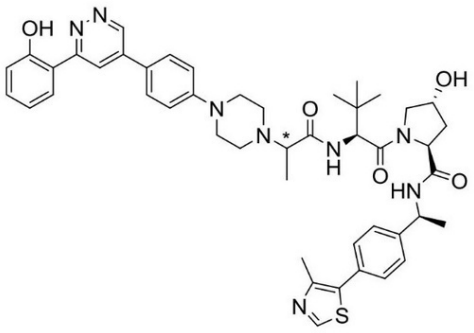
【０３９３】

【表４－１】

構造	特徴解析データ
 化合物 **24**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.45 (s, 1H), 9.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 5H), 7.04-6.99 (m, 4H), 5.14 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 4H), 4.27 (s, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.89 (bs, 2H), 2.67-2.51 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H). LCMS: m/z 843.8 (M+H).
 化合物 **25**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.13(bs, 1H), 9.58(bs, 1H), 8.96(bs, 1H), 8.67(s, 1H), 8.45(bs, 1H), 8.18-8.22(m, 2H), 7.98-8.03(m, 2H), 7.34-7.55(m, 7H), 7.02(d, J = 8 Hz, 2H), 5.13(bs, 1H), 8.89(bs, 1H), 4.45-4.53(m, 2H), 4.28(bs, 1H), 3.59(bs, 2H), 3.12-3.24(m, 2H), 3.00(bs, 1H), 2.91(bs, 1H), 2.38-2.43(m, 4H), 1.97-2.03(m, 1H), 1.85-1.96(m, 2H), 1.75-1.77(m, 2H), 1.46-1.49(m, 2H), 1.32-1.40(m, 2H), 1.22-1.25(m, 4H), 0.99(bs, 9H). LCMS: m/z 843.3 (M+H).
 化合物 **26**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.32 (bs, 1H), 9.63 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.06-3.18 (m, 2H), 2.69 (m,

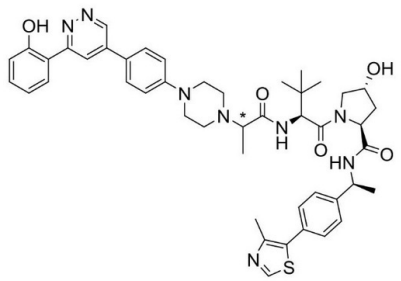
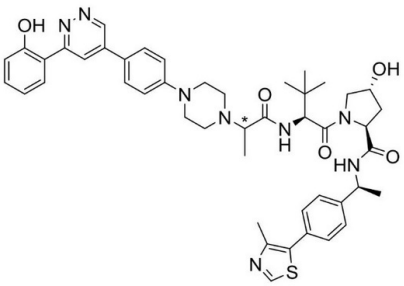
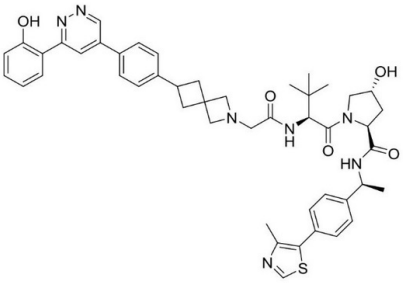
【０３９４】

【表４－２】

	4H), 2.45 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H). LCMS; m/z 835.4 (M+H).
 化合物 27	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.07 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.47-8.41 (m, 2H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.36 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.90 (s, 4H), 1.57 (s, 2H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H). LCMS: m/z 818.3 (M+H).
 化合物 28、ラセミ体	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.51 (s, 1H), 9.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49-8.38 (m, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92-7.72 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.98-4.80 (m, 1H), 4.48-4.32 (m, 2H), 4.30-4.09 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.66-2.49 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.80-1.42 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.61-1.12 (m, 3H), 0.93 (s, 9H). LCMS: m/z 831.6 (M+H).

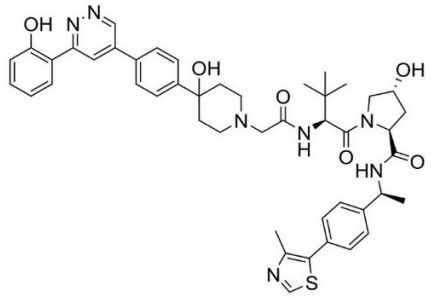
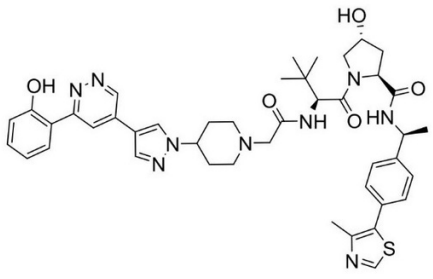
【０３９５】

【表４－３】

 化合物 **29**、異性体-1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.50 (s, 1H), 9.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 5.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.47-4.43 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.34-3.26 (m, 3H), 2.69-2.59 (m, 4H), 2.49-2.31 (m, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H). LCMS: m/z 831.6 (M+H).
 化合物 **30**、異性体-2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.50 (s, 1H), 9.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.67-2.62 (m, 4H), 2.48-2.43 (m, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H). LCMS: m/z 831.6 (M+H).
 化合物 **31**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.18 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46-7.50 (m, 4H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4,58-4.55 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H),

【０３９６】

【表４－４】

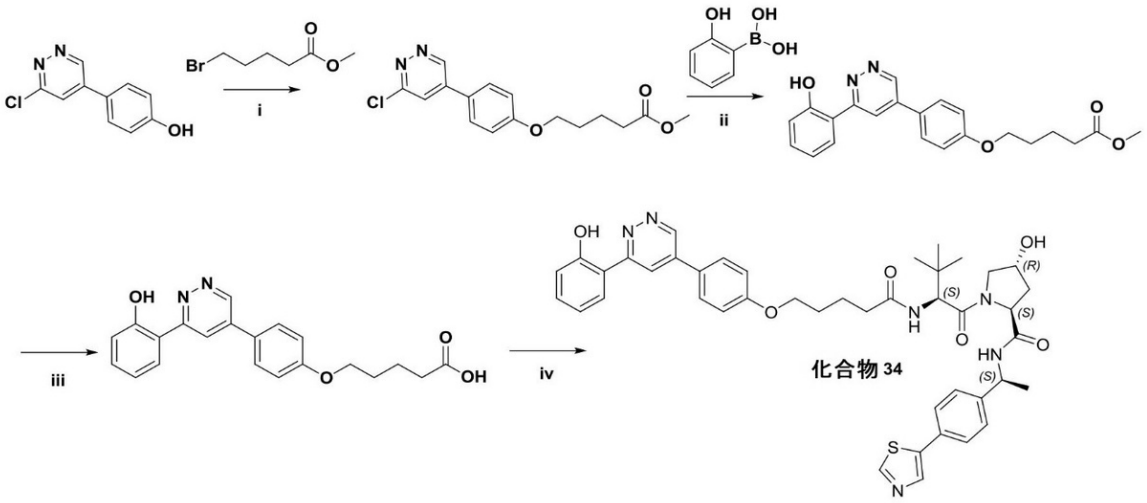
	3.68-3.60 (m, 2H), 3.58-3.45 (m, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H). LCMS m/z 828.6 (M+H).
 化合物 32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.16 (s, 1H), 9.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.32 (bs, 1H), 3.63 (bs, 2H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.73-2.71 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.41 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H). LCMS 832.6 (M+H).
 化合物 33	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 9.36 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 5H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.61-4.56 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.54 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (s, 4H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H).

【０３９７】

実施例１０：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（５－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェノキシ）ペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物３４）

【０３９８】

【化５３】



【０３９９】

工程ｉ：メチル５－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェノキシ）ペンタノエートの合成

化合物４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェノール（０．５ｇ，２．４２ｍｍｏｌ）のアセトン（１０ｍＬ）撹拌溶液にメチル５－ブロモペンタノエート（０．５２ｍＬ、３．６４ｍｍｏｌ）、Ｋ２ＣＯ３（１ｇ、７．２８ｍｍｏｌ）、およびヨウ化ナトリウム（０．０５ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を密封管の中、９０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を濃縮し、次いでＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、残渣を分取ＨＰＬＣにより精製することで、表題化合物を淡黄色固形物（０．５ｇ、６４％）として得た。

【０４００】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．６５（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６６－１．７７（ｍ，４Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３２０．９（Ｍ＋Ｈ）。

【０４０１】

工程ｉｉ：メチル５－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェノキシ）ペンタノエートの合成

メチル５－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェノキシ）ペンタノエート（０．５ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）と（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．４３ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）および水（３ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（０．５０ｇ、４．６８ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．１３ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１３０℃で６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中５０～６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．１９ｇ、３２％）として得た。

【０４０２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１３．１８（ｂｓ，１Ｈ），９．２９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ

＝８，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８５－１．８８（ｍ，４Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３７９．０５（Ｍ＋Ｈ）。

【０４０３】

工程ｉｉｉ：５－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェノキシ）ペンタン酸の合成

化合物メチル５－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェノキシ）ペンタノエート（０．１９ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）をメタノール：ＴＨＦ：H_2O（３ｍＬ：４ｍＬ：３ｍＬ）混合物に溶解した撹拌溶液にＬｉＯＨ．H_2O（０．０３ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）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減圧下で蒸発させ、得られた残渣をメタノールで希釈し、Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ（登録商標）ＩＴ１２０を用いて酸性化してｐＨ６とし、濾過し、濾液を真空下で濃縮することで、表題化合物を粘着性固形物（０．１７ｇ、９２．８％）として得た。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３６５．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０４０４】

工程ｉｖ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（５－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェノキシ）ペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドの合成

５－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェノキシ）ペンタン酸（０．１７ｇ、０．４６７ｍｍｏｌ）と（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（０．２７ｇ、０．５６ｅｑ．）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．２７ｇ，０．７０ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．２５ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温で３時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、粗製生成物を得て、溶出剤としてＤＣＭ中８～１０％メタノールを用いて粗製生成物をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を淡黄色固形物（０．０９ｇ、２４％）として得た。

【０４０５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．３３（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．４４（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｂｓ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｂｓ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．８３（ｍ，５Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７９１．３５（Ｍ＋Ｈ）。

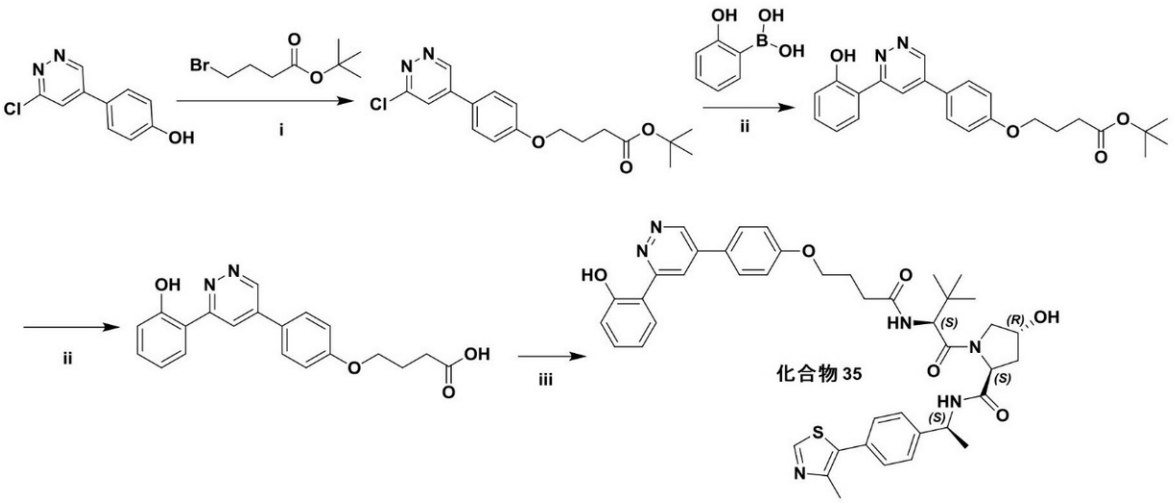
【０４０６】

実施例１１：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェノキシ）ブタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イ

ル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物３５）

【０４０７】

【化５４】



【０４０８】

化合物３５は、実施例１０に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。

【０４０９】

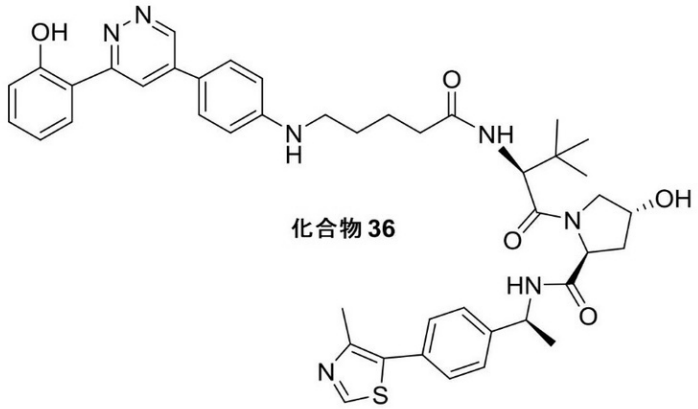
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．３５（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．４４（ｍ，５Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ），４．８９－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｂｓ，１Ｈ），４．０８（ｂｓ，２Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７７６．８（Ｍ＋Ｈ）。

【０４１０】

実施例１２：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（５－（（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）アミノ）ペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物３６）

【０４１１】

【化５５】



化合物36

【０４１２】

化合物３６は、実施例１０に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。

【０４１３】

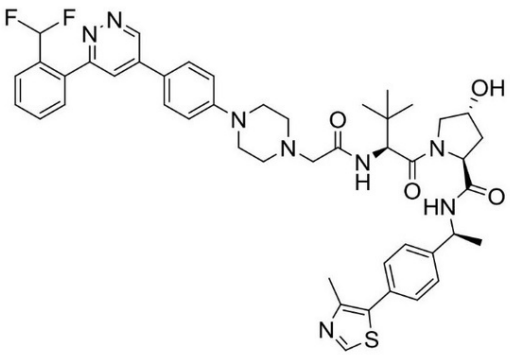
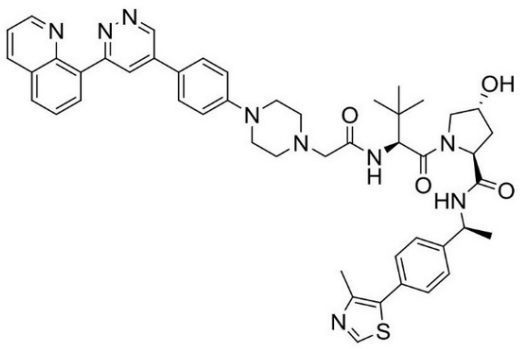
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．７２（ｂｓ，１Ｈ），９．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．４４（ｍ，５Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．３８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｂｓ，１Ｈ），３．６０（ｂｓ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｍ，１Ｈ），２．００（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ　７９０．６（Ｍ＋Ｈ）。

【０４１４】

下記の表４に列記する化合物は、実施例７に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。化合物の特徴解析データを下記の表にまとめる。

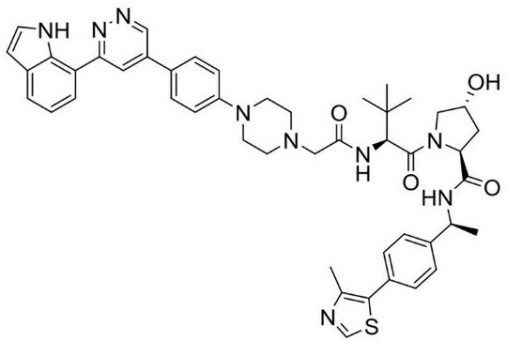
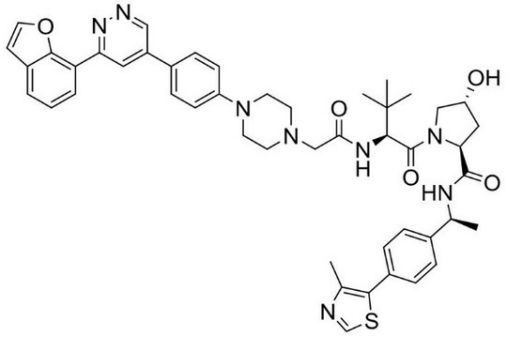
【０４１５】

【表５－１】

構造	特徴解析データ
 化合物 **37**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.65 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.84-7.72 (m, 5H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.88 (q, J = 12 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.29 (bs, 1H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.15 (d, J = 16hz, 1H), 3.03 (d, J = 16hz, 1H), 2.68-2.65 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.36 (d, J =7.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H) ; LC-MS: m/z 851.35 (M+H).
 化合物 **38**	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.95 (m, 1H), 8.53 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.21-8.18 (m, 2H), 7.89-7.77 (m, 4H), 7.64 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.28 (bs, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.14 (d, J = 16hz, 1H), 3.04 (d, J = 16hz, 1H), 2.65-2.67 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.01-2.1 (m, 1H), 1.76-1.77 (m, 1H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H) ; LC-MS: m/z 852.3 (M+H)

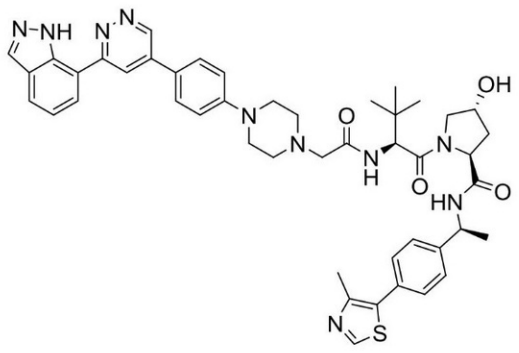
【０４１６】

【表５－２】

 化合物 39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.56 (s, 1H), 9.59 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 3H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.57-6.58 (m, 1H), 5.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.87-4.90 (m, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 4.52-4.54 (m, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.36-3.37 (m, 4H), 3.14-3.18 (m, 1H), 3.01-3.05 (m, 1H), 2.65-2.67 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.01-2.18 (m, 1H), 1.76-1.77 (m, 1H), 1.35-1.37 (m, 3H), 0.96 (s, 9H) ; LC-MS: m/z 840.4 (M+H)
 化合物 40	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13-8.17 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.35-7.49 (m, 5H), 7.12- 7.17 (m, 3H), 5.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.59 (bs, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.16 (d, J = 16hz, 1H), 3.03 (d, J = 16hz, 1H), 2.66 (m, 4H) 2.45(s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H) ; LC-MS: m/z 840.7 (M+H).

【０４１７】

【表５－３】

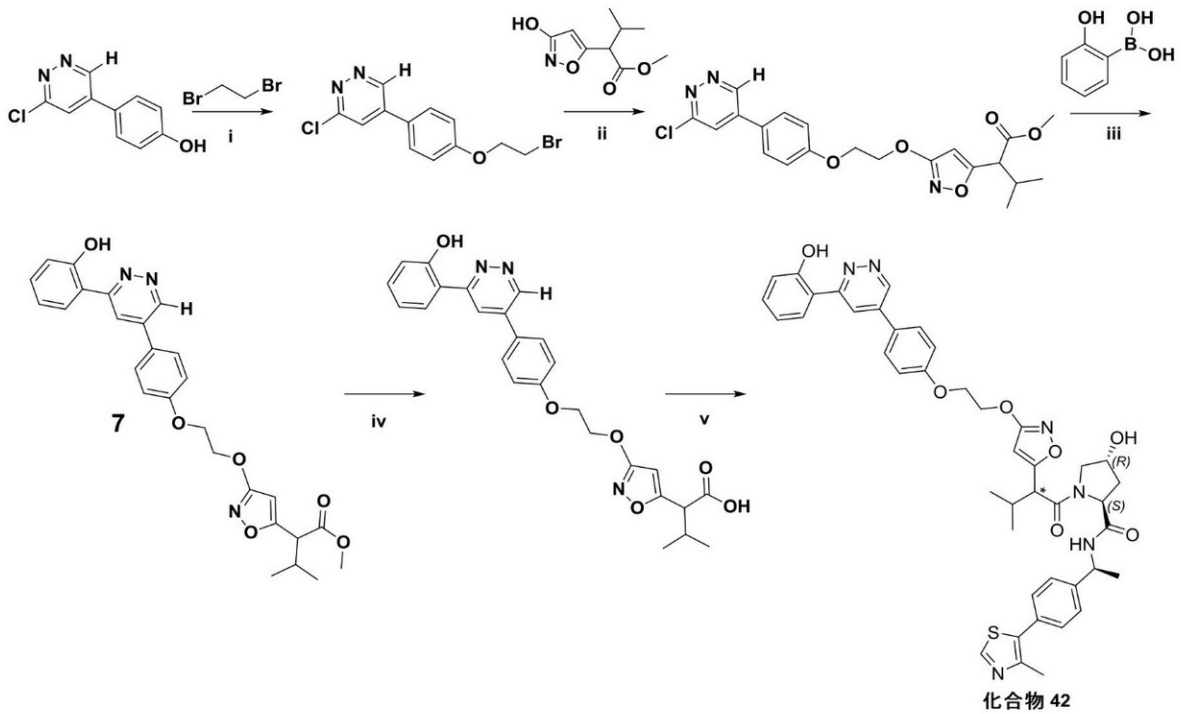
 化合物 41	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 9.47 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 7H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 4H), 3.15-3.14 (m, 2H), 2.76-2.74 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.49 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H) ; LC-MS: m/z 840.7 (M+H).

【０４１８】

実施例１３：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（２－（３－（２－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）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）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物４２、ラセミ体）

【０４１９】

【化５６】



【０４２０】

工程ｉ：５－（４－（２－ブロモエトキシ）フェニル）－３－クロロピラジンの合成

化合物４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェノール（０．５ｇ，２．４２ｍｍ

ｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）撹拌溶液に１，２－ジブロモエタン（０．８２ｇｍＬ、９．７ｍｍｏｌ）とK_2CO_3（１．４ｇ、９．７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を密封管の中、１００℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中４０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を茶褐色固形物（０．４ｇ、５２．４％）として得た。

【０４２１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．３４（ｂｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３７（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３１４．８（Ｍ＋Ｈ）。

【０４２２】

工程ｉｉ：メチル２－（３－（２－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェノキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエートの合成

化合物メチル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（０．２ｇ、１ｍｍｏｌ）と５－（４－（２－ブロモエトキシ）フェニル）－３－クロロピラジン（０．３８ｇ、１．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌溶液に、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（０．２ｇ、１ｍｍｏｌ）、Ｋ２ＣＯ３（０．３０ｇ、２．２ｍｍｏｌ）（０．２ｇ、ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を密封管の中、７０℃で１２時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中６０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を茶褐色固形物（０．１６ｇ、３７％）として得た。

【０４２３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．３４（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｍ，３Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．９５（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３９（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３５（ｍ，１Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，３Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４３２．０５（Ｍ＋Ｈ）。

【０４２４】

工程ｉｉｉ：メチル２－（３－（２－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェノキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエートの合成

メチル２－（３－（２－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェノキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエート（０．１６ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）と（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．１ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、K_2CO_3（０．１５ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．０３ｇ，０．０３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をマイクロウェーブ下、１３０℃で１時間マイクロウェーブを照射した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中５０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．０８ｇ、４３．９％）として得た。

【０４２５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．３２（ｂｓ，１Ｈ），９．６１（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），４．５３（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｍ，１Ｈ），０．９２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）：ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４９０．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０４２６】

工程ｉｖ：２－（３－（２－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェノキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチル酪酸の合成

メチル２－（３－（２－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェノキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノエート（０．０８ｇ，０．１６ｍｍｏｌ）をメタノール：ＴＨＦ：H_2O（１ｍＬ：１ｍＬ：１ｍＬ）混合物に溶解した撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（０．０２２ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）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減圧下で蒸発させ、得られた残渣をメタノールで希釈し、Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ（登録商標）ＩＴ１２０を用いて酸性化してｐＨ６とし、濾過し、濾液を真空下で濃縮することで、表題化合物を粘着性固形物（０．０６ｇ、７７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．１９（ｂｓ，１Ｈ），１２．９５（ｂｓ，１Ｈ），９．６１（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．２４（ｓ，１Ｈ），４．５３（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｍ，１Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４７６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０４２７】

工程ｖ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（２－（３－（２－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）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）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドの合成

２－（３－（２－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェノキシ）エトキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチル酪酸（０．０１５ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）と（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－カルボキサミドヒドロクロリド（０．０１４ｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．０１８ｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を添加し、続いて　ＤＩＰＥＡ（０．０１７ｍＬ、０．０９４ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温で３時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、粗製生成物を得て、溶出剤としてＤＣＭ中８～１０％メタノールを用いて粗製生成物をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を淡黄色固形物（０．００５ｇ、２０％）として得た。

【０４２８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．３３（ｓ，１Ｈ），９．６１（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｂｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．４４（ｍ，６Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝７．

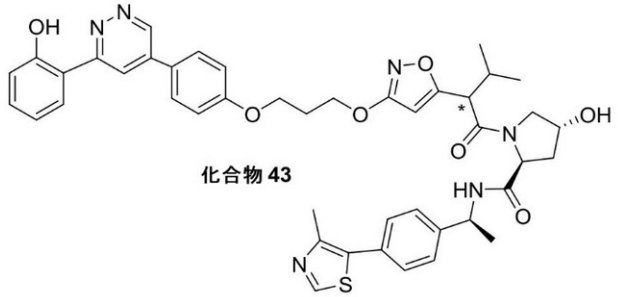
６Ｈｚ，２Ｈ），６．１６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｂｓ，１Ｈ），４．９１（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．５８（ｍ，５Ｈ），４．２７（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．４０（ｍ，３Ｈ），０．９７（ｍ，３Ｈ），０．８３（ｍ，３Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：７８９．３。

【０４２９】

実施例１４：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（２－（３－（３－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェノキシ）プロポキシ）イソキサゾール－５－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物４３、ラセミ体）

【０４３０】

【化５７】



化合物43

【０４３１】

化合物４３は、実施例１３に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。

【０４３２】

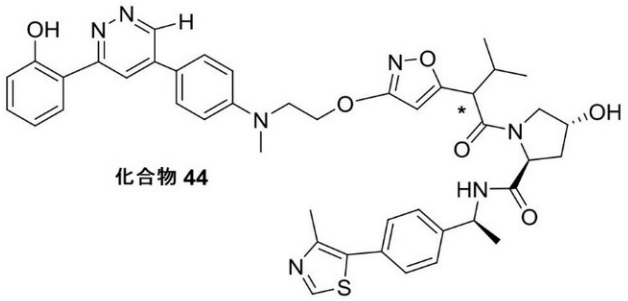
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．３３（ｓ，１Ｈ），９．５９（ｍ，１Ｈ），８．９７（ｍ，１Ｈ），８．６７（ｂｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），８．０６－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．４４（ｍ，６Ｈ），７．１５－７．１９（ｍ，２Ｈ），６．９９－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．１０（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｂｓ，１Ｈ），４．９０（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．３６（ｍ，３Ｈ），４．２０－４．２４（ｍ，３Ｈ），３．６４（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｍ，３Ｈ），２．２２（ｍ，３Ｈ），２．０１（ｍ，１Ｈ），１．７５（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３８（ｍ，３Ｈ），０．９５－０９６（ｍ，３Ｈ），０．７８－０．８４（ｍ，３Ｈ）：ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８０３．７（Ｍ＋Ｈ）。

【０４３３】

実施例１５：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（２－（３－（２－（（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）（メチル）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）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物４４、ラセミ体）

【０４３４】

【化５８】



化合物 44

【０４３５】

化合物４４は、実施例１３に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。

【０４３６】

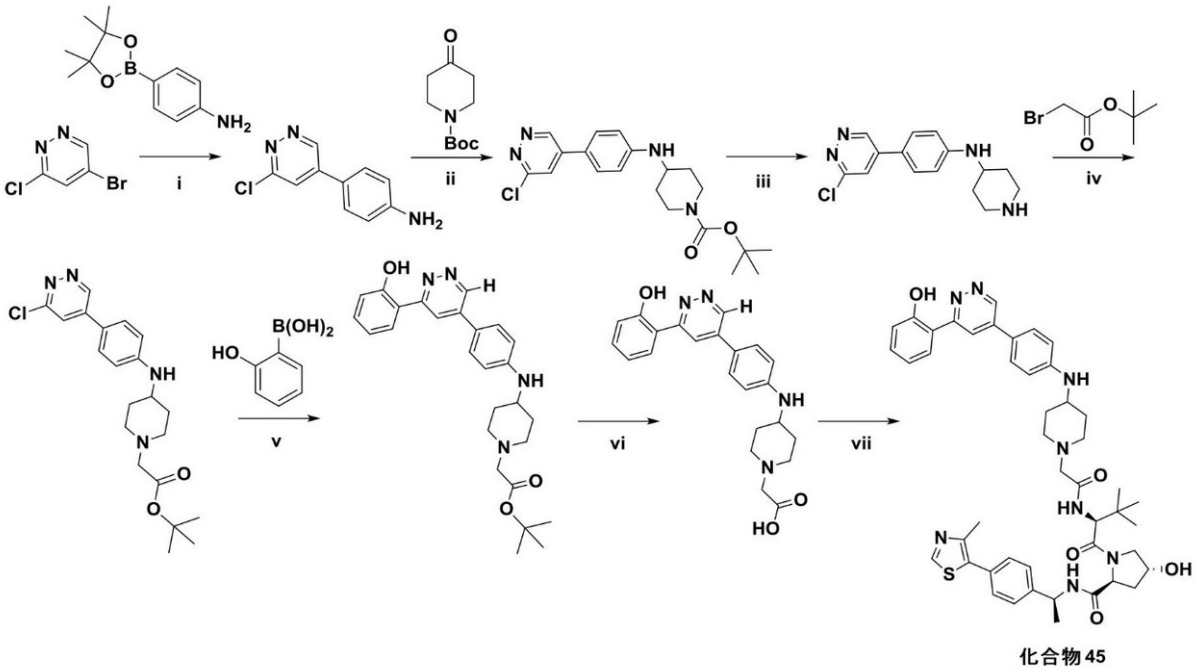
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．６６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），９．５６（ｄｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．９８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２６－８．１７（ｍ，３Ｈ），８．０１－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．０２－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．０７（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１０－５．０８（ｍ，１Ｈ），５．８０－５．７４（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５９（ｍ，３Ｈ），３．３２－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．００（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３１（ｍ，４Ｈ），０．９５－０．９３（ｍ，２Ｈ），０．８１－０．７７（ｍ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８０２．４（Ｍ＋Ｈ）。

【０４３７】

実施例１６：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）アミノ）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）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物４５）

【０４３８】

【化５９】



化合物45

【０４３９】

工程ｉ：４－（６－クロロピリダジン－４－イル）アニリンの合成

５－ブロモ－３－クロロピラジン（２ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）と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）アニリン（２．４９ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）および水（４ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、K_2CO_3（４．２８ｇ、３１．０２ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で１５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．８４ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１００℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中４０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を薄茶色固形物（０．７ｇ，３３％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．５７（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．９２（ｂｓ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ ２０６．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０４４０】

工程ｉｉ：Ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

４－（６－クロロピリダジン－４－イル）アニリン（０．５ｇ、２．４３ｍｍｏｌ）とＴｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（０．９６ｇ、４．８６ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）撹拌溶液に、酢酸（０．０５ｍＬ）を添加し、室温で２時間撹拌した。次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．９６ｇ、４．８６ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、室温で１２時間撹拌した。ＴＬＣ上に新たなスポットを形成した（Ｎｅｗ ｓｐｏｔ ｆｏｒｍｅｄ ｏｎ ＴＬＣ）。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中４０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を黄色固形物（０．２ｇ，２１％）として得た。

【０４４１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．５９（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｂｓ，２Ｈ），１．９４（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．３０（ｍ，２Ｈ），；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　３８９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【０４４２】

工程ｉｉｉ：Ｎ－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－アミンヒドロクロリドの合成

Ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）撹拌溶液に、ジオキサンＨＣｌ（１ｍＬ）を０℃で添加し、次いで徐々に室温にし、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥することで、表題化合物を赤褐色固形物（０．０８ｇ、９５％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．６１（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．８４（ｂｓ，１Ｈ），８．７６（ｂｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｍ，１Ｈ），３．３２（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｍ，２Ｈ），２．０９（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　２８９．１（Ｍ＋Ｈ）。

【０４４３】

工程ｉｖ：Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）アセテートの合成

Ｎ－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－アミンヒドロクロリド（０．０８ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）撹拌溶液にＤＩＰＥＡ（０．１６ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１５分間撹拌後、ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（０．０６ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、１時間撹拌し、これにより生じた固形物を濾過し、真空下で乾燥することで、表題化合物を茶色固形物（０．０８ｇ、８０％）として得た。

【０４４４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．５８（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．３６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｍ，１Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｍ，２Ｈ），１．９３（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４０３．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０４４５】

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

Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）アセテート（０．０８ｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）と２－ヒドロキシフェニルボロン酸（０．０４ｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、K_2CO_3（０．０８ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で１０分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．０１６ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密封管の中、１１０℃で１６時間加温した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、溶出剤としてヘキサン中４０％酢酸エチルを用いて残渣をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を淡黄色固形物（０．０４ｇ、４３％）として得た。

【０４４６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．７３（ｓ，１Ｈ），９．５４（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３（ｍ，１Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），２．８６（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４６１．３（Ｍ＋Ｈ）。
【０４４７】
工程ｖｉ：２－（４－（（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）酢酸ヒドロクロリドの合成
　Ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）アセテート（０．０４ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）撹拌溶液に４Ｎジオキサンヒドロクロリド（０．４ｍＬ）を０℃で添加し、次いで徐々に室温にし、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥することで、表題化合物を橙色固形物（０．０４ｇ、粗製）として得た。
【０４４８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．２８（ｓ，１Ｈ），９．６８（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．１５（ｍ，２Ｈ），６．９１（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｂｓ，２Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），３．２５（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　４０５．２（Ｍ＋Ｈ）。
【０４４９】
工程ｖｉｉ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）アミノ）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）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドの合成
　２－（４－（（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）酢酸ヒドロクロリド（０．０３ｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）と（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドヒドロクロリド（０．０４ｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．０４ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．０５ｍＬ、０．３７ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温で３時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、粗製生成物を得て、溶出剤としてＤＣＭ中８～１０％メタノールを用いて粗製生成物をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を淡黄色固形物（０．０１８ｇ，２９％）として得た。
【０４５０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）：δ１３．７２（ｓ，１Ｈ），９．５５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３９（ｍ，５Ｈ），７．０５－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．７０（ｍ，１Ｈ），４，５９－４．４３（ｍ，１

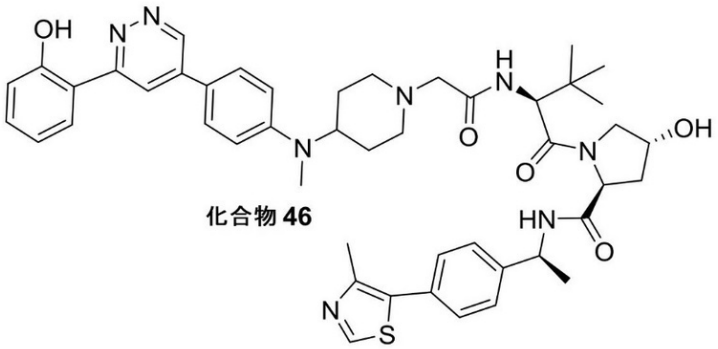
Ｈ），４．３２－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｓ，１Ｈ），３．２６－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．１９－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．８５－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９９（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８３１．５（Ｍ＋Ｈ）。

【０４５１】

実施例１７：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）（メチル）アミノ）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）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物４６）

【０４５２】

【化６０】



化合物46

【０４５３】

化合物４６は、実施例１６に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。

【０４５４】

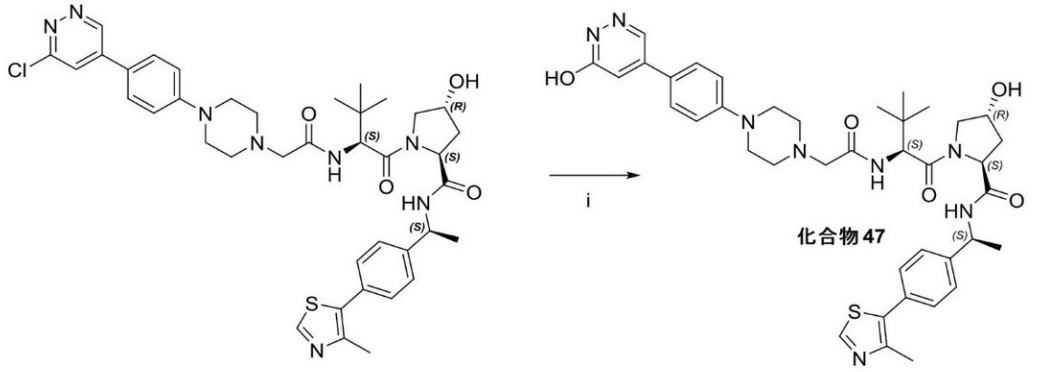
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．６９（ｓ，１Ｈ），９．５６－９．５４（ｍ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．５７－８．４９（ｍ，１Ｈ），８．５０－８．４１（ｍ，１Ｈ），８．３９－８２７（ｍ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．８０－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．０２－６．９５（ｍ，４Ｈ），５．１３－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．９１－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｓ，１Ｈ），４．４９－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｓ，２Ｈ），３．０９（ｓ，１Ｈ），２．９９（ｓ，２Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．４９（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，２Ｈ），２．１１－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８４５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０４５５】

実施例１８：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（４－（６－ヒドロキシピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物４７）

【０４５６】

【化６１】



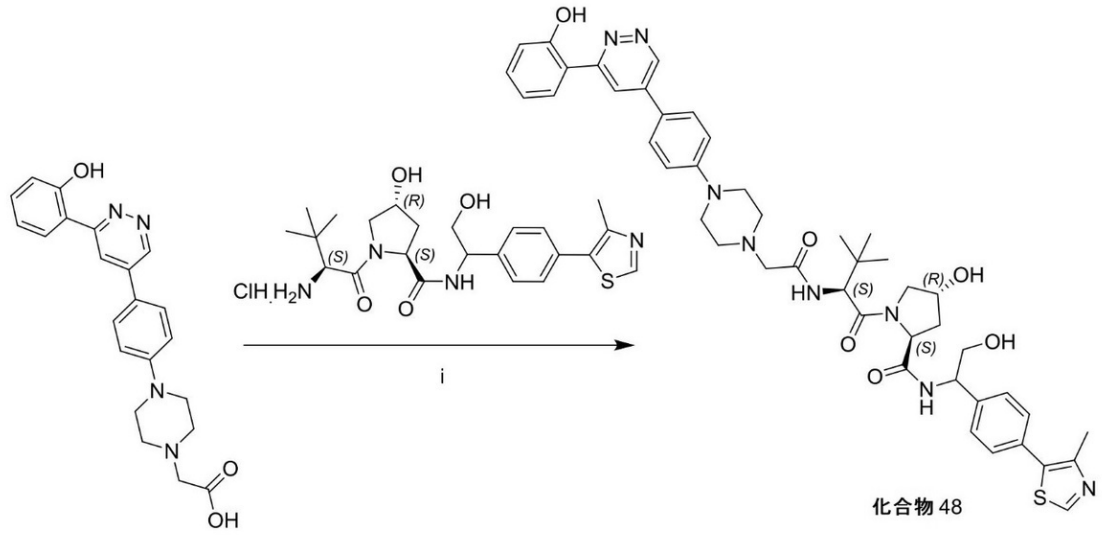
【０４５７】
工程ｉ：（２Ｓ，４Ｒ）－４－Ｈヒドロキシ－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（４－（６－ヒドロキシピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドの合成
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（４－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（０．２ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（４ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）に溶解した撹拌溶液に、K_2CO_3（０．０７ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を添加し、窒素で５分間脱気した。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２．ＤＣＭ（０．０２ｇ、０．０２ｄｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をマイクロウェーブ下、１２０℃で１時間マイクロウェーブを照射した。反応が完了すると（ＴＬＣによりモニタリング）、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで残渣を得て、残渣を分取ＨＰＬＣにより精製することで、表題化合物を淡黄色固形物（１０ｍｇ、５％）として得た。

【０４５８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．９（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．４５（ｍ，４Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｂｓ，１Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｔ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｂｓ，１Ｈ），３．５９（ｂｓ，２Ｈ），３．３５（ｍ，４Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝１６ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝１６ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　７４１．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０４５９】
実施例１９：（２Ｓ，４Ｒ）－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）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）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）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物４８）

【０４６０】

【化６２】



【０４６１】

工程ｉ：（２Ｓ，４Ｒ）－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）－１－（（Ｓ）－２－（２－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）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）ピロリジン－２－カルボキサミドの合成

２－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）ピペラジン－１－イル）酢酸（０．１３ｇ、０．４１１ｍｍｏｌ）と（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（２－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－カルボキサミドヒドロクロリド（０．１７ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、０℃でＨＡＴＵ（０．１９ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．２ｍＬ、１．０２ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。次いで反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮することで、粗製生成物を得て、溶出剤としてＤＣＭ中５％メタノールを用いて粗製生成物をｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーにより精製することで、表題化合物を黄色固形物（１０ｍｇ、３．５％）として得た。

【０４６２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．５４（ｂｓ，１Ｈ），９．５９（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３６－７．４４（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，２Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．８６（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．５４（ｍ，２Ｈ），４．２９（ｂｓ，１Ｈ），３．５２－３．６５（ｍ，４Ｈ），３．４０（ｍ，４Ｈ），３．１６（ｄ，Ｊ＝１６ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝１６ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｍ，４Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｍ，１Ｈ），１．７９（ｍ，１Ｈ），０．９６（ｓ，９Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ　８３３．４

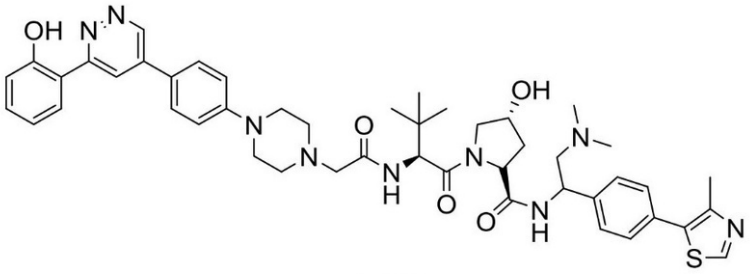
【０４６３】

実施例２０：（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（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－１－（（Ｓ）－２－（２

－（４－（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）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）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物４９）

【０４６４】

【化６３】



化合物 49

【０４６５】

化合物４９は、実施例１５に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。

【０４６６】

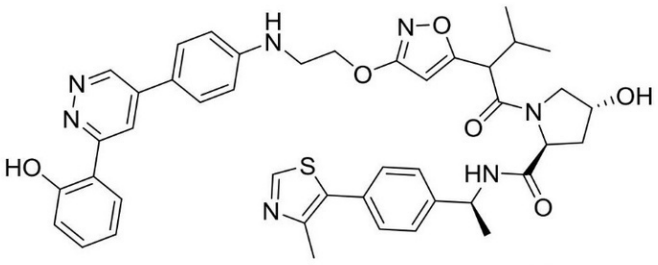
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．５３（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．９８－８．９６（ｍ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７８－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１３－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．３９（ｍ，３Ｈ），３．１４－３．００（ｍ，３Ｈ），２．６７－２．６４（ｍ，６Ｈ），２．４６（ｓ，５Ｈ），２．１６－２．１０（ｍ，８Ｈ），１．８０（ｓ，１Ｈ），１．７５－１．７１（ｍ，１Ｈ），０．９５（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ：８６０．７（Ｍ＋Ｈ）。

【０４６７】

実施例２１：（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（２－（３－（２－（（４－（６－（２－ヒドロキシフェニル）ピリダジン－４－イル）フェニル）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）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（化合物５０、ラセミ体）

【０４６８】

【化６４】



化合物 50

【０４６９】

化合物５０は、実施例１３に記載の手順と同様の手順により、反応物、試薬の分量、保護と脱保護、溶媒、および反応条件を適宜変更して調製した。

【０４７０】

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１３．６８（ｂｒ，１Ｈ），９．５２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．９６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４２－８．３５（ｍ，１Ｈ），８．２６－８．２４（ｍ，１Ｈ），７．９５－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５５－６．５２（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｍ，１Ｈ），６．１１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９２－４．８７（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．２６（ｍ，４Ｈ），３．７７－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｂｒ，２Ｈ），３．４７－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．２８－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．３２（ｍ，３Ｈ），０．９７－０．９４（ｍ，３Ｈ），０．８３－０．７９（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ：７８６．２（Ｍ－１）。

【０４７１】

実施例Ｐ１：Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（登録商標）（ｐｒｏｍｅｇａ）アッセイによる、細胞株Ａ５４９に対する化合物の抗増殖活性の判定

完全Ｆ－１２Ｋ培地を用いて９６ウェルプレートで底が黒色透明の平板プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ，カタログ番号３９０４）にＡ５４９（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－１８５）細胞を蒔いた。翌日、本発明の化合物を、ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａカタログ番号Ｄ２６５０）で作製した１０ｍＭストックの細胞に添加した。化合物の濃度をそれぞれ３通りに試験し、ＤＭＳＯ濃度の最終割合は細胞中で０．３を超えなかった。化合物のインキュベーション（Ａ５４９で８日間）後、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（登録商標）試薬５０μｌ（Ｐｒｏｍｅｇａ，カタログ番号Ｇ７５７２）を用いてアッセイを終了した。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）発光試薬により、細胞数と代謝活性の指標であるＡＴＰ存在量の定量化から生存細胞数を求めた。発光をＶｉｃｔｏｒ－３機器で読み取った。阻害％＝１００－（被験物の発光値／ＤＭＳＯ対照の発光値）＊１００の式を用いて、増殖阻害率を算出した。ＤＭＳＯ対照（０％）＝ＤＭＳＯを含む完全培地中の細胞、ブランク＝ＤＭＳＯしか含有しない培地。ｇｒａｐｈ　ｐａｄ　ｐｒｉｓｍソフトウェアを用いてIC_{50}を算出した。

【０４７２】

実施例Ｐ１に記載の実験から、選択された本発明の化合物のIC_{50}値は１μＭ未満であると分かった。

【０４７３】

実施例Ｐ２：ウェスタンブロットによる、ＶＣａＰ細胞でのＳＭＡＲＣＡ２およびＳＭＡＲＣＡ４の分解の判定

完全ダルベッコ改変イーグル培地を用いてＶＣａＰ（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－２８７６）を６ウェルプレートに播種した。３日目、本開示の化合物を、ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａカタログ番号Ｄ２６５０）で作製した１０ｍＭストックの細胞に添加した。化合物の濃度をそれぞれ試験し、ＤＭＳＯの最終割合は細胞中で０．３を超えなかった。細胞を化合物で１６時間インキュベートし、続いて、プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｓｉｇｍａカタログ番号＃Ｐ－８３４０）を含有する１Ｘ　ＲＩＰＡ溶解緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｃｈｅｒ，カタログ番号＃８９９００）で採取した。当量のタンパク質をＳＤＳ　ＰＡＧＥゲルに載せ、電気泳動を行った。ウェスタンブロットを行いＳＭＡＲＣＡ２抗体（Ｃｅｌｌ　ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，カタログ番号＃１１９６６）またはＳＭＡＲＣＡ４抗体（Ｃｅｌｌ　ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，カタログ番号＃５２２５１）のいずれかを検出した。β－チューブリン抗体（Ｃｅｌｌ　ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，カタログ番号＃８６２９８）をローディングコントロールとして用いた。ＳＭＡＲＣＡ２またはＳＭＡＲＣＡ４の分解率を、分解％＝１００－（処置済み試料の正規化帯強度（ｎｏｒｍａｌｉｚｅｄ　ｂａｎｄ　ｉｎｔｅｎｓｉｔｙ）／ＤＭＳＯ対照の正規化帯強度）＊１００の式を用いて算出した。

【０４７４】

【表６】

化合物	分解の割合 (100 nM での)	
	SMARCA2	SMARCA4
1	0	30
2	94	0
3	20	47
4	81	0
5	94	0
6	97	40
8	84	20
9	0	14
10	83	0
11	91	0
12	75	0
13	17	0
15	60	0
16	76	0
18	95	0
19	88	0
20	41	0
21	21	4
23	15	0
24	96	15

化合物	分解の割合 (100 nM での)	
	SMARCA2	SMARCA4
25	75	0
26	89	0
28	38	0
29	40	0
30	79	0
31	89	0
32	57	0
33	69	0
34	81	58
36	90	19
37	45	26
39	46	17
40	6	3
41	12	22
42	57	0
43	36	14
44	22	6
45	94	57
48	90	21
49	93	48

【０４７５】

実施例Ｐ３：Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（登録商標）（ｐｒｏｍｅｇａ）アッセイによる、化合物の抗増殖活性の判定

細胞を９６ウェルプレートに蒔き、プレートをインキュベータ中、３７℃で一晩インキュベートした。翌日、化合物を３倍希釈し、ＤＭＳＯ中で９点の濃度範囲をカバーした。中間プレート希釈液を培地中で調製した後、細胞に化合物での処置を行った。４日目に細胞を化合物希釈液で再び処置し、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏを用いてＳＫ－ＭＥＬ－５細胞に対しアッセイを終了し、プレートをオービタルシェーカ上、２０分間室温に保った。６日目に化合物での処置を行わなかったＲＥＲＦ－ＬＣ－Ａ１に対しアッセイを終了した。発光シグナルはＶＩＣＴＯＲ^{3}機器に記録した。各濃度での増殖阻害率を算出し、化合物濃度に対してプロットした。ＧｒａｐｈＰａｄソフトウェアを用いてＩＣ$_{50}$を算出した。

【０４７６】

選択された本発明の化合物を上述のアッセイ手順においてスクリーニングしてＥＣ$_{50}$（ＳＫ－ＭＥＬ－５）値を判定し、下記の表の群Ａ、Ｂ、Ｃへとまとめた。ここで群「Ａ」は２５０ｎＭ未満のＥＣ$_{50}$値、「Ｂ」は２５０．０１ｎＭ～５００ｎＭ（ともに包含される）の間のＥＣ$_{50}$値、「Ｃ」は５００ｎＭ超のＥＣ$_{50}$値を表す。

【０４７７】

【表７】

群	化合物
A	2、5、6、11、16、18、24、30、36、および45。
B	10、20、25、28、および31。
C	12、13、14、15、17、21、22、23、27、29、および32。

【０４７８】

さらに、選択された本発明の化合物に対するＲＥＲＦ－ＬＣ－Ａ１細胞株のデータを下記の表にまとめる。ここで群「＋＋」は１００ｎＭ未満のＥＣ$_{50}$（ＲＥＲＦ－ＬＣ－Ａ１）値、「＋」は１００ｎＭ超のＥＣ$_{50}$（ＲＥＲＦ－ＬＣ－Ａ１）値を表す。

【０４７９】

【表８】

群	化合物
++	2、6、10、11、12、14,、および24
+	5および42

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2021/057089

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D487/04 Version=2021.01

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatSeer, IPO Internal Database

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019207538 A1, (AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED), 31 October 2019 (31/10/2019) abstract, claim 1	1-49, 57-61
A	WO2016138114A1, (GENENTECH, INC, CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC.), 1 September 2016 (01.09.2016) abstract, claims 1, 23 and 24	1-49, 57-61
A	WO2017030814A1 (ARVINAS, INC., YALE UNIVERSITY), 23 February 2017 (23.02.2017) abstract, intermediate 2	1-49, 57-61

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07-12-2021	07-12-2021
Name and mailing address of the ISA/ Indian Patent Office Plot No.32, Sector 14,Dwarka,New Delhi-110075 Facsimile No.	Authorized officer Killari Appalanaid Telephone No. +91-1125300200

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2021/057089

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 50-56
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 50-56 relates to a method for treatment of the human or animal body, which does not require an international search by the International Searching Authority in accordance with PCT Article 17(2)(a)(i) and [Rule 39.1(iv)].

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2021/057089

Citation	Pub.Date	Family	Pub.Date
WO 2019207538 A1	31-10-2019	EP 3784665 A1	03-03-2021
		US 20210253564 A1	19-08-2021
		CN 112771038 A	07-05-2021
		JP 2021520372 A	19-08-2021
WO 2016138114 A1	01-09-2016	US 10308614 B2	04-06-2019
		EP 3262036 A1	03-01-2018
		JP 6847844 B2	24-03-2021
		CN 107531668 B	29-10-2021
WO 2017030814 A1	23-02-2017	US 10772962 B2	15-09-2020
		EP 3337476 A1	27-06-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/06	
Ａ６１Ｋ	*38/05*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/05	
Ｃ０７Ｋ	*5/02*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	5/02	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．ＬＡＢＲＡＳＯＬ

(72)発明者　サマジダル，スサンタ
インド共和国　５６０　０７８　バンガロール　ジェー．ピー．ナガー　６番　フェーズ　ジャラガナハリ　エイチ．エム　タンボーリーン　フラット　ナンバー　アール８０１

(72)発明者　クイラ，ビラッシュ
インド共和国　７１１３１４　ウェストベンガル州　ハウラー　ディストリクト　ハウラー　ヴィルプラスピーオープラスピーエス－シヤンプア

(72)発明者　ムカルジー，サブヘンドュ
インド共和国　７１２２０１　フーグリー　ピー．オー．セランポール　タクルバーリ・ストリート（コキル・バガン）　１３２／エー／３

(72)発明者　タチャサヘブ　ゴア，スーラジ
インド共和国　４１３７２０　マハーラシュトラ　ディストリクト　アフマドナガル　タルカ　ラハタ　ナンドール・ビーケー

Ｆターム（参考）　4C063　AA05 BB09 CC62 DD03 EE01
4C084　AA02 AA07 BA01 BA08 BA10 BA14 BA15 BA23 BA32 CA59 DA27 NA14 ZB261 ZB271 ZC201
4C086　AA01 AA02 AA03 BC82 GA07 GA09 GA10 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC20
4H045　AA10 AA20 AA30 BA12 EA28 FA10 HA02